

UNIVERSIDAD DE BARCELONA  
FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA

ESTUDIO GALENICO  
COMPARATIVO  
DE COMPRIMIDOS  
DE  
IBUPROFENO

MEMORIA PARA OPTAR AL  
GRADO DE LICENCIADO  
PRESENTADA POR:

ENCARNA GARCIA MONTOYA

BARCELONA, SEPTIEMBRE DE 1991

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701298475

Trabajo realizado en la  
SubUnidad de Tecnología  
Farmacéutica Industrial, bajo  
la dirección del profesor Dr.  
J. Ma Suñé Negre que autoriza  
su presentación.



A handwritten signature in black ink, appearing to read "J. Ma Suñé Negre". The signature is written over a set of diagonal lines that form a stylized background.



Prof. Dr. J. Ma Suñé Negre

A David,  
a mis padres y hermanos,  
gracias por vuestro apoyo  
constante en todas y cada una  
de las etapas de mi vida.

Mi más sincero agradecimiento  
al Grupo ROUSSEL-UCLAF (España)  
por el apoyo técnico prestado a  
este trabajo.

## INDICE

OBJETO.....	1
1.- PARTE BIBLIOGRAFICA .....	4
1.1 LA INFLAMACION .....	5
1.1.1 FASES DE LA INFLAMACION AGUDA .....	6
1.1.2 MEDIADORES CELULARES DE LA INFLAMACION .....	8
1.1.3 MEDIADORES QUIMICOS DE LA INFLAMACION .....	10
1.1.3.1 HISTAMINA .....	10
1.1.3.2 SEROTONINA.....	10
1.1.3.3 QUININA .....	10
1.1.3.4 PROSTAGLANDINAS .....	11
1.1.3.5 LEUCOTRIENOS .....	13
1.1.3.6 FUNCION DE PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENOS EN LA INFLAMACION .....	13
1.2 EL REUMATISMO .....	15
1.2.1 FARMACOS ANTIREUMATICOS .....	18
1.2.1.1 NATURALEZA CORTICOIDE .....	19
1.2.1.2 NATURALEZA NO CORTICOIDE .....	20
1.3 IBUPROFENO .....	23
1.3.1 CARACTERISTICAS DEL IBUPROFENO.....	26
1.3.2 SINTESIS .....	28



2.- PARTE EXPERIMENTAL .....	78
2.1 INTRODUCCION. BREVE REVISION A LAS CUESTIONES PREVIAS: MATERIAL DE ENSAYO .....	79
2.2 CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS .....	82
2.2.1 METODO .....	84
2.2.2 RESULTADOS .....	86
2.2.3 EVALUACION .....	91
2.3 CARACTERISTICAS GEOMETRICAS .....	93
2.3.1 PROCEDIMIENTO FORMA.....	95
2.3.1.1 RESULTADOS OBTENIDOS .....	96
2.3.2 PROCEDIMIENTO DIMENSIONES .....	97
2.3.2.1 RESULTADOS OBTENIDOS .....	98
2.3.3 EVALUACION .....	104
2.4 CARACTERISTICAS DE RESISTENCIA MECANICA .....	106
2.4.1 DUREZA.....	107
2.4.1.1 PROCEDIMIENTO.....	109
2.4.1.2 RESULTADOS .....	110
2.4.1.3 EVALUACION .....	115
2.4.2 FRIABILIDAD .....	117
2.4.2.1 PROCEDIMIENTO .....	118
2.4.2.2 RESULTADOS .....	119
2.4.2.3 EVALUACION .....	120
2.5 CARACTERISTICAS POSOLOGICAS .....	121
2.5.1 UNIFORMIDAD DE PESO .....	121
2.5.1.1 PROCEDIMIENTO .....	123
2.5.1.2 RESULTADOS .....	124
2.5.1.3 EVALUACION .....	125
2.5.2 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO .....	127
2.5.2.1 PROCEDIMIENTO .....	128
2.5.2.2 RESULTADOS .....	143
2.5.2.3 EVALUACION .....	147

2.6 CARACTERISTICAS DE DISPONIBILIDAD .....	149
2.6.1 ENSAYO DE DISGREGACION .....	149
2.6.1.1 PROCEDIMIENTO .....	150
2.6.1.2 RESULTADOS .....	154
2.6.1.3 EVALUACION .....	156
2.6.2 ENSAYO DE DISOLUCION .....	158
2.6.2.2 ALGIASDIN .....	167
2.6.2.2.1 RESULTADOS EXPERIMENTALES ...	168
2.6.2.2.2 DISCUSION RESULTADOS .....	199
2.6.2.3 NEOBRUFEN .....	206
2.6.2.3.1 RESULTADOS EXPERIMENTALES ...	207
2.6.2.3.2 DISCUSION RESULTADOS .....	238
2.6.2.4 RESULTADOS GLOBALES : ALGIASDIN/ NEOBRUFEN .....	245
2.6.2.4.1 EVALUACION .....	252
 3. CONCLUSIONES .....	 258
 BIBLIOGRAFIA .....	 264

**OBJETO**

## OBJETO

En estos momentos, términos como **Garantía de Calidad** y **Normas de Buena Manufactura** están siendo aplicados ampliamente en la fabricación de medicamentos. Con la entrada del Estado Español en la C.E.E. y con la libre circulación de productos y normas, estos términos dejarán de ser novedosos y serán un requisito de calidad más a cumplir por los productos y por los laboratorios fabricantes, siendo evaluados tanto o más que los parámetros habituales, hoy, de calidad.

La calidad como parámetro de evaluación, se ha destacado definitivamente en la industria farmacéutica sobre otros parámetros más desfasados, que si bien aportaban ventajas a corto plazo, más tarde provocaban graves problemas.

En el Estado Español a pesar del auge sufrido por el ibuprofeno en estos dos últimos años, no ha sido publicado ningún estudio acerca de su disolución u otros parámetros de calidad. Si se compara la variación de oferta sufrida entre 1990 y 1991 (Catálogos de Especialidades Farmacéuticas) se puede observar más taxativamente que se ha doblado el número

de especialidades de ibuprofeno disponibles en el mercado. Si se evalúa este aumento de ofertas podemos deducir consecuentemente que ha debido haber un aumento de demanda. Pero ¿es realmente conocedora esta nueva demanda del medicamento que consume?. Entran aquí las figuras sanitarias del farmacéutico de oficina de farmacia (para las especialidades OTC) y el farmacéutico de hospital (en las dosis mayores), que bajo su influencia pueden desnivelar la demanda hacia una u otra marca comercial.

Este trabajo tiene por objeto acercar a estos profesionales la realidad acerca de las dos especialidades de máxima dosis de ibuprofeno disponibles en el Estado Español. Para evaluar la calidad de las mismas y su posible equivalencia, se han aplicado los ensayos galénicos de disolución, disgregación, uniformidad de contenido, uniformidad de peso, dureza, friabilidad, dimensiones y características organolépticas. Sólo en caso de que estos comprimidos satisfagan estos ensayos (y a falta de medios para evaluar directamente la aplicación de las normas GMP en su fabricaciones respectivas), se podrá extrapolar y decir que la calidad ha sido fabricada junto con estas especialidades.

1. PARTE BIBLIOGRAFICA

## 1.1 LA INFLAMACION

Aunque los signos clínicos de la inflamación fueron ya descritos por los antiguos médicos griegos, el concepto de que la inflamación es un mecanismo de defensa del organismo frente a agresiones de cualquier tipo, se debe a Virchow, Conheim, Metchnikoff y otros que postularon esta teoría a finales del siglo XIX. Estos autores fueron los primeros en describir las alteraciones que se producen en el proceso inflamatorio (1).

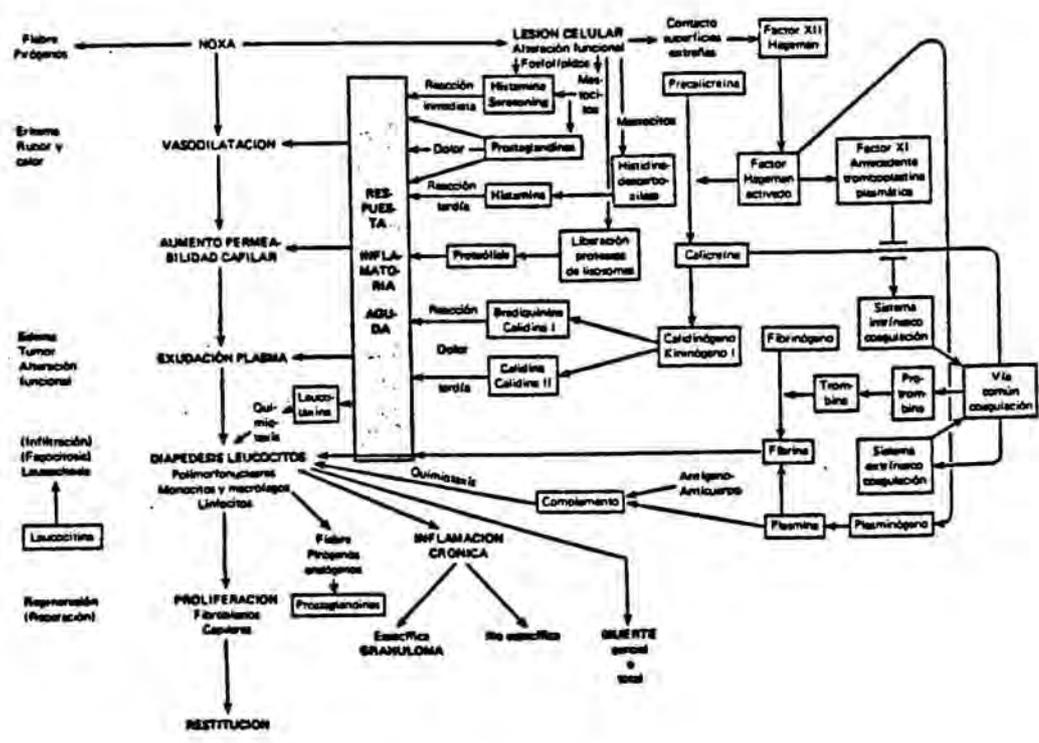
Las células, que componen los tejidos vivos, reaccionan de manera específica cuando sufren influencias nocivas creadas por el medio ambiente. A medida que se asciende en la escala filogenética se va observando que esta reacción se va haciendo más compleja y que se han desarrollado mecanismos a fin de combatir las agresiones.

Esta reacción a la agresión, se llama **INFLAMACION** y es una parte integrante de la mayoría de las enfermedades. Es una reacción protectora, localizada, desencadenada por traumatismo o destrucción de los tejidos, que sirve para destruir, diluir o tabicar (secuestrar) tanto el agente dañino como el tejido lesionado. Se caracteriza en la forma aguda, por los signos clásicos del dolor, calor, rubor, tumor y pérdida de la función temporal. Histológicamente abarca una serie compleja de acontecimientos que consisten en dilatación de arteriolas, capilares y vénulas, con aumento de permeabilidad y flujo sanguíneo, exudación de líquidos e incluso proteínas plasmáticas; por último migración de leucocitos hacia el foco inflamatorio (2).

### 1.1.1 FASES DE LA INFLAMACION AGUDA

Al interaccionar el agente nocinógeno con los tejidos provoca como reacción inmediata liberación de aminas [histamina (por los mastocitos) y de serotonina], también se produce síntesis y liberación de otros mediadores (caso de los eicosanoides [PG, PC, Tx, LT], PAF y radicales libres de oxígeno), lo cual lleva a una vasodilatación inicial (1, 3, 4).

El primer fenómeno aparente de la inflamación es esta vasodilatación (ERITEMA) de la zona afectada, con el subsiguiente aumento de la circulación seguido de enlentecimiento y éstasis de la sangre, seguida de un aumento de la permeabilidad capilar que conduce a exudación (EDEMA) del líquido vascular. El líquido exudado contiene gran cantidad de mediadores de la inflamación que actúan sobre las células vecinas y sobre los vasos mismos. Se inician tres cascadas de reacción (cuadro 1): sistema del complemento, sistema de las kininas y sistema de coagulación. Con esto se produce liberación de proteasas de lisosomas que acumularán productos en el exudado. Interviene, a su vez, el factor XII de coagulación o factor de Hageman que se ha activado y que dará como resultado de su actuación las quininas con potente acción vasodilatadora y acrecentadora de la permeabilidad capilar.



CUADRO 1

Ahora, con la alteración funcional producida, y como consecuencia de la misma, la sangre capilar se concentra, los leucocitos se disponen sobre las paredes (marginación) y luego las atraviesan (diapédesis), para llegar al foco inflamatorio y ejercer su función fagocitaria. En el foco inflamatorio se formará un polipéptido, la leucotaxina, que atrae los leucocitos, lo que también es ejercido por el complemento del suero sanguíneo. Por su parte, el factor XII también provoca el paso de fibrinógeno a fibrina, provocando éstasis e impidiendo la reabsorción del edema. Este edema será la causa del tumor inflamatorio, el cual también habrá retenido agua (1, 3, 4).

El dolor inflamatorio se debe especialmente a la estimulación de las terminaciones nerviosas por las sustancias liberadas o mediadores, como la histamina, serotonina, bradiquinina, prostaglandinas, como también al edema con compresión tisular.

Si las causas de la inflamación no son eliminadas o controladas, el proceso inflamatorio se prolongará y se hará crónico (caso de la tuberculosis o sífilis). No obstante el organismo tiende a la curación o restitución, cuando desaparece la causa (destrucción de los microorganismos, y de los procesos de inmunidad, salida al exterior o reabsorción).

### 1.1.2 MEDIADORES CELULARES DE LA INFLAMACION

Las células implicadas en la inflamación son (1):

- a) células de los tejidos. Mastocitos, Fagocitos mononucleares.
- b) células hemáticas: Polimorfonucleares (Neutrófilos, Eosinófilos, Basófilos, Leucocitos) y Mononucleares (Monocitos, Linfocitos).

Los mastocitos son células con capacidad para segregar o generar mediadores que pueden modificar las reacciones vasculares y celulares así como afectar a algunos de los factores plasmáticos. En las membranas celulares de los mastocitos se encuentran receptores tanto para una clase de anticuerpos (IgE) como para alguno de los componentes de la cadena del complemento (C3a y C5a). Cuando se activan estos receptores se favorece la secreción de mediadores pero también pueden secretarse cuando se lesionan los mastocitos. Las sustancias liberadas por los mastocitos son la histamina y la heparina.

Los leucocitos polimorfonucleares son las primeras células hemáticas que llegan a las zonas de inflamación. Emigran activamente a través de la pared de los vasos hacia el lugar de la inflamación atraídos por las sustancias químicas liberadas por los microorganismos (por ejemplo el tripéptido formil-metil-leu-fen) o producidas localmente (por ejemplo el C5a9 o por el leucotrieno B4).

Todas estas sustancias denominadas también quimiotaxinas estimulan a los polimorfonucleares e inducen la formación de su propio leucotrieno B4, lo que consolida el círculo al aumentar más la quimiotaxis.

Los neutrófilos son los PMN que tienen más capacidad para englobar, matar y digerir los microorganismos; tienen enzimas digestivos que pueden digerir prácticamente todos los componentes de la mayor parte de los microorganismos y que en determinadas circunstancias pasan al exterior celular, rompen los componentes del complemento, e inician la cascada de la quinina.

Los eosinófilos tienen importantes mecanismos de defensa frente a determinados parásitos en especial los helmintos; los basófilos son en muchos aspectos similares a los mastocitos.

Los monocitos entran en la zona inflamatoria ya en el último estadio, varias horas después de los polimorfonucleares. En los tejidos se comportan como macrófagos, es decir, tienen capacidad para englobar y destruir partículas de un tamaño mayor de las fagocitadas por los polimorfonucleares. Pueden segregar no sólo enzimas lisosómicos, sino también componentes del complemento, eicosanoides, etc. Cuando los monocitos son estimulados por los corticoides segregan un polipéptido macrocortina que inhibe la respuesta inflamatoria.

Aunque las plaquetas influyen principalmente en la coagulación también intervienen en los procesos inflamatorios. Después de la lesión endotelial liberan factores que aumentan la permeabilidad y facilitan el paso de los granulocitos fagocitarios desde la circulación a los tejidos. Otro de los factores liberados por las plaquetas activa los componentes del complemento, que son quimiotactinas leucocíticas.

### 1.1.3 MEDIADORES QUIMICOS DE LA INFLAMACION

Tal y como se citó anteriormente y se reseña el cuadro I existen mediadores químicos que forman parte muy activa de la inflamación.

#### 1.1.3.1 Histamina

Autacoide, muy importante, obtenido por descarboxilación del aminoácido histidina. Se acumula en los mastocitos tisulares y en los basófilos sanguíneos, en sus granulaciones, y se libera en los estados inflamatorios por degranulación de dichas células. Es liberada en fase precoz y tardía de la inflamación y es responsable de la vasodilatación y aumento de permeabilidad capilar.

Los factores del sistema del complemento (C3a y C5a) pueden influir sobre los mastocitos para liberación de histamina junto con heparina, lo que comporta que se mantenga la respuesta inflamatoria (1).

#### 1.1.3.2 Serotonina o 5-hidroxi-triptamina

Autacoide formado en el organismo a partir del aminoácido triptófano. Se deposita en las plaquetas de donde es liberado durante el proceso inflamatorio.

Contribuye al aumento de permeabilidad capilar a la vasodilatación y provoca dolor inflamatorio (distinto de la histamina).

#### 1.1.3.3 Quininas

Las dos quininas principales son polipéptidos que actúan en la inflamación: la bradiquinina o calidina I (nonapéptido) y la calidina, calidina II o lisilbradiquinina (decapéptido). Son activadas por el factor XII o de Hageman que pasa la precalicreína a calicreína y ésta activa el paso de calidinógeno kininógeno I ( $\alpha$ -proteína) a las dos anteriormente citadas (ver cuadro 1).

Su función es igual a la de la histamina y serotonina, contribuir a la vasodilatación, aumentar la permeabilidad vascular (tanto arterial como venosa) y son causantes muy potentes del dolor. Se podrían distinguir dos tipos:

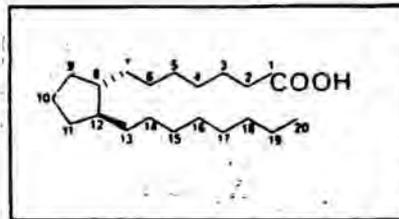
- \_calicreínas tisulares
- \_calicreínas plasmáticas

Dichas quininas se han aislado en exudados inflamatorios y en el líquido sinovial en caso de artritis.

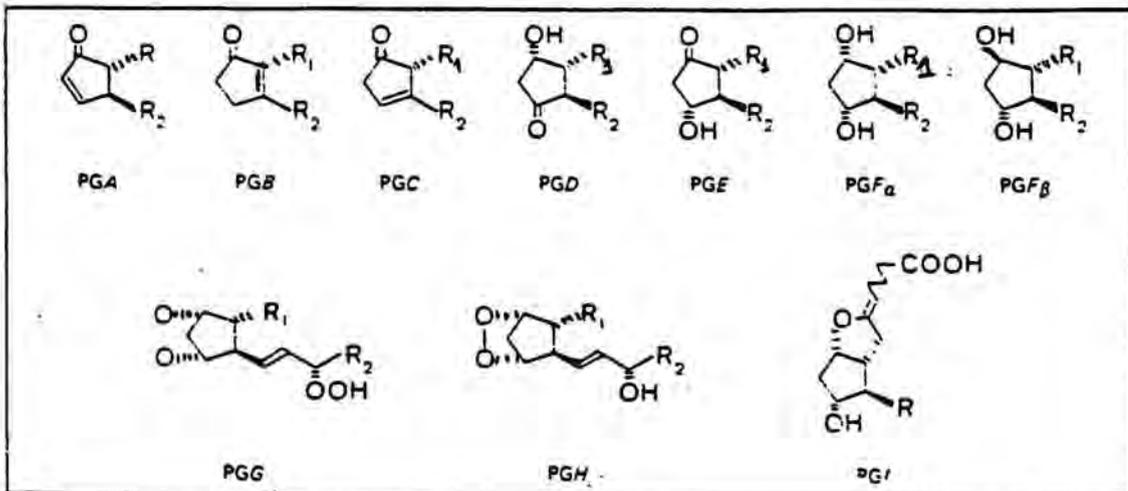
### 1.1.3.4 Prostaglandinas

Es aceptado que desempeñan un papel esencial en la inflamación. Las prostaglandinas son ácidos grasos no saturados. Tienen una estructura general, de ácido pr,ostanoico (PM= 300-400) con 20 átomos de C y un pentaciclo interno (cuadro 2). Todas ellas poseen un OH en la posición C-15.

CUADRO 2: ACIDO PROSTANOICO

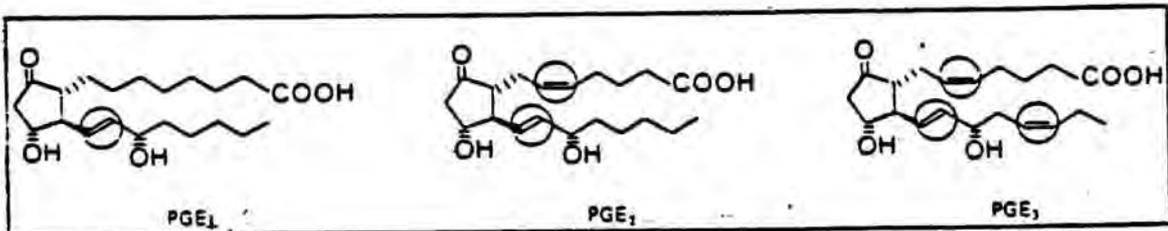


CUADRO 3: GRUPOS DE PG



Se diferencian por los sustituyentes del ciclopentano en posición 9 y 11. Existen dos series principales de prostaglandinas (E y F) con un grupo cetónico y un hidroxilo en C-9, respectivamente en el grupo pentagonal, existiendo también prostaglandinas A, B, C y D (cuadro 3).

El subíndice 1,2,3 indica el nº de dobles enlaces en el anillo pentagonal y refleja el ácido graso precursor de la molécula, mientras que  $\alpha$  indica que a nivel del carbono nueve el radical está en trans (cuadro 4).



CUADRO 4

Las prostaglandinas más importantes en la inflamación derivan del ácido araquidónico, formado a través de los fosfolípidos de membrana por acción de la fosfolipasa A2, que se encuentra en todos los tejidos. El esquema de síntesis se indica en el cuadro 5, según la vía de la ciclooxigenasa. La misma síntesis lleva a otros compuestos afines: prostaciclina, tromboxanos Tx (Ver fig.1). La biosíntesis de otras PG (PG E1, PG F1- $\alpha$ , PG E3 y PG F3  $\alpha$ ) se hace a partir de otros ácidos distintos al araquidónico y en forma similar a la vista.

CUADRO 5



LIBERADO

Hormonas  
Inmunoglobulinas  
Productos microbianos  
Fagocitosis  
Trauma físico  
Trombina

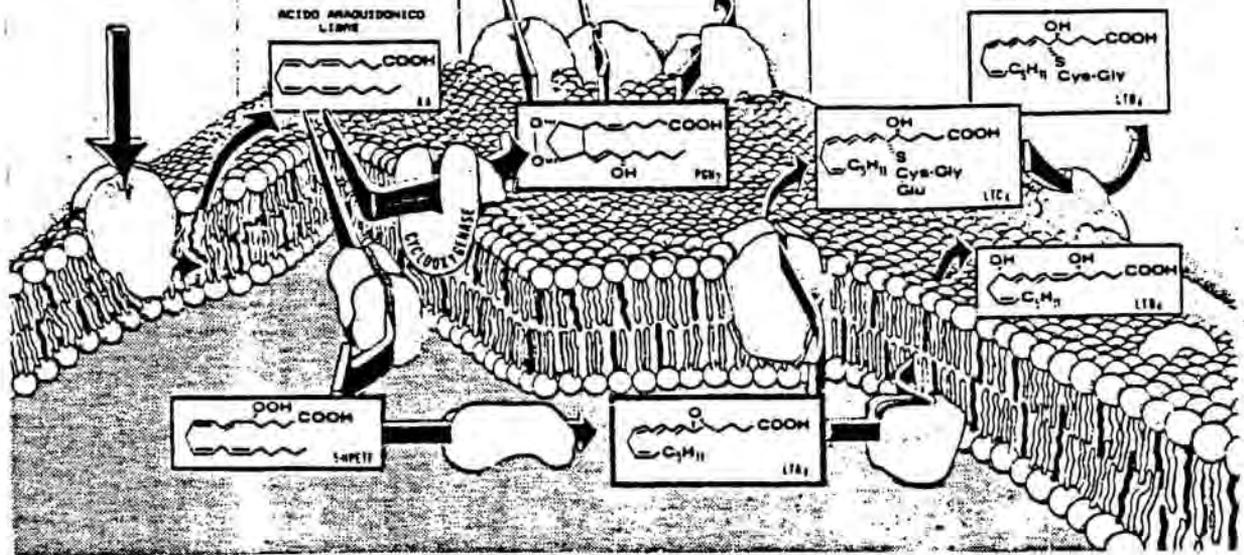


FIGURA 1

### 1.1.3.5 Leucotrienos

A partir de los mismos fosfolípidos de membrana y por acción de la fosfolipasa, se obtiene el ácido araquidónico, que si pasa a la vía de la lipooxigenasa, dará lugar al LT A<sub>4</sub>, LT C<sub>4</sub>, LT D<sub>4</sub> agrupados con el nombre de SRS ("stow reating substance"). Son sustancias de acción muy lenta y prolongada que actúan al cabo de un tiempo de producirse la lesión. También se obtiene LT B<sub>4</sub> que es quimiotáctico (Ver fig.1).

### 1.1.3.6 Función de las prostaglandinas y leucotrienos en la inflamación.

Las prostaglandinas desempeñan un papel especial en la inflamación; las principales son PG E<sub>2</sub> y PG F<sub>2</sub>-α y en menor grado las PG D<sub>2</sub>, PG E<sub>1</sub> y PG I<sub>2</sub> o prostaciclina. Todas ellas son sintetizadas y liberadas en los focos inflamatorios por los tejidos lesionados y los leucocitos.

Sus acciones son las siguientes (cuadro 6):

- 1) Vasodilatación intensa (pequeños vasos).
- 2) Aumento de la permeabilidad vascular y en este sentido actúan sinérgicamente con la histamina y la bradiquinina.
- 3) Sensibilizan, a concentraciones naturales, las terminaciones nerviosas del dolor aumentando en forma considerable el dolor producido por la bradiquinina y la histamina (HIPERALGESIA).

Estas acciones han sido comprobadas mediante experiencias clásicas de laboratorio (extracciones de líquido sinovial en artrosis, inyecciones de PG, etc.)

Los leucotrienos también intervienen en el proceso de la inflamación, aunque con una intensidad menor que las PG.

CUADRO 6

Acciones locales de los eicosanoides en la inflamación (modificado de Flórez y cols., 1987)				
	Permeabilidad microvascular	Tono microvascular	Dolor	Quimiotaxis
Tromboxano A <sub>2</sub>	Acción variable	Aumento	—	—
Prostaciclina	Aumento	Reducción.	Intenso. Corto	Quimiocinesis
PGE <sub>2</sub>	Aumento	Reducción	Duradero. Hiperalgnesia	Quimiocinesis
PGI <sub>2</sub>	Ligera reducción	Aumento	—	—
LTB <sub>4</sub>	Aumento en presencia de neutrófilos	Reducción	Hiperalgnesia en presencia de neutrófilos	Muy intensa

## 1.2 EL REUMATISMO

Las enfermedades reumáticas están entre las enfermedades más comunes que afectan a la raza humana. Se han estudiado no menos de 150 tipos diferentes de artritis, clasificados en reumatismo transitorio, post-traumático, artritis de tejido blando, severo, destructivo, reumatoide, etc. El proceso patológico básico en todas estas condiciones es la inflamación (3, 4).

La respuesta inflamatoria es determinada por una variedad de factores producen respuesta inmunológica y farmacológica. Estas respuestas son transferidas vía fluidos corporales (usualmente la sangre) a las células efectoras (células blancas, plaquetas, etc.). La subsiguiente liberación de un número de moléculas destructivas (metabolitos, ácido araquidónico y radicales oxígeno) provoca la lesión del tejido. Todos los estadios de este proceso son regulados por circuito "feed-back" positivo y negativo.

Se entienden por **enfermedades reumáticas** las que atacan al sistema locomotor produciendo dolor, disfunción y alteraciones anatómicas, que afectan principalmente al tejido conectivo (mesenquemático) y en especial a su elemento colágeno.

Se pueden clasificar, en vista de las distintas etiologías los distintos procesos reumáticos en:

- fiebre reumática
- artritis reumatoidea (incluyendo aquí la espondilitis anquilosante cuando la localización es en la columna vertebral).
- osteoartritis o artrosis (incluyendo aquí espondilitis osteoartrítica o espondilitis con localización vertebral)
- fibrositis (reumatismo no articular)

La primera línea de medicación sería: ácido acetilsalicílico, indometacina, ibuprofeno, fenoprofeno cálcico, naproxeno. Entre los fármacos de segunda línea: penicilamina, auranofin (compuesto del oro). Como última medida quedaría: pequeñas dosis de agentes citotóxicos o agentes inmunodepresores (6).

#### A) FIEBRE REUMÁTICA

Enfermedad infecciosa que afecta a articulaciones (artritis de carácter migratorio), corazón, a veces al sistema nervioso (cores), piel y tejido subcutáneo. A veces afecta al sistema respiratorio y siempre hay fiebre.

La fiebre reumática comienza generalmente en la infancia o adolescencia y tiene frecuentes recidivas. Es afectado el mesénquima y sus lesiones patológicas inflamatorias pueden ser de dos tipos: exudativas o proliferativas.

#### B) ARTRITIS REUMATOIDEA

Reumatismo crónico, poliarticular inflamatorio, simétrico con graves lesiones anatómicas que llevan a deformación y anquilosis.

Afecta especialmente al sexo femenino, en la edad media de la vida y su etiología es desconocida, posiblemente infecciosa en la que los procesos inmunológicos son muy importantes pudiendo aún tratarse de fenómenos de autoinmunidad. Se inicia generalmente en dedos y muñecas y se extiende a todas las articulaciones del cuerpo. Las lesiones afectan a la membrana sinovial y partes blandas articulares, todo lo que origina dolor, tumefacción y limitación de movimientos y luego, por destrucción del cartílago articular, llevan a anquilosis.

Una forma especial de este proceso es la espondilitis reumatoidea o anquilosante, forma vertebral de la enfermedad que lleva a deformación y anquilosis en la columna.

### C) OSTEOARTRITIS O ARTROSIS

Se trata de un proceso degenerativo crónico, de etiología desconocida y evolución lenta, que afecta a una o varias articulaciones, especialmente las que soportan el peso del cuerpo.

Aparece en las personas de edad con lesiones del cartílago articular e hipertrofia ósea consecutiva, que provocan dolor y limitación de los movimientos, principalmente en las rodillas, caderas y a veces en las manos. Existen más de 100 tipos de artritis. Una forma especial es la espondilitis osteoartrítica, hipertrófica o espondilosis, con localización del proceso en la columna vertebral.

### D) FIBROSITIS

Es un proceso reumático no articular inflamatorio, también de etiología desconocida y que afecta al tejido conectivo periarticular (periartritis del hombro), muscular (miositis, por ejemplo el lumbago), las aponeurosis, tendones, bolsas serosas (bursitis). Sus manifestaciones son dolor y rigidez muscular.

### 1.2.1 FARMACOS ANTIREUMATICOS: ANTIINFLAMATORIOS, ANALGESICOS, ANTITERMICOS.

El uso de analgésicos en el tratamiento del dolor es discutido. Los analgésicos pueden ser agrupados en tres categorías mayores (3, 4):

- agentes activos centralmente
- agentes activos periféricamente
- agentes activos central y periféricamente.

Acetaminofeno, ácido acetilsalicílico y AINE tales como diflunisal e ibuprofeno son ejemplos de agentes analgésicos periféricos. Agonistas puros parecidos a la codeína, morfina, clorhidrato de meperidina y agonistas-antagonistas parciales parecidos a la bupremorfina y clorhidrato de pentazocina son ejemplos de analgésicos activos centrales y orales.

Repetidas veces Litter afirma (3) que los principales fármacos antiinflamatorios son además analgésicos y antipiréticos. Los fármacos antiinflamatorios son aquellos capaces de inhibir el proceso inflamatorio, ya que a pesar de que la inflamación es un proceso defensivo, protector y localizador de los factores patógenos, puede transformarse en un proceso perjudicial que es necesario frenar con los fármacos adecuados (antiinflamatorios) como es el caso de la artritis reumatoide.

Litter divide los antiinflamatorios en dos grupos:

-Antiinflamatorios específicos: caso de la colchicina para la artritis o la gota.

-Antiinflamatorios no específicos: son aquellos que inhiben muchos procesos inflamatorios de diversa naturaleza. Estos se pueden clasificar en dos grupos: corticoides y no corticoides.

1.2.1.1. DE NATURALEZA CORTICOIDE: GLUCOCORTICOIDES, CORTICOTROPINA

Poseen una potente acción antiinflamatoria, sea cual fuere el origen de la inflamación. Actúan inhibiendo la síntesis del ácido araquidónico producido por la acción de la fosfolipasa A2 por lo que disminuye tanto la síntesis de PG como de leucotrienos. Estabilizan los lisosomas intracelulares y reducen la liberación de histamina en los basófilos y mastocitos. También actúan reduciendo la migración de los mastocitos al área inflamada. Entre los más representativos están: cortisona, fluorocortisona, triamcinolona y dexametasona.

### 1.2.1.2. DE NATURALEZA NO CORTICOIDE: AINE

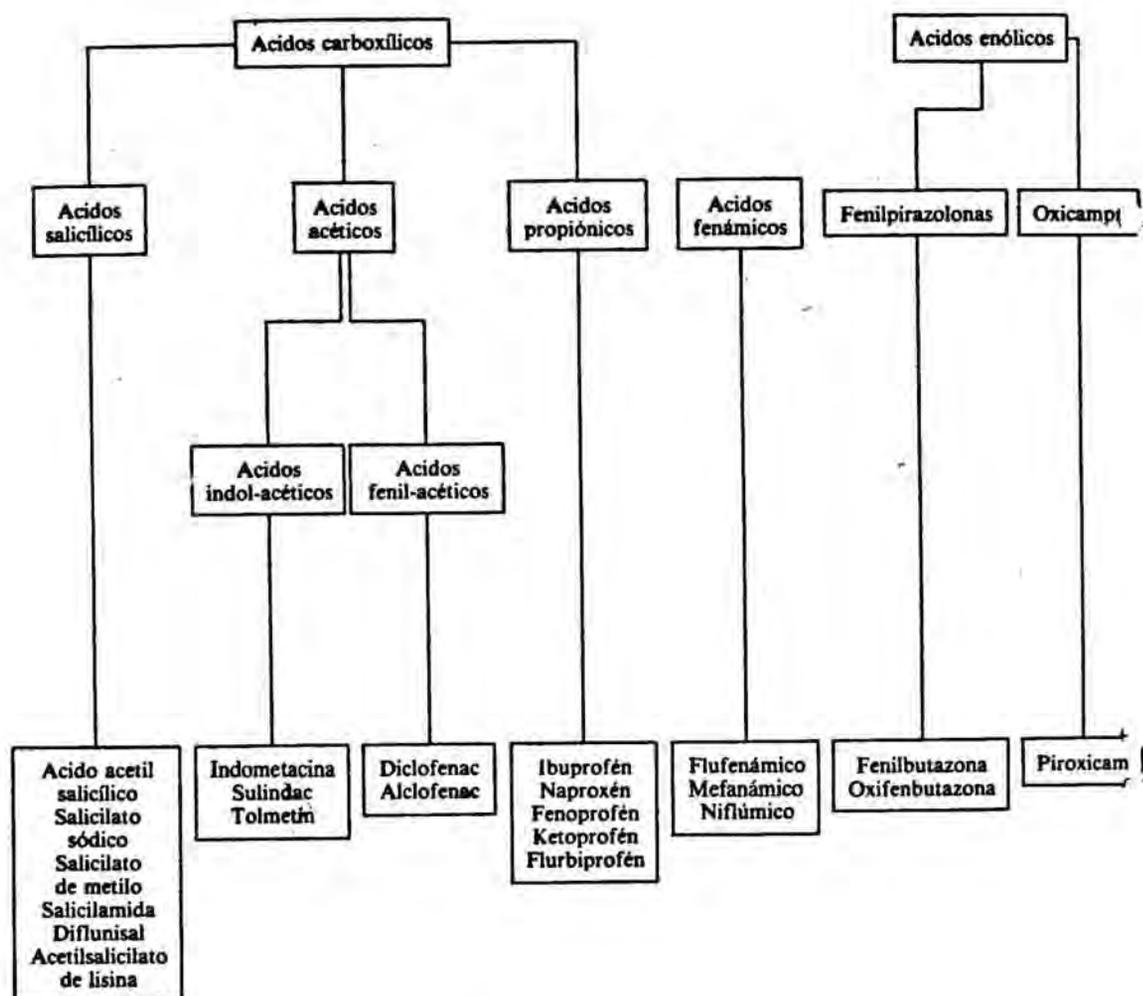
Son un extenso grupo de fármacos que poseen además de la acción antiinflamatoria una acción analgésica y antitérmica. Se les denomina AINE y son un grupo ~~dispar~~ y heterogéneo químicamente, la mayoría de ellos ácidos orgánicos, que se caracterizan por poseer un mecanismo de acción común y, debido a ello, acciones farmacológicas y efectos secundarios similares (7). Su potencia es menor que la de los glucocorticoides por lo que se utilizan para aliviar dolores leves o moderados o para bajar la fiebre, solos o bien asociados a otros fármacos.

Actúan principalmente por inhibición no competitiva de la actividad de la enzima ciclooxigenasa de manera que no forman ni PG ni Tx. Son menos potentes que los glucocorticoides puesto que no inhiben la vía de la lipooxigenasa, por lo que la inflamación sólo se ve bloqueada parcialmente. Pueden funcionar también por otros mecanismos como inhibición de la migración y concentración de leucocitos en el tejido inflamado o la neutralización de los radicales libres que se forman durante el proceso de la inflamación. Tienen una acción antiagregante plaquetaria (inhibición Tx A2), limitando la ocupación y trombosis de vasos por acúmulos plaquetarios o de células tumorales (7).

No todos estos fármacos presentan la misma actividad, distinguiéndose sus eficacias relativas como distintas, pues un fármaco puede mostrar mayor actividad antiinflamatoria y menor analgesia que otro, o viceversa. De aquí que las aplicaciones en una u otra indicación terapéutica dependerán de su grado de eficacia y de toxicidad.

Los AINE pueden clasificarse en 7 grandes grupos (cuadro 7):

1. SALICILATOS : Acido acetilsalicílico (AAS).
2. PIRAZOLONAS : Fenilbutazona, Dipirona.
3. INDOLES, INDAZOLES: Indometacina, Sulindac.
4. ACIDOS ARILALCANOICOS: Naproxeno, Ibuprofeno, Diclofenaco.
5. DERIVADOS P-AMINOFENOL : Paracetamol (acetaminofeno).
6. OXICAMOS : Piroxicam.
7. ANTRANILICOS : Ac. Mefenámico.



CUADRO 7

Los ácidos arilalcanoicos constituyen antiinflamatorios no esteroideos sintéticos modernos y están constituidos por un grupo arílico unido al ácido acético o al ácido propiónico, existiendo en estos últimos un grupo metilo en el carbono  $\alpha$  del ácido acético. Así se obtienen los ácidos arilacéticos y arilpropiónicos con importantes propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Entre los ácidos ARILACETICOS destacan el alclofenac, fenclofenac, diclofenac (también sódico), zomepiraco sódico, fentiazaco sódico e indometacina. Entre los ácidos ARILPROPIONICOS destacan el IBUPROFENO cuyo grupo arílico es el isobutilfenilo, con el agregado de ácido propiónico, o, ácido alfa-metilacético), fenoprofeno, ketoprofeno, indoprofeno, naproxeno y fenbufen.

Uno de los AINE más importantes tanto por sus propiedades farmacológicas (cuadro 8) como por su utilización terapéutica es el IBUPROFENO.

<b>DERIVADOS AC. FENIL PROPIONICO. ACCIONES FARMACOLOGICAS. NAPROXEN. IBUPROFEN</b>
---

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética</li> <li>- Acción antiplaquetaria</li> <li>- Prolongación tiempo sangría</li> <li>- Alts. gástricas menores que salicilatos</li> <li>- Síntomas neurológicos menores que indoles</li> <li>- Ambliopia tóxica (ibuprofén)</li> </ul> |
|---|

<b>DERIVADOS AC. FENIL PROPIONICO. FARMACOCINETICA. DOSIS HABITUALES</b>
--

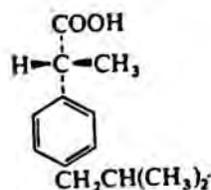
- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absorción oral buena (ibuprofén) y completa (naproxén)</li> <li>- Vida media naproxén (14-16 horas)</li> <li>- Fijación a proteínas alta (99%)</li> <li>- Metabolización hepática</li> <li>- Eliminación renal activa (10%)</li> <li>- Dosis habitual: naproxén 250 mg c/12 h. (Hasta 750 mg día)</li> <li>- Ibuprofén 250-500 mg c/6-8 horas</li> </ul> |
|---|

<b>DERIVADOS AC. FENILPROPIONICO. INTERACCIONES</b>
---

Aspirina, que reduce la vida media de naproxén
--

CUADRO 8

### 1.3 IBUPROFENO



C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

Fm: 206.27

COMPOSICION CUANTITATIVA: (8)

C	75.69 %
H	8.80 %
O	15.51 %

#### DENOMINACIONES

1. Acido p-isobutilhidratrópico (8, 9, 13)
2. Acido α-metil-4-(2-metilpropil)benceno acético (8-10, 13, 14)
3. Acido (±)-p-isobutilhidratrópico (11)
4. Acido 2-(4-isobutilfenil)propiónico (8, 10, 12)
5. Acido (±)-2-(p-isobutilfenil)-propiónico (11, 13, 14)
6. Acido (±) (±)-p-isobutilhidratrópico (14)
7. [±] mezcla ácido RS-2-[4-isobutilfenil]propiónico (15)
8. Acido [4-(2-metilpropil)-fenil]-propanoico (16)

cuadro 9

Las primeras investigaciones sobre la acción del ibuprofeno se remontan a 1960 cuando Adams descubrió que los derivados del ácido fenilacético poseían propiedades antiinflamatorias; profundizando en estos derivados, se llegaron a sintetizar y a ensayar unos 600; sólo cuatro parecían poseer propiedades aprovechables farmacológicamente. Los estudios metabólicos realizados posteriormente indujeron a centrarse especialmente sobre los derivados metilacéticos; finalmente los estudios toxicológicos más recientes de Adams centraron todas las pruebas farmacológicas en el aprovechamiento clínico de uno de ellos: el ibuprofeno (17).

El ibuprofeno se introdujo dentro de la práctica clínica en 1969 en Gran Bretaña y cinco años más tarde se introduce como especialidad farmacéutica en EEUU. Hasta el momento se considera como un fármaco muy útil para el tratamiento del dolor y de las enfermedades reumáticas y se halla en el mercado internacional tras el respaldo de su actividad probada y la denominación en 1979 de ser el primero de los AINE en recibir la aprobación para indicación analgésica en el alivio del dolor medio o moderado (5). Así mismo, fue inscrito como medicamento esencial en la lista de la OMS (18). Desde su preparación en 1960 y tras numerosos estudios y revisiones, aparece hoy día ante uno de los principales fármacos de venta OTC en EEUU, tras el mítico ácido acetilsalicílico. Y éste mismo éxito puede comprobarse en España donde el ibuprofeno se ha convertido en estos últimos años en el genérico por excelencia fabricado por los laboratorios (19).

Ibuprofeno (ver cuadro 10) deriva químicamente del ácido arilpropiónico y fue el primero utilizado de este grupo (4) estando relacionado íntimamente con el ibufenac cuya casa comercial lo retiró del mercado tras obtener complicaciones hepáticas importantes en la mayoría de casos tratados (20). (Ver cuadro 11 comparativo entre las actividades antiinflamatoria, analgésica y antipirética frente a un patrón de acetilsalicilato = 1). Su estructura fue diseñada en base a las relaciones existentes en cuanto a estructura-actividad de otros AINE. El ibuprofeno contiene un grupo metilo en alfa de la agrupación ácido acético (ver fórmula anterior), lo que da lugar a una potencia superior (21).

CUADRO 10

Estructura general	Grupo aromático R = <sup>1</sup> CH - <sup>1</sup> COOH Acido aetico (R = -H)	ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA FENILBUTAZONA = 100			ACTIVIDAD ANALGESICA ASPIRINA = 100	ACTIVIDAD ANTIPIRETICA ASPIRINA = 100	
		EDEMA PATA	PERITONITIS	GRANULOMA			
Ibuprofeno (Emodin) Acido 2-(4-isobutirfenil) propionico	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ Isobutirfenilo	-CH <sub>3</sub>	150	—	—	2,800	2,000
Fenoprofeno calcico (Fenoprex) 2-(3-Fenoxifenil) propionato calcico	$\left[ \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{COO}^- \\ \text{Propionato} \end{matrix} \right] \text{Ca}^{2+} \cdot \text{H}_2\text{O}$ Fenoxifenilo		25	—	—	300	300
Ketoprofeno (Altrumun) Acido 2-(3-benzoilfenil) propionico	$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4$ Benzoilfenilo	-CH <sub>3</sub>	2,500	—	1,000	3,000	9,000
Indoprofeno (Fioinil) Acido 4-(1-oxo-2-isoindolinil) fenilpropionico	$\text{Oxindolinil}$	-CH <sub>3</sub>	2,600	—	1,500	5,000	—
Naproxeno (Naprosyn) Acido α 2-(6-meto-1,2-naftilil) propionico	$\text{CH}_3\text{O}$	-CH <sub>3</sub>	1,100	—	800	1,000	2,200
Fenbutfeno (Cincopal) Acido 3-(4-bifenil-carbonil) propionico	$\text{Bifenilo}$ Acido propionico		100	—	—	370	55

CUADRO 11

	Actividad antiinf. frente al sistema por U. V.	Actividad analgésica		Actividad antipirética. Ensayo en ratas
		Ens. cola	Ens. pata	
Ibufenac	2-4	2	2-4	4
Ibuprofén	16-32	16-32	8-16	20

- Actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética del ibuprofén e ibufenac después una administración oral. (Acetilsalicílico = 1).

### 1.3.1 CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS DEL IBUPROFENO

Toda la bibliografía consultada coincide en su presentación: polvo, cristales pequeños o polvo cristalino fino, blanco, blanquizco o incoloro, de olor y gusto característicos (13, 22-26). Sus principales características físico-químicas son:

punto de fusión: 75.00-77.50 (8, 11, 12, 17, 25, 26)

pka: 4.4 (2, 12), 5.2 (11, 12, 27), 7.4 (dioxano/agua, 2:1, valorado con NaOH) (17), 4.61 (agua) (28)

solubilidad en agua: insoluble (12, 25)

solubilidad en etanol 960/acetona: 1 parte en 1.5 partes (alrededor de 750 g/l) (13, 26)

solubilidad en cloroformo: 1 en 1 parte (25, 26)

solubilidad en eter: 1 en 2 partes (25, 26)

solubilidad en disoluciones alcalinas de hidroxidos y carbonatos: soluble (25, 26)

coeficiente de partición (n-octanol/tampon acuoso a pH neutro): 697.6 (26)

presentación a pH ácido: forma de ácido libre (25)

presentación a pH básico: forma de sal (25)

estabilidad a T<sub>a</sub> ambiente: no es estable, siempre se debe presentar herméticamente cerrado en su embalaje. Es inestable a la luz (25).

ensayo de color (12):

.Ensayo de Liebermann: naranja-marrón

.Ensayo de Marquis: marrón (naranja a 100°C)

cromatografía en capa fina (12):

.sistema TD: Rf 46

.sistema TE: Rf 07

.sistema TF: Rf 54

.sistema TG: Rf 18

cromatografía de gas (12):

.sistema GA: RI 1631

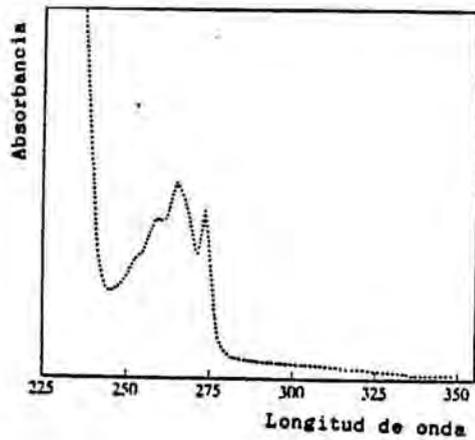
.sistema GD: (0.89) tiempo de retención

del metilderivado relativo a C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>.

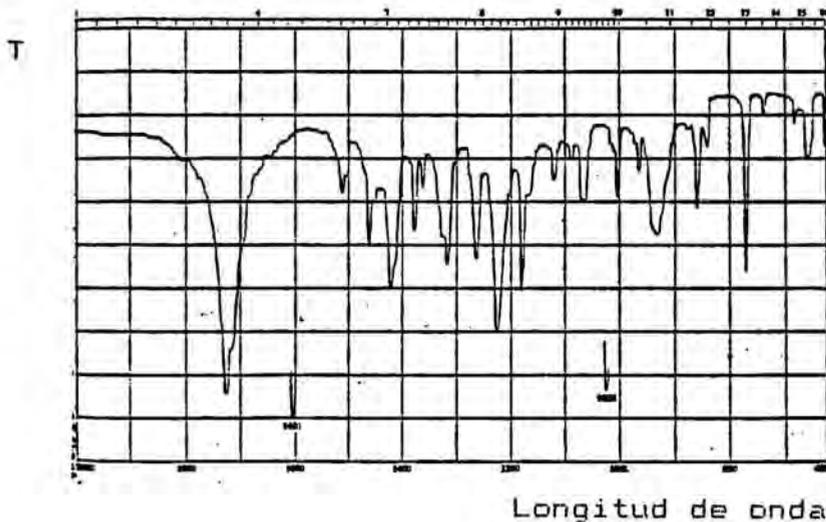
HPLC (12):

.sistema HD: K' 15.1

espectro UV: solución acuosa alcalina a 265nm (A<sup>1%</sup> = 18.5 a) y a 273 nm (cuadro 12) (12). En HCl 0.1 N máximo 222 nm, E 1%, 1cm= 381 a 265 nm, E 1%, 1 cm= 13 y a 273 nm E 1%, 1 cm= 9.6.



Cuadro 13



**espectro IR:** los principales picos aparecen en longitud de onda 1721, 1418, 1384, 1273, 1232, 1185, 870, 779 (con disco de KBr) (12, 26) Ver cuadro 13 (29).

**espectro de masas:** los picos principales aparecen en 206, 164, 163, 161, 119, 117, 107, 91 m/z.

**determinación cuantitativa:** La valoración del ibuprofeno en líquidos biológicos (suero, orina) se realiza por:

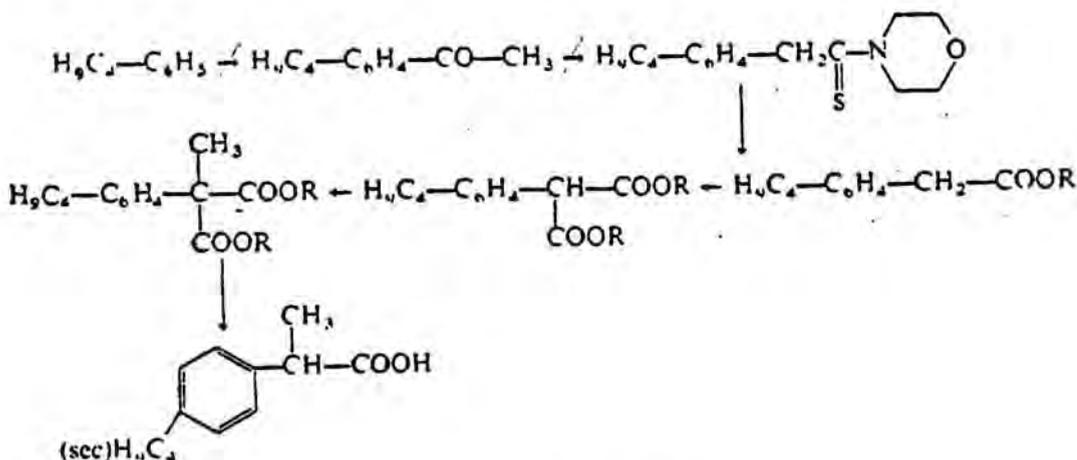
1. Cromatografía de gases con una sensibilidad que va de 500 ng/ml a 100 ng/ml en suero (26).
2. Cromatografía de gases-espectrometría de masa: con una sensibilidad de 1 ng en fluidos biológicos.
3. HPLC con detección UV con una sensibilidad de 1 µg/ml para el plasma y 5 µg/ml para los metabolitos en la orina (12).

**determinación cualitativa:** La identificación del ibuprofeno se hace con métodos de cromatografía en capa fina, absorción UV y absorción IR (17, 26).

### 1.3.2 SINTESIS

La síntesis del ibuprofeno se caracteriza por no ser particularmente dificultosa, a juzgar por los distintos métodos y criterios encontrados en la bibliografía consultada. Las tres referencias halladas que describen en detalle la síntesis, coinciden en la misma y en sus puntos básicos (precursores, cantidades, método a seguir..) destacando una de ellas que es un procedimiento informado bajo patente en US nº 3.228.831, mientras que la otra informa de dos artículos del experto Adams y col. de 1967 y 1964 (ver cuadro 14).

El isobutilbenceno da por el cloruro de acetilo la butil-sec-4-acetofenona, que se trata siguiendo la reacción de Willgerodt con azufre en presencia de morfolina. La amida intermediaria es hidrolizada y el ácido isobutil-4-fenil-acético es purificado por métodos apropiados. El éster etílico es condensado con el carbonato de etilo para dar un derivado malónico. Este último es tratado con el ioduro de metilo en presencia de etilato de Na, saponificado y descarboxilado por calefacción (30-32).



Cuadro 14

### 1.3.2.1. PROCESO DE OBTENCION

El isobutilbenceno ( $C_6H_6$  + butileno) es acetilado (con cloruro de acetilo) hasta llegar a una isobutilacetofenona (la butil sec 4-acetofenona). Ahora mediante la reacción de Willgerodt con 11 g de azufre y 30 ml de morfolina para 40 g de isobutilacetofenona se pone todo a reflujo durante 16 horas y se enfría después. Se añaden 170 ml de ac. acético y 280 ml de ac. hidrociorhídrico y la mezcla se refluye por un periodo de 7 horas. Se concentra al vacío eliminando el ácido acético y se diluye con agua el concentrado.

El aceite que se separó se aísla con éter, la solución etérea se extrae con solución acuosa de carbonato y este extracto se acidifica con ácido hidrociorhídrico. El aceite se aísla con éter, evaporando a sequedad y el residuo se esterifica por reflujo con etanol (100 ml) y ácido sulfúrico concentrado (3ml) durante 5 horas. El exceso de alcohol se destila, el residuo se diluye con  $H_2O$  y el aceite se aísla con éter. La solución etérea fue llevada con solución de carbonato sódico, después con agua y fue secada. El éter se evaporó y el aceite se destiló hasta 4-i-butilfenil-acetato. Se añade etóxido Na (obtenido a partir de Na [3.67 g] en alcohol absoluto [64 ml]) después de 20 minutos y con agitación. Ahora se mezclan 28,14 g del etil-4-isobutilfenil-acetato con 102 ml de carbonato de etilo a 100°C. Esta reacción de matraz se ajusta con una columna Fenske completamente con alcohol y después carbonato de etilo destilado. Tras una hora y cuando se ha alcanzado una  $T_B$  de 124°C constante se interrumpe la calefacción. Se añaden ahora 12 ml de acético glacial y 50 ml de agua con agitación a la mezcla fría. El ester se aísla en eter, se lava con solución de carbonato Na, agua y es destilado hasta etil-4-isobutilfenil-malonato. Al etil-4-i-butilfenilmalonato (27.53 g) se le añaden 25 ml de alcohol absoluto con agitación en una solución de etóxido sódico [a partir de Na (2.17 g) y alcohol absoluto 75ml]. Se añaden 15 ml de etilyodo y se mantiene la mezcla a reflujo durante dos horas y media. El aceite residual se agita y refluye con hidróxido sódico (75 ml de 5N), agua (45 ml) y 95% etanol (120 ml). En unos pocos minutos se separa una sal de Na y después de una hora se recoge el sólido, lavándolo con etanol, disuelto en agua caliente y acidificado con ácido clorhídrico diluido hasta el ácido metilmalónico que se recolecta y se seca al vacío a 177°C-180°C. El ácido malónico (9 g) se calienta a 210°C-220°C en un baño de aceite durante 20 minutos hasta que cesa la descarboxilación. El ácido propiónico se enfría y recristaliza a partir del petrolium ligero (P.e. 60°C a 80°C). Dos recristalizaciones con el mismo solvente da un compuesto de color claro [2-(4-isobutilfenil)propiónico ácido P.e. 75°C a 77.5°C].

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con actividad analgésica y antipirética. La actividad antiinflamatoria reside en el enantiómero S(+); y éste mismo isómero es el inhibidor más potente de la prostaglandina sintetasa o ciclooxigenasa<sup>1</sup> (21), característica general de todos los AINE. Si se distingue entre la actividad de los dos isómeros del ibuprofeno, la forma más activa *in vitro* es la forma dextro (DI 50 (dosis inhibitoria a 50%:  $5.2 \cdot 10^{-3}$  M frente a la forma levo (DI 50:  $8.4 \cdot 10^{-3}$  M). La actividad *in vivo* es similar para cada una de ellas, lo que hace suponer una conversión en el organismo de la forma dextro en levo (17). *In vitro*, los enantiómeros con S-(+)-configuración fueron los más potentes inhibidores del sistema ciclooxigenasa de las plaquetas de la sangre, sistema utilizado a menudo para detectar actividad antiinflamatoria. *In vivo*, sin embargo, no hay diferencias significativas entre las actividades toxicológica y farmacológicas. Estos descubrimientos se asociaron a una rápida y esencial inversión del R (-) al enantiómero S (+) (35). Ahora bien, este efecto antiinflamatorio no es debido a un efecto directo o indirecto en la producción adrenal de corticosteroides (36). Sus principales acciones farmacológicas son (5, 15):

- Inhibición de la enzima ciclooxigenasa.
- Estabilización de proteínas frente a la desnaturalización por calor.
- Antagoniza la adherencia y quimiotaxis de los leucocitos.

-Inhibe la producción de iones superóxidos.

-Es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria.

Todo ello lleva a unas acciones terapéuticas interesantes como la analgesia, el bloqueo de la inflamación y bloqueo de la hipertermia y una aplicación útil en enfermedades como la artritis reumatoidea o la osteoartritis (cuadro 15).

Cuadro 15

	Inhibición síntesis prostaglandinas (ED 50)			
	Macrófagos <sup>1</sup> (mol/l)	Vesícula seminal (mol/l)	Exudado inflamatorio <sup>2</sup> (mg/kg)	Inhibición migración leucocitos (ED50 mg/kg)
Acido acetilsalicílico	6.6	83.2	15.0	130.0
Acido salicílico	500.0			
Diflunisal	1.4	7.9	6.6	
Paracetamol	79.4			
Inoemiacina	0.0017	0.4	0.15	5.7
Fenibuzazona	5.5	12.9	2.8	32.0
Naproxen	0.28		1.1	5.1
Ibuprofen	0.56	6.2	5.6	45.0
Ketoprofen	0.22	1.5	0.017	2.5
Diclofenac	0.01	0.12	0.2	3.0
Benoxapropfen	9.6	0.3	1.2	7.0

<sup>1</sup> Cabe reseñar, no obstante que se han probado otros mecanismos de acción independientes de la vía propuesta por Vane y colaboradores, a través de las funciones de los leucocitos polimorfonucleares y monocitos, los cuales vienen a partir de unos factores reumatoideos, de naturaleza inmune.

### 1.3.3.1. ACTIVIDAD ANALGESICA

El ibuprofeno y en general todos los AINE son capaces de aliviar el dolor somático (con intensidad leve o moderada) y especialmente el dolor inflamatorio. El mecanismo de acción exacto no se conoce, pero su acción terapéutica no obedece a estímulo suprarrenal (22, 11). Los animales tratados con ibuprofeno indican que la actuación analgésica es periférica y no tiene actuación central (22, 36). La propia actividad antiinflamatoria, al disminuir la cascada de producción, liberación y llegada de sustancias que pueden activar directamente las terminaciones sensitivas, contribuye a impedir la sensibilización de los receptores dolorosos producida por las PG. Se ha comprobado in vivo que, al igual que otros no esteroideos, inhibe la liberación de varios sistemas enzimáticos (tales como la lactato deshidrogenasa o la fosfatasa ácida de la trombina) de los agregados de plaquetas y procesos de lisis eritrocítica (17). El experto Kantor remite a Lim para concluir que la acción analgésica de los AINE radica en el lugar de la inflamación y no tiene ninguna relación con el Sistema Nervioso Central.

Otro factor analgésico es la infiltración celular. En la medida en que los AINE controlen ambos procesos se manifestará mayor o menor grado de acción y en consecuencia de dolor. De aquí el problema ante determinadas enfermedades como inflamaciones reumáticas en que el componente celular y los procesos degenerativos rebasan las posibilidades de acción de los AINE, explicándose así la limitación intrínseca para el tratamiento sintomático de estos procesos.

Son útiles en procesos dolorosos tales como artritis reumatoideas, osteoartritis o artrosis, espondilitis, fibrositis o reumatismo no articular; así mismo calman el dolor postoperatorio y los dolores traumáticos, cuando no son muy intensos.

Según Litter la relación de ácidos arilalcanoicos ordenada en cuanto a potencia analgésica es la siguiente: indoprofeno, diclofenaco, fentiazaco, ketoprofeno, ibuprofeno, tolmetina, zomepiraco, naproxeno, fenbufeno, fenoprofeno, alclofenaco, fenclofenaco (cuadro 15).

En cuanto a apreciaciones cuantitativas cabe reseñar el trabajo de Huskisson y col. (37), en 1970, que formulan 2 escalas de 4 y 9 puntos para distinguir el efecto analgésico del ibuprofeno. Mientras en la escala 4, el ibuprofeno (1200 mg/ día) aparece al nivel del placebo y por debajo de la potencia del ácido acetilacético (3.6 g/ día), en el ensayo con escala 9, el ibuprofeno se señaló como superior al placebo y al ácido acetilacético.

Otro estudio comparativo acerca de la eficacia y tolerancia del ibuprofeno (400 mg), AAS (650-1000 mg) y paracetamol (1000 mg) en 414 pacientes para alivio del dolor de cabeza dió como resultado: que la elección es similar para los cuatro grupos (83, 82, 84, 90 pacientes respectivamente). Treinta minutos después de la administración del fármaco, el ibuprofeno se preve como significativamente de mayor alivio que el paracetamol. En cuanto a los efectos secundarios observados son menores en el ibuprofeno y mayores en el ácido acetilsalicílico 1000 mg. De aquí se deduce que el ibuprofeno es efectivo y bien tolerado para el tratamiento del dolor de cabeza (38).

Las opiniones en cuanto a la actividad analgésica del ibuprofeno son variadas y controvertidas la mayoría de las veces, mientras se puede encontrar que es considerado como más potente que el ácido acetilsalicílico y que su acción analgésica y antipirética es más potente que la fenilbutazona (9, 17). Otros autores lo consideran sólo comparable en cuanto a la actividad analgésica del AAS (39), otra opinión relacionada afirma que para el dolor leve o moderado como el de la dismenorrea, 200 mg de ibuprofeno serían tan eficaces como 650 mg del AAS (11).

En otro estudio práctico el ibuprofeno fue encontrado significativamente superior en cuanto a analgesia respecto al fendosal y AAS (40). Respecto a la comparación de la S-adenosilmetionina y el ibuprofeno para la terapia de la osteoartritis, se encuentra una eficacia ligeramente mayor para la S-adenosilmetionina (41).

En el alivio del dolor postoperatorio, ibuprofeno ha sido mostrado más efectivo que el placebo o propoxifeno y menos efectivo que el AAS. Cuando se usa para aliviar la dismenorrea, ibuprofeno ha sido determinado tan efectivo como el ácido mefenámico y más efectivo que el placebo, AAS o propoxifeno (22, 42).

Dentro de las experiencias clínicas recientemente publicadas, se pueden encontrar claras evidencias sobre la utilidad analgésica del fármaco. Tal y como concluye Kantor en el ibuprofeno hay 2 acciones principales que se confunden y se superponen entre sí: la analgésica y la antiinflamatoria. Si bien la analgésica desde un punto de vista riguroso puede ser considerada como consecuencia misma de la inhibición inflamatoria, no por ello es despreciable de tener aplicación terapéutica. Así se hallan 2 niveles de actuación correspondientes a dos rangos de dosis, la menor para obtener efecto analgésico y la mayor para tratamiento de inflamación.

Queda demostrada la eficacia clínica analgésica en otro estudio llevado a cabo (43) que la relaciona con la concentración de ibuprofeno en suero, para dosis orales de 400, 600, 800 mg. Dió altas correlaciones entre los niveles séricos contemporáneos y los diferentes valores de intensidad de dolor, particularmente y en una hora ( $r=0.54$ ). Así se concluyó que los resultados de incrementar los niveles séricos del ibuprofeno incrementaron la analgesia del dolor postoperatorio severo tras una cirugía dental.

Otras experiencias exitosas en el mismo sentido: analgesia en los calambres menstruales severos para una mujer (44); también para el tratamiento de una migraña ocasional se muestra efectivo, aunque para el tratamiento del dolor crónico el mismo autor remite a fármacos más específicos (45).

Según la bibliografía consultada cabe reseñar la asociación bastante común de fosfato de codeína o codeína con ibuprofeno, que siempre sale exitosa con diferencias estadísticamente significativas (citadas por los autores) sobre el ibuprofeno administrado únicamente, o sobre el zomepiraco (para analgesia tras postepisiotomía), o la propia codeína (46-48).

Los estudios sobre la actividad analgésica indican que el ibuprofeno es un analgésico potente en los espasmos inducidos por acetilcolina y en las pruebas de inflamación inducida, con una potencia similar en ambos ensayos. La escasa potencia analgésica del ibuprofeno en la pata normal y en la prueba de la placa térmica demuestran que su actividad es de tipo periférico y no de tipo central (17).

### 1.3.3.2. ACCION ANTIPIRETICA

Los ácidos arilalcanoicos son capaces de disminuir la temperatura en los animales y en el hombre, pero para ello debe estar previamente aumentada. La respuesta al ibuprofeno se manifiesta en forma de vasodilatación, sudoración y aumento del flujo de sangre. Se cree que se produce antipirésis por actuación en el hipotálamo, con lo cual se tendría una acción central (9).

Demostrada la actividad antitérmica de las prostaglandinas  $E_2$  y pensando en la acción bloqueante de los AINE resulta lógico proponer que la acción antitérmica sea consecuencia de la acción inhibidora de la síntesis de  $PG_2$ . He aquí las dos teorías propuestas para explicar esta acción del ibuprofeno, considerada poco importante en la bibliografía consultada, al ser de actividad bastante menor que los antihipertermicos clásicos, tales como el ácido acetilsalicílico, que según una escala expuesta por Litter para un valor de 100 del AAS la potencia antipirética del ibuprofeno sería de dos. Según la potencia antipirética (de mayor a menor) de los ácidos arilalcanoicos se pueden clasificar de la siguiente manera: ketoprofeno, diclofenaco, fentiazaco, naproxeno, zomepiraco, **ibuprofeno**, tolmetina, fenoprofeno, alclofenaco, fenclofenaco, fenbufeno.

Sobre una hipertermia experimental (resultado de una inyección de levadura en ratón) el ibuprofeno se mostró 8 veces más potente que el AAS (29). La infusión continua del factor estimulante de colonia (rHV-GM-CSF) en 2 pacientes cancerosos provocó fiebre, al segundo paciente se le administró ibuprofeno oral y se mostró como capaz de bloquear la fiebre desarrollada en el primero (49). En un ensayo provocando pirosis con levadura en ratas Sprague-Dawley mostró que el ibuprofeno no es un agente antipirético como podría ser el naproxeno o el meclofenamato (17).

Los ácidos arilalcanoicos son capaces de inhibir los procesos antiinflamatorios agudos y crónicos. En el hombre la acción antiinflamatoria o antiflogística se revela especialmente en los procesos reumáticos crónicos, sobretudo en los de tipo inflamatorio, como la artritis reumatoidea en que los fármacos citados no sólo disminuyen el dolor, sino también la tumefacción y rigidez articular. Según Litter y respecto a la dosis, para experiencias animales, podemos encontrar en los ácidos arilalcanoicos la siguiente relación:

.indoprofeno y ketoprofeno (como los más potentes) y diclofenaco, naproxeno, fentiazaco, zomepiraco, ibuprofeno, fenbufeno, alclofenaco, fenoprofeno (Ver cuadro 15).

El mecanismo de acción general para todos sería: inhibición del enzima ciclooxigenasa o prostaglandina sintetasa que se realiza en los mismos focos de inflamación. El mecanismo particular para el ibuprofeno lo esboza Kantor (36) el ibuprofeno interfiere con el metabolismo del ácido araquidónico por inhibición del enzima ciclooxigenasa. Esto inhibe la subsiguiente producción de endoperóxidos de corta vida y los mediadores estables de la inflamación, las prostaglandinas  $PG E_2$  y  $PG F_{2\alpha}$ . La producción de superóxidos es una consecuencia del metabolismo de los endoperóxidos y ésta también es inhibida. Estos efectos son tiempo dependientes y, en dosis farmacológicamente alcanzables, reversibles, distinto al efecto del AAS (la aspirina que dona su grupo acetilo al enzima ciclooxigenasa inactivándolo). La acción tiempo-efecto del ibuprofeno en prostaglandinas es claramente afin a su farmacocinética, mientras que el AAS puede depender de la velocidad de desplazamiento del enzima.

Además de estos efectos sobre PG, el ibuprofeno también afecta al sistema quinina y histamina de mediación de inflamación. La producción de sustancia A de baja reacción puede también ser afectada.

Los enzimas lisosomales son conocidos como amplificadores del estado inflamatorio por producción de mediadores in situ. Ibuprofeno tuvo un pequeño efecto como estabilizador de la membrana lisosomal.

Otros efectos afines a la inflamación: ibuprofeno ha sido ensayado por su interferencia en la fosforilación mitocondrial oxidativa. La movilidad leucocitaria y fagocitosis son parcialmente suprimidas por el ibuprofeno. Y el ibuprofeno es capaz de inhibir la estimulación linfocito fitohemaglutinina lo que puede afectar a los mecanismos inmunológicos (36).

La actividad antiinflamatoria del ibuprofeno puede estudiarse en tres modelos experimentales, cada uno de los cuales refleja diferentes aspectos de la reacción inflamatoria:

**-Eritema producido por rayos U.V.:** el ibuprofeno es similar en su acción a compuestos clásicos antiinflamatorios no esteroideos como el ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, indometacina, fenamatos e ibufenaco. Posee como todos los derivados arilaquílicos, menores pendientes en sus gráficas dosis-respuesta que el ácido acetilsalicílico, siendo mayor la duración de sus efectos (17). Un estudio (50) randomizado a doble ciego, realizado en 17 pacientes psoriáticos receptores de terapia UV-B, para evaluar el alivio de los síntomas de la inflamación inducidos por el tratamiento UV, concluyó que el ibuprofeno era más efectivo que el placebo, pero el fármaco debe ser de limitada utilidad en el tratamiento de quemaduras de sol. Ver cuadro -16- resumen de un estudio similar con 4 fármacos.

**-Edema producido por carragenina:** el efecto es comparable al producido por la fenilbutazona pero diferente al producido por la indometacina que tiene un índice de inhibición algo menor.

**-Artritis producida en ratas.** El ibuprofeno es menos activo que la fenilbutazona y la indometacina, explicado en parte por el hecho de que es menos persistente en sangre (17).

En cuanto a la acción inhibitoria particular del ibuprofeno, se encontró que era 55 veces más potente que el AAS, pero a su vez menos potente que la indometacina que era 185 veces más potente que el AAS, encontrándose a este nivel de potencia (indometacina) el zomepiraco y la tolmetina (3). En otra escala para fenilbutazona=100 en un edema de pata, al ibuprofeno le correspondería el valor 150.

Casi todos los estudios clínicos han mostrado que el efecto analgésico y antiinflamatorio del ibuprofeno en el tratamiento de la artritis reumatoide y/ o osteoartritis es mayor que el efecto del placebo, e igual que de los salicilatos y menor que el de la indometacina, fenilbutazona o prednisolona (cuadro 16) (24). Otro estudio asevera: en la artritis reumatoide el ibuprofeno es tan efectivo como el AAS, piroxicam, indometacina y tolmetina; y en la osteoartritis, la dosis terapéutica del ibuprofeno es tan efectiva como el AAS, AAS + acetaminofeno, sulindaco e indometacina (51).

Otros estudios efectuados con ibuprofeno se comentan a continuación:

- Alivio del entumecimiento matutino. Estudio comparativo entre el ibuprofeno oral (1600 mg) y naproxeno (750 mg). Se concluyó que aunque la duración del entumecimiento tendió a ser menor para el naproxeno que para el ibuprofeno las diferencias establecidas entre ambos fármacos, no se correspondían con la severidad de los entumecimientos (52).

- Estudio comparativo para inhibir una inflamación cutánea provocada por una dosis tópica de metilnicotinato que indujo vasodilatación local cutánea. Las sustancias fueron: doxepin clorhidrato 25 mg, ibuprofeno 0,6 g, indometacina 50 mg, AAS 0.975 g. La respuesta vascular cutánea fue significativamente suprimida por ibuprofeno, indometacina, AAS pero no por doxepin clorhidrato. Se dedujo que como ibuprofeno, indometacina, aspirina tienen distintas estructuras químicas, las propiedades comunes de inhibición podrían asignarse a una acción farmacológica común tal como la inhibición de la biotransformación de las prostaglandinas, como primer paso de la inhibición inflamatoria (53).

- Un estudio comparativo entre el diflunisal e ibuprofeno en forma de dosis orales para pacientes con artritis reumatoide muestra, para dosis de 500-750 mg /día (I) y 1.6-2.4 g/día (II) que ambos fármacos son similarmente eficaces, destacando la importancia de los desórdenes GI que hacen que se abandone el tratamiento (54).

- La tolerancia y eficacia del ácido tioprofénico 0.2 g/ 3 veces al día e ibuprofeno 0.4g/ 3 veces al día se comparan en un estudio multicentrico doble ciego. Ambos ofrecieron efectividad y seguridad de tratamiento para la osteoartritis (55). Se efectuó una comparación terapéutica de oxaprozin e ibuprofeno durante un año, con 79 y 80 pacientes con artritis reumatoide activa, respectivamente: durante los primeros 6 meses de estudio se fijaron las dosis de oxaprozin en 1200 mg diarios y unas dosis de ibuprofeno de 1200 mg, que podían ser incrementadas en intervalos de 2 semanas hasta un máximo diario de 1800 mg de oxaprozin y 2400 mg de ibuprofeno. Durante el estudio ambos se mostraron como igualmente efectivos; aunque durante los primeros 6 meses de estudio, el oxaprozin redujo la duración de la rigidez matinal más que el ibuprofeno (5).

En las experimentaciones clínicas en que se incluyen pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis la actividad antiinflamatoria del ibuprofeno se conoció como una reducción de la tumefacción común y del dolor, menor duración de la rigidez matinal y de la enfermedad activa, todo ello juzgado por pacientes y médicos. En suma, mejora de la capacidad funcional demostrada por un incremento en la fuerza de arranque, retraso en el tiempo de inicio de fatiga y un descenso en el tiempo para dar 50 pasos.

Se comprobó la eficacia terapéutica de ibuprofeno tratando durante un año a una población de pacientes con artritis reumatoideas similares resultando un 49% de eficacia para el ibuprofeno y 41% para el AAS, mientras que tras supresión de la terapia durante un año se observó ausencia de eficacia terapéutica de 25% para ibuprofeno y 24% para el AAS, acompañado de un 6.8 % y 15% de efectos secundarios respectivamente (5).

Compuesto	Inhibición del edema carra-genina-inducido (ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.)	Inhibición del edema caolin-inducido (ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.)	Disminución de coadyuvantes de artritis (ED <sub>50</sub> mg/kg/ daily p.o.)	Inhibición de la prostaglandina sintetasa (IC <sub>50</sub> µM/litre)
Acido Acetilsalicílico	900	215	315	3 300
Ibuprofeno	170	63	>> 100	39
Oxifenbutazona	230	220	34	1 700
fenilbutazona	50	42	25	490

CUADRO 16

#### 1.3.3.4. OTRAS ACCIONES FARMACOLOGICAS (Cuadro 17, 18) (34)

##### 1.3.3.4.1 EFFECTOS INMUNOLOGICOS Y SANGUINEOS

Los mecanismos inmunológicos pueden afectarse por el ibuprofeno; aunque los mecanismos humorales no parecen ser afectados directamente, altas concentraciones de ibuprofeno pueden perturbar las membranas de las células de linfocitos periféricos y timocitos, quienes pueden confundir el reconocimiento lugar-receptor.

Fenilbutazona, indometacina e ibuprofeno inhiben la estimulación linfocito hemaglutinina, ibuprofeno con una concentración mayor a 5 µg/dl. 200 mg de ibuprofeno administrados oralmente 3 veces al día, dan un nivel de 2-5 µg/dl; por ello la inhibición a nivel sistémico es farmacológicamente alcanzable (36).

Se observó también supresión de la migración de los monocitos: mientras una dosis de 75 mg/kg de AAS resultó inefectiva para la supresión de la migración de ambas células mononucleares y PMN, dentro de la cavidad pleural tras inyección de carragenina, el ibuprofeno y también el ketoprofeno se mostraron efectivos en la supresión de la migración de las células mononucleares (Esta no es una propiedad general de la que participan todos los AINE) (5).

Relacionado con la inhibición de síntesis de PG por el ibuprofeno, se encuentra la inhibición de agregación plaquetaria secundaria. El ibuprofeno puede inhibir la agregación de las plaquetas producida especialmente por el colágeno y algo por el ADP, tanto "in vivo" como "in vitro".

Al hacer una cinética de ibuprofeno tras una dosis única de 8-14 mg/kg y después estudiar los niveles en sangre de tromboxano y prostaciclina monotorizados para definir los efectos relativos en plaquetas y la liberación endotelial prostanoide, se constató que tras las dosis los niveles de plaquetas fueron inferiores en los tiempos 2, 4 y 6 horas a las tomadas previamente a la experiencia y para los mismos tiempos; el efecto es indistinguible para dosis de 8, 10, 12 y 14 mg/kg. Se concluyó que el efecto antiplaquetario se induce durante 6 horas aproximadamente, para después regresar a los niveles normales (56).

CUADRO 17

PARAMETRO	ANTES DE LA TERAPIA		DESPUES DE LA TERAPIA		SIGNIFICACION
	PLACEBO	INDROFENO	PLACEBO	INDROFENO	
<b>HEMATOLOGICO</b>					
CONTAJE COMPLETO SANGRE	NORMAL	NORMAL	NO VARIA	NO VARIA	---
HEMOGLOBINA	NORMAL	NORMAL	NO VARIA	NO VARIA	NS
HEMATOCRITO	NORMAL	NORMAL	NO VARIA	NO VARIA	NS
TOTAL CELULAS BLANCAS	NORMAL	NORMAL	NO VARIA	NO VARIA	NS
CONTAJE PLAQUETAS	NORMAL	NORMAL	NO VARIA	NO VARIA	NS
TIEMPO DE PROTOMBINA	11.7 ± 0.1	11.8 ± 0.2	11.8 ± 0.2	11.6 ± 0.2	NS
TIEMPO DE SANGRADO (SEG)	2.7 ± 2.18	2.7 ± 1.25	2.6 ± 1.36	4.5 ± 1.9	INCREMENTADO
DESCENSO DE LA SEDIMENTACION EN SANGRE (ML)	0.25 ± 0.19	0.45 ± 0.23	0.22 ± 0.14	1.04 ± 0.89	SIGNIFICATIVO
AGREGACION PLAQUETARIA (SEG)	20.9 ± 0.4	19.6 ± 0.6	29.4 ± 0.3	14.1 ± 1.0	P<0.01
RECALCIFICACION (SEG)	200.8 ± 11.3	180.2 ± 33.3	180.2 ± 33.3	169.6 ± 29	NS
<b>QUINICO</b>					
CREATININA	NORMAL	NORMAL	NO VARIA	NO VARIA	---
SGPT	NORMAL	NORMAL	2 ANORMALES	NO VARIA	---
ACIDO URICO	NORMAL	NORMAL	1 ANORMAL	*	---
BILIRUBINA	NORMAL	NORMAL	NO VARIA	NO VARIA	---
FOSFATASA ALCALINA	NORMAL	NORMAL	NO VARIA	NO VARIA	---
<b>UROLOGICO</b>					
URINALISIS	NORMAL	NORMAL	NO VARIA	NO VARIA	NS

CUADRO 18

PARAMETRO	INDROFENO	ASPIRINA	COMENTARIOS
<b>HEMATOLOGICOS</b>			
HEMOGLOBINA (H)	Ligero decreciente	Ligero decreciente	....
(H)	Ligero decreciente	Ligero decreciente	Variable
HEMATOCRITO (H)	Ligero decreciente	Ligero decreciente	Significativo en las semanas 1-53 con indrofenos
(H)	Ligero decreciente	Ligero decreciente	Variable
LEUCOCITOS TOTALES	Variación no signific.	Variación no signific.	....
PMN	Variación no signific.	Variación no signific.	....
LINFOCITOS	Ligero decreciente	Ligero decreciente	Variable
MONOCITOS	No varia	No varia	....
PLAQUETAS CONTAJE	No varia	No varia	....
<b>QUINICOS</b>			
CREATININA	Ligero decreciente	Ligero decreciente	NS
SGPT	Ligero decreciente	Ligero decreciente	NS, En las semanas 4 y 8 no obtuvieron para el grupo de Aspirina, un alto numero de valores normales/anormales
FOSFATASA ALCALINA	Variación no signific.	Variación no signific.	....
ACIDO URICO	0/68	16/55	Decrease significativo por el grupo de aspirina
<b>UROLOGICOS</b>			
ALBUMINA	5/64	4/53	NS
AZUCAR	No glucosuria	No glucosuria	....
CITOMAS	No varia	No varia	....
SEDIMENTOS			
CELULAS ROJAS	Aceptable	Aceptable	....
CELULAS BLANCAS	No varia	No varia	....

Comparando antiinflamatorios (36, 51, 57) se llega a la conclusión de que el ibuprofeno **inhibe** la agregación plaquetaria **menos** que la indometacina, naproxeno y AAS (para el caso concreto del AAS tanto la duración como el efecto antiplaquetario son cuantitativamente mayores) (57) el ácido acetilsalicílico se presenta como el fármaco de efecto más pronunciado y más prolongado, después por orden de mayor a menor efecto se tiene: indometacina, fenoprofeno, tolmetina, naproxeno, sulindaco, piroxicam, **ibuprofeno** y diflunisal (58).

Ibuprofeno prolonga el tiempo de hemorragia hacia valores altos pero no modifica el tiempo de Quick ni las actividades de los factores II, VII y X de coagulación ni tampoco la producción de protombina, ni por consiguiente el tiempo de coagulación (37). Tiene que administrarse con precaución en enfermos con trastornos de coagulación o sometidos a terapia anticoagulante (42, 57, 59, 60).

Aparentemente y tras un estudio en 10 sujetos sanos receptores de ibuprofeno y otros receptores de placebo, no hubieron diferencias significativas apreciables entre las presiones sanguíneas medias (diastólica y sistólica) del período para los dos grupos (61). Otro estudio muestra que, por el contrario, el ibuprofeno interfiere en el control de la presión sanguínea; en ciertos pacientes con tratamiento medio o moderado para la hipertensión tratados a su vez con ibuprofeno para un grupo, placebo para otro y paracetamol para los restantes, se observaron interferencias estadísticamente significativas tanto para la presión sistólica como para la diastólica para el tratamiento combinado con ibuprofeno respecto del placebo; no obstante serían necesarios estudios clínicos para ver y documentar estos fallos y determinar qué pacientes son más probables de ser perjudicados por el ibuprofeno respecto al control de su presión sanguínea (62).

#### **1.3.3.4.2 EFECTO GASTROINTESTINAL**

Todos los analgésicos-antipiréticos-antiinflamatorios tienen acción irritante gástrica y son capaces de provocar ulceraciones hemorrágicas. Siendo la principal causa que son inhibidores de las prostaglandinas (conocidos protectores de la mucosa gástrica) con lo cual aparecen efectos colaterales gastrointestinales (Ver 1.3.7.1) (3, 20).

#### **1.3.3.4.3 EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Se apreció una discreta acción depresora central por el ibuprofeno, evidenciada por astenia, depresión y somnolencia (20, 37). Se pensó que la depresión del sistema nervioso central producida por etanol podría modularse con ibuprofeno, pero el efecto opuesto del ibuprofeno y el etanol indujo perjuicios cognitivos (visión audición, verbal). Tras otros informes publicados se vió que los efectos del etanol en el SNC pueden estar mediados, sólo en su menor parte por las prostaglandinas (63).

#### **1.3.3.4.4 EFECTO ANTIDIURETICO**

Aparentemente relacionado con el efecto en la síntesis de prostaglandinas es la retención de sal y agua por el riñon, y el efecto aumentado de la hormona antidiurética (ADH). Como este efecto es mayor que para otros AINE, es aplicado clínicamente.

Tras administrar dosis de 25 mg/kg al día de ibuprofeno no se demostró disminución del volumen de orina, aclaramiento de agua libre o aclaramiento osmolar, pero la fracción excretada de Na decreció hacia una media del 0.38 al 0.19 %. Se concluyó tras otro estudio con indometacina (2 mg/kg/día), que los inhibidores de la síntesis de PG deben ser muy selectivos para el tratamiento de la diabetes insipidus nefrogénica (64).

### 1.3.4 FARMACOCINETICA

La farmacocinética del ibuprofeno es descrita mejor bajo un modelo abierto bicompartimental (34). Según el trabajo experimental de Kenneth y colaboradores (figura 2) basado en

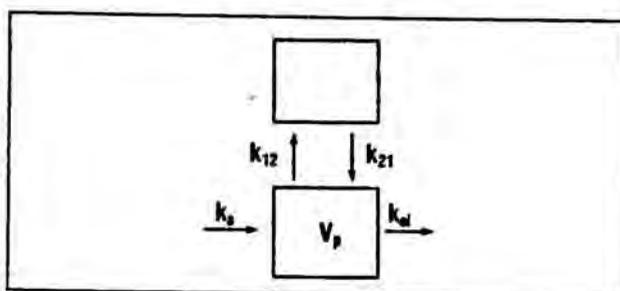


Figura 2

datos de concentración/tiempo y siendo  $k_{12}$  y  $k_{21}$  las constantes de velocidad intercompartimentales,  $k_a$  la constante de absorción y  $k_d$  la constante de eliminación, se obtiene un tiempo de vida media de 2.04 horas y un volumen de distribución de 6.35 litros. Este pequeño volumen de distribución sugiere que el ibuprofeno está unido en alta proporción a las proteínas plasmáticas y no extensamente distribuido. El cuadro 19 muestra un resumen comparativo de algunos derivados del ácido fenilalcanoico y fenilacético respecto de sus parámetros farmacocinéticos.

Farmacocinética de algunos derivados del ácido fenilalcanoico y fenilacético

	Absorción oral	Efecto del alimento	Vida media (horas)	Fijac. a proteínas	Metabolismo hepatic.	Recuperación urinaria
Fenoprofen	85 %	+	2.5-3	99 %	+++	90 %
Ibuprofen	rápida	++	1.9	99 %	+	67 %
Naproxen	completa	-	12-15	99.6 %	++	85 %
Ketoprofen	rápida	?	1.6-1.9	94 %	+++	50-90 %
Butibufen	completa	?	1.9-2.0	88 %	+++	-
Indoprofen	completa	-	1.9-2.4	99 %	++	85 %
Alclofenac	incompleta	++	1.5-2.5	90-99 %	++	72 %
Diclofenac	completa	+	1.5	90 %	+++	90 %

Cuadro 19

### 1.3.4.1 ABSORCION

Mediante estudios realizados especialmente por cromatografía HPLC y el empleo de compuestos marcados con C-14 se ha comprobado que los ácidos arilalconoicos se absorben perfectamente y aun en forma completa por todas las vías, bucal y rectal, y por vía parenteral; la absorción se realiza en un primer paso en el estómago y principalmente en el intestino (3). Aproximadamente un 80 % de la dosis oral de ibuprofeno, (28, 51, 59), se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. El pico plasma/concentración aparece entre la primera y segunda hora después de la administración oral (figura 3); este pico podrá ser reducido por la administración conjunta de comida, pero la biodisponibilidad total no resulta alterada significativamente (15). Para el ibuprofeno la absorción en supositorios es eficiente pero más lenta (59).

Tan sólo un artículo entre los consultados se ocupa del tránsito gastrointestinal para unos comprimidos de acción sostenida, conteniendo 800 mg de ibuprofeno. El estudio escintigráfico llevado a cabo sugiere que la mayor proporción de dosis de ibuprofeno es absorbida en el intestino delgado y aparece su pérdida de integridad en el mismo intestino delgado (65).

Especie	Dosis mg/kg	Concentración en mcg/ml							
		Tiempo en horas							
		0,5	0,75	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0
Hombre	3		15,0		19,4		10,9		2,5
Cobaya	5	12,3		22,7		24,0		8,6	
Rata	5	15,0		5,6		5,3		2,6	
Ratón	2	4,0		4,6					

—Niveles hemáticos de ibuprofén tras su administración oral.

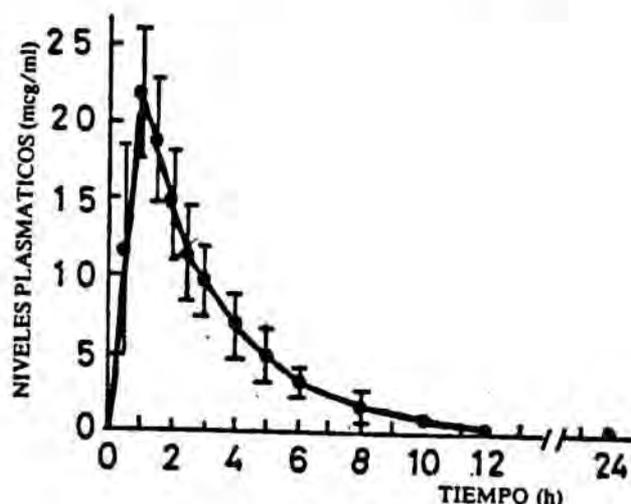


Figura 3

### 1.3.4.2 DISTRIBUCION

Los ensayos efectuados en animales indican que la distribución del ibuprofeno varía de acuerdo con las especies. Los datos de distribución humana, no han sido publicados en su totalidad. Aproximadamente el 90- 99 % de la dosis está unida a las proteínas del plasma (22). Se une firmemente con una constante de asociación de  $1.2 \times 10^5$  l/mol (5). La mayor parte del mismo se encuentra unido a la albúmina (20). Dentro de la unión de los fármacos a las proteínas se suelen distinguir dos puntos, independientes entre sí:

- a) El llamado de la Warfarina
- b) El del diazepam.

Se usó el diazepam para marcar el sitio de unión II más específico, y se vió que a excepción de las benzodiazepinas, allí se unen los ácidos carboxílicos AINE: naproxeno, ibuprofeno y sus análogos. Estos fármacos, a su vez, son muy poco eficientes para desplazar la warfarina del lugar I, con lo cual son específicos de II (27). El ibuprofeno se une firmemente a las proteínas y sólo ocupa una fracción de los sitios de unión del fármaco (11).

Tras la administración oral de 2 a 5 mg/Kg de ibuprofeno dos veces al día sólo se mantenían niveles en sangre durante unas 6 horas. Los niveles hemáticos se determinaron en cobayas, ratas y ratones, y en el ser humano (comprimidos de 200 mg). Los momentos de máxima actividad farmacológica coinciden con los instantes en que existe en sangre una mayor concentración de ibuprofeno: ratón, 1 hora; cobaya, 2,5 horas; de 1 a 4 horas en ratas y de 1 a 1,5 en humanos (17).

Según Litter el nivel plasmático máximo para el ibuprofeno se alcanza a los 60 minutos (siendo éste un valor medio dentro de los ácidos arilalcanoicos), aunque la mayor parte de la bibliografía coincide en que puede variar entre 1-2 horas (20, 51).

La concentración plasmática máxima es de 15-20  $\mu$ g por ml y se obtiene al cabo de una hora aproximadamente tras administrar una sólo dosis oral de 200 mg (Figura 3). La misma dosis produce una concentración plasmática máxima de aproximadamente 8  $\mu$ g/ ml al cabo de 1.5 horas a 3 horas si se toma después de la comidas (57). La administración en ayunas o antes de las comidas da niveles (concentración/tiempo) de suero similares entre sí; aunque si se administra inmediatamente después de las comidas hay una reducción en la velocidad de absorción pero no se aprecia descenso en el alcance de la absorción. La biodisponibilidad del fármaco es mínimamente alterada por la presencia de comida (42). La

concentración terapéutica en plasma usualmente está en el rango de 20 a 30  $\mu\text{g/ml}$ . Al administrarse unas dosis únicas de 200 mg a dos sujetos, la concentración del pico en plasma fue 18 y 24  $\mu\text{g/ml}$  a las 1.5 horas y el pico en plasma en concentración del metabolito hidroxilo fue 1.7-2.1  $\mu\text{g/ml}$ . Las concentraciones en plasma después de una dosis de 200 mg tres veces al día durante 14 días fueron del mismo orden (12).

Se le atribuyó una cinética no lineal probablemente debida a la unión saturable con las proteínas plasmáticas (39). Tras administración oral de dosis únicas de 200 - 800 mg se observó la relación dosis-repuesta entre la cantidad de fármaco administrado y el área integrada bajo la curva de la concentración sérica en función del tiempo que se indica a continuación (11):

ACLARAMIENTO = 0.75  $\pm$  0.20  
[ml/min·kg]

$V_D=0.5$  l/kg (39) (otros valores encontrados han sido 0.14 l/kg y 0.10 l/kg) (12)

$V_{D\text{aparente}} = 14$  % (28)

$t_{1/2} = 2 \pm 0.5$  (8, 27, 28, 39)

$t_{1/2 \alpha, \beta}$  distribución =  $\approx 2$  horas

$t_{1/2 \tau}$  terminal =  $\approx 2$  horas (28)

c terapéutica = 20-30  $\mu\text{g/ml}$  (12)

c tóxica = no se ha encontrado

Una experiencia práctica (66) perfila un poco este dato. Se determinaron los niveles en los tejidos y suero en un enfermo de 48 años que había tomado una dosis fatal de ibuprofeno. Los niveles post-mortem séricos obtenidos fueron 808  $\mu\text{g/ml}$ . En cuanto a niveles tisulares fueron 238  $\mu\text{g/g}$  en hígado, 081,7  $\mu\text{g}$  en pulmón y 622,0  $\mu\text{g}$  en riñón. Además se observó que más de la mitad del fármaco encontrado en suero y tejidos estaba en forma de metabolitos.

En cuanto a la **distribución corpórea** (puede hallarse el fármaco a las 24 horas de haber interrumpido el régimen continuo de 200 mg 3 veces al día (27)), se encontró que el ibuprofeno pasa lentamente a los espacios sinoviales y puede permanecer en ellos en mayor concentración mucho después de haber disminuido las concentraciones plasmáticas (59, 15). Otro informe (67) indica que: tras una dosis oral de 600 mg de ibuprofeno, la farmacología en plasma y fluido sinovial nos da una relación constante, aunque los niveles de fluido sinovial fueron mayores; como conclusión al cabo de 7 horas se observó que el grado de acumulación del ibuprofeno fue mínimo en ambos fluidos y coincidente con la vida media. Otro artículo (68) dedicado a este punto, expone: la distribución simultánea en fluidos sinovial y en plasma fue estudiada en 8 pacientes con artritis reumatoide que recibieron dosis variables al día en comprimidos de ibuprofeno.

En otro ensayo se recolectó la sangre y el fluido sinovial después de 12 horas y un ensayo de estereospecificidad se usó para determinar las concentraciones de I  $\rightarrow$ R(-) y II  $\rightarrow$ S(+). Las concentraciones de II en el fluido sinovial exceden a la de I en todos los pacientes y todos los tiempos, y la concentración en el líquido sinovial excede a la del plasma globalmente. Se concluye que si bien los enantiómeros difunden dentro del fluido sinovial primariamente en la misma forma, allí puede haber difusión significativa de los enantiómeros fuera del fluido sinovial en forma proteína unida en algunos pacientes. En suma, la concentración del fluido sinovial no se correlaciona directamente con la concentración plasmática y esto podría ser atribuido a la variabilidad interindividual en respuesta al tratamiento (69).

En los animales de experimentación (conejos y ratas) el ibuprofeno y sus metabolitos pasan fácilmente a través de la placenta (59). En estudios preliminares, se detectó el ibuprofeno en la leche materna (22). Sin embargo, otro autor afirma que el ibuprofeno no se excreta por la leche (51). Igualmente Kenneth y colaboradores (34) no lograron detectar el ibuprofeno en la leche materna de 12 pacientes a los que se les administró 400 mg de fármaco en comprimidos cada 6 horas, siendo el nivel de detección de 1  $\mu$ g/ml, con lo cual sugiere que la cantidad que se expone al feto es alrededor de 1 mg/ día; tampoco se encontró en la saliva tras la misma dosis.

Siempre que se use una mezcla racémica, el metabolismo "in vivo" asimétrico produce una mezcla de metabolitos quirales (Figura 4) (70), lo que puede comprobarse con el metabolismo del ibuprofeno. Cuatro metabolitos han sido detectados en el plasma de los animales, pero sólo dos de estos en el plasma de humanos (A y B) (Figura 5) y tanto el ibuprofeno como los metabolitos desaparecen a las 24 horas de su administración (17).

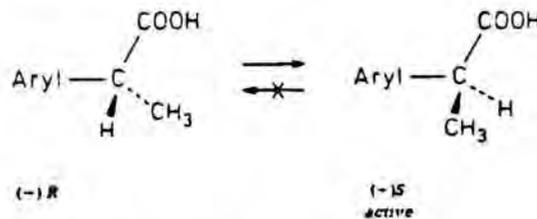


Figura 4

El ibuprofeno es metabolizado por oxidación (cuadro 20) (metabolismo hepático) en forma de dos metabolitos inactivos (22):

metabolito A: ácido (+)-2-[4'-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenil] propiónico  
 metabolito B: ácido (+)-2-[4'-2-carboxipropil)fenil]propiónico  
 en una relación del 25 % para A y 37 % para B (51).

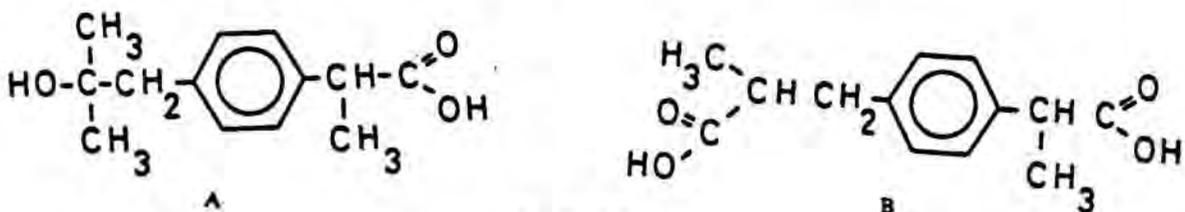
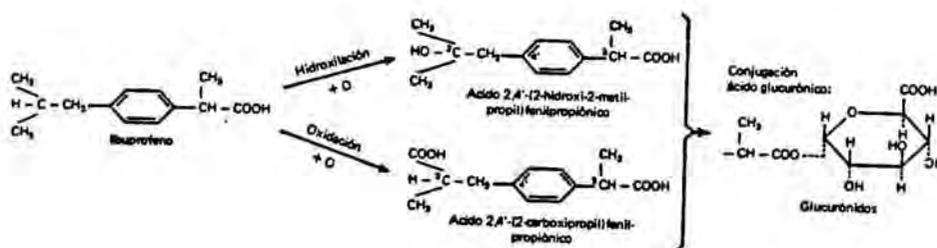


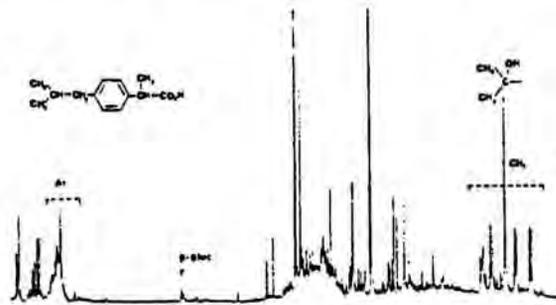
Figura 5

Alrededor del 50-60 % de la dosis oral es excretada en orina como metabolitos A y B o como sus glucurónidos conjugados (alrededor de 14 %) (51) (cuadro 21) y dentro de las 24 horas posteriores; menos del 10 % de la dosis es excretada inalterada en orina. (Aunque otra fuente da un valor del 1% (24, 42)).



Cuadro 20

En siete pacientes funcionalmente anéfríticos tratados durante 14 días con ibuprofeno oral (0.8 g x 3). Después de hacer hemodiálisis no se encontró ibuprofeno intacto en plasma, lo que indicó aclaramiento a través de las vías metabólicas. Los metabolitos se acumularon significativamente con niveles medios en plasma de 249 µg/ml para los derivados carboxílicos de ibuprofeno y ambos metabolitos son detectados en el dializado (cuadro 21) (70).



Cuadro 21

Todos estos resultados indican que el ibuprofeno tiene una vida media bastante corta, del orden de dos horas (1.94 h); esta rápida desaparición contribuye por otra parte a una toxicidad bastante baja (17). La proporción en que se presenta cada metabolito se indica en el cuadro , (12):

- |     |     |                              |
|-----|-----|------------------------------|
| 9%  | --- | METABOLITO HIDROXI LIBRE     |
| 17% | --- | METABOLITO HIDROXI CONJUGADO |
| 16% | --- | METABOLITO CARBOXI LIBRE     |
| 19% | --- | METABOLITO CARBOXI CONJUGADO |

Con lo cual hay un 60% metabolitos en total.

A partir de un estudio sobre la disposición estereoselectiva de los enantiómeros del ibuprofeno, se conoció que sólo el S(+)-enantiómero es el agente antiinflamatorio derivado del ácido  $\alpha$ -metil-arilacético, que inhibe la síntesis de prostaglandinas. Por consiguiente la farmacocinética del ibuprofeno no puede ser debidamente interpretada fuera del estudio del enantiómero individual. La disposición estereoselectiva de los enantiómeros del ibuprofeno fue estudiada en 4 sujetos, hombres adultos (31-45 años) siguiendo una administración oral de racémico o ( $\pm$ )-ibuprofeno de 0.8 g (I), S(+)-ibuprofeno (+)-ibuprofeno) 0.4g (II), R(-) ibuprofeno (-)-ibuprofeno) 0.4g (III). Una media de  $63 \pm 6$  % de una dosis administrada de III fue invertida estereoespecíficamente al enantiómero II. Y la inversión de II a III no se pudo medir. La farmacocinética de

los enantiómeros individuales es alterada por la administración concurrente de la respectiva dosis de la antípoda óptica. Estos cambios pueden reflejar una interacción entre los enantiómeros de unión a proteínas del plasma, observándose también que la formación de glucurónidos de ester está favorecida hacia el enantiómero II (71). Un estudio mediante cromatógrafo de gases llegó a la conclusión de que el alcance de la inversión R-S y la potencia de una dosis racémica de ibuprofeno, puede ser dependiente de la velocidad de absorción. La importancia de las diferencias entre los enantiómeros de fármacos quirales fue aseverada para determinar la biodisponibilidad y la eficacia correlativas a la concentración (68). Además se ha apuntado una posible recirculación enterohepática para el ibuprofeno, aunque los datos no son claros al respecto (69); para el caso de ratas parece poco importante (28).

En plasma la vida media del fármaco, ha sido estimada en 2-4 horas (3, 17, 22, 28). Lo que está claro es que la concentración en sangre declina rápidamente, tanto después de las dosis múltiples como después de una sólo dosis. La eliminación del ibuprofeno es esencialmente completa dentro de las 24 horas seguidas a la administración oral. Alguna excreción biliar ocurre probablemente en humanos, pero no se excreta por la leche (34, 51).

Puede afirmarse que la eliminación es rápida y completa (Figura 3). Del 60 al 90% de una dosis ingerida se excreta como metabolitos o sus conjugados y no se encuentra ibuprofeno como tal en la orina (19, 15), o a lo sumo un 1% (3, 28).

Ver cuadro 21, donde se detectan los metabolitos en orina, siguiendo la técnica de espectroscopia RMN, que comparada con los métodos de HPLC se presenta muchas veces sin la sensibilidad suficiente, pero en el caso de fármacos con alta absorción y excreción urinaria rápida da unos resultados interesantes.

El ibuprofeno es usado por su efecto antiinflamatorio y analgésico en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoidea aguda y la osteoartritis (51). El fármaco sólo puede ser paliativo en estas condiciones, y siempre que la terapia se abandone volverán los síntomas. Por su efecto antiinflamatorio también es usado para tratamiento de la inflamación nonarticular (por ejemplo muscular): dismenorrea, migraña, dolor post-operatorio, etc. (24).

La terapia con ibuprofeno estaría reservada para el tratamiento de enfermedades y estados activos insensibles al proceso con salicilatos. Por ejemplo sería indicado para aquellos pacientes que hayan mostrado intolerancias gastrointestinales a otros fármacos antiinflamatorios. Sin embargo, está contraindicado en personas alérgicas al AAS. Los AINE están contraindicados en pacientes en quienes las reacciones de sensibilidad (urticarias, broncoespasmo, rinitis severa) son provocadas por el AAS u otro AINE (22).

#### 1.3.5.1 ARTRITIS REUMATOIDE

Un considerable número de experiencias clínicas del ibuprofeno han sido realizadas, tras su descubrimiento en 1967 y recientemente tras el auge repentino que ha tomado en estos últimos años. No obstante es el dolor la razón del empleo del ibuprofeno en pacientes con osteoartritis (34).

Cuando fue usado en el tratamiento de la artritis reumatoide, el ibuprofeno alivió el dolor, disminuyó la tumefacción articular y provocó una menor duración de la rigidez matutina con mejoramiento de la capacidad funcional, que se reconoció por una mayor fuerza de presión y prolongación del tiempo hasta el comienzo de la fatiga y menor tiempo para caminar 15 metros (11). Aún así el fármaco no es capaz de cambiar el proceso básico reumatoide (22). El ibuprofeno ha sido reconocido como efectivo en la corrección de la artritis reumatoide juvenil, particularmente en pacientes que sean incapaces de tolerar el AAS. En un número limitado de pacientes con artritis reumatoide, el ibuprofeno alivia los entumecimientos de las articulaciones cuando se administra alternativamente con corticosteroides (22).

Está indicado para paliar los síntomas de artritis reumatoidea y artrosis, así como el tratamiento de los brotes agudos y en el tratamiento prolongado de estas enfermedades. No se ha establecido la inocuidad y eficacia de este agente en pacientes prostados en cama o confinados en sillas de ruedas que pueden atender poco o nada su higiene personal (artritis reumatoidea de clase funcional IV) (11).

En general, hay diferencias estadísticamente significativas entre **ibuprofeno** y **placebo** en variables analgésicas, pero menores o ninguna entre los dos en un largo número de estudios para variables antiinflamatorias. También se obtuvieron cuando el **ibuprofeno** fue comparado con los fármacos estándares antiinflamatorios a relativamente corto término (< 6 meses) en estudios clínicos. Hubieron diferencias estadísticamente significativas entre **ibuprofeno** y **AAS** o **fenilbutazona**. En algunos casos, otros AINE fueron mejores, aunque raramente por márgenes estadísticamente significativos ( $p \leq 0.05$ ).

Con la experiencia las relaciones de seguridad para el **ibuprofeno** se establecieron cuando altas dosis fueron utilizadas, encontrándose que en dosis mayores a 1000 mg tiene similares características que cuando se estudiaron dosis menores. Al introducirse en EEUU, se sugirió una dosis de 1600 mg diarios y al poco tiempo se empezó a comparar con otros AINE. En un estudio usando en paralelo (condiciones de doble ciego) en 83 pacientes tratados con 4 g de AAS o 3200 mg de **ibuprofeno** diarios para 6 semanas, el **ibuprofeno** mostró un efecto analgésico similar, pero el AAS fue claramente superior en medida de hinchazón (36). Este estudio ha sido efectuado repetidas veces obteniéndose los mismos resultados. Otro estudio compara la actividad antirreumática del **ibuprofeno** (1200 mg/día), **ketoprofeno** (300 mg/día) y **naproxeno** (1000 mg/día) en un tratamiento de 15 días, obteniéndose que el mayor descenso del dolor se produce con **ibuprofeno** y, además no produjo ninguna intolerancia gástrica, siendo preferido por los pacientes entre los antiinflamatorios ensayados (17). Sin embargo un estudio similar con pacientes con osteoartritis empleando **fenoprofeno cálcico** 2100 mg, **ibuprofeno** 1600 mg, **naproxeno** 500 mg y **tolmetina sódica** 1200 mg, arrojó unos resultados de mayor a menor efectividad de: **tolmetina sódica**, **naproxeno**, **fenoprofeno cálcico**, **ibuprofeno** siendo el orden inverso a la tolerancia de estos fármacos (34). En un estudio comparativo entre **ibuprofeno** y **fenilbutazona** para el tratamiento de la artritis reumatoide (108 pacientes), se administraron 1200 mg/día de **ibuprofeno** y 600 mg/día de **fenilbutazona** durante cuatro semanas. Los grupos que recibieron **fenilbutazona** e **ibuprofeno** por separado tuvieron un resultado similar: redujeron el dolor, el entumecimiento matutino en un 1% de los casos en cada grupo y se registraron 3 interrupciones de tratamiento con el **ibuprofeno** y 6 con la **fenilbutazona** (17).

### 1.3.5.2 OSTEOARTRITIS

El efecto clínico del ibuprofeno en la osteoartritis es muy similar a la experiencia con la artritis reumatoide; sin embargo la ventaja en conjunto del ibuprofeno en la relación terapéutica de eficacia/toxicidad parece ligeramente mejor.

Teóricamente, un efecto analgésico en osteoartritis puede parecer más ventajoso que uno antiinflamatorio; sin embargo deben tomarse precauciones contra una tendencia a usarlo demasiado contra el dolor. El ibuprofeno a dosis mayores de 1000 mg frente a otros AINE en dosis convencionales da diferencias poco significativas, aunque referente a los efectos secundarios las diferencias están a favor del ibuprofeno (36).

En un ensayo doble ciego se comprobó un efecto terapéutico superior para el ibuprofeno a razón de 400-1200 mg que para la indometacina a razón de 600 mg en pacientes afectados de osteoartrosis (17). Se trataron 46 pacientes con artrosis crónica, con dosis de 20 a 25 mg/kg (2/3 de la dosis oral y el resto por vía rectal) durante un periodo que osciló entre 7 y 25 días. Se consiguió una reducción del 50 % del dolor en un 56.5 % de los casos, un resultado bueno en un 26 % y nulo en el 17 % de los casos. La tolerancia fue muy buena en el 78,2% de los pacientes, en el 87% buena y mala en un 13% (17).

### 1.3.5.3 ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Una parte de la literatura consultada, sugiere que el ibuprofeno no presenta ventajas clínicas sobre otros AINE excepto con respecto a los efectos secundarios. La relación terapéutica del ibuprofeno es menor que con las enfermedades previamente comentadas, a causa de la eficacia de la indometacina, fenilbutazona y AAS en estas condiciones (24). En un estudio clínico se trataron 64 pacientes con espondilitis anquilosante, mediante 1.2 g de ibuprofeno durante 2 meses, consiguiéndose una considerable mejoría en 27 pacientes, 5 con ligera mejoría y 16 pacientes necesitaron otro fármaco (17). Otra reseña bibliográfica arroja índices de sólo un 37% de mejoría para los 38 casos tratados (17).

### 1.3.5.4 GOTA

En un estudio con 10 pacientes, se administraron 2400 mg diarios de ibuprofeno durante 3 días para tratar ataques de gota. Dosis menores no fueron útiles (26).

### 1.3.5.5 ANALGESIA

El ibuprofeno es usado para alivio del dolor suave a moderado y para alivio de la dismenorrea primaria. El fármaco puede ser usado también en automedicación para un alivio temporal del dolor y para dolores asociados con el resfriado común, dolor de cabeza (migraña), dolor de muelas, dolores musculares, dolor de espalda, dolores menores de artritis y dolores menstruales o calambres (dismenorrea), dolores crónicos por cáncer o en cirugía vascular, siendo también capaz de disminuir la fiebre. También ha sido usado para alivio del dolor post-operatorio (incluso aquel asociado a la cirugía dental u ortopédica o episiotomía y dismenorrea asociada a la inserción de un aparato contraceptivo intrauterino). En las pacientes con dismenorrea primaria, el ibuprofeno redujo las pausas y la presión intrauterina energética y la frecuencia de contracción uterina, probablemente como resultado de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas (22). También ha sido utilizado con éxito en reumatismos lumbálgicos y traumatismos del aparato locomotor (18). En 1976 se realizó un estudio comparativo entre el ibuprofeno y la floctafenina en el dolor dental: se trataron 50 pacientes con dolor dental post-quirúrgico a razón de 200 mg de ibuprofeno y la misma dosis de floctafenina, no encontrándose diferencias significativas en la analgesia producida por ambos fármacos (17).

### 1.3.6 OTROS USOS

Como inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, el ibuprofeno podría ser útil en procesos tales como el síndrome de Bartter, para la nefrosis o la enfermedad de Still (36) como agente alternativo en el síndrome de Reiter (3). También en la artritis psoriática, lumbago, bursitis, casos de obstetricia y ginecología, de oftalmología, de lupus eritematoso o contusiones han sido también estudiados, con éxito la mayoría de veces (17).

1.3.7 EFECTOS SECUNDARIOS O ADVERSOS

Según la clasificación expuesta por Remington (11), se pueden clasificar los efectos adversos según su incidencia y localización en el organismo (Cuadro 22).

INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS DE VARIOS ALFV

REACCIONES	ASPIRINA	INDOMETACINA	IBUPROFENO	NAPROXENO	FLUBROFENO	TOLMETINA
<b>a-GASTROINTESTINALES</b>	3+	4+	2+	2+	2+	2+
DISPEPSIA	*	*	*	*	*	*
ULCERACION	*	*	*	*	RARO	*
HEMORRAGIA	*	*	*	*	RARO	*
DIARREA	..	*	*	*	*	*
<b>b-SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>	1+	4+	1+	2+	3+	2+
DOLOR DE CABEZA	*	*	*	*	*	*
VERTIGOS	*	*	*	*	*	*
SOMNOLENCIA	*	*	..	..	*	*
<b>c-DERMATOLÓGICAS</b>	1+	1+	1+	1+	1+	1+
PRURITO, URTICARIA	*	*	*	*	*	*
ERUPCIONES PIEL	*	*	*	*	*	*
<b>d-HEMATOLÓGICAS</b>	2+	1+	1+	1+	1+	1+
ANEMIA	*	*	*	*	*	*
LEUCOPENIA	RARO	RARO	RARO	RARO	RARO	RARO
TEMOCITOPENIA	*	RARO	RARO	RARO	RARO	RARO
<b>e-SENSORIALES</b>	2+	3+	1+	1+	2+	1+
TINNITUS	*	*	*	*	*	*
DISTURBIOS VISUALES	*	*	RARO	*	*	..
AMBLOPIA, PERTURBACIONES MACULARES Y RETINALES	..	*	RARO	..	..	..
<b>f-CARDIOVASCULARES</b>	1+	1+	1+	1+	1+	1+
EDEMA	..	*	*	*	RARO	*
HIPERTENSION	..	*	*	..	..	..
PALPITACIONES	*	..	RARO	*	*	..
TAQUICARDIA	*	..	RARO	..	*	..
<b>OTROS</b>						
NECROSIS RENAL	*	*	..	..	..	..
ALOPECIA	*	*	RARO	..	..	..
ANSIAS	..	..	..	*	..	..
DISURIA	..	..	..	..	*	..
TEST FUNCIONES RIGADO ABNORMAL	RARO	*	*	RARO	*	..

NOTA: \* : Efecto potenciado  
 .. : No se obtuvieron datos fidedignos.  
 RARO: Sólo en algunos casos.

### 1.3.7.1 EFECTOS GASTROINTESTINALES

Entre los efectos secundarios más destacados en toda la bibliografía consultada destacan los gastrointestinales, por su frecuencia, al igual que todos los ácidos arilalcanoicos y no así por su gravedad, ya que son trastornos típicos y comunes. Así pues, se ha asignado una frecuencia que va del 4 al 16 % para efectos tales como: náuseas y vómitos, dolor epigástrico, pirosis, diarrea, malestar abdominal, indigestión, estreñimiento y calambres o dolores abdominales. Aún así, el ibuprofeno es mucho menos irritante para el estómago que el ácido acetilsalicílico u otros AINE (34). La incidencia de las reacciones severas al ibuprofeno es algo menor que las de los salicilatos; sin embargo la predisposición a ulceración y hemorragia gástrica incrementadas con la edad es un factor común asociado al espectro de los AINE (4, 20, 21, 34, 42, 73, 74). (Ver cuadro 22 a) efectos adversos desglosados: Gastrointestinales).

No obstante se ha asignado una frecuencia del 1% para trastornos gastrointestinales tales como úlcera gástrica o duodenal con sangrado y/o perforación. Esta escasa incidencia puede estar relacionada con la administración a bajas dosis, con lo cual presenta una tolerancia gastrointestinales relativa, aunque cuando se sigue una administración crónica o a dosis mayores hay un aumento significativo de la aparición de úlceras y reactivación de úlceras silenciosas (20) o exarcebación de úlcera péptica (9, 75, 76). En cuanto a las hemorragias gastrointestinales (se evidencia en las evacuaciones cuando aparece), si bien no se estableció una afinidad causal, han habido casos de perforación gastrointestinal y hemorragia resultando a consecuencia de ello la muerte del paciente (22). Así un hombre de 69 años con úlcera duodenal, sin complicaciones, desarrolló hemorragia gastrointestinal una semana después del tratamiento con 200 mg de ibuprofeno, 3 veces al día, muriendo dos días después de la cirugía, debido a múltiples factores (76).

Quedan fuera de esta clasificación, aunque no obstante aparecen con frecuencia en la bibliografía consultada síntomas como la dispepsia, acidez, anorexia, constipación, estomatitis, flatulencia, embotamiento o sensación de plenitud, pirosis, ulcus gástrico, hematemesis (22, 74) y proctocolitis (76).

El ibuprofeno se ha utilizado en pacientes con ulceración péptica conocida o con antecedentes de intolerancia gástrica a otros agentes tipo AAS. Sin embargo, la terapéutica debe suspenderse generalmente en el 10-15% de los pacientes por intolerancia al fármaco (59).

La frecuencia de los efectos adversos gastrointestinales suaves con dosis usuales de AAS oral o indometacina son estudiadas para compararlos con el ibuprofeno, pero no se ha publicado si el ibuprofeno causa menor irritación péptica que la debida al AAS, aunque las dosis usuales de ibuprofeno han estado asociadas generalmente con una pérdida mínima de sangre (22).

Un ensayo para estudio de los AINE y su efecto en el intestino delgado resultó dar un pequeño aumento en la permeabilidad del intestino y los pacientes con artritis reumatoide mostraron una pequeña inflamación de intestino. Se estudió, así mismo, la toxicidad de 7 AINE, destacando el sulindaco como el único estadísticamente diferente del ibuprofeno respecto de la incidencia de hemorragias gastrointestinales (77).

Un enfermo de 80 años que usaba el ibuprofeno como tratamiento de una degeneración de articulaciones es reseñado como paciente que sufrió una grave hemorragia gastrointestinal provocada por el ibuprofeno (78). Una mujer de 79 años murió por hemorragia gastrointestinal causada por autoadministración de ibuprofeno, el cual había sido comprado para alivio del dolor de espalda como medicamento OTC (79); la paciente tenía historia de ulceración gástrica asociada a terapia de fármacos AINE. Un artículo (80) que compara las sangrias gastrointestinales provocadas por AINE usuales da como resultado que el etodolaco (400-600 mg/3 veces al día) da unos efectos significativamente menores que las microsangrias provocadas tras la administración de ibuprofeno (600 mg/3 veces al día), indometacina (50 mg/ 100 mg) y naproxeno (375 mg/ 3 veces al día), siendo todos ellos administrados para el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis, no siendo clínicamente mayor que la línea base del placebo.

#### 1.3.7.2 EFECTOS SNC

Se destaca entre un 3-9 % de incidencias, efectos tales como mareos, cefaleas y nerviosismo (11) como una menor incidencia (1%) depresión e insomnio (11). (Ver cuadro 22 b).

También han sido observados: fatiga, somnolencia, malestar, ansiedad, confusión y labilidad emocional. Si bien una afinidad causal no ha sido bien establecida se describe la aparición de parestesia, alucinaciones, sueño anormal y pseudotumor cerebral (22).

Entre los efectos en el estado mental, se encuentra un caso de paranoia y psicosis probablemente asociada con el uso de ibuprofeno en un paciente (24). Casos de depresión han

sido notados en pacientes tratados con ibuprofeno aunque no en grados tan altos como con otros AINE (34). Se ha descrito un caso de exarcebación de disquinesia orofacial y de desarrollo de movimientos balísticos bilaterales siguiendo la iniciación de la terapia de ibuprofeno (24). También se han experimentado síntomas de vértigos, zumbidos en los oídos (20, 74), pérdidas de conocimiento transitorias, sordera, irritabilidad (37), agravamiento de la epilepsia, parkinson y desarreglos psiquiátricos, tinnitus y ototoxicidad aunque ésta es muy rara (73).

Meningitis aséptica con fiebre ocurrió raramente en pacientes receptores de ibuprofeno: el ibuprofeno fue capaz de inducirla en pacientes con lupus eritematoso sistémico (S.L.E.) y mezclado con una enfermedad de tejido conectivo (21, 34), siendo más probable en estos casos que en pacientes sin estos antecedentes crónicos (22).

### 1.3.7.3 ERUPCIONES DERMATOLÓGICAS

Las reacciones dermatológicas se consideran como reacciones paradójicas; en este caso aparecerán como reacción cutánea generalizada y acompañada de dolores articulares reumatoides.

Las erupciones dermatológicas y prurito se han encontrado con una frecuencia del 3 al 9 % tras el tratamiento con ibuprofeno. En orden del 1% aparecen manifestaciones tales como: erupción vesículo ampollar, urticaria y eritema polimorfo (11). (Ver cuadro 22 c). Urticaria, vesiculobolus y erupciones eritematosas maculares y eritema multiforme ha ocurrido también ocasionalmente durante la terapia con ibuprofeno. En algunos pacientes se evidenció prurito y erupción. Incluso se han detectado síndrome Stevens-Johnson, rubor, alopecia y acné. Si bien no se corroboró con una afinidad casual se informó de una necrosis tóxica epidermal y fotoalergia reactiva de la piel, durante la terapia con ibuprofeno (22).

Un informe de eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson) y hepatitis tóxica asociada con ingestión de ibuprofeno en 1 paciente. Se observaron también en 17 casos, la inducción del ibuprofeno a hepatotoxicidad y 5 casos de problemas dermatológicos serios en la categoría de eritema bulbosum multiforme, incluso la variante conocida como síndrome de Stevens-Johnson, así como necrolisis epidermal tóxica.

Hay datos acerca de una erupción eritematosa clásica (nodulosa) inducida por ibuprofeno (24). Se detecta un caso de anomalía Pelget-Huet adquirida reversible asociada con la administración oral de ibuprofeno en una mujer de 59 años; comenzó con un prurito difuso máculo papular en la piel del tronco y extremidades tras tomar 15 comprimidos persistiendo las anomalías tras 7 semanas de después de la interrupción del tratamiento (81). Otro caso similar ocurrió pero con erupciones bulbosas limitadas a áreas expuestas de las extremidades inferiores (82).

La ingestión de ibuprofeno ha sido asociada con delgadez o pérdida de cabello en 16 pacientes de color. Estos pacientes también usan preparados para tratar el cabello y se sugirió que el ibuprofeno podría causar fragilidad o labilidad del cabello deteriorando la superficie epidérmica cuando se ha seguido el tratamiento (24). Se detectó alopecia para otro caso (59).

Las reacciones dermatológicas se consideran como reacciones paradójicas, en este caso aparecerán como reacción cutánea generalizada y acompañadas de dolores articulares reumatoides.

#### 1.3.7.4 EFECTOS HEMATOLOGICOS

Aparecen como de frecuencia menor al 1% (11). (Ver cuadro 22 d ). Entre estos efectos adversos se incluyen neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y ligera anemia hemolítica (con o sin púrpura), reducciones dosis-dependientes en suero de la concentración de la hemoglobina y del hematocrito en pacientes receptores de dosis entre 1.2-3.2 g al día (Otras fuentes también adjuntan trombocitopenia o pancitopenia (4)). El descenso total de hemoglobina, ante una dosis de fármaco de 3.2 g o más, es de 1 g, obteniéndose en el 17% de los pacientes receptores de 1.6 g/diarios y en el 23% de los pacientes receptores de 3.2 g/diarios. En ausencia de signos clínicos de hemorragia, el descenso de hemoglobina no es clínicamente importante. Si bien, no se estableció una afinidad casual, se advirtieron episodios de hemorragias (tales como epistaxis o menorragia) durante la terapia con el fármaco (22). Dos casos relacionados con este punto: se detectó anemia hemolítica en una mujer de 69 años, considerándose debida al ibuprofeno tras tomar 400 mg 3 veces al día (24); se observó anemia hemolítica fatal en un hombre tratado con ibuprofeno y oxazepam durante 10 días antes del ataque agudo de la enfermedad (24). Se publicó otro informe de inducción de anemia hemolítica inmune por AINE (entre ellos el ibuprofeno) constatándose que la mayoría de veces estaban implicados personas deficientes en G-6-PD (83).

El ibuprofeno puede inhibir placas de agregación y es posible que prolonge el tiempo de sangría, con lo cual aquellos pacientes con afecciones adversas por prolongación del tiempo de sangría deberían ser cuidadosamente observados durante la terapia con ibuprofeno (9, 22, 57), aunque estos trastornos son cuantitativamente menores que en el caso del AAS (73). Una mujer de 33 años desarrolló contusiones (cardenales) sobre un miembro durante la tercera semana de tratamiento (para aliviar un dolor de cadera) con ibuprofeno (600 mg diarios); los síntomas claros desaparecen al interrumpirse el tratamiento (24). También en dos pacientes que habían tomado ibuprofeno antes de una operación ocurrió un incremento significativo en su sangría después de sufrir una cirugía coronaria by-pass (24).

En cuanto a agranulocitosis y leucopenia, se indujo a muerte tras 2 semanas del cese de tratamiento en una mujer de 82 años de edad tratada con paracetamol e ibuprofeno, reemplazando el uso a largo plazo de salicilatos para el tratamiento de la artritis reumatoide (23). El ibuprofeno indujo agranulocitosis reversible y aplasia granulocitaria en el tuétano del hueso (aplasia de células blancas puras) en un hombre de 60 años con osteoartritis tras administración de 600 mg de ibuprofeno tres veces al día; tras interrumpir el tratamiento se recobró perfectamente y 2 meses más tarde el tuétano óseo fue normal (84).

#### 1.3.7.5 EFFECTOS CARDIOVASCULARES Y METABOLICOS

Aparecen con mayor frecuencia de un 1 % (Ver cuadro 22 f) ), cardialgia (73), alteración del sistema cardiovascular (37), hipertensión (73), retención de líquidos y edema (11, 59, 73), aumento de peso y edema (11, 4), retención hidrosalina (76); edema periférico y retención del flujo han sido también detectados durante la terapia con ibuprofeno. Además ha existido fallo congestivo del corazón en pacientes con la función cardíaca marginal. Incremento de función cardíaca y palpitaciones también fueron detectados. Si bien, no se ha establecido afinidad causal, se informaron arritmias incluso taquicardia o bradicardia con la terapia del fármaco. El ibuprofeno debe recomendarse con precaución a pacientes con la función cardíaca comprometida o con hipertensión (22). Sin embargo, un estudio dedicado a este tema no logró detectar efectos significativos en las presiones diastólica y sistólica tras la administración de 800 mg de ibuprofeno y un placebo con ocho días de descanso entre las terapias (61).

Entre los efectos adversos metabólicos destaca la pérdida del apetito estando asociada como una relación causal debida al uso del ibuprofeno (42) y entre los efectos con relación causal desconocida destacan: ginecomastia, reacciones de hipoglicemia y acidosis.

### 1.3.7.6 EFECTOS EN LOS SENTIDOS ESPECIALES

Remington los clasifica también entre los efectos adversos con frecuencia menor de un 1 % (11). (Ver cuadro 22 e)). La mayor parte de la bibliografía consultada destaca como efecto principal la ambliopía (desfiguración y/o descenso de la agudeza visual, escotoma y/o cambios en la visión de los colores) (22, 34, 74) Tras un estudio controlado se obtiene que de 40 pacientes tratados con ibuprofeno para artritis reumatoide, 2 de ellos desarrollaron ambliopía tóxica (24). Otro estudio control dió tras cinco meses de tratamiento con ibuprofeno una ambliopía tóxica en una mujer de 57 años. Otro estudio sobre 293 pacientes con trastornos reumáticos que fueron tratados con ibuprofeno durante un período de cinco años, acerca a la posibilidad de revertir la enfermedad si se observa toxicidad ocular y se retira rápidamente el fármaco, desapareciendo progresivamente los síntomas (24). Otro caso muestra que tras ser retirado el fármaco desaparecieron los síntomas (20, 59, 73, 85). También se informó de casos de conjuntivitis, diplopía y cataratas (22). Un estudio sobre factores de riesgo de cataratas muestra que el uso de analgésicos, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno... reduce a la mitad el riesgo de cataratas (86).

En cuanto al oído, los pacientes receptores de ibuprofeno experimentaron tinnitus (73) con descenso de audiciencia y neuritis ótica (22). Otros efectos: zumbidos (37), acuforos (74), ototoxicidad (73) y sordera (37) pero siempre se presentan muy raramente y en casos aislados.

### 1.3.7.7 EFECTOS HEPATICOS

Reacciones hepáticas severas (algunas veces fatales) ictericia y hepatitis han ocurrido raramente durante la terapia con ibuprofeno. Una subida transitoria en suero AST (SGOT), ALT (SGPT) y fosfatasa alcalina ha ocurrido en pocos pacientes durante la terapia con ibuprofeno (57, 73).

En un 15% de pacientes tratados con AINE se presentan elevaciones para los ensayos de hígado. Y elevaciones significativas de concentración de ALT o AST en el 1% de pacientes receptores de AINE según un estudio clínico controlado. Estas anomalías pueden progresar, intercambiarse o ser transitorias con la terapia continuada. Sobre todo se debe interrumpir la terapia ante signos o síntomas de reacción hepática severa. Una niña de 12 años de edad con artritis reumatoide juvenil sufrió fiebre, hepatitis y linfocitopenia siguiendo un tratamiento con ibuprofeno. Los síntomas se resuelven rápidamente cuando la terapia con ibuprofeno es interrumpida (24).

Se informó sobre una metamorfosis grasa del hígado en una mujer con enfermedad del tejido conectivo mixto, que fue tratada con ibuprofeno y ampicilina (24). 64

### 1.3.7.8 EFECTOS RENALES

En pacientes receptores de ibuprofeno se han recogido fallos renales agudos, poliuria, azotemia, hematuria e incluso decrecimiento del aclaramiento de creatinina en algunos pacientes. Elevaciones de concentración de creatinina en suero e incrementos en BUN fueron manifestaciones de fallo renal que también ocurrieron ocasionalmente. Además nefritis intersticial aguda acompañada por hematuria, proteinuria, y ocasionalmente síndrome necrótico. Si bien una afinidad causal no puede ser establecida, se informó durante la terapia con ibuprofeno de una necrosis renal aguda. También se notaron incrementos de concentración de ácido úrico en suero. Estudios a largo plazo en ratas y monos han mostrado pruebas histológicas del ibuprofeno como inductor suave de toxicidad renal manifestada en edema papilar y necrosis (22).

Se ha descrito un caso de insuficiencia renal con depósitos de fibrina y lesiones necrófilas y degenerativas tisulares (74). Se atribuyó un fallo renal agudo en un hombre de 65 años tras seis días de tratamiento con ibuprofeno (400 mg tres veces al día).

El deterioro de la función renal fue asociado con ingestión del ibuprofeno en pacientes con lupus eritematoso sistémico (24). Así mismo se asoció al ibuprofeno un fallo renal reversible ocurrido en un anciano; otro informe sobre un paciente afirma que se dió un síndrome nefrótico y fallo renal siguiendo al uso del ibuprofeno (24). Son muchos los artículos publicados en este sentido: síndrome nefrótico en un paciente de 56 años, sin fallo renal (87); fallo renal agudo en un paciente influenza de 43 años que recibió una preparación OTC de ibuprofeno, seguida de AAS, atribuyéndose los efectos renales al descenso de filtración glomerular asociado a la aspirina y al incremento de la nefrotoxicidad del ibuprofeno que influyó en la función renal anormal y la hipovolemia inducida por la influenza (88).

Además se han recogido efectos tales como: uricosuria (89), glucosuria (73), hematuria (73), hiperglicemia (73). Otro estudio acerca del efecto en la función renal concluyó que la terapia a corto plazo en pacientes artríticos ancianos no tiene efecto sobre la función renal (90).

### 1.3.7.9 REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad a los AINE pueden ser difíciles de interpretar. Un caso fue observado en una mujer que experimentó una reacción severa al ibuprofeno a partir de un segundotratamiento: el ibuprofeno fue prescrito a una mujer de 62 años para un hinchazón de encías y la paciente completó el curso completo de la terapia sin problemas; 2 semanas después tomó dos comprimidos de 400 mg de ibuprofeno y horas más tarde presentaron náuseas, vómitos, dolor en articulaciones y músculos, sensación de piel ardiente y tirante y fatiga constante. Mejoró gradualmente al hacer reposo. Tres días después, al tomar otros dos comprimidos de ibuprofeno, volvió a experimentar los mismos síntomas y colapso. En el hospital se le detectó hipotensión, fiebre, edema generalizado en la piel, fallo respiratorio hipoxémico serio. Una radiografía del pecho reveló infiltrados alveolares bilaterales, las pruebas de laboratorio resultaron elevadas para: creatinina, fosfoquinasa, LDH, factores del complemento C1 y C3 y ensayo de circulación de inmunocomplejos. Se superó con un tratamiento vigoroso, incluso se hizo asistencia con ventilación mecánica, esteroides e infusión continua de dopamina, lo cual provocó la mejoría gradualmente (21).

Las reacciones de hipersensibilidad se han mostrado siempre como un síndrome de dolor abdominal, fiebre, náuseas, escalofríos y vómitos. También se acompañan de anafilaxis y broncoespasmo. Las notificaciones de broncoespasmo son más numerosas y serias para el ibuprofeno que para otro AINE, pero no es posible valorar si este hecho presenta una diferencia real o es debido a la simple incidencia (24, 28). Se pueden hallar muchas experiencias sobre este efecto: una paciente murió tras sufrir un asma provocado por la ingestión oral de 2 comprimidos de ibuprofeno, la necropsia confirmó muerte debida al asma agudo, aunque no se conocía sensibilidad alguna a los fármacos del paciente, ni su historia respecto de la AAS (91); otro paciente de 53 años mostró urticaria cutánea, respiración dificultosa, edema en laringe y estrechez del pecho tras una dosis única de ibuprofeno de 400 mg, el paciente había experimentado una reacción parecida hacía 7 años tras una dosis única de aspirina (24); una reacción similar es apuntada para dos pacientes con lupus eritematoso sistémico e incluso se ha asociado como inductor de meningitis aséptica en usuarios normales de ibuprofeno (89, 92), siendo los síntomas: náuseas, vómitos y fiebre, escalofríos, dolor de cabeza severo, siendo todos ellos de rápido acceso (24).

### 1.3.7.10 OTROS

Se han dado efectos secundarios tales como: sequedad de ojos y boca, rinitis y ulcera gingival, considerándose que hay una probable relación causal (42).

### 1.3.8 SOBREDOSIFICACION

A pesar del alto número de prescripciones la intoxicación aguda con ibuprofeno aparece como rara y poco grave. No obstante, se tiene poca información al respecto, aunque es considerada válida por muchos autores (21-24, 51). Las experiencias se han clasificado en dos clases, según se trate de niños o de adultos. Más de 100 casos de sobredosificación fueron informados y de ellos se estimó una cantidad de 1.2 g como suficiente para provocar sobredosis en niños; en adultos se admiten 16 g (recordando que la dosis máxima recomendada por Remington es 2.4 g). Un dato claro es que la dosis varía de 4 a 20 g, en varios casos comprobados y de resultados fiables (21).

Algunos pacientes son asintomáticos y entre los síntomas notificados más comúnmente aparecen las náuseas y los vómitos. Han sido informados ocasionalmente síntomas más graves (insuficiencia renal pasajera, hipotensión y coma) aunque estos casos están en su mayoría involucrados con ingestión simultánea de varios fármacos. Entre los síntomas más comunes, junto con las náuseas y vómitos se hallan vértigos, nystagmus, apnea, inconsciencia e hipotensión leve. Todos estos pacientes se recuperaron sin secuelas aparentes, tras administración de antídoto no específico e institución de tratamiento de apoyo estandar.

Somnolencia fue el único efecto adverso experimentado por un niño de 1 año de edad que ingirió 1.2 g (120 mg/Kg) del fármaco, aunque la concentración de ibuprofeno en sangre 90 minutos después de la ingestión es de 700 µg/ml (aproximadamente 10 veces la concentración más alta previamente detectada en adultos, siguiendo una dosis única oral de 800 mg del fármaco). Signos de intoxicación aguda o consecuencias recientes tampoco se presentaron tras la ingestión de una dosis 120 mg/ Kg del fármaco en otro niño. Sin embargo, en un niño de 12 Kg (9 meses de edad) que ingirió 2.8-4 g del fármaco (7 comprimidos de 400 mg), sufrió apnea, cianosis y respuesta sólo a estímulos dolorosos; estos estímulos fueron suficientes para inducir respiración. La concentración de ibuprofeno en sangre en estos niños fluctúa alrededor de 103 µg/ml a las 8,5 h después de ingerirlo; en las 12 h siguientes el niño apareció completamente recuperado tras el tratamiento con oxígeno, bicarbonato sódico e infusión parenteral de dextrosa y de NaCl al 0.9 %.

En caso de una sobredosis aguda, el estómago podría ser vaciado por inducción a emesis, aspiración o por lavado, si es evidente que ha sido ingerido recientemente (hasta una hora después); o podrían iniciarse las medidas estandars para mantener la producción de orina hasta total excreción del fármaco, como el ibuprofeno es ácido y se excreta por la orina, podría ser beneficioso forzar la diuresis alcalina.

Además de las medidas de soporte, el uso de derivados de carbón activo orales puede ayudar a reducir la absorción y reabsorción del ibuprofeno (42).

Una revisión de los casos de sobredosis de ibuprofeno informados en el National Poisons Information Service de Gran Bretaña en los 2 años siguientes a la introducción como medicación OTC dió parte de que si bien el alta produjo un sustancial incremento en el número de casos informados, no ocurren incrementos de rigor en los envenenamientos demostrados y en sólo 1 de 203 casos fue el ibuprofeno quien había causado los serios problemas. Se concluyó que el ibuprofeno en sobredosis aguda es menos tóxico que el AAS o el paracetamol.

## 1.3.9.1 INTERACCIONES CON OTROS FARMACOS

En cuanto a las interacciones farmacológicas del ibuprofeno son numerosas y según los casos importantes. Entre las más importantes destacan las interacciones con los salicilatos (y el AAS en particular): no se recomienda la administración conjunta pues ambos fármacos se unen a la albúmina del suero, lo que provoca un descenso importante en los picos de concentración de ibuprofeno. El efecto clínico y el mecanismo es incierto y no está todavía establecido; aunque se da una inhibición total de la respuesta terapéutica del ibuprofeno y no es necesario tomar precauciones (36, 93), será mejor evitar el uso concomitante, que podría dar lugar a antagonismo respecto de la actividad antiinflamatoria (57). Estudios en animales muestran que el ácido acetilsalicílico puede disminuir la actividad del ibuprofeno y sus niveles en suero, pero esta interacción no ha sido estudiada en humanos (60, 85). Se comprobó que la administración concomitante de dosis únicas de ibuprofeno y AAS no tienen efecto en la biodisponibilidad o eliminación de otro fármaco; sin embargo, dosis múltiples de otros fármacos hicieron disminuir los niveles sanguíneos del ibuprofeno (15, 51), con la consiguiente disminución de actividad antiinflamatoria. En suma la administración concomitante de ibuprofeno y salicilatos, fenilbutazona, indometacina u otro AINE pueden potenciar los efectos gastrointestinales adversos de estos fármacos lo aconseja evitar la administración conjunta de estos agentes (22).

Son complejas las consideraciones sobre unión a las proteínas e interferencias clínicas. En general las proteínas séricas tienen distintas estructuras reversibles y grupos reactivos, lo que permite la fijación reversible de muchas moléculas pequeñas estructuralmente diferentes entre sí. La más importante de estas proteínas es la albúmina sérica (Pm 66.400) que probablemente existe en diversas conformaciones muy parecidas entre sí y la localización y el número de puntos de fijación puede diferir para cada fármaco. La albúmina posee una afinidad particularmente elevada para los fármacos de naturaleza ácida. En la albúmina sérica se han caracterizado dos puntos de fijación (I y II) independientes entre sí. El punto I menos específico, fija fármacos muy diversos y diferentes entre sí. El punto II se muestra más específico al fijar tan sólo ácidos carboxílicos y benzodiazepinas. Estos fármacos también se fijarían al punto I, pero en general con una afinidad relativa inferior (53). Ver cuadro 23 con los fármacos fijados en proporción elevada.

Punto I (punto de la warfarina)	Cuadro 23	Punto II (punto del diazepam)
Warfarina	Puntos de fijación sobre la albúmina sérica humana de los fármacos de naturaleza ácida fijados en proporción elevada	Benzodiazepinas
Etibiscumacetato		Ibuprofeno
Acenocumarol		Furapirprofeno
Fenprocumón		Katoprofeno
Dicumarol		Naproxeno
Clortiacida		Indometacina
Furosemida		Acido salicílico
Bumetanida		Diflunisal
Varias sulfamidas		Acido flufenámico
Acidocilina		Acido etacrínico
Acido nalidixico		Acido clofibrico*
Fenitoína		Cloxacilina
Acido valproico (valproato)		Dicloxacilina
Salicilamida		Probenecid
Acido salicílico		Sulfobromoftaleína
Diflunisal		Tolazamida
Fenilbutazona		Glibencamida
Oxifenbutazona		Tolbutamida
Azapropazona		Triptófano
Sulfpirazona		
Indometacina		
Naproxeno		
Clorpropamida		
Glibencamida		
Tolbutamida		
Bilirrubina		

En cuanto a la respuesta a los anticoagulantes, ésta no se modifica tras tratamiento a largo término con una antivitamina K e ibuprofeno. También se ha demostrado que el ibuprofeno afecta a la respuesta hipotrombinémica a la warfarina. El desplazamiento del fármaco, sólo se dará cuando ambos tengan el mismo lugar de unión a la proteína albúmina; el ibuprofeno sin embargo, tiene un lugar de unión distinto a la warfarina o tolbutamida, por ejemplo (ver cuadro 23). Además como la concentración plasmática obtenida tras una dosis terapéutica es relativamente baja, esto explica por qué no ocurren entre la warfarina y el ibuprofeno unas interacciones clínicamente importantes (27). Aunque no parezca afectar la respuesta, la coterapia requiere precaución pues es posible que se den efectos perjudiciales en la mucosa gástrica y en la función plaquetaria. El ibuprofeno se muestra capaz de inducir erosión gástrica e inhibición de la agregación plaquetaria, lo que aumenta teóricamente el riesgo de hemorragia (o el tiempo de sangrado), en pacientes que toman anticoagulantes. (El ibuprofeno administrado en una dosis de 2400 mg/día en pacientes con anticoagulantes no afectó a la respuesta hipoprotrombinémica al fenocromo o warfarina. Un caso de interacción fue observado, pero no se dieron detalles sobre por qué el resultado fue defecto de coagulación). Hay además evidencias disponibles indicando que la respuesta hipoprotrombinémica a anticoagulantes orales no afecta al ibuprofeno. La hemorragia ocurrió cuando ibuprofeno y anticoagulantes derivados cumarínicos fueron administrados conjuntamente. Ibuprofeno puede usarse con precaución y observarse al paciente cuidadosamente cuando se use concomitantemente con algún anticoagulante (por ej. warfarina) o con agentes trombolíticos (por ej. estreptoquinasa) (22). De este modo, la mayoría de pruebas indican que la respuesta hipotrombinémica a los anticoagulantes orales no se ve afectada por el ibuprofeno. No parece existir una interacción significativa entre el ibuprofeno y los anticoagulantes cumarínicos (la interacción con derivados cumarínicos fue ejemplificada en 36 hombres sanos voluntarios receptores de 1200 a 1600 mg de ibuprofeno/diarios y 7.5 mg de cumarina durante 14 días), no se notó efecto en la unión de cumarina a albúmina en el tiempo de protombina y tiempos parciales de tromboplastina o en los niveles de los factores de coagulación II, V, VII y IX. En ratas, con dosis extremadamente altas de ibuprofeno, se notó desplazamiento de la warfarina en su unión a la albúmina. Ni la producción de protombina, ni su efecto fue reducido (36). En conclusión, podría ser usado cautamente el ibuprofeno con la administración concurrente de anticoagulantes orales y no parece necesario hacer el ensayo de protombina en los pacientes con la combinación. Sólo se debe estar alerta por la evidencia de hemorragia, especialmente en el tracto gastrointestinal, cuando ibuprofeno y anticoagulantes se usen simultáneamente (93).

Otro punto importante de interacciones, son las que se presentan con los **compuestos digitálicos**. Un informe preliminar supuso que el ibuprofeno provocaba incrementos en suero de la concentración de digoxina. El mecanismo no ha sido establecido, en cuanto al significado clínico. En 12 pacientes estabilizados en digoxina, la administración de ibuprofeno, (1600 mg o más diarios) resultó dar aproximadamente un 60 % de incremento en suero de digoxina después de una semana. Sin embargo, este incremento es variable de paciente a paciente y no fue detectado después de un mes de tratamiento con ibuprofeno. Son necesarios más estudios para ver la incidencia y magnitud de la interacción entre ibuprofeno y glicósidos digitálicos. Los pacientes podrían ser monitorizados por alteración del efecto de la digoxina cuando el ibuprofeno se inicie o interrumpa (93). Un estudio clínico concluye que se incrementó el estado estable de concentración en suero de digoxina en 12 pacientes tras 7 días de tratamiento con ibuprofeno; habiendo una variación interindividual considerable, el incremento no fue detectado por más de 28 días (24). El mecanismo de acción se explica por decrecimiento del aclaramiento renal de la digoxina, desapareciendo el efecto al cabo de 28 días (5). La recomendación dada es que la dosis de digoxina podría ser reducida y los niveles de suero monitorizados durante la terapia concomitante.

Otras interacciones interesantes son las que muestran los **diuréticos**. Una revisión de las interacciones diuréticos/AINE reúne una serie de informes que muestran que los AINE pueden ser antagonistas de la función diurética y de los diuréticos ahorradores de  $K^+$  y posiblemente también de las tiazidas. En la interacción influye la edad del paciente, la presencia de enfermedades renales y fallo cardíaco, y la dosis, duración del tratamiento y perfil farmacológico del fármaco (24).

Otra revisión sobre la interacción entre la furosemida y algunos AINE (indometacina, piroxicam, ibuprofeno) han revelado que éstos son inhibidores de los efectos diuréticos y antihipertensivos de la furosemida. La deplección de  $Na^+$  debida a furosemida puede exacerbar los efectos renales de los fármacos AINE y provocar una reducción de la filtración glomerular. La interacción es probablemente debida a la reducción de excreción de  $Na^+$  e inhibición de las prostaglandinas renales por fármacos AINE. Las interacciones están aumentadas en pacientes que tienen agotado el  $Na^+$  (con fallo congestivo del corazón), posiblemente a causa de ello tales pacientes exhibieron vasodilatación renal mayor, en respuesta a diuréticos, comparando con pacientes con un balance de sodio normal. Esta respuesta ha sido atribuida a la inhibición de la síntesis de las PG. Muchos pacientes con terapia concomitante ibuprofeno + furosemida se muestran colapsados por signos de fallo renal (42).

Un fármaco especialmente problemático en cuanto a interacciones es la **fenitoína** y los **barbituratos**, demostrándose que los barbituratos reducen la efectividad del **ibuprofeno** (36). En cuanto a la **fenitoína**, la administración oral incrementó la fracción de **fenitoína** alrededor del 7-7.8 %. El aclaramiento total no fue variado significativamente, y tampoco lo fue el volumen de distribución aparente. Se produjeron cambios en la unión a las proteínas aunque dosis como las usadas (1.6 g) no son probables para producir cambios importantes en los parámetros disposicionales de la **fenitoína** (95). Un estudio acerca de un incremento en la concentración de **fenitoína** y posterior toxicidad en 1 paciente, previamente estabilizado en **fenitoína** y tratado con **ibuprofeno**, sugirió que el **ibuprofeno** tenía un efecto inhibitorio sobre la degradación hepática de la **fenitoína** (24).

Otra interacción estudiada es la del **sucralfato** (1 mg) con **ibuprofeno** 400 mg, una o cuatro veces al día. La proporción de **sucralfato** es alterada significativamente en presencia de **ibuprofeno**. En contraste, la biodisponibilidad relativa del **sucralfato** no fue significativamente diferente entre los dos tratamientos. Se concluyó que **ibuprofeno** no alteraba la extensión de absorción de **ibuprofeno** y podía esperarse su respuesta (96).

Se condujo un estudio randomizado para determinar el efecto de 62 ml de suspensión de **Aluminio e hidróxido de magnesio** en la farmacocinética del **ibuprofeno** en 8 voluntarios sanos que recibieron 400 mg de **ibuprofeno**. Se administró con distintas pautas e intervalos:

- . **ibuprofeno** sólo
- . **ibuprofeno** administrado simultáneamente con una dosis de la suspensión.

Se observó que los valores de AUC,  $c_{max}$ ,  $t_{max}$  y K no son significativamente distintos entre los distintos grupos (97). Para el rango de dosis utilizado la administración conjunta de ambos no afecta a la cinética.

No se observaron interacciones con fármacos como la **cimetidina** o la **ranitidina**, antes bien se aconseja administrarlos como prevención de los efectos secundarios posibles (42). Otro informe publicado sin embargo concluyó que se observó incremento del pico concentración y aclaramiento por tiempo tras administración concomitante de **ibuprofeno** y **cimetidina**, aunque no hubo diferencias tras la administración con **ranitidina**. De todas formas estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (98, 99), incluso a nivel de parámetros farmacocinéticos como la curva concentración /tiempo y AUC.

Otra interacción descrita es la del el alcohol etílico e **ibuprofeno**. (77)

Ya por último añadir la interacción con fármacos como la zidovudina. Se demostró un aumento en la frecuencia de aparición de hemartrosis en un hombre de 48 años con SIDA y hemofilia A al que se le administró ibuprofeno para tratar una hemorragia articular dolorosa. Se vió que la zidovudina (tratamiento para el SIDA) potenció las complicaciones hemorrágicas (100).

### 1.3.9.2 INTERACCIONES EN LOS VALORES DE LABORATORIO

Efectos en las variaciones de los valores de (101) laboratorio:

- . bilirrubina +
- . fosfatasa alcalina +
- . aspartato amino transferasa +  
(transaminasa-glut-oxal)
- . alanina amino transferasa +  
(transaminasa-glut-piru)
- . deshidrogenasa alcalina \*

+ : por encima de la escala normal

\* : sin medir en los estudios

- . hipoalbuminemia (59)
- . reducción del aclaramiento de creatinina (15, 74)
- . fluctuaciones de la presión sanguínea (62)
- . prolongación del tiempo de protombina (11, 5, 25)
- . uricosuria (60)

Una mujer de 62 años que tomó ibuprofeno como tratamiento de un hinchazón de encías, experimentó dos semanas más tarde unas reacciones adversas severas; al hacerle una investigación de laboratorio se encontraron elevados niveles de creatinina, fosfoquinasa y niveles ligeramente elevados de LDH, ligeramente decrecido el nivel de los factores C1 y C3 de complemento y moderadamente positivos los resultados del ensayo de inmunocomplejos (21).

El ibuprofeno tuvo un efecto no significativo en la inducción o inhibición de los enzimas microsomales humanos (5). Aunque ha sido constatado como capaz de inhibir el sistema enzima de N-desmetilación (36).

Al aplicar ibuprofeno, AAS y oxaprosin a pacientes con elevaciones potencialmente de los parámetros renales, los tres fueron identificados como de baja incidencia (46 %) de elevaciones potencialmente significativas en los parámetros de la función renal (102).

### 1.3.10. VIAS ADMINISTRACION Y DOSIS

En España, se tienen las siguientes vías de administración y dosis (en mg), que sólo son una parte de las posibles y existentes en el resto del mundo (76):

ADULTOS	V. DRAL	grageas 200, 400 comprimidos 200, 400, 500, 600 comprimidos efervescentes 200 capsulas 200 sobres 200
	V. RECTAL	supositorios 500
	V. TOPICA	crema 10 % aerosol 10 % (espuma)
	V. PARENTERAL	vial 400 (baja en 1989)

Además de lo expuesto en EEUU se encuentran comprimidos de 300 y 800 mg (51). Distinguiéndose entre comprimidos recubiertos y no recubiertos y se dispone de cápsulas de liberación retardada, así como jarabe (100 mg/5 ml) y suspensión 200 mg/ml (24).

### DOSIS ADULTOS

Debe recordarse la necesidad de usar la dosis mínima que sea capaz de producir remisión de la sintomatología (103).

Uso como antiinflamatorio: para la **artritis reumatoide** y **osteoartritis** la dosis adecuada es 1,2 g-3,2 g diarios en dosis divididas de 600 mg. A causa de la variabilidad de respuesta, la dosis óptima para cada paciente debería ser determinada individualmente. Nunca deberá excederse la dosis diaria de 3.2 g (42). Otros autores dan como dosis máxima 2.4 g (103). La dosis para la osteoartritis podría ser menor que aquella para la artritis reumatoide (5, 51).

La respuesta terapéutica óptima usualmente ocurre dentro de las 2 semanas después del comienzo del tratamiento si la dosis es adecuada. Cuando se tenga una respuesta satisfactoria a la terapia del ibuprofeno, la dosis del fármaco puede ser revisada y ajustada como se requiera. La dosis de mantenimiento suele ser de 800-1200 mg .

En caso de dolor leve o moderado la dosis variará entre 300-400 mg cada 4-6 horas, dosificación que puede ser

aumentada sino responde a dosis menores, se tomará como dosis máxima 1200 mg a menos que sea modificado por el médico. (A tener en cuenta que dosis mayores de 400 mg no proveen un mayor efecto analgésico que la dosis de 400 mg).

Para alivio de la dismenorrea primaria, la terapia podía ser comenzada con el acceso de dolor temprano, la dosis usual de adultos es 400 mg cada 4h, necesaria para aliviar el dolor. Alternativamente, para automedicación de dismenorrea, la dosis inicial adulta es 200 mg cada 4-6 h, que puede incrementarse a 400 mg cada 4-6 h, pero no podrá excederse de 1200 mg diarios a menos que sea indicado por un médico.

Para alivio de fiebre y automedicación, la dosis usual de adultos de ibuprofeno es 200 mg cada 4-6 h; si la fiebre no ha sido reducida adecuadamente se recomienda no exceder de 1,2 g a menos que sea bajo expresa orden médica.

#### DOSIS NIÑOS

Una dosis sugerida para niños es de 20 mg por Kg de peso diarios en dosis divididas con aumento de 10 mg por Kg, siendo administradas para la artritis reumatoide juvenil; si es necesario el máximo de dosis diaria ha sido establecido en 500 mg para pesos menores de 30 kg. Cabe señalar también que la experiencia es insuficiente con este fármaco para niños menores de 14 años y no se ha establecido seguridad y eficacia.

### 1.3.11. FORMAS FARMACEUTICAS Y PRESENTACIONES.

Según el catálogo de Especialidades Farmacéuticas publicado en 1991 (76), en España se pueden encontrar las siguientes formas farmacéuticas comercializadas de ibuprofeno:

- grageas 200 mg envases con 12, 16 y 20 grageas.  
400 mg envase con 30 grageas
- comprimidos 200 mg envase con 20 comp. y 40 comp.  
400 mg envase con 30 comp.  
600 mg " " 30 "  
500 mg (lisina sal) 30 comp.
- comprimidos efervescentes 200 mg
- sobres 200 mg
- capsulas 200 mg 10 y 30 cap.
- supositorios 500 mg envase con 12 sup.
- crema 30 g al 10%
- aerosol espuma al 10% 90 g
- inyectables - envases 6 viales 400 mg ( baja reciente en 1989)

En el citado Catálogo ninguno de los comprimidos aparece calificado como comprimido recubierto y tampoco aparece ninguna fórmula como de liberación retardada.

La composición es en ibuprofeno puro excepto para tres especialidades : sal de lisina del ibuprofeno con una dosis en sal de 500 mg en comprimidos, y para la forma farmacéutica aerosol, que se compone de la sal de aminoetanol.

En el extranjero también se encuentran los derivados (104).

- Sal de aluminio (Ibuprofen aluminum)
- Sal de lisina  $C_{17}H_{32}N_2O_4$  (42)
- Derivado de meglumina (ibuprofeno mezclado con la N-metilglucamina)  $C_{20}H_{35}NO$  (42, 132)
- Sal de Na (132)
- Sal de piridoxina  $C_{21}H_{26}NO_4$  (132)

Otras dosis a la venta en EEUU:

- Comp. 200 mg
- 300 mg ( con povidona)
- 400 mg ( con povidona)
- 600 mg
- 800 mg

- Comp. film coating (22)
- 200 mg ( con povidona o propilenglicol)
- 300 mg
- 400 mg
- 600 mg (propilenglicol)
- 800 mg

Destacando en Italia, otras presentaciones en cuanto a dosis y formas farmacéuticas que no están en España, por ejemplo: supositorios con 600 mg de ibuprofeno, inyectables por vía IM, gel al 20 %, destacando que tampoco en Italia hay disponible el ibuprofeno a la dosis de 800 mg (dosis importante en EEUU).

### 1.3.12 NUEVAS FORMAS FARMACEUTICAS: ESTUDIOS Y EXPERIENCIAS

Dentro de las formas farmacéuticas comercializadas en EEUU se pueden encontrar algunas que introducen en sus fórmulas excipientes como la povidona o el propilenglicol, lo que supone una importante vía de investigación hacia fórmulas nuevas con mayores ventajas de biodisponibilidad. También es conocido que en España ante la reciente pérdida de patente se puso de moda investigar formas farmacéuticas innovadoras para el ibuprofeno, aunque esto derivó en el hecho de que aparecieran nuevas especialidades farmacéuticas, la mayoría OTC de dosis bajas que aportan pocas ventajas a lo que ya estaba comercializado en el mercado.

Una breve revisión bibliográfica puede ayudar a trazar una idea sobre las tendencias actuales de investigación, que previsiblemente acabarán en unas formas farmacéuticas mejoradas que serán capaces de proveer mayor seguridad y efectividad.

Uno de los principales problemas que presentan las formulaciones de ibuprofeno es su baja disolución (en relación con la pequeña solubilidad del fármaco en agua) lo que puede conducir a una absorción intestinal errática e incompleta. Para paliar este problema se han ideado fórmulas imcon un tamaño de partícula reducido o el uso de dispersiones sólidas con un transportador soluble en agua (106): urea (106), polivinilpirrolidona (povidona) (107-109), etilcelulosa (110),  $\beta$ -ciclodextrinas (111, 112) y el polietilenglicol en sus distintas presentaciones: 4000, 6000 y 20.000 (109, 113-116).

En esta misma línea, destacan los trabajos sobre microesferas y microencapsulación del ibuprofeno que utilizan sustancias como el ácido esteárico (117), almidón, carboximetilcelulosa, talco, fosfato Ca dibásico, fosfato bicálcico dihidrato, lactosa, celulosa microcristalina (118, 119), hidroxietilcelulosa (120, 121) y polímeros acrílicos (122). Para todos ellos destacan los óptimos resultados obtenidos en la influencia de liberación del principio activo en la forma farmacéutica frente a patrones, llegando a veces a relaciones interesantes como por ejemplo que la velocidad de liberación del ibuprofeno de las microesferas podría controlarse según el tipo y la concentración del polímero usado (122) o a conclusiones que aportan una mejora de la velocidad de disolución del ibuprofeno (105). Los resultados se muestran muy satisfactorios ante análisis comparativos de absorción entre tres formulaciones: la convencional (ibuprofeno de liberación normal), microesferas y comprimidos de liberación sostenida. Los niveles de plasma individuales obtenidos perfil-tiempo arrojaron una absorción significativamente retardada entre la 1ª y las dos últimas y dentro de éstas entre las microesferas y la forma farmacéutica de liberación sostenida (123). Aseveración corroborada por el estudio (124) el cual compara comprimidos recubiertos convencionales frente a comprimidos con gránulos resinados.

Respecto a otras formas farmacéuticas estudiadas destaca la investigación en supositorios (125-128), concluyéndose que cuanto más duras y menos viscosas sean las bases, mayor es la liberación del ibuprofeno. Aunque uno de los problemas más importantes es la falta de equivalencia entre distintas FF (129) por ejemplo entre unos supositorios que arrojaron una absorción de orden cero frente administración oral (solución y suspensión) que dió un primer orden. Sin embargo en un estudio de 3 comprimidos de 400 mg de diferentes marcas quedó demostrado que todos ellos eran equivalentes (130). Otras formas farmacéuticas son las de aplicación tópica cuya liberación y absorción es estudiada (131, 132) en detalle.

### 1.3.13. OTROS ESTUDIOS SIMILARES

En España, a pesar de la amplia oferta existente en estos momentos, no ha sido publicado estudio alguno sobre la cinética de disolución de comprimidos de ibuprofeno. Tampoco se ha efectuado estudio alguno sobre cualquier otro parámetro de calidad que diera una idea acerca de las especialidades farmacéuticas que hay disponibles hoy en el mercado. Tan sólo se han publicado experiencias acerca de otras formas farmacéuticas de ibuprofeno (supositorios, por ejemplo (125)).

Un estudio similar publicado en Alemania (151), mostró que de las 20 formas farmacéuticas (comprimidos) diferentes ensayadas 2 de ellas no cumplían el ensayo de disolución "in vitro" especificado en la USP (70 % de la dosis disuelta a los 30 minutos), mientras que las 18 restantes resultaron mostrar diferencias significativas para los ensayos de disolución s/USP XXI y de uniformidad entre los comprimidos ya sea dentro de un mismo lote de la especialidad farmacéutica o entre comprimidos de diferentes marcas con la misma dosis. Incluso se destaca una de las marcas comerciales que a los 60 minutos no se había disuelto más del 65%, mientras que 11 de las restantes a los 15 minutos se habían alcanzado el 85% de la dosis disuelta, otras 3 alcanzaron menos del 50% a los 15 minutos y otras 2 estaban entre el 50 y el 60%. En este caso el estudio estaba basado en 20 formulaciones de comprimidos, conteniendo entre 200 y 600 mg y fueron analizadas respecto a los parámetros de calidad siguientes: identificación y contenido bajo condiciones USP XXI (HPLC), uniformidad de peso, disgregación y disolución (espectrofotometría a 264 nm).

No se cita si se realizó el estudio del proceso cinético que definían los comprimidos ensayados, aunque según las varias gráficas dibujadas parecen seguir una función típica de Weibull. Los comprimidos se disuelven rápidamente entre los minutos 3 y 10; y a los 15 minutos la mayoría no han alcanzado su asíntota.

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

## 2. PARTE EXPERIMENTAL

### 2.1 INTRODUCCION. BREVE REVISION DE LAS CUESTIONES PREVIAS.

#### MATERIAL DE ENSAYO

Tal y como ha quedado expuesto en los objetivos propuestos, la parte experimental del trabajo deberá basarse en muestras comercializadas que contengan 600 mg del principio activo. Entre las distintas presentaciones de formas farmacéuticas y dosis se escoge la de 600 mg al ser la más útil para el tratamiento sintomático de enfermedades reumáticas (recordemos que casi la mayoría de las presentaciones de 200 mg han pasado estos últimos años a ser especialidades OTC, siendo empleadas para los procesos dolorosos más comunes: dismenorrea, dolor de cabeza..) Estando en España como la dosis más alta disponible, aunque si revisamos el mercado de EEUU vemos que la dosis de 800 mg es presentada por tan sólo una marca comercial (Motrin<sup>®</sup>), mientras que las dosis utilizadas para OTC son mucho más numerosas que las que exigirían receta médica (22, 26).

Y se escoge la forma farmacéutica de comprimidos al ser la que presenta más ventajas ya sean desde el punto de vista industrial (mayor facilidad de fabricación contra menores costes), funcional o de uso (permite una dispensación cómoda, rápida y satisfactoria), analítico (los parámetros de control están bien definidos) y a ésto se ha de unir el hecho de que es la única forma farmacéutica en España (76) que contiene la dosis de 600 mg. Así pues, dentro del mercado español se encuentran dos EF que se corresponden con estos requerimientos (600 mg/comprimido) siendo:

1. ALGIASDIN R (Laboratorios Isdin) 30 comprimidos.
2. NEOBRUFEN R (Laboratorios Liade) 30 comprimidos.

Ambos se presentan como comprimidos recubiertos con una dosis unitaria de 600 mg. Para adquirir el material se sopesó la posibilidad de la vía de cesión directa a través de los laboratorios fabricantes de los mismos, idea que más tarde fue desechada y se prefirió la vía de adquisición directa a través de oficina de farmacia, para evitar posibles controversias y llegar siempre a unos resultados fiables, en muestras tal y como se comercializan o más aún, tal y como se dispensan y administran. Se ha asegurado así, que el proceso de fabricación seguido ha sido el normal y general que siguen los comprimidos hasta llegar al producto acabado y venta al público.

#### CARACTERISTICAS TECNICAS DE LOS COMPRIMIDOS A ENSAYAR

	LABORATORIO	LOTE	CADUCIDAD	CODIGO NAC.
ALGISDIN <sup>®</sup>	ISDIN	C-2	SET-1994	962878
NEOBRUFEN <sup>®</sup>	LIADE	C-5	JUL-1992	962845

Se efectúa un estudio farmacotécnico de los comprimidos adquiridos siguiendo los siguientes ensayos (clasificación aportada por Helman) (133):

- características organolépticas:
  - .apariencia visual
  - .olor
  - .textura
  - .sabor
- características geométricas:
  - .forma y marcas
  - .dimensiones
- características mecánicas:
  - .dureza
  - .resistencia mecánica (friabilidad)
- características posológicas:
  - .peso
  - .contenido
- características disponibilidad:
  - .disgregación
  - .disolución

Se puede añadir, a su vez, las características estéticas en cuanto a presentación, elegancia, diseño, cumplimiento de normas, que hoy se revela como un factor cada vez más importante dentro del marketing farmacéutico. Este apartado se pondrá, dentro de las características organolépticas.

El trabajo se plantea como un análisis completo de las muestras, para verificar el cumplimiento o no, de las disposiciones oficiales marcadas por la Farmacopea Europea o en su defecto, de otras disposiciones convencionales o de demostrada utilidad que nos llevan a definir la calidad de una determinada especialidad farmacéutica. En la última parte, se intenta extrapolar el ensayo de disolución para obtener la curva disolución que nos acerque al modelo de disolución que siguen los comprimidos. (Tema de elevada controversia a juzgar por la gran cantidad de trabajos publicados).

El planteamiento de los temas, será monográfico en un primer lugar, revisándose la normativa vigente y el método a seguir. En segundo lugar se comentan los resultados obtenidos y en tercer lugar se discuten los resultados frente a la normativa y se dan unas conclusiones acerca de las muestras objeto de estudio.

## 2.2 CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS

Tal y como Helman (133) destaca en su manual, unas características adecuadas y uniformes para una determinada forma farmacéutica (dentro de sus distintos lotes a lo largo de su prevalencia en el mercado) nos llevará a una FF característica, fiable e inconfundible para el usuario habitual.

Hoy, se han de añadir las características organolépticas como otro de los objetivos del marketing farmacéutico. La industria farmacéutica, como empresa, que lo es, buscará aquellas fórmulas más atrayentes y atractivas al usuario, y una vez conseguidas, exigirá el mantenimiento de las mismas, sin variaciones fortuitas, que creen desconcierto y desconfianza en el consumidor habitual.

El ensayo de características organolépticas dará pie a preveer como ha sido llevado a cabo el proceso de fabricación, si la práctica de manufactura ha sido buena, si el medicamento se halla en las condiciones previstas y perfectas para su administración y si ha sufrido alteraciones (físicas, químicas o mecánicas). No se ha de olvidar que el usuario utiliza estas características generales (sabor,

color,...) como único control hacia la EF que se le ha dispensado. He aquí, pues, un ensayo sencillo que nos introducirá a grosso modo dentro de las características más generales de las muestras a estudiar. Además para la FF en estudio (comprimidos recubiertos) es uno de los ensayos más importantes pues arroja datos acerca de la cobertura utilizada y estado y calidad de la misma.

### 2.2.1 METODO

Para la comprobación de la calidad de comprimidos, se ha comprobado que no hay criterio de referencia unánime a nivel internacional. La Farmacopea Europea (134), no normaliza ningún tipo de ensayo acerca de las características organolépticas de comprimidos ni de cualquier otra FF. No obstante nos define los comprimidos, como cilindros sólidos, generalmente, con los extremos planos o convexos y bordes biselados, que pueden llevar rayas de ruptura, siglas u otras marcas, pudiendo ser recubiertos y teniendo que ofrecer una consistencia suficiente para permitir las diversas manipulaciones a las que son sometidos sin corroerse ni quebrarse.

Únicamente la Farmacopea Rusa (135) entre las consultadas, hace referencia al respecto, concretamente específica que se debe observar directamente con la vista, el aspecto de 20 comprimidos y exige que han de tener una forma regular, con los bordes y la superficie uniforme, llana, sin defectos, lisa y sin mancha o puntos. Los que tengan diámetro mayor a 9 mm deben ser ranurados y el grosor debe estar entre el 30-40% del diámetro. También deben estar completos y no quebrarse.

El método que se seguirá en este estudio será el control de la apariencia visual, del olor, de la textura y del sabor.

En el examen por apariencia se atenderá a la repartición uniforme del color, presencia de moteados. Es común que aparezcan letras, o el nombre de la preparación, codificaciones, etc. y marcas (ranuras, etc.)

Se debe seguir de un examen con lupa para comprobar la ausencia o presencia de oquedades, grietas, microcráteres o polvo suelto sobre la superficie. En el borde se cuidará de buscar la presencia de estrias verticales, que serían un indicio de dificultad en la salida del comprimido de la matriz de la máquina de comprimir.

Este examen se hace imprescindible para evaluar la cobertura de los comprimidos, atendiéndose más detenidamente a la calidad del brillo, uniformidad de la superficie, ausencia de "graneado" o microcráteres, repartición uniforme del color, sin manchas, ni pintas de color más concentradas o blancas o negras. La inspección será más rigurosa en los bordes; que estarán redondeados de modo uniforme y no aparentarán filo, el cual sería de fácil descascarado. Otra apreciación sencilla es que los comprimidos recubiertos son resbaladizos entre los dedos (133).

En cuanto al color, si es blanco, los comprimidos lo lucirán uniforme. Si es coloreado no se exhibirán puntos de mayor pigmentación o puntos blancos. Incluso se puede

comparar a qué color corresponde en el ensayo de comparación, o se podría hacer mediante un aparato (Graduer Digital Colorimeter) (136). En este caso, se seguirá la inspección visual directa en primer lugar y con lupa, después.

Helman, incluso, destaca la importancia de este ensayo que no sólo lo destina como ensayo intralote si no que debería hacerse la comparación con otros lotes para asegurar la presentación uniforme y detectar variaciones eventuales. Es interesante observar el brillo de los comprimidos ya que si se ha perdido demuestra huellas de escisión o división en la superficie.

El olor es una característica muy importante para ciertos principios activos. Helman (133) da un método sencillo para su estudio: destapando un granel grande y husmeando de inmediato, o si no, entibiando los comprimidos. Colombo (136) da sin embargo, el método de comparación entre el olor de la preparación (comprimidos) y un simple del cual la idoneidad es cierta. Siendo ambos métodos bastantes subjetivos al depender de la observación directa de la persona que realiza el ensayo.

El sabor y la textura al paladar son características que se estudian en las preformulaciones. Un sabor desagradable o insípido es causa de rechazo muchas veces para los pacientes. En nuestro caso, se ha encontrado en la bibliografía que el ibuprofeno posee un sabor desagradable y astilloso, quizás ésta sea una de las razones que provocan que los comprimidos objeto de estudio sean recubiertos.

## 2.2.2 RESULTADOS OBTENIDOS

Ambos comprimidos son blancos y de forma similar (Ver sección 2.3.2). A continuación, se exponen las características organolépticas que caracterizan las dos marcas comerciales de ibuprofeno 600 mg estudiadas:

### ALGIASDIN \*

Comprimidos tipo cápsula, grandes, de color uniforme, blanco y mate. Son comprimidos recubiertos. Este recubrimiento es muy ligero y no se ve a simple vista, sino que hay que rasgarlo para ver la capa blanca finísima que queda. Las dos caras del comprimido presentan anagramas, la cara principal lleva marcado el nombre de la especialidad ALGIASDIN y la cara posterior lleva marcada la numeración 600, que se corresponde a la dosis.

En la superficie no aparecen oquedades o microcráteres, pero la superficie es granulada con pequeñas marcas. Al presionar el blister no quedan restos de polvo, son bastante fáciles de extraer y no se rompen. No se han encontrado rayas o estrias verticales, a excepción de una leve marca en uno de los costados laterales de un comprimido (se ha hallado en tan sólo uno de los veinte comprimidos inspeccionados con lupa), no puede decirse, pues que sea debido a problemas de eyección o similares, en la fabricación. No presentan marcas de escisión.

El olor es característico, algo picante. En general irrita ligeramente las fosas nasales si se husmea el polvo demasiado tiempo o demasiado cerca. Su sabor y textura, se caracterizan por ser muy desagradables, el recubrimiento cumple bien una de sus funciones, pues facilita la deglución sin sopesar el gusto. Pero, si se ingiere el comprimido ligeramente desecho en la boca, aparece un sabor ácido-picante y una textura astillosa.

En cuanto a las características estéticas de los materiales de acondicionamiento, ALGIASDIN se haya embalado en un blister rectangular hecho en plástico transparente (posiblemente PVC). Cada blister (9 \* 5 cm) aloja 10 comprimidos en dos tiras longitudinales, yendo inclinados los alvéolos y paralelos todos ellos. En el plástico va troquelada la fecha de caducidad (SET 94) en el borde de uno de los lados cortos. A su vez, aparece aquí el número de lote que es el C-2.

El film de aluminio va impreso con el nombre comercial en letras minúsculas y negritas (ALGIASDIN 600). Especifica la forma farmacéutica (comprimido), la composición (ibuprofeno) y la dosis (600 mg). También especifica la vía de administración (vía oral). Además va impreso al principio de la leyenda el Código Nacional (962878) y al lado  $\circ$  que representa el símbolo con receta médica.

También aparece impreso en el film de aluminio el nombre del laboratorio (LABORATORIOS ISDIN S.A.) Esta impresión (que va paralela al lado menor del rectángulo) se repite 23 veces por blister, habiendo tres blisters por estuche.

En cuanto al estuche es un paralelepípedo rectangular blanco mate con tres franjas coloreadas llamativas (verde, amarilla y verde) situadas a la derecha del nombre ALGIASDIN 600, impreso en letras grandes y negras que destacan sobre el color blanco mate del fondo. Al lado y entre paréntesis aparece la DCI Ibuprofeno. El número de unidades y la forma farmacéutica vienen impresos en la cara principal inmediatamente debajo del nombre de la especialidad (30 comprimidos). La dosis ya va incluida en el propio nombre comercial: ALGIASDIN 600, pero además aparece también en la fórmula cuali y cuantitativa con la notación correcta (600 mg). Esta composición aparece en una de las caras laterales grandes, como Ibuprofeno (DCI) 600 mg, Excipientes c.s. La vía de administración aparece en las dos caras principales y en lugar destacado bajo las líneas coloreadas. El precio tanto PVP (655) Y PVP +IVA (695), están al lado del cupón precinto de la Seguridad Social, en la cara inferior del estuche, a la derecha del nombre de la EF. El Código Nacional aparece correctamente en la parte superior derecha de las dos caras principales (Nº 962878). En cuanto al número de lote y caducidad, aparecen marcados en una de las caras laterales pequeñas, bien especificados y claros. (C-2 y SET 1994).

En cuanto a otros datos de interés, tales como:

-nombre y dirección del fabricante (Tucumán, 4 08030), se especifica el nombre y la dirección completa del laboratorio, en una de las caras laterales alargadas.

-nombre del director técnico (D.T. E. Parera)

-aparece el signo  $\circ$ , en las dos caras principales al lado del CN. La leyenda de "con receta médica" aparece en la cara lateral que aloja la composición por comprimido

-Nº de Registro en la DGFM nº 56.501, en la cara lateral a la derecha de la dirección del laboratorio.

En cuanto al prospecto, ALGIASDIN lleva un prospecto grande (díptico) con una letra de tamaño medio, fácil de leer. Lleva el mismo diseño que el estuche con las tres

franjas (dos verdes largas más una amarilla más corta) y el símbolo o. Este prospecto se aprovecha para las presentaciones de comprimidos de 400 y 600 mg. El contenido coincide en su mayoría con el que da el Catálogo de especialidades farmacéuticas del 91 (76) y puede verse que se han ampliado conceptos como los de dosificación infantil que no aparecen en el citado Catálogo. En precauciones añade que los pacientes con asma no deben usarlo (ya sean enfermos o con antecedentes), cosa que no aparece en el Catálogo.

Otros datos de interés del prospecto: en presentación se dice "envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos", cosa que no vuelve a repetirse en ningún otro lado del envase. Y escrito en negrita al final "con receta médica" y en mayúsculas la leyenda: LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. También aparecen el nombre y la dirección del laboratorio.

#### NEOBRUFEN <sup>®</sup>

Comprimido grande, de color uniforme blanco y brillante, que denota una capa de recubrimiento. Una de las dos caras lleva marcado en negro la leyenda "NEOBRUFEN 600" en letras negras sobrepresionadas a la capa de recubrimiento. No aparecen discontinuidades u oquedades, aunque bajo lupa se puede observar el granulado irregular de la superficie, no obstante, a simple vista el comprimido presenta una superficie brillante y lisa.

La forma de biselada y aplanada lateralmente de los comprimidos da lugar a un doble reborde lateral marcado y estrecho con pequeñas irregularidades, es decir, no es de corte limpio y liso, sino ligeramente defectuoso. No se presentan estrias verticales ni rayas u otras marcas en superficie o de escisión. Al extraerlos del blister no dejan restos de polvo en el mismo ni son difíciles de extraer.

Es evidente al extraer los comprimidos del blister un ligero olor picante no agradable, propio del ibuprofeno, debido a que el comprimido está formado en su mayor parte por el principio activo. Algo semejante ocurre con el sabor, constando lo recogido en la bibliografía, son comprimidos de sabor desagradable, ácido y con textura pulverulenta nada agradable al paladar.

Referente a las características del material de acondicionado, NEOBRUFEN 600 se haya embalado en un blister rectangular más grande que el anterior (12 \* 4.5 cm) dos tiras longitudinales, yendo inclinados los alvéolos y paralelos todos ellos.

En el PVC va troquelado la caducidad y el número de lote (C-5, JUL 1992) en los dos lados menores del rectángulo. Aunque el número de lote es poco legible para los quince blisters examinados.

El film de aluminio va impreso con letras paralelas al lado mayor del rectángulo. El nombre de la especialidad va en letras mayúsculas (NEOBRUFEN 600), justo debajo se identifica la FF (comprimidos) y la dosis viene antes que el nombre del principio activo (600 mg) La dosis está incorrectamente expresada según el S.I. no debe llevar el puntito detrás de mg .

En mayúsculas justo debajo destaca la vía de administración (VIA ORAL). En el blister tan sólo hay otra información, el anagrama de LIADE y el código nacional (962845). En general el conjunto de la información se repite en cada blister unas seis veces. No aparece el símbolo de caducidad menos de 5 años que lleva en el estuche. Tampoco, aparece el símbolo de "con receta médica".

En cuanto al estuche, presenta un estuche paralelepípedo rectangular en tres bandas satinadas de colores llamativos (de arriba a abajo: roja, blanca, azul). La banda roja no lleva información. El nombre de la especialidad se destaca en color azul sobre el fondo blanco y va seguido de la dosis en rojo. Debajo del nombre comercial y desplazado a la derecha está la DCI en letras minúsculas negras (Ibuprofeno). A la derecha y arriba en la banda blanca se encuentra correctamente ubicado, el número del Código Nacional (962845) y justo debajo los símbolos indicativos de caducidad menor a 5 años y con receta médica. La forma farmacéutica está arriba en la banda blanca escrita con letras pequeñas y negras (30 comprimidos). En la banda azul se halla el nombre del laboratorio fabricante (LIADE) y su anagrama junto con el de (THE BOOTS COMPANY PLC.).

Está también entre los requisitos vigentes que se hallen especificadas la composición cualitativa y cuantitativa. En una de las caras laterales aparece la leyenda "cada comprimido contiene 600 mg de ibuprofeno". En este caso si está bien expresada la unidad de peso (mg) dentro de las normas del S.I.

La dosis queda incluida dentro de la denominación comercial del preparado al llamarse: NEOBRUFEN 600. La vía de administración se halla tras la composición en una de las

caras laterales, sólo se ha puesto una vez (en el caso de ALGIASDIN aparecía 2 veces y en las dos caras mayores). El precio se puede encontrar en la otra cara lateral grande junto al cupón precinto de la S.S. (PVP 721 ptas/ PVP+IVA 764 ptas). El nombre del Director Técnico está escrito en esta misma cara y viene escrito como Dir. Téc. Farm.: A. Rivera Sanz. No aparece la dirección del laboratorio fabricante, tan sólo la población (ALCALA DE HENARES, MADRID). El número de lote y la fecha de caducidad aparecen marcadas (no impresas) en una de las caras pequeñas del paralelepípedo. En la cara opuesta a ésta se observa la leyenda: CONSERVESE EN SITIO FRESCO quedando como única indicación de esta condición de conservación (no aparece ni en blister ni en prospecto).

Ambas especialidades vienen elegantemente presentadas con estuches muy vistosos. Los comprimidos son bastante grandes (en relación con el alto contenido de principio activo por unidad de toma). Está claro después del examen de apariencia que los comprimidos son comprimidos **recubiertos de aspecto físico satisfactorio** sin detalles o marcas que indiquen alteración, para ambas especialidades, aunque sólo una (ALGIASDIN 600) lo reporta en el prospecto, y no en el estuche donde tan sólo nombra 30 comprimidos, como forma farmacéutica, pero en el caso del NEOBRUFEN 600 no aparece en ningún sitio.

En cuanto al aspecto estético de los comprimidos, ambos muestran una superficie blanca con pequeñas irregularidades visibles a través de lupa. En general el aspecto es homogéneo y satisfactorio, sin polvo. Ambos comprimidos están marcados para facilitar su identificación, en el caso de Alginasdin aparece incluso la dosis 600, seguramente para facilitar la distinción entre sus mismos comprimidos "Alginasdin 400". Para el caso de Neobrufen, también aparece sobreimpresionado en negro el nombre y la dosis, lo cual muestra un resultado de diseño elegante en consonancia con la línea del estuche. Debe elogiarse el esfuerzo de los laboratorios que dotan a sus comprimidos de sistemas de identificación claros que suponen una ayuda inestimable al profesional de la salud que ha de trabajar con numerosos comprimidos a la vez, teniendo en cuenta que muchas veces una identificación como la vista en estos comprimidos exige que los punzones sólo se destinen a una única especialidad, lo cual desde un punto de vista económico elevaría el coste específico de la subactividad de los mismos, pero desde un punto de vista de calidad total en los procesos productivos es a lo que se tiende según las Normas de Buena Manufactura.

La superficie de los comprimidos refleja si la compresión ha sido bien hecha (cuando la superficie es lisa, brillante y de color uniforme la compresión puede decirse que ha sido correcta) y ello depende, fundamentalmente del estado de los punzones y de las buenas características de compactación, cohesión y plasticidad del polvo o granulado a comprimir. Unos punzones defectuosos sellados en sus caras pueden provocar la aparición de rayas en la superficie del comprimido; una deficiente compactación del polvo a comprimir puede dar lugar a comprimidos con la superficie pulverulenta. El hecho de una superficie granulada en los comprimidos puede ser debida a la presencia de gránulos duros en la mezcla a comprimir.

En cuanto al borde o posibles rebabas en los comprimidos, tan sólo en Neobrufen serían posibles por su forma cóncava/aplanada por los lados. Se han encontrado

algunos de ellos con esta rebaba, posiblemente algunas matrices estarían desgastadas con lo cual presentan un diámetro ligeramente mayor al de los punzones, lo que hace que al comprimir parte del granulado alojado en la matriz pueda quedar desalojado hacia el espacio libre entre punzón y matriz dando lugar a las rebabas. Estas rebabas son frágiles y se caen antes de ser acondicionados los comprimidos, si bien esta pérdida supone perder algo de principio activo, estas pérdidas no suelen ser significativas.

Hay algo que llama la atención cuando se mira el estuche de ambas especialidades y es la diferencia de caducidad, mientras que ALGIASDIN 600 da 5 años a su especialidad (pues si es el lote C-2, C corresponde al año 1989 entonces  $1989 + 5 = 1994$ ) mientras que NEOBRUFEN 600 marca su especialidad con el símbolo del reloj lo cual indica que será menor a 5 años, entonces, el lote C-5, como C corresponde a 1989 y la caducidad que hay marcada es JUL 1992, así pues le da 3 años de caducidad a su producto). En la bibliografía se ha encontrado el ibuprofeno como un producto estable, si se protege de la luz, cosa que se consigue recubriendo los comprimidos. Así mismo, en NEOBRUFEN 600 aparece la indicación de conservación: CONSERVAR EN SITIO FRESCO, aunque en la bibliografía consultada no se ha encontrado que fuese necesario, tampoco para ALGIASDIN hay referencia de condiciones de conservación.

Ambos pueden adquirirse con cargo a la S.S. y para su dispensación necesitan receta médica. Un detalle que llama la atención es la disparidad de nombres para el principio activo: en los dos estuches aparece traducido al castellano (Ibuprofeno) e incluso en la composición de ALGIASDIN 600 se acompaña de las siglas D.C.I. Pero en el caso del blister la denominación cambia y pasa a ser Ibuprofén (versión acentuada del nombre en inglés). En el prospecto aparece la versión traducida, de hecho esta dualidad se ha constatado en la bibliografía consultada donde puede aparecer con o sin acento la versión ibuprofen o la versión traducida ibuprofeno.

Una característica es que ISDIN señala en su estuche el Nº de Registro en la D.G.F.M. (nº56.501) mientras que LIADE no lo hace. Quizás sea por la costumbre de los laboratorios españoles de poner el número de Registro en sus EF, no estando normalizado.

En cuanto a los datos obligatorios todos están presentes (nombre EF, composición, contenido del envase, dosis por unidad de toma, vía de administración, PVP y PVP con IVA, Código Nacional, nombre y dirección del laboratorio fabricante, director técnico, identificación del número de lote y de la fecha de caducidad). Tan sólo en NEOBRUFEN 600 no aparece la dirección completa del laboratorio sino sólo la población.

### 2.3 CARACTERISTICAS GEOMETRICAS: FORMA, DIMENSIONES

En cuanto a la FORMA tal y como se citó en el apartado anterior, lo más característico de los comprimidos ha sido su forma y por ella se les encuentra definidos en la mayoría de las monografías y farmacopeas que los tratan.

Respecto a las medidas externas (DIMENSIONES) de los comprimidos (generalmente diámetro, corona y borde) un control adecuado nos llevará a definir una calidad buena para un determinado lote. Así es, lógicamente ante variaciones de dimensiones externas en un lote de comprimidos cabe pensar que podrán haber variaciones entre los pesos de los comprimidos y así mismo entre las dosis del principio activo, con lo cual se obtendrían unos comprimidos poco útiles dentro de una pauta terapéutica normal. Probablemente llevarían a curvas terapéuticas con niveles erróneos y oscilantes y sin apreciación beneficiosa para el paciente.

Es conocido que el diámetro de un comprimido es mayor que el de la matriz que lo engendró, como resultado de la elasticidad residual de los gránulos, que opera, en el momento de la eyección y tras el alivio de presión, en sentido diametral. En los comprimidos simples o desnudos, el diámetro no varía sensiblemente, pero puede hacerlo con el tiempo por histéresis.

La constatación de la altura de los comprimidos tiene también su importancia, pues la variación de altura más allá de la norma estipulada indica mala alimentación de la matriz y textura diferente entre los comprimidos. Así mismo puede influir en variaciones importantes entre los tiempos de disgregación individuales o en la dureza. Si el recorrido de los punzones siempre es el mismo, y lógicamente lo será, entonces se hace siempre la misma fuerza de compresión y en principio, obtendremos la misma altura para todos los comprimidos, las variaciones vendrán en base a un llenado desigual de las matrices y a mayor carga habrá mayor tendencia elástica a dilatarse por el producto una vez finalizada la presión y así no sólo se obtienen comprimidos incorrectos en cuanto a dimensiones, si no consecuentemente en cuanto a peso.

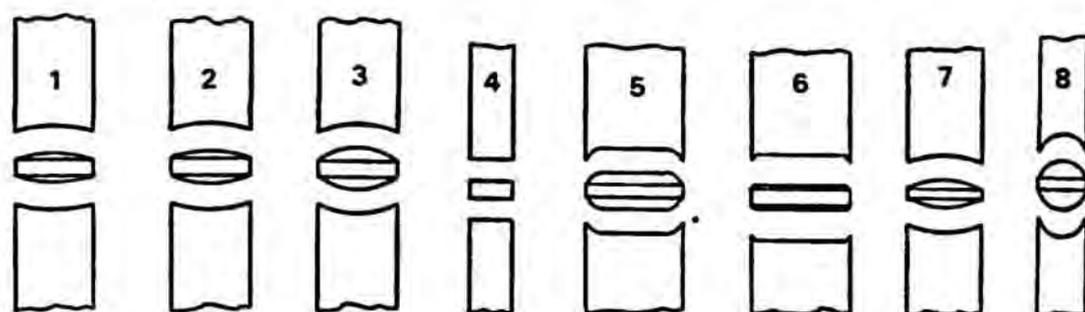
Otro problema tecnológico influyente sería que la máquina de comprimir tenga distintos recorridos para sus punzones, con lo cual se ejercen distintas fuerzas de presión en las distintas masas a comprimir con lo cual se obtienen variaciones excesivas en las alturas de los mismos, durezas muy distantes entre ellos y además problemas añadidos al acondicionar la FF ya que los blisters presentan una indulgencia mínima en sus dimensiones.

### 2.3.1 PROCEDIMIENTO FORMA

Dentro de la gran competitividad existente hoy en día y de acuerdo con los cánones del marketing cada fabricante procura identificar su producto con una forma distinta del resto. Así está claro que el formato de los comprimidos no es uniforme.

El más común es el circular y de sección biconvexa, quizás por ser el que más ventajas de producción presenta (es un formato muy estudiado, ocupa el mínimo volumen, sin problemas con la homogeneidad de la dureza,...) No obstante, los laboratorios ante nuevos lanzamientos buscan formas más sugestivas para el paciente, al igual que pasa con el color, con lo cual las especialidades que presentan comprimidos con forma biconvexa suelen ser las más antiguas. Hoy, son frecuentes encontrar además elementos como el ranurado, que puede ser sencillo o en cruz, que permitiría el fraccionamiento a la mitad o en cuartos. A veces en lugar de la ranura o muesca hay una cresta embozada, aunque no es tan eficaz para lograr el fraccionamiento. También es usual encontrar letras, números o códigos, nombres de las especialidades o anagramas del laboratorio.

Aunque la forma es una característica sumamente importante a la hora de identificar una FF (comprimido) no se ha dedicado una monografía a ella en la Farmacopea Europea, aunque sí se los ha descrito por su forma. Entre las monografías y trabajos consultados, que se basan en su mayoría en una descripción subjetiva del autor pero precisa y clara para el lector, destaca la sistematización propuesta por Helman como una de las más adecuadas y tomada como modelo en el presente trabajo. La nomenclatura de la forma se hará en base a 2 proyecciones: la ecuatorial y la polar. Para la proyección ecuatorial es útil el esquema resumen que propone Helman (133) :



Nomenclator de la proyección ecuatorial de los comprimidos comunes. 1, cóncavo superficial; 2, cóncavo tipo; 3, cóncavo profundo; 4, cara plana; 5, tipo cápsula; 6, borde biselado; 7, ovalado; 8, esférico

Figura 6

En esta nomenclatura destacan como elementos fundamentales: diámetro, corona (altura total) y borde. En la proyección polar aparte de la circular, se distinguen como corrientes la cardiode, triangular, anillo o toro, capsula, cuadrada, oval, rectangular y octogonal.

### 2.3.1.1 RESULTADOS OBTENIDOS

Se toman 20 comprimidos tomados aleatoriamente entre un total de 150. Helman no dice nada en su método de la cantidad de comprimidos a inspeccionar, con lo cual siguiendo el criterio del primer ensayo (2.2) y del próximo (2.3.2) se toma una muestra similar.

NEOBRUFEN 600 presenta un formato de cápsula aplanada (según su proyección polar). Al ser tan grande cabe la duda de que esté entre el formato rectángulo o cápsula pero en este caso es claro que los lados más cortos son de corte curvo y no recto como serían en el otro formato. En cuanto a su proyección ecuatorial se puede distinguir un comprimido de borde biselado, similar al tipo cápsula, pero aplanado.

ALGIASDIN 600 presenta unos comprimidos tipo cápsula muy claros tanto para su proyección polar como para la ecuatorial. Sus bordes son redondeados (puede comprobarse la capacidad de rodar lateralmente del comprimido).

Ambos comprimidos son muy similares en cuanto a forma, destacándose que a simple vista no se puede decidir cuál de los dos es más grande, sin embargo parece que Neobrufen sea el mayor al ser bastante más ancho que Algiasdin, no obstante se confirmará o no esta suposición en el próximo ensayo (dimensiones).

La Farmacopea Europea II (134) y la USP XXII (14) no normalizan al respecto, al igual que ocurre con el ensayo anterior. Únicamente la Farmacopea Británica de 1980 (137) hace referencia a una exigencia de uniformidad de diámetro para los comprimidos no recubiertos: permitiendo una desviación de  $\pm 5\%$  para los comprimidos de diámetro inferior a 12,5 mm y de  $\pm 3\%$  para los de diámetro superior, aunque esta monografía de uniformidad de diámetro desaparece en la edición de 1988. Esta monografía va acompañada de una extensa relación de comprimidos de distintos principios activos, indicando para las distintas dosis los diámetros correspondientes de comprimido. Se busca ibuprofeno, al no hallarlo se seguirán otros principios activos cuya dosis sea la misma, es decir 600 mg. Hay tres:

aspirina 600 mg .....	12,5 mm
lactato cálcico 600 mg .....	12,5 mm
cloruro sódico 600 mg .....	10,5 mm

Así pues y como es lógico ante dosis altas deben encontrarse diámetros grandes. Aunque en este caso no es muy representativo pues no son comprimidos cóncavos o esféricos, sino tipo cápsula con 3 ejes: diámetro mayor, diámetro menor y largo.

En la Farmacopea Rusa (135) hay una somera indicación, en cuanto a las dimensiones de los comprimidos: el grosor debe estar entre el 30-40 % del diámetro del comprimido.

Así pues y dado que las monografías encontradas no son aplicables a los comprimidos a estudiar, se seguirá el ensayo encontrado en varios trabajos experimentales (138, 139, 140), mediante un pie de rey, sensibilidad  $\pm 0.05$  mm (DMC inox-temp 20°C). Debido a la forma tipo cápsula de los comprimidos se estudian según los 3 ejes de geometría. La muestra tomada es de 20 comprimidos por especialidad, calculándose la desviación estándar para  $n$  y  $n-1$  y otros parámetros estadísticos que ayudan al estudio y posterior evaluación.

### 2.3.2.1 RESULTADOS

Se exponen los resultados tabulados, para la muestra ensayada de ambas especialidades, así como el tratamiento estadístico de estos datos para detectar posibles relaciones significativas entre uno y otro.

Se sigue la nomenclatura usual de altura y 2 diámetros para definir los tres ejes característicos de los comprimidos:

COMPR.nº	ALTURA h	DIAM. MENOR d	DIAM. MAYOR D
1	6,40	10,15	21,20
2	6,45	10,20	21,20
3	6,35	10,15	21,20
4	6,45	10,20	21,20
5	6,45	10,20	21,20
6	6,40	10,20	21,20
7	6,40	10,20	21,20
8	6,40	10,15	21,20
9	6,40	10,20	21,15
10	6,50	10,20	21,20
11	6,40	10,20	21,20
12	6,40	10,20	21,20
13	6,45	10,15	21,15
14	6,40	10,20	21,20
15	6,35	10,25	21,15
16	6,40	10,20	21,15
17	6,40	10,15	21,15
18	6,40	10,15	21,20
19	6,40	10,20	21,20
20	6,40	10,20	21,15

altura h:

$$\begin{aligned} \bar{x} &= 6.41 \\ x_{\sigma n-1} &= 0.035 \\ x_{\sigma n} &= 0.034 \\ CV (\%) &= s_{n-1} \cdot 100 / \bar{x} = 0.546 \end{aligned}$$

$$d_{\text{mayor}} = 6.50$$

$$d_{\text{menor}} = 6.35$$

$$\% \text{ desviación mayor} : + 1.4 \%$$

$$\% \text{ desviación menor} : - 0.9 \%$$

diámetro menor d :

$\bar{x}$  = 10.1875  
 $x_{sn-1}$  = 0.028  
 $x_{sn}$  = 0.027  
 CV (%) = 0.275

D mayor = 10.25  
 D menor = 10.15  
 % desviación mayor : + 0.609 %  
 % desviación menor : - 0.368 %

diámetro mayor D :

$\bar{x}$  = 21.185  
 $x_{sn-1}$  = 0.024  
 $x_{sn}$  = 0.023  
 CV (%) = 0.113

l mayor = 21.20  
 l menor = 21.15  
 % desviación mayor : + 0.070 %  
 % desviación menor : - 0.165 %

ALGIASDIN

Todas las unidades están expresadas en mm

COMPR nº	ALTURA h	DIAM. MENOR d	DIAM. MAYOR D
1	7,10	7,70	21,30
2	7,00	7,70	21,80
3	7,00	7,70	21,80
4	7,10	7,70	21,80
5	7,10	7,70	21,80
6	7,10	7,70	21,80
7	7,10	7,70	21,80
8	7,00	7,70	21,80
9	7,10	7,75	21,80
10	7,10	7,70	21,80
11	7,00	7,70	21,80
12	7,00	7,70	21,80
13	6,75	7,75	21,85
14	7,15	7,75	21,80
15	7,00	7,70	21,85
16	7,00	7,70	21,85
17	7,15	7,75	21,85
18	7,00	7,75	21,85
19	7,20	7,70	21,85
20	7,20	7,80	21,85

altura h :

$\bar{x}$  = 7.06  
 $x_{en-1}$  = 0.100  
 $x_{en}$  = 0.098  
 CV (%) = 1.42

$d_{mayor}$  = 7.20  
 $d_{menor}$  = 6.75  
 % desviación mayor : + 1.98 %  
 % desviación menor : - 4.96 %

diámetro menor d :

$\bar{x}$  = 7.72  
 $x_{en-1}$  = 0.029  
 $x_{en}$  = 0.029  
 CV (%) = 0.380

$D_{mayor}$  = 7.80  
 $D_{menor}$  = 7.70  
 % desviación mayor : + 0.227  
 % desviación menor : - 0.227

diámetro mayor D :

$\bar{x}$  = 21.82  
 $x_{en-1}$  = 0.024  
 $x_{en}$  = 0.024  
 CV (%) = 0.109

$l_{mayor}$  = 21.85  
 $l_{menor}$  = 21.80  
 % desviación mayor : + 0.15 %  
 % desviación menor : - 0.08 %

Se preparan tres cuadros resumen para evaluar mejor las posibles diferencias o coincidencias de ambas especialidades, para ello se confeccionan según los tres ejes medidos, definidos anteriormente:

D I A M E T R O M E N O R							
	X	$\sigma_{n-1}$	CV %	d mayor	d menor	% mayor	% menor
NEOB	10.19	0.028	0.275	10.25	10.15	1.4	0.9
ALGI	7.72	0.029	0.38	7.80	7.70	0.227	0.227

D I A M E T R O M A Y O R							
	X	$\sigma_{n-1}$	CV %	d mayor	d menor	% mayor	% menor
NEOB	21.19	0.023	0.113	21.20	21.15	0.07	0.165
ALGI	21.82	0.024	0.109	21.85	21.80	0.15	0.08

Los comprimidos de ambas especialidades parecen haber sido elaborados con unos punzones elípticos similares, en el caso de Algiadin parece que los punzones utilizados tuvieran un diámetro mayor de 21.5 mm y un diámetro menor de 7.5 mm que frente a las medidas medias obtenidas (21.82 y 7.72 mm) demuestran una formulación elástica pues se desvía del tamaño del punzón (+0.32 y +0.22). Se ha de pensar que cuanto mayor es la elasticidad mayor es la tendencia a dilatarse del comprimido y por lo tanto a romperse. En el caso del Neobrufen, parece haber sido elaborado por unos punzones elípticos similares a los de Algiadin de 21 mm de diámetro mayor por 10 mm de diámetro menor, presentando la formulación una alta elasticidad que da unos comprimidos de 21.185 y 10.1875 respectivamente para cada diámetro.

Comparativamente respecto a elasticidad si se calcula el % de desviación de los diámetros respecto del tamaño del punzón estimado para las dos especialidades, se obtendría:

Algiadin (dma 1.49 %,dme 2.93 %)  
Neobrufen (dma 0.88 %,dme 1.875 %)

lo que supone una mayor plasticidad (recordando que la plasticidad es inversamente proporcional a la elasticidad) de

la formulación o lo que es lo mismo menor tendencia a deformarse como consecuencia de la menor elasticidad de la formulación para la especialidad Neobrufen.

Las desviaciones estándares de los diámetros de las dos especialidades son muy bajas (Neobrufen  $d_{m\pm}$  0.027,  $d_{m\pm}$  0.023) y (Algiadin  $d_{m\pm}$  0.029 y  $d_{m\pm}$  0.024), teniendo en cuenta además que son comprimidos recubiertos, lo que hace que el recubrimiento aumente el tamaño del comprimido y por lo tanto se aleje del tamaño de los punzones, y probablemente, si se realizase este ensayo en los núcleos desnudos de ambas especialidades seguramente se obtendrían menores desviaciones respecto del tamaño de punzón medio respectivamente.

Observando, finalmente, los valores individuales de la desviación máxima y mínima para los diámetros de las dos especialidades se encuentra que ningún diámetro está fuera del  $\pm 1\%$  (oscilando entre el  $+0.6\%$  para diámetro menor de Neobrufen y el  $-0.368\%$  para el diámetro menor del Neobrufen otra vez). El que sea el mismo parámetro el que sufre las máximas desviaciones tanto por encima como por debajo puede hacer que se correspona con algún problema tecnológico, pero recordando que en el apartado de características organolépticas se remarcó que de los 20 comprimidos estudiados en aquel caso algunos presentaban rebabas laterales, posiblemente pudieran ser éstas la causa de las desviaciones. De los 20 comprimidos algunos presentaban rebabas que darían un mayor diámetro respecto de otros que la hubieran perdido en el proceso de acondicionado o en el mismo momento del estudio. No obstante, puede considerarse que las dos especialidades son aceptables y correctas respecto de sus diámetros.

	A L T U R A h (en mm)						
	X	$\sigma_{n-1}$	CV%	h mayor	h menor	% mayor	% menor
NEDB	6.41	0.035	0.546	21.20	21.15	0.07	0.165
ALGI	7.06	0.100	1.42	21.85	21.80	0.15	0.08

Las desviaciones estándares menos uno de las alturas de los comprimidos son sensiblemente más elevadas que las obtenidas para los diámetros. Siendo para Neobrufen ( $\pm 0.035$  para una altura media de 6.41 mm) y para Algiadin ( $\pm 0.100$  para una media de 7.06 mm), con lo que de acuerdo con lo

detectado para los diámetros Algiásdin vuelve a dar unas dimensiones más dispersas, para evaluar exactamente este parámetro se debe evaluar el CV % porcentual (0.546% para Neobrufen y 1.42% para Algiásdin) lo que corrobora la mayor dispersión entre las alturas de Algiásdin. Esto puede ser indicativo o bien de una mala regulación del recorrido de los punzones de la máquina de comprimir, o bien de una excesiva dilatación del comprimido. Esta última posibilidad parece poco probable por cuanto la dilatación observada al medir los diámetros de los comprimidos es menor, al menos en el caso de Algiásdin.

Para Neobrufen se obtiene un CV % similar a los obtenidos para los dos diámetros (0.028 y 0.024 frente a 0.035). Lo que es sensiblemente diferente en Algiásdin (0.029 y 0.024 frente a 1.42), con lo que debe suponerse que estas dispersiones para la altura sean debidas a una ligera deficiencia de la maquinaria empleada.

### 2.3.3 EVALUACION

Las dos marcas estudiadas presentan unos comprimidos tipo cápsula grandes y voluminosos muy parecidos. Debe notarse que son similares en sí, pues los diámetros mayores para Algiasdin (21.82) y Neobrufen (21.19) son parecidos aunque haciendo una t-student entre ambos se obtiene una independencia significativa a un nivel del 99.99 % (t calculada= 9042245.37 » t tabulada =2.710). Para los otros dos parámetros estudiados ocurre lo mismo, aunque la t calculada es menor en estos casos (para el diámetro menor  $t_c=88125$  »  $t_e=2.710$ ; para la altura  $t_c=2.74$  »  $t_e=2.710$ ). Es evidente que la mayor dimensión del diámetro menor para Neobrufen, es compensada por Algiasdin con las otras dos dimensiones, dando un volumen equivalente algo mayor para Neobrufen, aunque para poder asegurarlo debería calcularse exactamente.

Para decidir cuál de las dos formulaciones ensayadas presenta una mayor calidad respecto de los parámetros de dimensiones se debe tener en cuenta que:

1-Es evidente que el mejor comprimido será aquel que presente un tamaño menor, pues, prácticamente representará una mayor facilidad de deglución para el paciente, siendo un parámetro a tener en cuenta por el gran tamaño de los comprimidos ensayados.

2-Si se tiene en cuenta que cuanto menor sea el tamaño de un comprimido (para una misma dosis de principio activo) menor será la cantidad de excipiente empleada en su formulación y por lo tanto presentará menores riesgos de interacción entre principio activo y excipientes, queda claro que el comprimido de menor volumen será el más interesante desde el punto de vista de funcionalidad y administrabilidad.

3-Las desviaciones en la muestra interesan que sean bajas, lo cual demostraría homogeneidad y uniformidad para el lote.

Al disponer tan sólo de dos marcas comerciales y ser tan similares sus dimensiones, debería calcularse exactamente el volumen de cada una para poder decidir entre una y otra, pues como ya se ha comentado previamente, una (Neobrufen) compensa su mayor diámetro (d) con un diámetro D y una altura h menores, en relación con la otra especialidad.

En cuanto a las desviaciones podemos decir que excepto la alta desviación observada para la altura de Algiasdin (1.42 %) el resto de parámetros presentan unas desviaciones pequeñas y uniformes. Según lo expuesto se pueden considerar que los comprimidos ensayados de Algiasdin y Neobrufen son independientes totalmente respecto del ensayo dimensiones.

Según la Farmacopea Británica 80, para comprimidos no recubiertos se admite como límite máximo y mínimo un  $\pm 3\%$  (se consideran todos mayores a 12.5 mm de diámetro) de la desviación para el diámetro, al aplicar esta norma a las tres longitudes de los comprimidos estudiados, todos los comprimidos entran dentro de la misma, con lo que se demuestra la buena homogeneidad de ambas especialidades.

Aunque la BP sólo contempla este ensayo en la edición del 80 y para comprimidos no recubiertos, el cumplimiento del ensayo por los comprimidos ensayados demuestra un proceso de elaboración muy correcto, capaz de dar una excelente homogeneidad en sus dimensiones.

Se puede deducir que el proceso de fabricación de estos comprimidos debe ser muy válido pues respecto del ensayo de dimensiones se arrojan unos resultados homogéneos y correctos. Presentando las formulaciones algo de elasticidad aunque en ningún caso aparece como excesiva y no tolerable.

#### 2.4 CARACTERISTICAS DE RESISTENCIA MECANICA: DUREZA Y FRIABILIDAD

Con el concepto de estabilidad mecánica se designan las propiedades de los comprimidos que pueden ser debidas a su naturaleza física. En particular se refieren a la oposición de los comprimidos frente a la presión, la tracción, golpes, torsión, rotura, agitación, abrasión y caída. Aunque la caracterización de la estabilidad mecánica es absolutamente necesaria para poder garantizar que los comprimidos permanecerán indemnes ante el efecto que supone su agitación y transporte, hasta ahora las farmacopeas apenas contienen indicaciones sobre los correspondientes ensayos (141).

Desde el punto de vista de manejabilidad comercial del comprimido o de los tratamientos posteriores a que deban someterse (recubrimiento, por ejemplo); los fabricantes deben asegurar unas cualidades de resistencia para los comprimidos que se fabrican, que aseguren la estabilidad física del producto una vez fuera del laboratorio, para ello se controlan durante el proceso de compresión dos parámetros analíticos: dureza y friabilidad.

A pesar de no haber disposiciones oficiales y en ninguna farmacopea figura, el ensayo de dureza es de ejecución técnica obligada dentro de la industria farmacéutica y en el control de calidad de comprimidos. El control en proceso de la dureza permite al laboratorio garantizar que los comprimidos van a permanecer con sus características físicas iniciales, siempre que se les someta a un proceso normal de agitación y transporte.

La dureza entendida como resistencia a la ruptura frente a una presión, es un parámetro importante que debe ser siempre suficiente. La dureza de un comprimido depende del grado de cohesión de las partículas que lo integran. Esta cohesión es capaz de mantener la forma y la resistencia necesaria ante acciones externas varias. Se podría definir la dureza como "la resistencia a ser penetrado por determinados objetos frente a presiones radiales o axiales".

Se ha encontrado en casi toda la bibliografía consultada (132, 135, 141) una norma cualitativa general, poco exacta pero orientadora, que dice que si se dejan caer al suelo desde una altura de un metro los comprimidos no deberían partirse, pero deben poder partirse sin excesiva violencia entre los dedos índice y pulgar (132).

Tal y como indica la experiencia galénica, acerca de la formulación de comprimidos, hay muchas variables que influyen sobre la integridad estructural de una formulación de comprimidos (entre ellas: la composición, la presión que lo forma, el tipo de máquina, la velocidad de la misma). Pero se ha comprobado que es más difícil llevar la resistencia a una norma que lo que lo son otros requisitos (por ejemplo para variar el tiempo de desintegración se pondrían en la formulación desintegrantes, humectantes-detergentes, etc.) con lo cual lo único con que se puede influir en la dureza es con un buen forjado y una presión correcta.

Unos resultados de presión homogénea y adecuada servirían también como parámetros marcadores de un buen método de fabricación (llenado de matriz correcto y uniforme), unas durezas discordantes, por el contrario, y tras su ratificación estadística podría conllevar problemas de llenado de matriz, por ejemplo en el caso de una menor carga a la ideal de la matriz, obtendríamos la misma presión (pues el recorrido de los punzones sufre fluctuaciones muy pequeñas en un proceso normal). Con lo que la compactación del comprimido en este caso es menor y el comprimido es menos duro. En caso contrario, ante un exceso de llenado, el comprimido se hace más compacto y por lo tanto más duro. Así pues, se buscará la uniformidad de dureza como otro parámetro

representativo que nos delimita más las pautas de calidad reales que presentan los comprimidos ensayados.

Además, aunque la dureza es importante por sí misma, debe considerarse más cuidadosamente todavía si pensamos que puede afectar a otros parámetros como el tiempo de disgregación (destacándose este parámetro dentro de los contemplados por la Farmacopea) o la friabilidad, aunque todavía no se han establecido relaciones válidas para todos los casos (133).

La Farmacopea Europea, tal y como ha sido citado anteriormente no da ninguna pauta a seguir para la valoración de este parámetro. No obstante, como ya se ha comentado, al ser un parámetro muy útil en la industria, se pueden hallar gran cantidad de dispositivos dedicados a la medición del mismo. Entre los más sencillos están el de Stokes, Bonals, Erweka, éste, ya con dispositivo automático. Entre los trabajos experimentales consultados el más utilizado es el Heberlein; siendo un dispositivo automático que permite determinaciones de hasta 20 kilopondios. Los comprimidos se sitúan en posición horizontal sobre la platina del aparato y una pieza metálica fija, en sentido contrario se acerca otra pieza metálica que empuja al comprimido hasta conseguir su rotura, la fuerza requerida para ello queda marcada en la escala graduada. En este caso se utiliza un aparato Heberlein mod. 2E/205 serie 7208.

Se ensayan 17 comprimidos de cada muestra por estimarlo como número suficientemente significativo, para un ensayo comparativo de muestras, a raíz del trabajo experimental efectuado por J. Sabaté (143), ya que este número nos dará el valor de la media con una precisión de  $\pm 0.33$  Kp para un nivel de probabilidad del 99 %.

## 2.4.1.2 RESULTADOS

Se hace el ensayo citado para los dos grupos de comprimidos hallándose los resultados siguientes:

Nº DE COMPRIMI- DOS	DUREZA EN KILOFONDIOS	
	NEOBRUFEN	ALGIASDIN
1	> 20	18.25
2	> 20	19.27
3	> 20	18.25
4	> 20	19.63
5	> 20	17.82
6	19.27	19.27
7	> 20	19.43
8	> 20	19.63
9	> 20	18.23
10	> 20	17.50
11	18.83	19.40
12	> 20	18.70
13	> 20	17.80
14	> 20	17.60
15	> 20	18.80
16	> 20	20.00
17	> 20	16.23

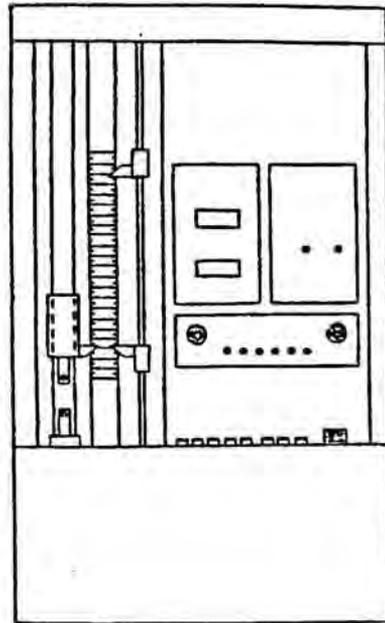
La disposición de los comprimidos es oponiendo el diámetro mayor del comprimido a la fuerza que aplica la platina móvil del durómetro. El proceso es parecido para ambas especialidades, la platina engancha al comprimido y lo presiona con una fuerza cada vez mayor (hasta el máximo de 20 Kp) el comprimido opone una resistencia que al final es superada y se rompe en este momento, se registra la fuerza que ha igualado esta resistencia y se clasifica como dureza.

Para el caso de los comprimidos de Algiasdín su proceso de ruptura podría resumirse: en primera instancia se rajan con un ligero crujido para pasar a desmorronarse totalmente cuando la platina acaba su recorrido. Para el caso de los comprimidos de Neobrufen, los comprimidos no son rajados aun cuando se ha llegado a la fuerza máxima de 20 Kp, tan sólo se rompieron 2 comprimidos de los 17 ensayados. Así pues, se ha pasado a realizar el ensayo de dureza propuesto en el trabajo previamente citado de J. Sabaté, es decir la aplicación del dinamómetro electrónico para obtener unos resultados de dureza.

Se utiliza el mismo dispositivo utilizado en aquel ensayo; que consta de dos cuerpos, uno vertical y otro horizontal, en donde se encuentran instalados los elementos de calibrado, de medida, de lectura óptica, de funcionamiento y las mordazas.

En el cuerpo vertical (ver figura nº 7 ) y en su parte izquierda se encuentra la célula de carga de 200 N ubicada en una plataforma móvil, de movimiento ascendente y descendente a lo largo de un eje. A la base de dicha plataforma se sujeta la mordaza superior o móvil, diametralmente opuesta a la mordaza inferior o fija que se encuentra en el cuerpo horizontal del dinamómetro.

Figura 7



En el panel frontal hay una escala de extensión graduada de cero a quinientos milímetros, con ella puede delimitarse el recorrido de la plataforma móvil al que interese o incluso fijar un paro automático.

Este dispositivo permite obtener lecturas directas de fuerza y extensión (que corresponderían a las máximas efectuadas) o incluso obtener los valores que se suceden durante el transcurso del proceso.

Estos valores pueden obtenerse con diferentes sensibilidades, siendo la más sensible la "0.1" que daría una carga máxima de 20 N para la célula y apreciándose centésimas de N en la escala, al igual que para la extensión centésimas de mm. En este trabajo se utilizará la sensibilidad normal "1" que proporciona décima de Newton, para una fuerza máxima de 200 N y una extensión de 500 mm.

Existen mandos anexos para calibrado del aparato, dispositivos de ajuste entre ensayo y ensayo efectuado y dispositivos de puesta a cero del aparato.

Su utilización es sencilla, se disponen los comprimidos adecuadamente en las mordazas (ver figura 8), se ajusta a cero el aparato, se ajusta la velocidad a 133 mm/min que es la recomendada por coincidir con la del durómetro Heberlein, se pulsa "Up" y entonces la mordaza superior asciende llevando consigo el comprimido, que en un momento dado tocará con la mordaza inferior y entre ambas romperán el mismo quedando registrada la fuerza efectuada en los indicadores digitales del cuerpo vertical.

Incluso hay la posibilidad de registrar las gráficas de los ensayos efectuados, posibilidad de la cual se prescinde al no ser el objeto de nuestro estudio verificar como transcurre el proceso, sino obtener unos datos fiables que nos acerquen a la calidad de los comprimidos respecto del parámetro dureza.

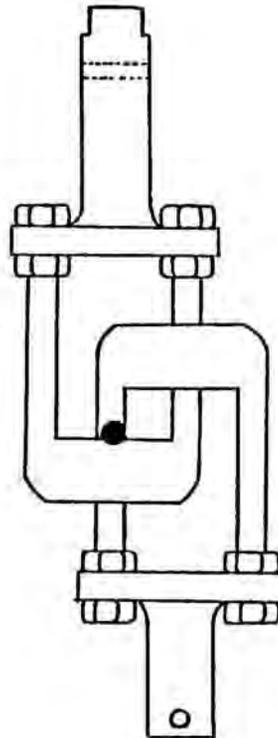


Figura 8

Tal y como se destaca en las conclusiones del citado trabajo, se tomarán 13 comprimidos que corresponden al número mínimo, con el fin de estimar el valor de la media con una precisión aproximada de  $\pm 0.35$  Kp para un nivel de probabilidad del 95 % y de  $\pm 0.49$  Kp para un nivel de probabilidad del 99%.

Nº DE COMPRIMIDOS	DUREZA EN NEWTONS	
	NEOBRUFEN	ALGIASDIN
1	193.2	151.7
2	194.2	141.0
3	176.3	127.1
4	161.6	142.3
5	183.8	160.5
6	174.3	123.0
7	177.9	144.7
8	159.7	144.6
9	175.7	127.7
10	183.1	151.0
11	179.8	128.0
12	160.2	128.0
13	173.1	133.0

Podemos comparar estos resultados con los del durómetro Heberlein, para ello se pasan los Kp (del sistema decimal) a N (del sistema internacional), mediante la equivalencia (1 Kp = 9.806 Kp)

ALGIASDIN II (N)	HEBERLEIN
1	179.0
2	189.0
3	179.0
4	192.5
5	174.7
6	189.0
7	190.5
8	192.5
9	178.8
10	171.6
11	190.2
12	183.4
13	174.5
14	172.6
15	184.4
16	196.1
17	159.2

Los resultados hallados llaman la atención al oscilar alrededor de 180 N para el Neobrufen y 140 N para Algiadin. ¿No podría haberse hallado con el Heberlein? Tal y como J. Sabaté destaca en su trabajo se concluyó que el durómetro Heberlein proporciona unos valores de dureza superiores en un promedio aproximado de 2.24 Kp a los proporcionados por

Erweka y por el dinamómetro electrónico. Sólo es comparable para ALGIASDIN pues NEOBRUFEN arrojaba resultados no mesurables. Para ello el resultado estadístico:

NEOBRUFEN n=13	ALGIASDIN I n=13	ALGIASDIN II n=17
$\bar{x} = 176,38 \text{ N}$	$\bar{x} = 138,66 \text{ N}$	$\bar{x} = 182,18$
$s_n = 10,70$	$s_n = 11,26$	$s_n = 9,45$
$s_{n-1} = 11.14$	$s_{n-1} = 11.72$	$s_{n-1} = 9.74$
$CV \% = s \cdot 100 / \bar{x}$ $= 6.31 \%$	$CV = 8,45\%$	$CV = 5,35\%$

$d_{menor} = 159,7 (-16,7)$	$d_{me} = 123 (-15,7)$	$d_{me} = 159 (-23,06)$
$d_{mayor} = 194,2 (+17,8)$	$D_{ma} = 160,5 (+21,84)$	$D_{ma} = 196 (+13,94)$
$\% \text{ menor} = 9,47 \%$	$\% \text{ menor} = 11,29 \%$	$\% \text{ menor} = 12,67 \%$
$\% \text{ mayor} = 10,10 \%$	$\% \text{ mayor} = 15,75\%$	$\% \text{ mayor} = 7,66\%$

Para estudiar las diferencias entre 2 métodos es útil utilizar las precisiones de los 2 listados de resultados obtenidos por los 2 métodos analíticos diferentes.

$$F = \frac{s_a}{s_b} = \frac{11.72^2}{9.74^2} = 1.447$$

El valor de F en las tablas para una probabilidad del 5% nos da, para:

99 % probabilidad..	3.58
95 %	2.43
90 %	1.99

como el valor calculado es menor que el tabulado entonces ambos métodos tienen una precisión comparable (desviación estándar). Aplicamos t-student y  $t=30.14$ , como t calculada es mayor a la t tabulada, podemos decir que hay diferencias significativas entre los resultados de los dos métodos y por lo tanto entre los dos métodos (Este punto ya era conocido por el estudio realizado por J. Sabaté).

### 2.4.1.3 EVAULACION

Las determinaciones efectuadas con el durómetro Heberlein proporcionan valores siempre mayores que los del dinamómetro electrónico. Pueden evaluarse dos casos en esta experiencia, la comparación entre dos aparatos distintos que marca unas diferencias mayores que las experimentadas en el trabajo de J. Sabaté (2.24 Kp), para el caso del Algiadin, son de 138.66 N (dinamómetro electrónico) y 182.18 N (Heberlein) con lo cual sería alrededor de 43.52 N o 4.44 Kp en el SI, con lo cual esta discrepancia podría justificarse con la muestra de comprimidos ensayada que es sensiblemente diferente a la utilizada en aquel ensayo, los cuales oscilaban alrededor de 8 Kp, siendo una dureza media mientras que los comprimidos recubiertos deben poseer una dureza mayor que los haga físicamente estables para su posterior recubrimiento con lo cual, la dureza de éstos oscila entre 18 Kp o 16 Kp, según el aparato que se utilice para su medición.

En principio se obtiene un CV % más alto para las determinaciones obtenidas con el dinamómetro electrónico, pero aún así no se obtiene un porcentaje de desviación excesivo.

Aunque el valor de CV % arrojado por el durómetro Heberlein es menor, al obtenerse valores de dureza no mesurables en esta escala para Neobrufen, no se tienen en cuenta aquellos valores en la evaluación de las dos marcas.

Asumiendo pues, el ensayo con el dinamómetro electrónico como el experimentalmente comparable, vemos que se obtienen unos CV % aceptables (aunque más bajo para Neobrufen que para Algiadin).

Como ya se ha citado anteriormente en este trabajo, los dos comprimidos han sufrido un proceso de recubrimiento, es decir han sido sometidos a choques, fricciones etc. características inherentes al propio proceso de recubrimiento, es lógico, pues que los comprimidos sean duros. Si se analiza detenidamente la forma de ambos comprimidos y las matrices utilizadas para su fabricación, puede decirse que son "especiales", es decir deben ser delgadas y alargadas, que en principio son más difíciles de llenar homogéneamente que una matriz circular, con lo cual en caso de obtener demasiada dispersión podríamos evidenciar falta de regularidad en el llenado de la matriz de la máquina de comprimir.

De las dos marcas ensayadas Neobrufen se muestra como la de mayor dureza, consecuencia de la misma se ha tenido que variar el ensayo con el durómetro Heberlein por el del dinamómetro electrónico. Neobrufen presenta una dureza media de 176.38 N con un CV % no muy alto (6.31 %), con unos

valores individuales bastante homogéneos, estando todos ellos entre el +10.10 % (194.2 N) y -9.47 % (159.7 N) de la media, lo cual indicaría homogeneidad de lote consecuencia de un llenado homogéneo de matriz y de unas buenas características reológicas de la formulación. Esta alta dureza está relacionada con la baja elasticidad deducida del ensayo de dimensiones lo cual corrobora que nos encontramos ante una formulación galénica buena.

Para Algiasdin obtenemos durezas menores ( $\bar{x}$  =138.66 N), pero altas en comparación con otros comprimidos no recubiertos, ésto se relaciona con la mayor elasticidad detectada para esta formulación (apartado 2.3.2.2) que en el caso de la dureza viene corroborado por un CV % más alto (8.45 %) que sin llegar a ser excesivo, muestra una mayor variabilidad interindividual en la muestra de Algiasdin, a la que sin duda contribuye el valor máximo de dureza (160.5 N) con una diferencia respecto de la media muy alta (+21.84 N), encontrándose todos los valores hallados entre unos límites del +15.75 % al -11.29 % respecto de la media hallada. Distribuyéndose seis valores de los trece por debajo de la media y siete por encima de ella. No obstante no pueden deducirse problemas de llenado de matriz o de reología de la formulación pues las desviaciones obtenidas son totalmente aceptables.

Así pues, para las muestras ensayadas y atendiendo al parámetro dureza ambas EF pueden considerarse aceptables y destacables por su alta dureza, condición inherente a una forma farmacéutica que ha sido sometida a un proceso de recubrimiento. Y comparativamente se puede decir que Neobrufen presenta una mayor homogeneidad y menor dispersión que los comprimidos de Algiasdin.

Se suele definir como la capacidad que tienen los comprimidos de resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de sustancia. Está considerada también entre los muchos controles de calidad que se realizan a los comprimidos por los fabricantes, ya que en el propio proceso de fabricación, envasado, transporte, constantemente chocan entre sí o contra superficies más o menos duras. Los comprimidos, pueden desportillarse, rebajarse por los bordes, agrietarse o partirse con lo cual se da una inevitable pérdida de materia y análogamente de principio activo, con lo cual el paciente seguirá una pauta posológica errónea. Este ensayo intenta ver las pérdidas que sufren los comprimidos como consecuencia del tratamiento de friabilidad.

Este ensayo no guarda relación con el comentado anteriormente y sirve a efectos de reposición o envasado con maquinaria automática.

### 2.4.2.1 PROCEDIMIENTO

Para la determinación de la friabilidad y ya que no existe ningún ensayo oficial, ni a nivel de Farmacopea Europea ni de cualquier otra. Este ensayo se efectuará en el aparato Erweka (marca A. Galino tipo A.F.-R.) Este es un cilindro chato de 20 cm de diámetro que gira a una velocidad de 20 rpm. El equipo está compuesto de aristas interiores de 5 cm que transportan los comprimidos mientras el aparato está girando y entonces los dejan resbalar. Así de este modo, hay el impacto y los comprimidos rozan unos contra otros, todos bajo la misma presión.

El ensayo se hace con 20 unidades, que se han pesado previamente y que son colocadas en el interior. El aparato está equipado con un reloj empotrado que se regula según el tiempo que deba cumplirse. En general periodos de 5 minutos son los que se usan, correspondientes a 100 revoluciones del dispositivo. Cuando se para y los comprimidos son nuevamente pesados, se observan las diferencias en peso que indican la proporción de abrasión (136). La pérdida de peso debe ser mínima sino los comprimidos del lote correrán el riesgo de no poder soportar todas las manipulaciones que tendrán que sufrir hasta el momento de su utilización.

El número de comprimidos a utilizar y el tiempo del ensayo no está estandarizado. La mayoría de textos se decantan hacia tomar 20 comprimidos y ensayar (138), otros toman 10 respecto de 3 periodos de tiempo: seis, doce y dieciocho minutos (140). Helman nos dice que se deberían tomar aquellos comprimidos que se correspondiesen con 6 gramos de comprimidos. No obstante, se ha creído conveniente utilizar el criterio no arbitrario propuesto por L. Braidotti y D. Bulgarelli (144) para el friabilómetro Roche, el cual se ha extrapolado al Erweka ya que es el de que se disponía para llevar a cabo el ensayo.

PESO/comp	Nº compr. a ensayar	tiempo ensayo (min)
> 700 mg	5	1
700-501	5	2
500-401	5	3
400-301	10	4
300-201	15	5
< 200 mg	20	6

METODO DE BRAIDOTTI Y BULGARELLI ( APARATO ROCHE )

### 2.4.2.3 RESULTADOS

Se toman 5 comprimidos que deberán permanecer 1 minuto rodando en el friabilómetro (144). Se exponen los resultados obtenidos tabulados, destacándose que no han habido pérdidas apreciables en los pesos de los comprimidos.

		NEOBRUFEN	ALGIASDIN
PESOS INDIVIDUALES (g)	COMP 1	1,022	0,992
	COMP 2	0,995	0,967
	COMP 3	1,030	0,985
	COMP 4	1,027	0,982
	COMP 5	1,014	0,981
PESOS TOTALES	ANTES	5,088	4,907
	DESPUES	5,088	4,907

#### 2.4.2.4 EVALUACION

El test de B.y B. dice que no debe sobrepasar el 1,5-2 % del peso. En este caso no hay pérdida alguna, esto corrobora la alta resistencia de los comprimidos y está relacionado con que son comprimidos recubiertos ya que el mismo proceso de recubrimiento en la fabricación conlleva a que se someta a los comprimidos a un rozamiento y a una alta fricción entre ellos, con lo cual uno de los parámetros más controlados son la resistencia a esta abrasión, pues en caso de ser baja obtendríamos un problema adicional en la forma farmacéutica, la película de recubrimiento no sería uniforme y dejaría defectos visibles e incluso podrían quedar sin recubrir partes o puntos mal recubiertos.

El ensayo de friabilidad es destacado por Helman como de alta importancia para el control de comprimidos recubiertos, añadiendo que ofrece más datos útiles para mejorar la obtenerse con la dureza. Destaca la necesidad de efectuarlo en los comprimidos desnudos a recubrir y en los comprimidos una vez recubiertos, para constatar una de las ventajas de la cobertura marcadas en el mismo texto: la resistencia a la fractura y apertura mecánica.

En este caso **no existe friabilidad** para ninguna de las dos marcas estudiadas, con lo cual se sugiere una correcta elaboración de la forma farmacéutica.

## 2.5 CARACTERES POSOLOGICOS

### 2.5.1 UNIFORMIDAD DE PESO

Al ser obtenidos por interacción mecánica, es de esperar que los comprimidos tengan un peso individual razonablemente igual. Este es uno de los ensayos más importantes en la elaboración de comprimidos. Su determinación ya debe realizarse durante la producción, siendo uno de los controles en proceso más importantes y de remarcada importancia dentro del ámbito de las Normas de Buena Manufactura, pero también debe realizarse al finalizar el lote, aunque debe dársele la importancia justa a este ensayo frente al control en proceso de toda la partida, siendo su misión el corroborar que el proceso y su control ha sido llevado a cabo bien. En general, durante la producción cuando se prepara la máquina ya se hace de acuerdo para que se logre un peso teórico que englobe la dosis declarada del fármaco (133, 144, 145).

Factores como, una matriz que ha aumentado su volumen por fricción, los punzones que se hayan acortado por el uso, o punzones que son recambiados por otros distintos pueden derivar en una producción con comprimidos de pesos aberrantes respecto del resto. Pero no sólo están afectados los factores mecánicos, también una falta de homogeneidad en el granulado con gránulos demasiado finos o demasiado gruesos originaría unos comprimidos muy dispares entre sí.

Se ha comprobado a su vez, como una relación interesante que cuando el fármaco constituye más del 70 % de la totalidad del comprimido, existe una buena correlación peso-contenido de p.a. y la determinación del peso permitiría deducir el contenido (133).

Las Farmacopeas operan sobre los comprimidos sin recubrir, los comprimidos recubiertos están exentos de este ensayo, pero en su caso los comprimidos núcleos que los originan deben haber pasado las normas de peso. Helman destaca que para los comprimidos recubiertos tan sólo debería realizarse el ensayo de peso promedio, en caso de tener acceso a los núcleos y haber verificado en ellos el contenido y la uniformidad del principio activo. Este ensayo así expuesto nos daría idea acerca de la cantidad de cobertura retenida por los núcleos.

### 2.5.1.1 PROCEDIMIENTO

Las Farmacopeas más representativas incluyen ensayos de uniformidad prácticamente iguales. Por lo general, las tolerancias varían según el peso del comprimido, siendo más laxas para los pesos menores. El ensayo de desviación del peso medio que aparece en la Farmacopea Española VIII que dice "el peso medio de un comprimido, deducido del peso de un grupo de 10 comprimidos que representan la muestra de un lote de fabricación, no deberá desviarse del peso teórico en un tanto por ciento superior a los valores siguientes:

<u>peso teórico</u>	<u>peso límite</u>
menos de 150 mg	7,5 %
igual o superior a 150 mg	5 %

La Farmacopea Española IX no dice nada al respecto, y podría aceptarse la norma dada por la anterior. Dentro ya del ámbito europeo y de la Farmacopea Europea en su 2ª edición incorpora el ensayo según las especificaciones del Comité de Expertos de la OMS pero modificando respecto a ellas el intervalo de pesos medios. La USP XXI reduce el número de unidades a 10 y remite a cada monografía para las desviaciones. La USP XXII conserva este criterio.

En el presente trabajo se seguirán las pautas marcadas por la Farmacopea Europea II para comprimidos. Se toman 20 comprimidos al azar y se pesan individualmente y se determina así la masa media. Como máximo la masa individual de 2 de las 20 unidades puede desviarse del peso medio en un porcentaje más elevado que el correspondiente a su peso, siempre que la desviación no sea más del doble del porcentaje.

Se utiliza una balanza de precisión (0.1 mg) monoplato de cuatro cifras decimales (Mettler PM 100).

Los resultados obtenidos se exponen más abajo con el tratamiento estadístico que arroja la media representativa para la muestra ensayada, desviaciones y % de unidades variables de la media.

NEOBRUFEN	ALGIASDIN
1.038	0.989
1.024	0.968
1.017	0.934
1.030	0.977
1.024	0.994
1.014	0.973
0.995	0.982
1.035	0.992
1.028	0.979
1.033	0.985
1.034	0.985
1.030	1.004
1.022	0.989
1.029	0.981
1.027	0.997
1.046	0.949
1.019	0.999
1.020	0.984
1.007	0.992
1.009	0.967

$\bar{x} = 1.024$   
 $s_n = 0.011$   
 $s_{n-1} = 0.011$   
 CV = 1.15 %

$d_{menor} = 0.995$  (- 0.029)  
 $d_{mayor} = 1.046$  (+ 0.022)  
 % menor : 2.83 %  
 % mayor : 2.14 %

$\bar{x} = 0.981$   
 $s_n = 0.016$   
 $s_{n-1} = 0.017$   
 CV = 1.71 %

$d_{menor} = 0.934$  (- 0.047)  
 $d_{mayor} = 1.004$  (+ 0.023)  
 % menor : 4.79 %  
 % mayor : 2.34 %

50 % de los pesos son  $> a \bar{x}$

60 %  $> a \bar{x}$

10 % de los pesos son  $= a \bar{x}$

5 %  $= a \bar{x}$

40 % de los pesos son  $< a \bar{x}$

35 %  $< a \bar{x}$

Resultados hallados:

UNIFORMIDAD DE PESO									
	$\bar{x}$	$s_{n-1}$	CV %	$d_{mayor}$	$d_{menor}$	% ma	% me	% »x	% «x
NEOB	1.024	0.011	1.15	1.046	0.995	+2.14	-2.83	50	40
ALGI	0.981	0.017	1.71	1.004	0.934	+2.34	-4.79	60	35

2.5.1.3 EVALUACION

NORMA MARCADA POR LA FARMACOPEA EUROPEA:				
	x	DESVIACION s/PH. EUR. II	PESO MAXIMO NORMALIZADO	PESO MINIMO NORMALIZADO
NEOBRUFEN	1.024	± 5 %	1.0752	0.9728
ALGIASDIN	0.981	± 5 %	1.0300	0.9319

Las dos marcas arrojan una baja variabilidad para las muestras ensayadas, (Neobrufen 1.15 % y Alginasdin 1.71 %), lo que nos indica una buena homogeneidad del lote. Presumiblemente ambos lotes son homogéneos en cuanto al parámetro peso. Así pues, según las normas citadas anteriormente como ambos comprimidos pesan más de 250 mg el límite de variabilidad aceptable será del  $\pm 5 \%$  del peso medio experimental calculado. Así aparece en el cuadro resumen en que ninguno de los comprimidos ensayados superan estos límites ( $\pm 5 \%$ ) ni para Neobrufen ni para Alginasdin, tan sólo cabe remarcar un comprimido muy cercano a este límite que presenta una desviación respecto de la media de (-4.7 %) muy cercano ya al límite inferior. Aunque se debería estudiar si este valor es representativo pues el próximo más bajo es 0.949, que está en el 3.2%, no tan cercano al límite con lo cual al no ser repetitiva esta desviación y ya que todos los valores entran dentro de la norma marcada, podemos deducir que en cuanto a **homogeneidad de peso** las dos formas farmacéuticas se muestran homogéneas y de acuerdo con los límites marcados en la Farmacopea Europea.

Neobrufen al ser un comprimido de mayor tamaño, presenta un peso medio mayor (además todos sus pesos unitarios están por encima de la media obtenida para Alginasdin) ,es lógico, pues que posea un peso medio mayor. Si se tiene en cuenta la alta cantidad de principio activo (600 mg) se deduce que hay alrededor de 424 mg de excipientes, es decir alrededor del 41 % del comprimido corresponde a excipientes. Se presenta como un lote homogéneo respecto al peso, con un CV % bastante bajo (1.5 %) y una desviación estándar menos uno de sólo 11 mg frente a un peso de comprimido de alrededor de un gramo. Tanto el valor máximo (1.046 mg) como el mínimo (0.995 mg) plantean desviaciones absolutas bajas y similares (0.029 y 0.022) lo cual vuelve a demostrar la buena homogeneidad en cuanto al peso de los comprimidos. Ninguno de los comprimidos ensayados está fuera de los límites marcados por Farmacopea;

incluso los comprimidos con peso máximo y mínimo de la muestra están separados 29 y 23 mg respectivamente de lo que sería el margen normalizado por la Farmacopea, con lo cual se demuestra la buena homogeneidad de peso que presentan.

Destaca también que un 50 % de los comprimidos están entre el valor medio y el valor máximo (que supone una franja de 22 mg), que un 40 % se hallen en la franja (de 29 mg) opuesta marcada por el valor mínimo y que además un 10 % de los comprimidos muestreados coincidan con el valor exacto del valor medio hallado.

En el caso de Alginasin todos sus pesos unitarios están por debajo de la media obtenida para Neobrufen. El comprimido de Alginasin se nos presenta con un peso medio (0.981 mg) inferior a Neobrufen lo cual supone que se han utilizado alrededor de 361 mg de excipiente en su formulación. La variabilidad hallada en este caso es bastante baja (CV% 1.71), aunque permite que el comprimido de menor (934 mg) peso esté a -4.79 % (47 mg exactamente) del peso medio calculado, demasiado cerca del límite marcado por la Farmacopea Europea (932 mg), mientras que para el peso mayor (1004 mg) se encuentra una desviación aceptable (+2.34 %) similar a las encontradas para Neobrufen, encontrándose bastante separado ya del límite marcado por la Farmacopea (1030 mg). A pesar de esa desviación aceptable pero excesiva para el valor mínimo de peso, podemos decir que Alginasin es un lote bastante homogéneo respecto al peso y cumple la norma oficial de la Farmacopea Europea. La mayoría de los pesos ensayados (65 %) están por encima de la media calculada, un 35 % de los mismos se halla por debajo y sólo un comprimido coincide exactamente con el valor medio hallado.

Ambas especialidades presentan una baja variabilidad en sus pesos (menor al 2%) y dentro de esto Neobrufen presenta más homogeneidad que Alginasin. Se realiza un estudio t-estudent para ver si existe alguna relación significativa entre ambos pesos, aunque previsiblemente no debe existir ninguna pues tan sólo un peso de una muestra podría pertenecer al otro grupo (peso máximo para Alginasin 1004 mg y peso mínimo de Neobrufen 995 mg), así se obtiene una  $t=9.71$  mientras que la  $t$  tabulada para (38, 99.99%) es  $\approx 3.600$ , con lo cual puede afirmarse rotundamente que son poblaciones diferentes, como era previsible.

No se puede decidir que especialidad ofrece más ventajas, pues ambas son muy similares también para el ensayo de uniformidad de peso, si bien Alginasin es un comprimido más pequeño (a juzgar por el peso) y utiliza menos cantidad de excipiente, parámetro interesante, no se puede corroborar claramente con los resultados de las dimensiones obtenidas, pues están compensadas unas con otras para dar un volumen similar, además hay que unir el hecho de que las muestras de Alginasin siempre han dado mayores coeficientes de variación.

### 2.5.2 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

La uniformidad de contenido se muestra como un ensayo muy útil de control de calidad. Ya son conocidos los graves problemas de homogeneización de granulado cuando en éste ha de mezclarse un principio activo en una proporción muy pequeña respecto del total. El mezclado es estadístico y al azar y aunque la distribución del granulado fuera uniforme, una muestra tiene pocas probabilidades de exhibir un mezclado perfecto (cuando el principio activo está en pequeña cantidad) es aquí donde se plantea el problema: si el comprimido no presenta una uniformidad de contenido de acuerdo con la dosis, quiere decir que la dosis que se administra a los pacientes es arbitraria y sólo en determinados casos cumplirá su función terapéutica, quedando otras veces un defecto o un exceso de principio activo que comportará problemas al paciente y al terapeuta que lo lleve. Por lo tanto, el problema se reduce a una correcta tecnología farmacéutica con un control de todos los pasos de fabricación. Lógicamente, han de haber unas desviaciones en la dosificación que serán limitadas por la Farmacopea y que asegurarán a partir de una dosificación homogénea una acción terapéutica efectiva, segura y eficaz.

### 2.5.2.1 PROCEDIMIENTO

Las distintas Farmacopeas se ocupan de este punto, cada una con su método particular. Destaca la USP (en sus cuatro revisiones XIX, XX, XXI, XXII) que han ayudado, a un control más estricto de la calidad a través de la molienda, mezclado, granulación, etc. , con sus dos niveles de aceptación de lote.

No obstante, en el presente trabajo se seguirán las normas dictadas por la Farmacopea Europea II, que es la que rige para el Estado Español en estos momentos.

Se determinará el contenido individual en principio activo de las unidades que forman la muestra, permitiendo verificar que los contenidos individuales en principio activo se encuentren en los límites establecidos por referencia al contenido medio de la muestra.

El ensayo no se exige para las preparaciones polivitamínicas y de oligoelementos y en otros casos justificados y autorizados. Salvo indicación contraria o excepción justificada y autorizada, los comprimidos con contenido inferior a 2 mg o cuando el principio activo sea menos del 2 % de la masa total, deben satisfacer el ensayo de uniformidad de contenido de las preparaciones presentadas en unidad de dosis. Si contiene diversos principios activos, el ensayo sólo se aplica a los que cumplen las condiciones descritas anteriormente. El ensayo de uniformidad de contenido, a diferencia del ensayo de uniformidad de peso, se describe para todos los p.a. Se toman al azar 10 unidades de la preparación a examinar y se determina individualmente la dosis en principio activo de cada uno de los comprimidos, mediante el método analítico adecuado. El ensayo es correcto si el contenido individual de cada unidad está comprendido entre el 85 y el 115 % del contenido medio. El ensayo no es correcto si el contenido de más de una unidad no está comprendido entre los límites o si el contenido individual de una unidad se desvía de los límites del 75 % al 125 % del contenido medio. Si el contenido individual de una sola unidad no está comprendido entre el 85 % y 115 % pero está comprendido entre el 75%-125% del contenido medio, se realiza de nuevo el ensayo con 20 unidades más y se busca la dosis individual de principio activo en cada una de ellas, entonces el lote es correcto si el contenido individual de una unidad como máximo de las 30 ensayadas se desvía de los límites del 85-115% del contenido medio y si ninguna entre ellas no se desvía de los límites del 75 al 125% del contenido medio.

Para la valoración del ibuprofeno se ha utilizado el método espectrofotométrico, ya que al no aparecer en la Farmacopea Europea ni su monografía y ni su cuantificación,

se ha hecho una revisión bibliográfica amplia y frente a las valoraciones químicas propuestas por las farmacopeas oficiales ( USP, Japonesa, Británica o Internacional) se encontraron las basadas en métodos cromatográficos o espectrofotométricos (UV), escogiéndose este último al demostrarse su exactitud, sencillez y repetitividad en diversos trabajos.

Según USP XXII y la bibliografía consultada el medio debe ser solución reguladora fosfato a pH: 7.2 (pues es el idóneo para extraer el ibuprofeno). No obstante, la solución reguladora fosfato propuesta por la USP XXII presenta problemas de preparación (debe ser esterilizado), ante lo cual se buscó la solución reguladora fosfato pH 7,2 que aparece en la Farmacopea Europea. Esta tiene una composición muy similar y no necesita esterilización, aunque adolece de un defecto: su corta conservación. Debe almacenarse en nevera y aún así, aparecen hongos (micelios blancos flotantes que quedan en el papel de filtro, si se filtran). Ante lo cual, también se ensayó la solución reguladora a pH 7.2, fosfato Sörensen (B) que es muy utilizada a nivel analítico industrial.

Para dilucidar qué solución era la más idónea al ensayo se procedió como sigue:

Se prepara una solución de cada uno de los medios, cuyas composiciones son:

S. REGUL. FOSFATO pH : 7,2 s/ SÖRENSEN-MERCK (B)	S. REGUL. FOSFATO pH : 7,2 s/ Ph. Europea II
72,6 ml Solución I + 27,4 ml Solución II	87,0 ml de Solución A + 13,0 ml de Solución B
SOL I: 11,9 g $PO_4HNa_2 \cdot 2H_2O$ llevar hasta 1 l $H_2O$	SOL A: $PO_4HNa_2 \cdot 10 H_2O$ al 7,15 % m/v
SOL II: 9,1 g $PO_4H_2K$ llevar hasta 1 l $H_2O$	SOL B: $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ al 2 % m/v

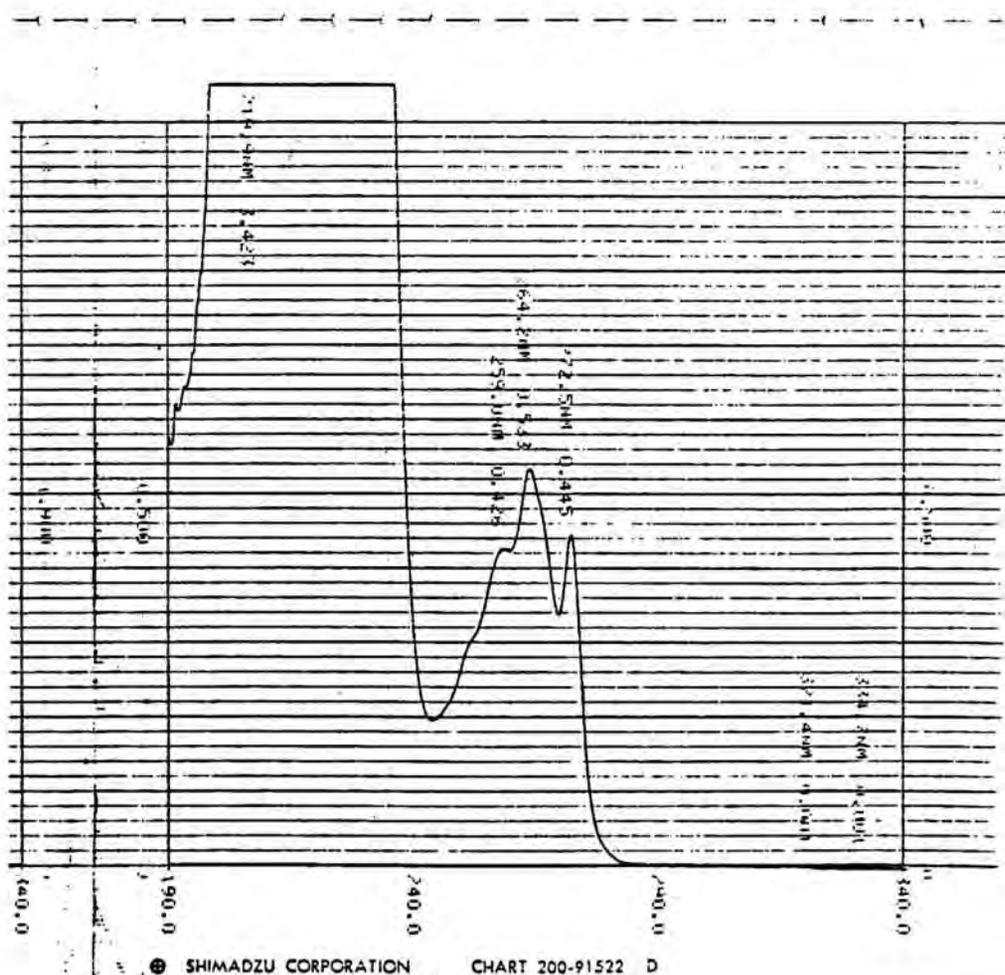
En principio se ensayarán los tres máximos del ibuprofeno, que según la bibliografía son:

-221 nm Tan sólo se ha encontrado 1 trabajo que utilizó esta longitud de onda analíticamente. (125) Es el máximo de absorción (ver gráfica 1).

-264 nm La mayoría de los trabajos consultados usan esta longitud de onda tras un análisis cromatográfico por HPLC. Presenta la ventaja de no necesitar tantas diluciones frente a la primera.

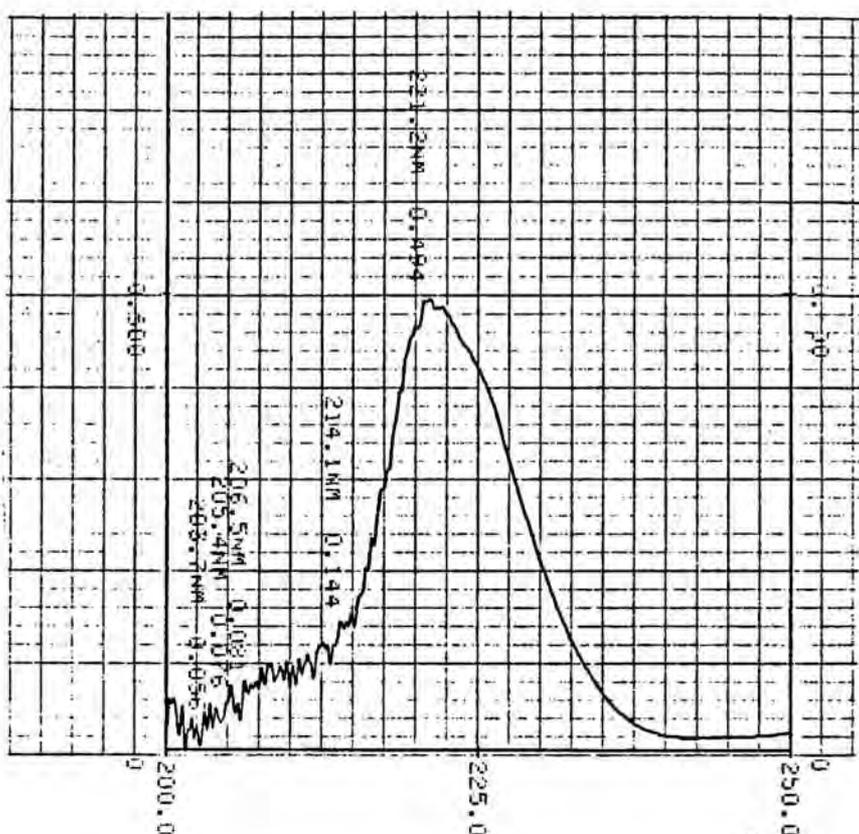
-273 nm No se ha hallado trabajo alguno que la utilice para análisis.

Se hace un barrido en el espectrofotómetro (ver gráfica 1) y aparecen estos mismos máximos de A que se habían hallado bibliográficamente (219,9 nm, 264 nm, 272,5 nm y un pico algo más bajo a 259 nm, a priori el máximo de absorción está en 219,9 nm, pero la solución está tan concentrada que no puede definirse la longitud de onda exacta, con lo cual se diluye la solución y se encuentra 221,2 nm como el máximo de absorción (ver gráfica 2).



Gráfica 1

Gráfica 2



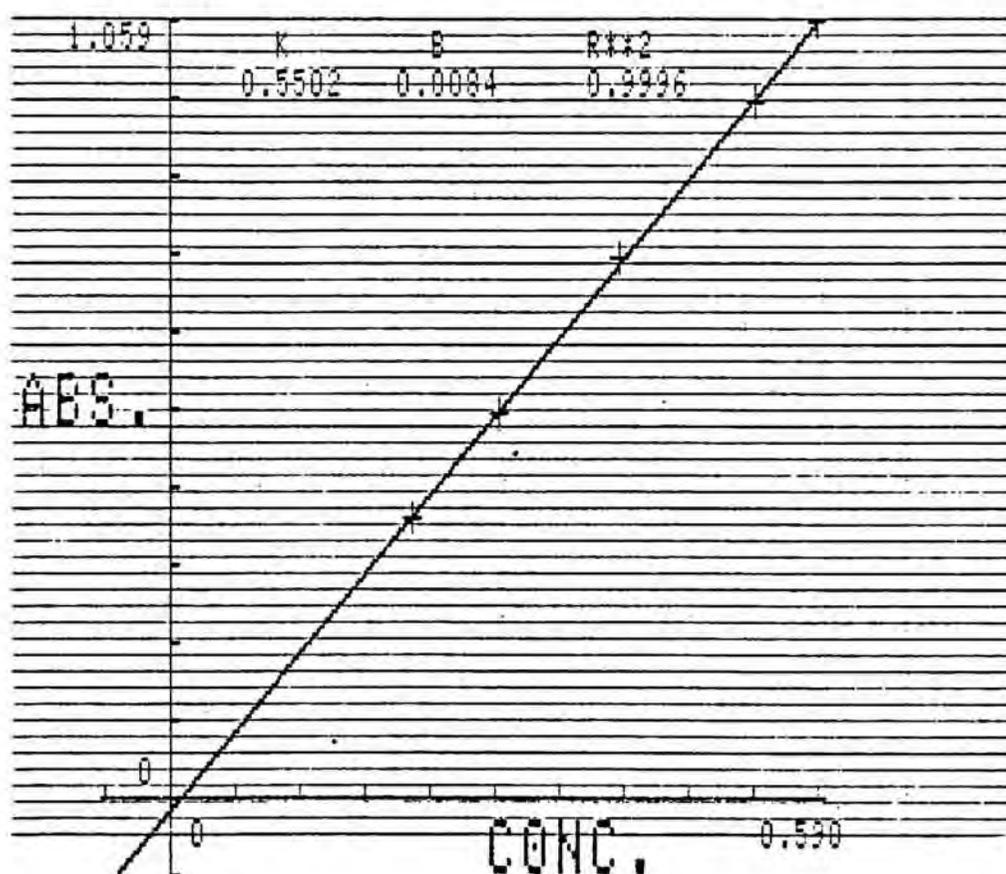
No obstante se trabajará con las tres longitudes de onda para comprobar cuál da una mayor sensibilidad al método. Para ello se preparan 3 soluciones Sørensen con el patrón de referencia y 3 soluciones Fosfato-citríco con el mismo patrón de referencia. (Patrón utilizado: ibuprofeno USP XXII). Para la detección UV se utiliza un espectrofotómetro gráfico Shimadzu UV-260 REF 204-03900.

#### 1a PATRON

Se pesan aproximadamente 40 mg de ibuprofeno patrón, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg y se transfieren a matraces aforados de 100 ml, se disuelve por agitación con una cantidad (< a 90 ml de solución) y se filtra y enrasa a 100 ml con la misma solución. Ahora de esta solución se toman 50 ml y se diluyen hasta 100 ml con la solución reguladora. Así se consiguen 5 soluciones patrón que se leen al espectrofotómetro a una primera longitud de onda (264 nm). El mismo aparato da la concentración exacta de la solución y proporciona la tabla de concentración/absorbancia. A su vez calcula la recta de regresión que relaciona ambas variables, obteniéndose el coeficiente de regresión de la recta (gráfica 3).

Se observa que las absorbancias obtenidas son muy altas (entre 0.38 y 1.05) para esta progresión de concentración (0.22-0.59 mg/ml), no obstante, se procede de igual modo en cuanto a dilución y preparación de las muestras para las restantes longitudes de onda, obteniéndose una gráfica similar (gráfica 4), aunque con menor rango de A (entre 0.38 y 0.914) para 273 nm. En el caso de 221 nm a esta concentración no se obtuvo una gráfica aceptable, con lo cual se procede a disminuir la concentración diez veces más, obteniéndose aún así una gráfica (ver gráfica 5) con unas A altas.

Gráfica 3 (a 264 nm)



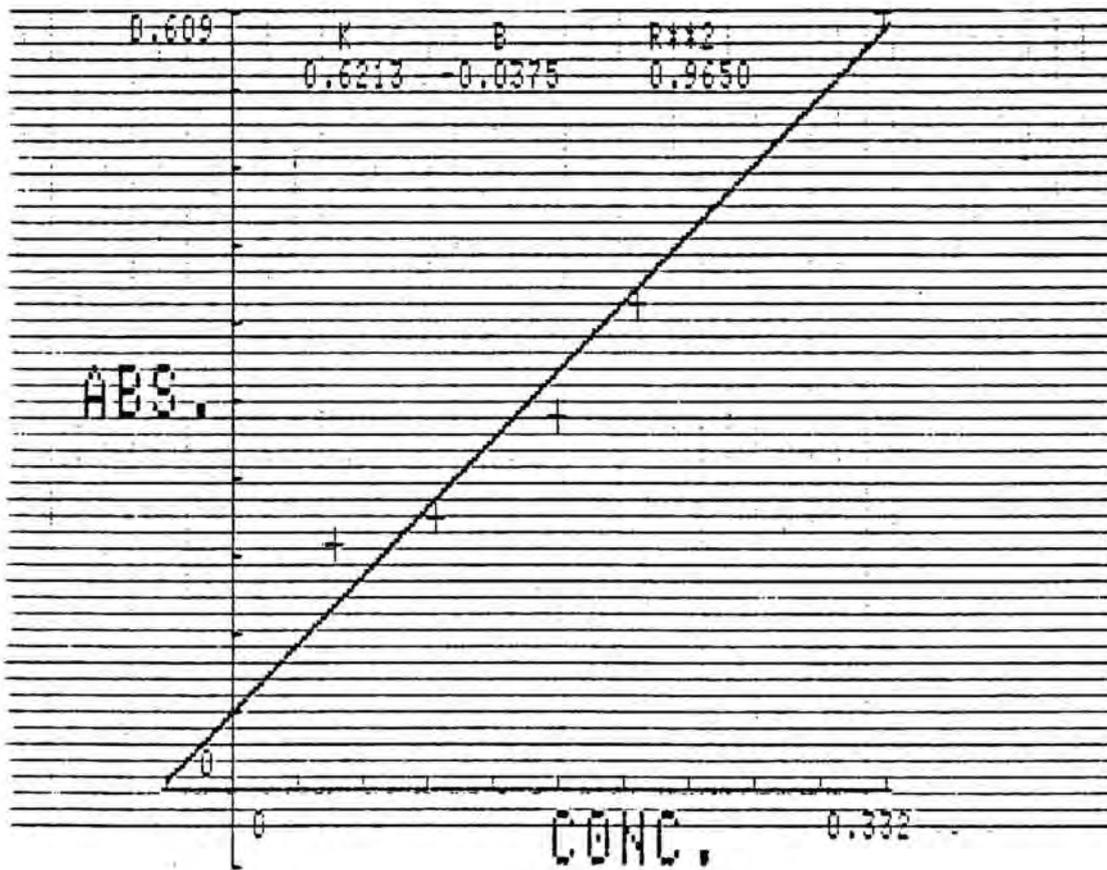
MEASURE	NO	CONC.	ABS.
MEASURE \$T0.01		0.220	0.381
MEASURE \$T0.02		0.298	0.526
MEASURE \$T0.03		0.409	0.735
MEASURE \$T0.04		0.532	0.945
MEASURE \$T0.05		0.590	1.057
FANC. = K*ABS. + B			
		K	R**2
		0.5502	0.9996
		B	
		0.0084	



Se procede de la misma manera con la solución reguladora fosfato-citríco de pH 7,2. En base a las altas A obtenidas con el solución reguladora Sörensen se toman unos pesos de patrón menores, en este caso se pesan exactamente alrededor de: 10, 20, 30, 40, 60 mg que se llevan a un matraz de 100 ml, se disuelven con agitación, se filtran y se enrasan a 100 ml. De éstos se toman 50 ml y se llevan a 100 ml en matraz aforado con el mismo medio.

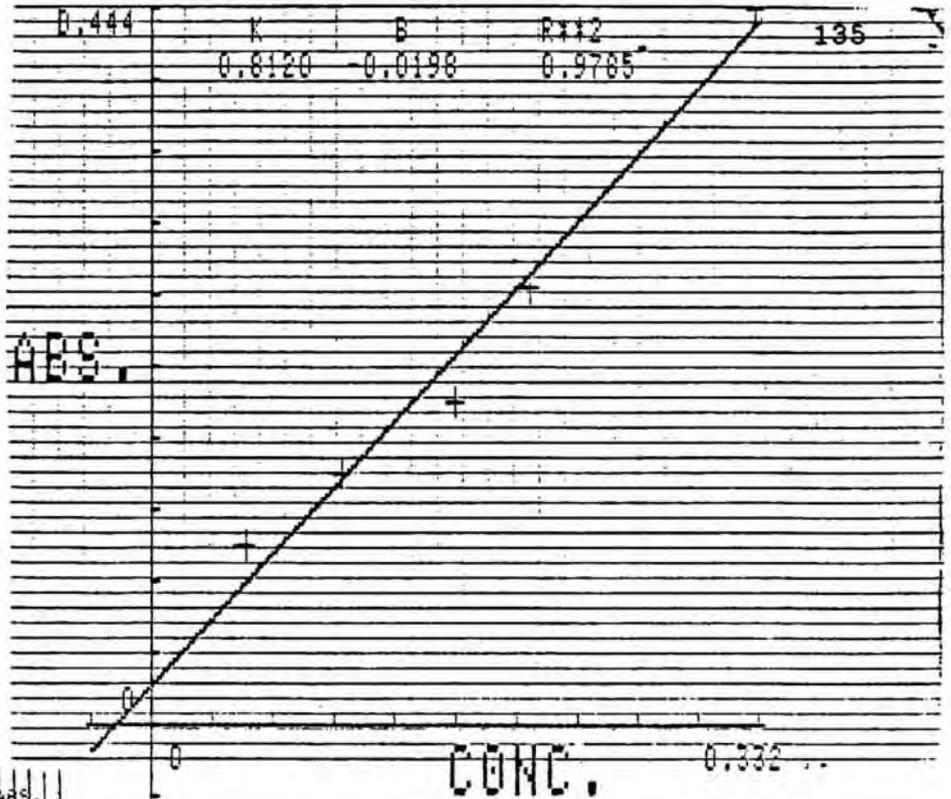
Se obtienen las tablas de concentración (en mg/ml) frente a absorbancia y las rectas de regresión (gráficas 6 y 7) con su coeficiente de correlación para 264 nm y 273 nm respectivamente, al igual que en el primer caso se hace la misma dilución final para la muestra a leer a 221 nm obteniéndose otra recta de regresión y su coeficiente de correlación.

Gráfica 6 (a 264 nm)



MEASURE	NO.	CONC.	ABS.
STU.01		0.052	0.192
STU.02		0.104	0.211
STU.03		0.166	0.293
STU.04		0.207	0.380
STU.05		0.332	0.609
CONC. = K * ABS. + B			
K	B	R**2	
0.6213	-0.0375	0.9650	

Gráfica 7 (a 273 nm)

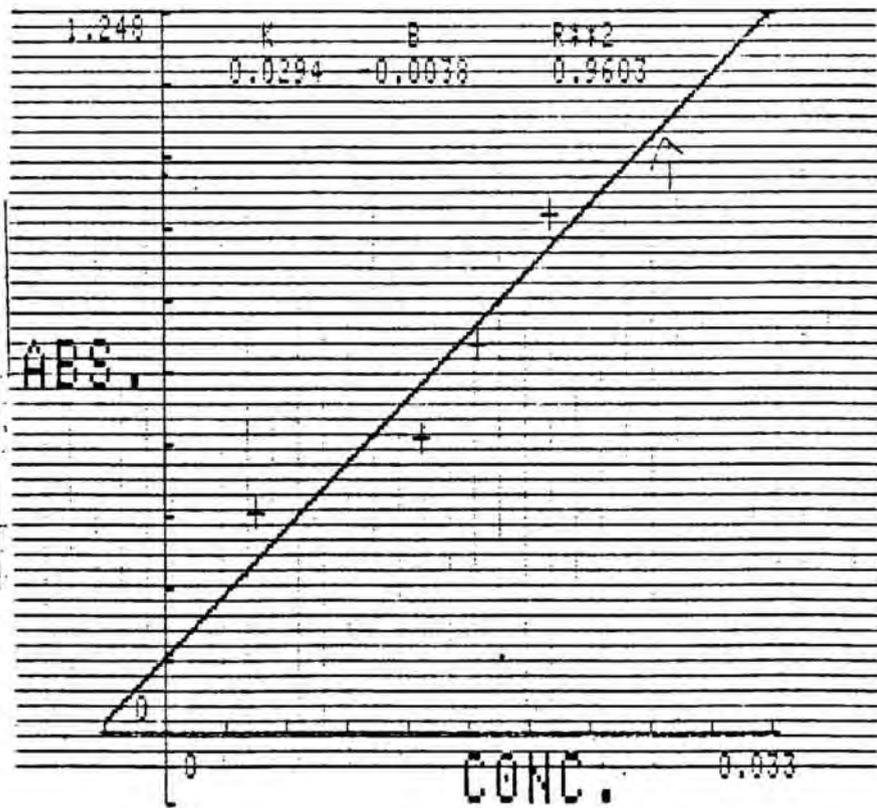


MEASURE	NO.	CONC.	ABS.
MEASURE	\$T0.D1	0.052	0.110
MEASURE	\$T0.D2	0.104	0.155
MEASURE	\$T0.D3	0.166	0.200
MEASURE	\$T0.D4	0.207	0.270
MEASURE	\$T0.D5	0.332	0.444

CONC. = K\*ABS + B

K	B	R**2
0.8120	-0.0198	0.9785

Gráfica 8 (a 221 nm)



MEASURE	NO.	CONC.	ABS.
MEASURE	\$T0.D1	0.050	0.138
MEASURE	\$T0.D2	0.014	0.513
MEASURE	\$T0.D3	0.017	0.573
MEASURE	\$T0.D4	0.021	0.895
MEASURE	\$T0.D5	0.033	1.240

CONC. = K\*ABS + B

K	B	R**2
0.0294	-0.0038	0.9603

En principio a partir de los datos hallados y por comparación entre las "r" encontradas se podría deducir ya el medio más idóneo y la longitud de onda óptima para utilizar con el problema. En resumen:

#### SOLUCION REGULADORA SÖRENSEN

221 nm	0.9957
264 nm	0.9996
273 nm	0.9996

#### SOLUCION REGULADORA FOSFATO-CITRICO

221 nm	0.9603
264 nm	0.9650
273 nm	0.9785

A priori la mejor correlación la da el medio Sörensen (sus tres r cercanos a 0.999) y a las longitudes de 264 y 273 nm. Pero el ensayo realizado se diferenció en unos puntos importantes que podían influir sobre estas conclusiones tomadas a priori:

1. Para el ensayo con solución reguladora Sörensen se tomaron pesos de patrón que estaban entre 40-120 mg, con lo cual se obtenían unas A altísimas para la longitud de 221 nm (entre 0.989-2.470) y otras menores (y similares entre sí) para 264 y 273 nm (entre 0.328-1.057).
2. A fin de ajustar más la A para 221 nm se tomaron pesos menores de patrón (10-60 mg), en el caso del solución reguladora fosfato-citríco. Obteniéndose unas Absorbancias (entre 0.383-1.248) para 221 nm y menores (y similares) para 264 y 273 nm (entre 0.110 y 0.609).

Con lo cual no resulta fiable tomar una conclusión sobre estos datos pues las condiciones han variado y pueden influir en los resultados. No obstante, sí podemos decir que la longitud de onda a ensayar será la de 221 nm pues es la más sensible, capaz de detectar concentraciones menores a 0.05 mg/ml, la centésima de miligramo con una absorbancia óptima para la aplicación de la ley de Lambert-Beer, frente a las otras longitudes, que dan A menores. Esto ya quedó reflejado en el barrido que se hizo (documentado en el punto 2.5.2.1) del patrón de ibuprofeno que dió 221 nm como máximo absoluto del ibuprofeno. No obstante se hace un tratamiento t-student para datos apareados usando diferentes muestras de un mismo patrón problema entre las dos soluciones reguladoras y las tres longitudes de onda, obteniéndose que a nivel del 95 % de probabilidad no hay diferencias estadísticamente significativas entre la solución reguladora fosfato y la solución reguladora Sörensen, pero estas sí aparecen al nivel del 98 %.

t calculada	6.56
t (95,2)	4.303
t (98,2)	6.965

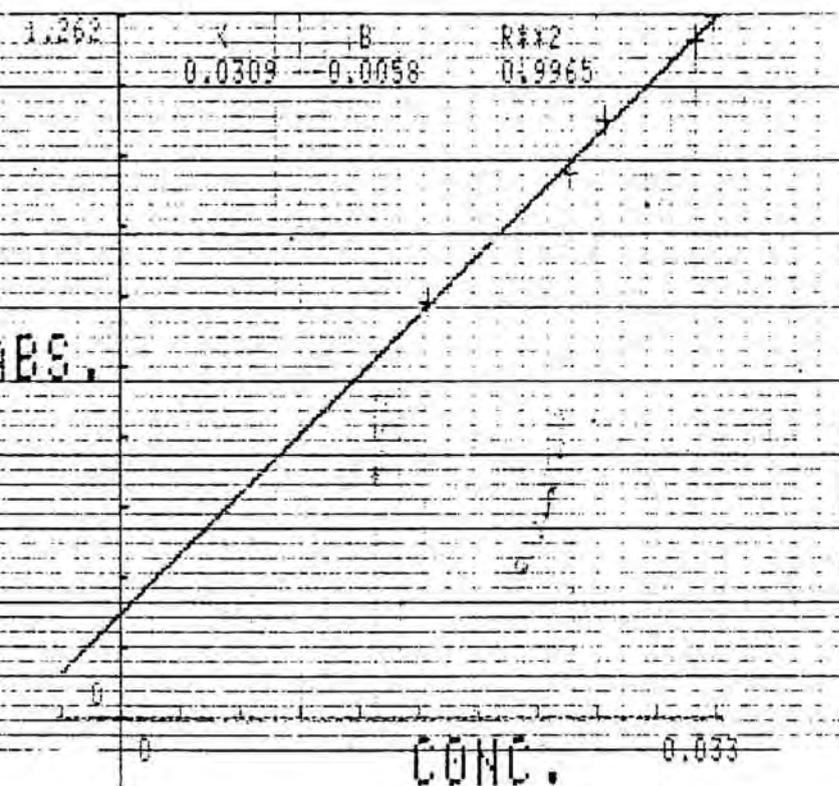


Los pesos de patrón tomados fueron:  
 17 mg, 25 mg, 27 mg, 32 mg, 33 mg para el medio de fosfato-  
 cítrico y 19 mg, 23 mg, 27 mg, 30 mg, 34 mg para el medio  
 Sörensen.

Estos pesos de patrón se disuelven en sus respectivos  
 medios, agitándolos, se filtran y se enrasan a 100 ml en  
 matraz aforado. De esta solución se toma 1 ml y se lleva a 10  
 ml en un matraz aforado, siendo ésta la solución ensayada.

Se obtienen las rectas de regresión (gráficas 9 y 10) a  
 partir de los resultados tabulados:

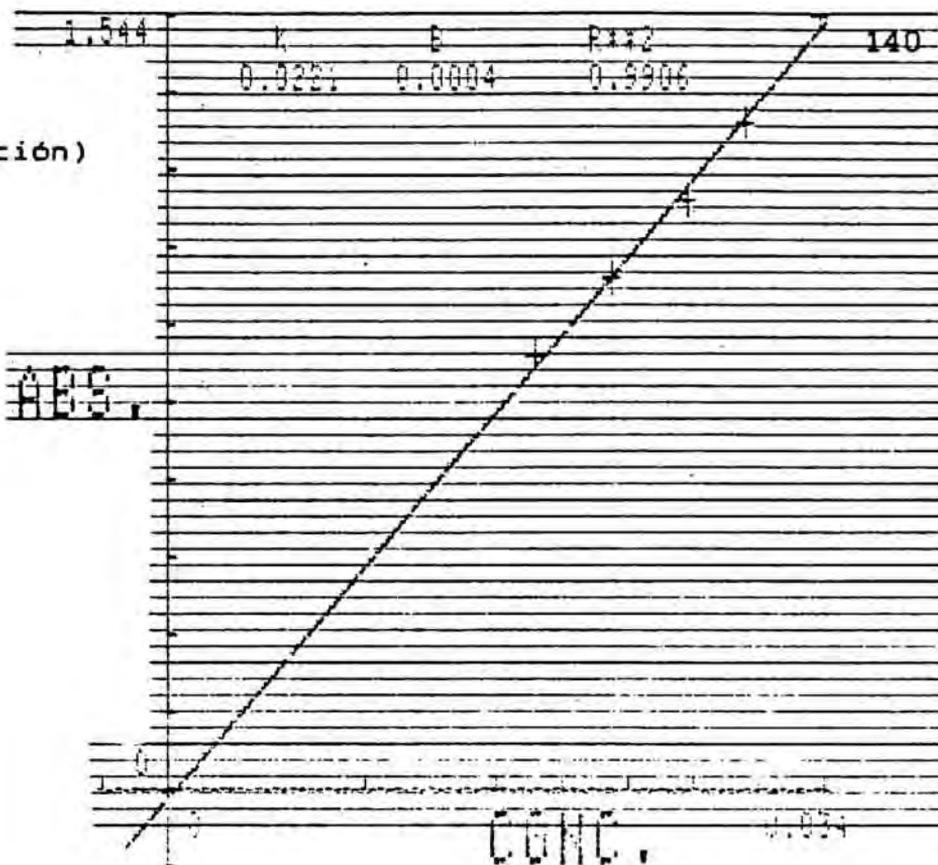
Gráfica 9 (medio de disolución fosfato cítrico)



MEASURE	STD.	NO.	CONC.	ABS.
MEASURE	STD.01		0.017	0.689
MEASURE	STD.01		0.017	0.746
MEASURE	STD.02		0.025	0.876
MEASURE	STD.03		0.027	1.069
MEASURE	STD.04		0.032	1.225
MEASURE	STD.05		0.033	1.262
FORMULA: Y=AX+B				
		A	B	R^2
		0.0309	-0.0058	0.9965

Gráfica 10 (medio de disolución Sörensen)

MEASURE	STD.	NO.	CONC.	ABS.
MEASURE	STD.01		0.019	0.667
MEASURE	STD.02		0.023	0.815
MEASURE	STD.03		0.027	0.969
MEASURE	STD.04		0.030	1.124
MEASURE	STD.05		0.034	1.274
FORMULA: Y=AX+B				
		A	B	R^2
		0.0221	0.0004	0.9906



Gráfica 10 (continuación)

En resumen:

S. REGULAD.FOSFATO-CITRICO	S. REGULAD. SØRENSEN
r = 0.9965	r = 0.9906

Ahora si son comparables, pues las condiciones han sido similares (análogas concentraciones de patrón). Lo cual, quiere decir que a priori el medio de la Farmacopea Europea es más resolutivo y proporciona mejor índice de correlación. Aunque se ha de recordar que el método utilizado no descarta absolutamente uno u otro medio. En base al estudio estadístico a un nivel del 95 % ambos métodos son idénticos y darían similares resultados y sólo por encima del 98 % darían resultados distintos.

Se procede a ensayar esta mejor resolución teórica del medio fosfato-citríco con comprimidos de Neobrufen. Disolviendo en medio Sørensen la cantidad equivalente a dos comprimidos, y otras dos cantidades semejantes en medio fosfato-citríco. El procedimiento es similar al seguido hasta ahora: se extrae el recubrimiento de los 6 comprimidos de Neobrufen y se molturan, en mortero los 6 juntos. Se obtiene una pérdida de peso (pérdida por recubrimiento) del 1.12 % aproximadamente (6 comprimidos = 6 g, pérdida detectada 0.0672 g). Se toman 4 pesos aproximados a 1 comprimido. Ahora este

polvo (correspondiente a 1 comprimido) se disuelve en 80 ml aproximadamente de solución reguladora, se agita, se filtra y enrasa a 100 ml en matraz aforado. Se toma un mililitro de la solución y se lleva a 100 ml con el mismo medio y en matraz aforado. De esta segunda solución se toman 50 ml y se llevan a 100 ml en matraz aforado.

Durante el ensayo se notó que el medio Sörensen, daba una solución más turbia que la del medio fosfato citrico, lo cual podría evidenciar una menor extracción.

De hecho, se exponen los datos obtenidos:

MEDIO	Nº comp.	Fracción Peso Ensayada	A	conc [mg/ml]	mg/g muestra * <sup>1</sup>
SÖRENSEN	1	0.9994 g	1.258	0.0282	567
	2	0.9981 g	1.286	0.0288	577
					x = 572
FOSF-CITR	3	0.9982 g	1.106	0.0283	567
	4	1.0012 g	1.130	0.0291	581
					x = 574

Los datos obtenidos, si bien no demuestran asertivamente cuál de los medios es mejor para extraer el ibuprofeno de hecho la diferencia es mínima entre ellos (2 mg mayor para el solución fosfato que para la Sörensen), ante lo cual y debido a:

<sup>1</sup>En este resultado se debe tener en cuenta que el valor está corregido con el peso muestreado y se presenta en mg ibuprofeno/ g muestra para poder ser comparados. Siendo la muestra el comprimido extraído de su recubrimiento.

Cálculos:

- 1)  $\frac{0.0282 \text{ mg ibup}}{\text{ml}} * \frac{100 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} * \frac{100 \text{ ml}}{1 \text{ ml}} * \frac{100 \text{ ml}}{0.9949 \text{ g}} = 566.89 \text{ mg/g}$
- 2) 577.09 mg/g muestra
- 3) 567.02 mg/g muestra
- 4) 581.30 mg/g muestra

1- que el medio Sörensen proporciona mayor turbidez en la 1ª disolución del comprimido (aunque desaparece en la siguiente dilución) que la proporcionada por la solución fosfato cítrico.

2- que como el resultado está corregido respecto del peso de muestra ensayada, los resultados son comparables y darían al fosfato-cítrico como solución más extractiva frente al Sörensen. Aunque hay que tener en cuenta que esta afirmación es aplicable sólo si la distribución en la muestra es homogénea, para mayor seguridad se ha procedido a retirar la capa de recubrimiento y a molturación manual, con lo cual se asegura la homogeneidad de la primera muestra y sus posteriores fracciones.

3- que el medio fosfato-cítrico es el propuesto como solución reguladora a pH 7,2 por la Farmacopea Europea y como el Sörensen, pese a ser muy utilizado por la industria farmacéutica y en análisis químico, no ofrece ventajas claras, se prefiere utilizar el medio normalizado por la Farmacopea Europea.

4- que además para el intervalo de peso (600 mg  $\pm$  15 %) que interesa se obtiene una mejor correlación para el medio fosfato que para el Sörensen, aunque ambas son bastante buenas.

Así que se seguirá el método propuesto previamente utilizando la solución fosfato-cítrico a pH 7.2 como la recta patrón (Gráfica dibujada con el número 9) en la que se extrapolarán las absorbancias experimentales.

### 2.5.2.2 RESULTADOS OBTENIDOS

Se procede a tomar 10 unidades de Neobrufen y 10 de Algiadin , siguiendo exactamente el método anterior propuesto; excepto obviamente en cuanto a retirar el recubrimiento de los comprimidos, obteniéndose los resultados siguientes:

ALGIASDIN PESO/COMP  gramos	A OBTENIDA a 221 nm	mg/ml	mg/comp
0.9833 g	1.094	0.026	520
1.0069 g	1.136	0.029	580
0.9805 g	1.103	0.028	560
0.9853 g	1.131	0.029	580
1.0108 g	1.124	0.029	580
0.9877 g	1.039	0.026	520
0.9850 g	1.026	0.026	520
0.9709 g	1.042	0.026	520
0.9801 g	1.026	0.026	520
0.9978 g	1.066	0.027	540

$$\bar{x} = 544$$

$$\sigma_n = 26.53$$

$$\sigma_{n-1} = 27.97$$

$$CV \% = 5.14$$

peso mayor: 580 mg (+ 36) 6.62% desviación mayor

peso menor: 520 mg (- 24) 4.41% desviación menor

60 % pesos unitarios por debajo de la media

40 % pesos unitarios por encima de la media

NEOBRUFEN PESO/COMP  gramos	A OBTENIDA a 221 nm	mg/ml	mg/comp
1.0412	1.074	0.027	540
1.0377	1.029	0.026	520
1.0281	0.997	0.025	500 *
1.0249	1.056	0.027	540
1.0210	0.999	0.025	500 *
1.0327	1.056	0.027	540
1.0261	1.038	0.026	520
1.0374	1.030	0.026	520
1.0087	1.015	0.026	520
1.0117	1.065	0.027	540

$$\begin{aligned} \bar{x} &= 524 \\ x\sigma^{-1} &= 15.776 \\ x\sigma &= 14.966 \\ CV \% &= 3.01 \% \end{aligned}$$

peso mayor: 540 mg (+16) % desviación p mayor: 3.05 %  
peso menor: 500 mg (-24) % desviación p menor: 4.58 %

En este caso no se cumplen las normas de la Farmacopea Europea sobre uniformidad de contenido, pues dos de los comprimidos superan el límite inferior marcado por la Farmacopea (510 mg), siendo su valor 500 mg (marcados con \* en la tabla), también hay que notar que todos los comprimidos salen muy bajos de contenido, todos por debajo del valor teórico declarado, estando un 40 % de los mismos muy cercanos al valor límite de 510 mg, ante lo cual se amplía el muestreo con 20 unidades más para ver si sigue la tendencia aunque ya puede señalarse como ensayo no correcto, pues la Farmacopea no admite más de una unidad fuera de los límites del  $\pm 15\%$ , aunque entren en el  $\pm 25\%$ .

NEOBURFEN II peso/comp gramos	A Observ a 221 nm	mg/ml	mg/comprimido
1.0374	1.026	0.026	520
1.0287	1.053	0.027	540
1.0291	1.035	0.026	520
1.0192	1.025	0.026	520
1.0210	1.036	0.026	520
1.0174	1.028	0.026	520
1.0205	1.030	0.026	520
1.0251	1.070	0.027	540
1.0310	1.075	0.027	540
1.0271	1.027	0.026	520
1.0301	1.083	0.028	560
1.0099	1.024	0.026	520
1.0179	1.029	0.026	520
1.0251	1.042	0.026	520
1.0280	1.051	0.027	540
1.0291	1.029	0.026	520
1.0276	1.051	0.027	540
1.0350	1.101	0.028	560
1.0327	1.098	0.028	560
1.0088	1.026	0.026	520

Resumen teniendo en cuenta  
sólo los 20 últimos comprimidos:

n = 30 comprimidos

$$\begin{aligned}\bar{x} &= 531 \\ \sigma_n &= 14.79 \\ \sigma_{n-1} &= 15.18 \\ CV \% &= 2.86\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}P_{\text{mayor}} &= 560 \text{ mg (+29)} \\ P_{\text{menor}} &= 520 \text{ mg (-11)} \\ \% \text{ mayor} &= 5.18\% \\ \% \text{ menor} &= 2.07\%\end{aligned}$$

$$60\% < a \bar{x}$$

$$40\% > a \bar{x}$$

$$\begin{aligned}\bar{x} &= 529 \\ \sigma_n &= 15.21 \\ \sigma_{n-1} &= 15.48 \\ CV \% &= 2.93\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}P_{\text{mayor}} &= 560 \text{ mg (+ 31)} \\ P_{\text{menor}} &= 500 \text{ mg (- 29)} \\ \% \text{ mayor} &= 5.86\% \\ \% \text{ menor} &= 5.48\%\end{aligned}$$

$$60\% < a \bar{x}$$

$$40\% > a \bar{x}$$

Calculando la t-student para ambas muestras obtenemos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambas muestras, con lo cual puede decirse que pertenecen a la misma población.

$$\begin{aligned}t_{\text{calculada}} &= 0.461 \\ t(95,48) &= 2.005 \\ t(99,48) &= 2.660\end{aligned}$$

Haciendo el mismo estudio comparando Alginasdin (n= 10) y Neobrufen (n= 30), se obtiene una t :2.141, que da como resultado que existen diferencias estadísticamente significativas para un nivel de probabilidad del 95 % (t(95,38) = 2.030) y para un nivel del 99 % (t(99,38) = 2.740), no existirían diferencias significativas y pertenecerían a la misma población. 146

### 2.5.2.3 EVUALACION

Tras el estudio efectuado puede decirse que no todos los comprimidos cumplen Farmacopea. Para el caso de Alqiasdin, todos los comprimidos ensayados están dentro de la norma marcada por la Farmacopea Europea, todos ellos por debajo de la cantidad teórica declarada, siendo tres los comprimidos con un contenido máximo de 580 mg. Obteniéndose un contenido medio de 544 mg con un coeficiente de variación bastante aceptable (5.14 %). Si se calcula a qué nivel se encuentra el valor medio obtenido respecto del teórico, vemos que está en un 90.66 %, valor bastante alarmante pues supone una infradosificación importante del comprimido, aunque se halle dentro de la norma marcada por la Farmacopea Europea. El valor máximo (580 mg) tampoco llega a ser el valor declarado estando en un 96.66 % de la dosis.

Para el caso del Neobrufen, en una primera muestra de 10 unidades, se encuentran dos comprimidos fuera del límite inferior permitido por la Farmacopea Europea, con lo cual esto supone que el ensayo ya no puede ser correcto, ya que sólo se permitiría que una unidad estuviese fuera del límite y dentro del  $\pm 25\%$ , para darse como válido. No obstante se hace el segundo nivel propuesto y se valoran 20 unidades más de Neobrufen, las cuales todas están dentro del intervalo normalizado, no apareciendo ninguna unidad fuera del límite inferior.

Se calculan los parámetros estadísticos para el conjunto de 30 unidades y por separado para las otras 20, para poder comparar ambos conjuntos. Se observa que los parámetros obtenidos son similares y que se conserva la misma distribución (un 60 % muestras mayores a la media y un 40 % por debajo).

Tal y como se ha mostrado anteriormente no hay diferencias significativas entre las dos muestras ( $n=20$  y  $n=30$ ) de Neobrufen, lo cual es lógico pues se conoce que pertenecen a la misma población. Sin embargo si hacemos la t-Student para las dos muestras de  $n=10$  y  $n=20$  de Neobrufen se encuentra un dato interesante, la tcalculada 3.035 frente a la tabulada (99,28) 2.763 arroja unas diferencias significativas entre ambas muestras, sólo hay un 1 % de probabilidad de que ambas muestras pertenezcan a la misma población, lo cual indica que posiblemente estos valores tan bajos obtenidos no son representativos de todo el lote y sólo sean reflejo de alguna anomalía puntual del proceso de fabricación.

A pesar de la suposición anterior se considera como muestra a comparar con Algiadin la totalidad de los 30 comprimidos. Con lo cual el contenido medio de Neobrufen puede considerarse que está en 529 mg, con un bajo coeficiente de variación (2.93 %) que es incluso más bajo que el obtenido para Algiadin, lo cual la menor dispersión de los valores de Neobrufen frente a la media calculada.

Estudiando ambas muestras (mediante t-student) de Algiadin y Neobrufen se puede deducir que pertenecen a dos poblaciones diferentes si las consideramos dentro de una probabilidad del 95 %, es decir sólo presentan un 5 % de probabilidad de ser iguales entre si. Aunque si se amplía la probabilidad al 99 %, se observa que ya no existen diferencias estadísticamente significativas y ambas muestras podrían considerarse pertenecientes a la misma población.

En definitiva ambas especialidades vuelven a ser muy semejantes entre si, con el punto alarmante de que ambas presentan una infradosificación demasiado pronunciada en todas las unidades ensayadas, si bien Neobrufen está próximo a caducar (julio 92), a Algiadin se le ha marcado una caducidad de 5 años (setiembre 94), con lo cual sería interesante conocer los estudios de estabilidad de ambas especialidades a fin de predecir si la bajas dosificaciones están relacionadas con ésta o bien pudieran haber otras causas derivadas del proceso de fabricación.

## 2.6 CARACTERISTICAS DE DISPONIBILIDAD

### 2.6.1 DISGREGACION

El tiempo de disgregación se ha erigido tras el de disolución como uno de los ensayos principales a la hora de evaluar un estudio galénico de comprimidos. Una cosa queda clara, y es que las sustancias activas incorporadas en los comprimidos sólo son óptimamente absorbibles cuando el comprimido se disgrega o se disuelve. Por disgregabilidad de un comprimido se entiende la disolución completa del comprimido en sus componentes (gránulos, partículas de polvo) siendo el criterio de valoración el tiempo. Tal y como debe suponerse al influir en la formulación de los comprimidos tantas variables y ser de composición compleja se pueden hallar tiempos de disgregación tan variables que irían desde segundos a horas. Lo que se intenta en este ensayo es conseguir condiciones aproximadas a las reales, para ello se dispone como medio líquido de disgregación, agua a 37°C o líquidos digestivos artificiales (ácidos o básicos) u otros disolventes. Sin embargo, estos ensayos "in vitro" sólo consiguen asemejarse a las condiciones "in vivo" bajos ajustes especiales y en casos particulares. Es por ello que las Farmacopeas han desarrollado gran número de métodos, unos más sencillos y otros más complicados, además el número de procedimientos aumenta pues muchos laboratorios diseñan per se sus dispositivos mecánicos diferentes a los de las farmacopeas.

### 2.6.1.1 PROCEDIMIENTO

El procedimiento que indica la Farmacopea Española IX es de los más sencillos. Dispone que se coloquen tres comprimidos enteros o en pequeños fragmentos, en el seno de agua caliente a 37°C y se agitará suavemente el recipiente. El tiempo de disgregación establecido serán 15 minutos que no deben sobrepasarse. Después debe tenerse en cuenta que aquellos comprimidos para preparar deben disolverse instantánea y completamente. Distingue los comprimidos de clorato potásico que deberán hacerlo lentamente y los comprimidos sublinguales que deben estar en medio de ambas condiciones (141).

Las farmacopeas más modernas incorporan dispositivos movidos mecánicamente en sentido ascendente-descendente en los que se colocan los comprimidos. La metodología seguida en este estudio será la propuesta por la Farmacopea Europea II bajo el título "Ensayo de disgregación de comprimidos y capsulas" textualmente: "el ensayo está dedicado a conocer la mayor o menor aptitud de los comprimidos y las cápsulas a disgregarse, en medio líquido, en el tiempo indicado. Se considerará disgregado el comprimido, cuando no quede residuo en la rejilla o cuando en caso de quedar residuo éste sea una masa blanda que no constituya un núcleo palpable y no impregnado, en caso de comprimidos recubiertos o cápsulas, se admite que queden fragmentos de la cubierta."

### EQUIPO

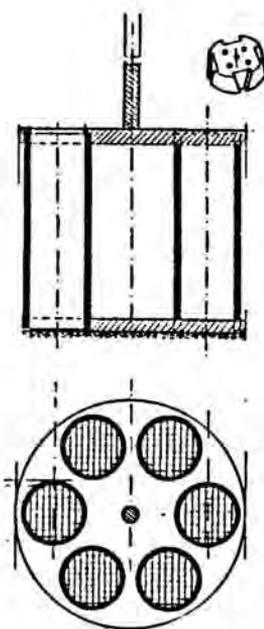
La misma norma en cuestión nos definirá el equipo a utilizar para obtener unos resultados discutibles. El aparato utilizado es un disgregador, según dispone la F. Europea II. La parte principal del aparato es un ensamblaje rígido que soporta 6 tubos cilíndricos de vidrio de una longitud de 77.5 mm, un diámetro interior de 21.5 mm y un espesor de pared de 2 mm aproximadamente. Estos tubos van colocados verticalmente y equidistantes entre sí, entre dos placas de plástico de 90 mm de diámetro atravesados cada uno por 6 orificios cuyos diámetros corresponden a los de los tubos. Los orificios son equidistantes del centro de la placa y entre ellos. La placa inferior lleva además fijada una tela de malla de acero inoxidable de 2 mm de poro. La placa superior lleva fijada a su vez un disco metálico con los mismos 6 orificios, que sirve de sujeción de los mismos tubos.

Además existe otro accesorio que se utiliza según lo disponga o no la Farmacopea que es llamado disco, son 6 discos de plástico de 20,7 mm de diámetro y 9,5 mm de altura con cinco orificios y cuatro aperturas laterales (ver figura 9).

El conjunto está sometido a un movimiento ascendente-descendente de 28-32 ciclos por min y un recorrido de 50-60 mm, en el seno del líquido de ensayo, a 36-38° C, colocado en un vaso de 1 l de capacidad. La cantidad de líquido coincide con 1 l o con la cantidad suficiente para que en su movimiento los cestillos queden siempre en el seno del líquido a 25 mm de la superficie y del fondo.

En cada uno de los tubos se introduce un comprimido o una cápsula, y después, un disco, si así se indica. Se sitúa el conjunto en el vaso cilíndrico que contiene el tubo indicado. Se hace funcionar el aparato hasta que transcurra el tiempo indicado, retirándose el conjunto y examinándose el estado de los comprimidos o las capsulas. El ensayo es satisfactorio si todas las muestras están disgregadas.

Figura 9



Tal y como la Farmacopea Europea II destaca en la monografía dedicada a comprimidos, podemos resumir las características de disgregación a cumplir por los mismos:

Nº COMPRIMIDOS	MEDIO DISGREG	DISCO	TIEMPO MAX.	REPETICION
SIN RECUBRIMIENTO 6	agua	si	15 m	si hay adherencia al disco *A
PELICULADOS 6	agua	si	30 m	si hay adherencia al disco *A
CON RECUBRIMIENTO	agua	si	60 m	si 1 no disgrega *B
EFERVESCENTES 6	*1	si	5 m	*1
GASTRORESISTENTES	HCl 0.01 N	-	2 h	sin marcas *C
LIBERACION MODIFICADA -	-	-	-	-
BUCALES -	-	-	-	-

REPETICIONES:

\*A COMPRIMIDOS SIN RECUBRIMIENTO  
\*A COMPRIMIDOS PELICULADOS

REPETIR SIN DISCO  
6 comprimidos  
en las mismas  
condiciones

\*B COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

REPETIR  
6 comprimidos  
medio: HCl 0.1 N  
si hay problemas  
de disco, sin  
disco

\*MEDIO: 200-250 ml agua a 15-25 °C  
En un vaso de precipitados no en el aparato disgregador.

\*C COMPRIMIDOS GASTROINTESTINALES

REPETIR

6 comprimidos  
medio: sol.reg.  
fosfato pH: 6,8 +  
disco, 60 m

En este caso tan sólo una de las marcas de comprimidos los identifica como comprimidos recubiertos (ALGIASDIN), mientras que para el NEOBRUFEN se asume que también lo es (de acuerdo con los anteriores ensayos efectuados) aunque no va reseñado en ninguna parte.

El aparato disgregador utilizado en este ensayo es de Construcciones Mecánicas J. Turu Grau tipo DT-1.

Según la sistemática marcada por la Farmacopea Europea, dentro cada uno de los 6 tubos se disponen los 6 comprimidos correspondientes a cada marca comercial.

Así pues se toman dos muestras de 6 comprimidos cada una para ALGIASDIN y para NEOBRUFEN y se ensayan. Se prepara un litro de agua destilada a 37°C. Se deposita un comprimido en cada tubo y se añade el disco. Se cronometra el tiempo de disgregación.

### 2.6.1.2 RESULTADOS

Se disponen tabulados los resultados, considerándose individualmente cada muestra de 6 comprimidos por marca para verificar el cumplimiento de la normativa y considerándose conjuntamente la totalidad de datos a los cuales se les hace tratamiento estadístico para comparar entre una especialidad y otra.

#### TIEMPOS DE DISGREGACION

PRODUCTO :NEOBRUFEN		
COMPRIMIDO Nº	MUESTRA 1	MUESTRA 2
1	3' 00''	3' 00''
2	2' 57''	2' 59''
3	3' 00''	3' 01''
4	2' 39''	3' 00''
5	2' 50''	2' 47''
6	3' 01''	3' 00''
	$\bar{x} = 2' 55''$	$\bar{x} = 2' 57''$

PRODUCTO :ALGIASDIN		
COMPRIMIDO Nº	MUESTRA 1	MUESTRA 2
1	10' 25''	11' 01''
2	10' 39''	10' 54''
3	10' 05''	10' 25''
4	10' 40''	10' 30''
5	11' 00''	11' 00''
6	10' 50''	10' 27''
	$\bar{x} = 10' 36''$	$\bar{x} = 10' 42''$

Se puede detallar el proceso de disgregación de ambos comprimidos por la similitud que guardan tan sólo separados por un espacio de tiempo que va sobre 8 minutos entre las dos marcas.

NEOBRUFEN

Alrededor de los tres minutos todos los comprimidos ensayados se han disgregado en las dos muestras. El proceso de disgregación seguido es similar para los 12 comprimidos:

En contacto con el medio de disgregación se empiezan a deshacer, hinchándose la capa de recubrimiento, a la vez aparece una ligera espuma blanca en la superficie. Con el movimiento el medio de disgregación queda turbio hasta que llega un momento en que no pueden distinguirse bien los comprimidos, los cuales ya están disgregados, considerándose este punto como el punto final de disgregación.

Al dejarlo en reposo queda en el fondo una capa de polvo blanco de aspecto lechoso y ligero, mientras el líquido de disgregación aparece turbio sin espuma.

ALGIASDIN

Todos los comprimidos se disgregan antes de los 11 minutos, planteando una disgregación muy parecida a la de Neobrufen, aunque más lenta.

Al poner los comprimidos en el medio de disgregación, se comienzan a hinchar rápidamente y con el movimiento puede notarse una masa esponjosa, amorfa de mayor volumen que el comprimido primitivo. En este caso el medio no toma turbidez, sino que pueden verse pequeños gránulos desmorrionados de la masa principal. A los cuatro minutos todavía quedan restos en la rejilla y entre los 10 y 11 minutos tan sólo quedan los gránulos en suspensión dentro del líquido. Al dejar el sistema en reposo los restos pulverulentos muy finos quedan en el fondo del vaso, dejando transparente el líquido de disgregación.

MUESTRA	x	xσn-1	CV%	tmax	tmin	%dmax	%dmin
NEOB-1	2' 55"	9"	4.91	3' 01"	2' 39"	-	-
NEOB-2	2' 58"	5"	3.00	3' 01"	2' 47"	-	-
NEOBRU	2' 56"	7"	4.00	3' 01"	2' 39"	+2.84	-9.
ALGI-1	10' 37"	19"	3.04	11' 00"	10' 05"	-	-
ALGI-2	10' 43"	17"	2.68	11' 01"	10' 25"	-	-
ALGIAS	10' 40"	15"	2.38	11' 01"	10' 05"	+3.28	-5.47

Se observa con respecto a la disgregación que ambas muestras ensayadas cumplen con las exigencias de la Farmacopea Europea, pues ambas muestran tiempos de disgregación muy inferiores a los límites exigidos para comprimidos recubiertos. Es conocido que para una misma formulación a mayor dureza se obtiene mayor tiempo de disgregación, aunque en este caso podemos ver que Neobrufen daba una dureza muy alta (176.38 N) y mayor que la de Alginasdin (138.66 N). Por el ensayo de uniformidad de peso se dedujo también que Neobrufen lleva alrededor de 424 mg de excipientes mientras que para Alginasdin se dedujeron alrededor de 381 mg. Es posible que Neobrufen lleve mayor cantidad de excipientes porque posiblemente se le haya incorporado algún disgregante a la fórmula con lo cual no influye la mayor dureza del comprimido en la velocidad de disgregación del mismo. Si se hace una t-student para comparar las medias de cada grupo de 12 comprimidos, vemos que la t calculada es muy alta (96.04) frente a la tabulada para  $t(99.99,22) = 3.792$  con lo cual se confirma lo que ya es predecible a simple vista que ambas especialidades son totalmente diferentes respecto de sus tiempos de disgregación.

En este caso y por el contrario a todos los ensayos estudiados hasta ahora se obtiene un CV % mayores para Neobrufen que Alginasdin (CV% total Neobrufen 4.00%, por 2.38% para Alginasdin) aunque para hacernos una idea clara y debido a que los valores medios de ambas especialidades están bastantes alejados (este CV para Neobrufen supone una desviación estándar menos uno de 7 segundos, habiendo una franja de sólo 5 segundos (lo que supone una desviación de 2.84 %) entre el valor máximo obtenido y la media calculada, mientras que la franja por debajo es de 17 segundos, con un valor de 2'39", lo cual supone una desviación negativa muy importante (-9.41%) lo cual contribuye en que el CV% final de la muestra de 12 comprimidos sea bastante alto frente a los comprimidos de Alginasdin. No obstante estas diferencias entre ambas especialidades son inherentes al mismo proceso de disgregación que sufren: la disgregación de Neobrufen, al ser más rápida, también es más "desordenada", es decir al hincharse la capa de recubrimiento y dejar escapar a las partículas de principio activo, no puede esperarse que sea un proceso tan repetitivo como podría ser el del Alginasdin, el cual primero desmorrona su recubrimiento, y más tarde empiezan a aparecer los gránulos con el principio activo, lo cual supone un proceso mucho más ordenado que el desmorronamiento del Neobrufen.

Para Alginasdin se encuentra un valor medio del tiempo de disgregación de 10'40", bastante más alto que el obtenido para Neobrufen. El CV% en este caso es menor y bajo (2.38%) lo cual indica la homogeneidad de la muestra, aunque

prácticamente este supone una franja de 21 segundos entre el valor tiempo máximo obtenido y el medio, y de 35" entre el mínimo y la media, lo que supone una desviación efectiva del +3.28% para el primero y -5.47% para el segundo, estas dos desviaciones son más cercanas entre sí que las de Neobrufen, con lo cual el CV% total obtenido es más bajo.

Finalmente tampoco en este caso se puede decidir cuál de las dos especialidades es de mayor calidad. Si bien interesa que disgregen rápidamente para que inmediatamente el fármaco se disuelva, no podemos decidir si en este caso interesa una disgregación más rápida o no, con lo cual se deberá esperar a ver cual es el proceso de disolución a fin de conocer más datos fideligños de estas especialidades.

## 2.6.2 ENSAYO DE DISOLUCION

La existencia de enormes diferencias entre comprimidos, aun siendo de un mismo principio activo o incluso de un mismo lote de fabricación, dió pie con el tiempo a que se destacase un ensayo para el control de los mismos y que a la vez fuese capaz de delatar aquellas imprecisiones que quedarían ocultas con otros ensayos más usuales como por ejemplo el tiempo de disgregación. En principio, dos comprimidos que posean una misma sustancia medicamentosa y en la misma cantidad, deberían comportarse idénticamente tanto in vivo como in vitro, es decir con este ensayo se evidencia que algunos equivalentes genéricos presentan diferencias esenciales en cuanto a disponibilidad (146).

Entre las numerosas aplicaciones admitidas para el ensayo de disolución cabe distinguir la referida al control de calidad de formas farmacéuticas acabadas, en cuanto a las fórmulas y dentro de esto los ensayos de equivalencia ya sean entre lotes distintos de la misma especialidad farmacéutica o entre distintas especialidades farmacéuticas de una misma sustancia medicamentosa. El ensayo de disolución se ha erigido después como un arma capaz de detectar defectos de fabricación, formulación o de materia prima, ya que todos ellos influyen en la velocidad de disolución y ante dispersiones entre lotes se deberá pensar que alguno de los

de ayudar a optimizar y obtener nuevas formulaciones y no sólo ya para comprimidos, también se incluirán nuevas fórmulas farmacéuticas.

Se han llevado a cabo diversos estudios sobre las posibles relaciones entre disolución y disgregación (es sabido que la disgregación puede considerarse como un paso de la disolución<sup>1</sup>, entre ellos destaca el artículo para unos comprimidos de prednisolona (147) que sigue pautas de estudios anteriores. El método escogido es tomar  $t_{50}$  y  $t_{disagregacion}$  y correlacionar para una recta teórica. Según los autores se puede llegar a una recta. Todo ello ha hecho que los ensayos de disolución sean considerados en Biofarmacia como las únicas pruebas indicativas de biodisponibilidad in vitro de los comprimidos. Aún así, tal y como remarca Helman debe quedar bien claro que sólo un estudio in vivo de disolución sería capaz de predecir eficacia terapéutica. En este sentido se decanta otro autor (148) que reseña ciertos fármacos (cloramfenicol, prednisona, etc.) en los cuales se han establecido correlaciones cuantitativas entre su disolución y su actividad in vivo, aunque añade que para otros fármacos como indometacina, quinidina, etc. aun apreciándose grandes diferencias en sus procesos de disolución no se hayan diferencias en su biodisponibilidad, ante lo cual y para el ibuprofeno el autor concluye que sólo pudo establecer una correlación efectiva para unas pocas formulaciones y tomando tan sólo los mejores registros de las mismas.

<sup>1</sup> Es decir un comprimido, se disgrega al deshacerse en gránulos más o menos grandes (menores de 2 mm) y después en el tracto gastrointestinal las partículas que forman los gránulos se desagregan en otras menores (de 0.25 mm). Ahora es mucho más fácil la disolución del principio activo al tener mayor superficie de exposición y como consecuencia de la disolución habrá mayor absorción.

Podríamos distinguir entre una disolución in vivo que vendría abalada por unos resultados experimentales respecto de la absorción exacta del principio activo y que contrastada con los datos clínicos nos remitirá a la efectividad terapéutica real del comprimido. Y aquella disolución llevada a cabo en el laboratorio mediante dispositivos mecánicos que intentan asemejarse al organismo y que nos revelará tan sólo la velocidad de disolución en aquellas condiciones estandarizadas que en la mayoría de casos no será extrapolable a las condiciones in vivo. Aun así, se ha demostrado que el ensayo de disolución in vitro es el más adecuado para estudiar el comportamiento de los comprimidos in vitro, ya que la disolución es la primera etapa que atraviesa un fármaco antes de su absorción. Además existen trabajos ilustrativos de la correlación entre absorción y disolución.

### 2.6.2.1 PROCEDIMIENTO

160

Ante la gama de métodos oficiales encontrados (Farmacopea Europea II, Britis Pharmacopoeia 88, Farmacopea Nacional Francesa 87, Farmacopea Japonesa XI y USP XXII) en su mayoría semejantes, este ensayo será llevado a cabo bajo las pautas propuestas por la USP XXII, para el aparato I, que es el prescrito para el ensayo de disolución del ibuprofeno en la monografía correspondiente de esta misma Farmacopea. Se decide así ya que en la Farmacopea Europea II, no aparece la monografía del ibuprofeno y la mayoría de trabajos publicados europeos sobre el ibuprofeno, a falta de pautas en la Farmacopea Europea sobre éste aplican la USP, en este caso será la edición XXII.

#### AFARATO I (Figura 10)

El aparato consiste en un recipiente cilíndrico, un agitador y un baño termostataado.

Consiste en un recipiente cubierto, de vidrio borosilicatado u otro material inerte y transparente. Este se haya inmerso en un baño de agua cuya temperatura debe ser de  $37 \pm 0.50C$  que está en movimiento constante y suave. El recipiente es cilíndrico con un fondo semiesférico y reborde superior. Su altura puede variar entre 160-175 mm y el diámetro interno entre 98-106 mm. Su capacidad nominal será de 1 l. Se le puede adaptar una tapa superior plástica que retarde la evaporación del medio, si la hubiere. Tiene varios orificios para la recogida de muestra, toma de T<sub>a</sub> y entrada del vástago metálico. Este estará dispuesto de forma que recorra el eje vertical del vaso y no se separe en ningún punto más de 2 mm del mismo. El vástago irá unido a un motor de rotación, que dará una determinada velocidad constante y regulable sin oscilaciones. Se admitirá una tolerancia sobre la velocidad especificada en la monografía correspondiente de  $\pm 4 \%$ . El material del vástago será de acero inoxidable (del tipo 316 o equivalente) sus especificaciones pueden encontrarse en la figura 10.

La parte inferior del vástago es la cestilla, constituida en 2 partes, una metálica superior unida al extremo del vástago y con 3 dispositivos especiales para su unión a la parte inferior, ésta es más grande y está formada por una malla de acero inoxidable cilíndrica, la tela de malla usada corrientemente es de 420  $\mu m$ , salvo indicación contraria, ésta va rebordada por una estrecha banda metálica. La distancia de la cestilla al fondo del recipiente será de  $25 \pm 2$  mm en todo el ensayo. Cuando el medio de disolución sea ácido diluido, podrá recubrirse la cestilla con una capa de oro de 2.5  $\mu m$ . Se entiende que la FF se introducirá seca dentro de la cestilla.

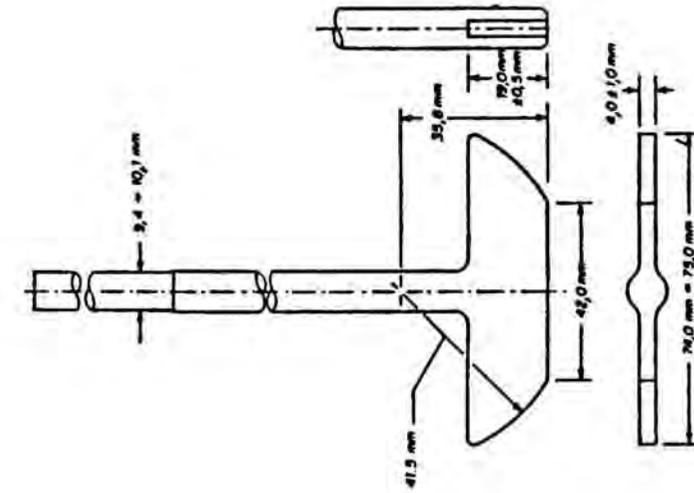


Figura 11

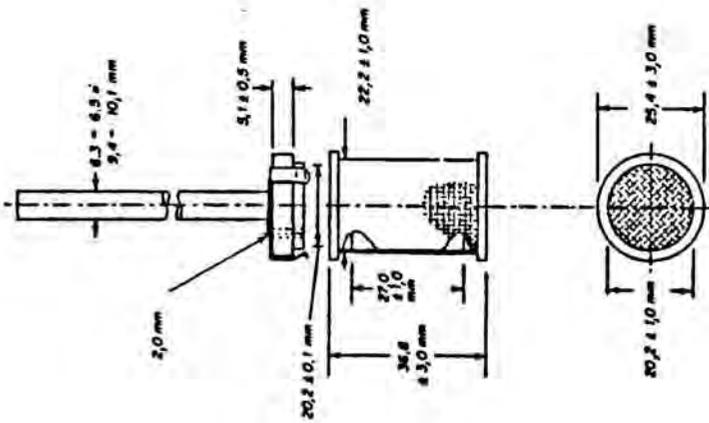


Figura 10

## APARATO 2 (Figura 11)

La única diferencia respecto del 1, será el vástago, ahora su extremo toma forma de pala (cuya forma viene delimitada por la porción de un círculo correspondiente a dos planos paralelos), cuyas especificaciones vienen dadas en la figura. El vástago será fabricado en acero inoxidable de tipo 303 o equivalente. La pala se colocará de forma que su borde menor esté más cerca de la superficie interna inferior del recipiente y la distancia que debe haber en todo el ensayo entre estos puntos no podrá variarse de  $25 \pm 2$  mm. En caso necesario (tal y como se citó anteriormente para el aparato 1) se podría recubrir con material inerte tanto el vástago como las palas.

La FF se introducirá en el cestillo seco y se dejará llegar al fondo, antes de comenzar la rotación. En caso de problemas de flotación podría utilizarse dispositivos tales como una hélice de vidrio o un alambre para enrollarlas, teniendo claro que no deben ser materiales reactivos. Dentro de la misma monografía encontramos un apartado dedicado a una prueba sobre el buen funcionamiento del aparato, para comprobar el estado real del mismo. Para ello existen comprimidos calibradores que se disolverán en unas condiciones establecidas y otros comprimidos calibradores que no se disgregarán. Se hará el ensayo y se comprueban los resultados con los certificados que se acompañan. Cuando coincidan, podremos afirmar que en principio el aparato estará bien calibrado.

El medio de disolución será aquel dispuesto en la monografía particular. En caso de ser solución reguladora deberá cuidarse que el pH no sea diferente en más de  $\pm 0.05$  unidades de pH. Deberán extraerse los gases disueltos en el medio de disolución que pudieran interferir con los resultados. En general las monografías dan un tiempo determinado, la USP permite que una vez alcanzado este porcentaje se finalice el ensayo aunque no se hubiese alcanzado el tiempo propuesto. Cuando se especifiquen 2 o más tiempos deberán extraerse las muestras en estos tiempos especificados con una tolerancia de  $\pm 2$  %.

### La metodología a seguir será:

Se coloca el medio de disolución (900 ml de solución reguladora fosfato-cítrico a  $\text{pH}: 7.2 \pm 0.05$ ), exactamente medido en cada recipiente del aparato. Ahora se pone en marcha el termostato hasta conseguir una  $T_{\text{a}}$  constante de  $37 \pm 0.5$  °C. Una vez conseguido, se gradúa la velocidad de rotación de los vástagos (150 rpm en nuestro caso, aceptándose una desviación de  $\pm 4$  %, es decir de 156-144 rpm). Ahora se sitúan los comprimidos en el lugar adecuado

del aparato e inmediatamente se pondrá en marcha el mismo. Las muestras se deberán extraer a cada tiempo especificado en una zona intermedia entre la superficie del recipiente y la parte superior de la cestilla (un estudio comparativo entre los 2 aparatos dedujo que el normalizado en la monografía por la USP (tipo 1-cesto) proveía resultados que lo recomendaban como mejor frente a otras rpm o al aparato tipo II (149-151)), a no menos de 10 mm de la pared del recipiente. Para comprobar la reproducibilidad del ensayo, éste debe repetirse con 5 unidades de dosificación adicionales. Además se trabajará en un sistema de flujo continuo donde el volumen de muestra se recupera<sup>1</sup> con medio de disolución. Las muestras deben filtrarse a 37 °C, el filtro será inerte y no influirá en los métodos analíticos, el diámetro mínimo de poro será de 1 µm o menos.

Una vez extraídas las muestras y analizadas por el método espectrofotométrico a 221 nm, se interpretarán los resultados obtenidos mediante el cuadro general, excepto si se dispone de otra forma en la monografía correspondiente. Se deben cumplir los requisitos por nivel o en caso contrario se pasaría al nivel siguiente. La cantidad Q será aquella cantidad de principio activo disuelto especificada en la monografía, tanto el 5 % como el 15 % en el cuadro de aceptación son los porcentajes del contenido declarado de modo que esos valores de Q se hallen en los mismos términos. Cuando se cumple se puede asegurar un proceso de fabricación correcto.

NIVEL	UNIDADES PROBADAS	NORMA
S <sub>1</sub>	6	cada unidad debe ser $\geq a Q + 5\%$
S <sub>2</sub>	6	promedio de 12 unid. (S <sub>1</sub> + S <sub>2</sub> ) $\geq Q$ y ninguna unidad $< Q - 15\%$
S <sub>3</sub>	6	promedio de 24 unid. (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> +S <sub>3</sub> ) $\geq Q$ y no más de 2 unidades $< Q - 15\%$

<sup>1</sup> Se recupera el volumen de muestra tomado a fin de conservar las condiciones Sink durante todo el ensayo. (Nos aseguramos que la concentración remanente está por debajo del 10 % de la concentración de saturación del fármaco)

Para el caso de los comprimidos de IBUPROFENO la monografía de la USP XXII contempla su disolución, siendo ésta que a los 30 minutos debe estar disuelta no menos del 70 % de la dosis, con lo cual si Q= 70% de la dosis, es decir 420 mg, se confecciona el cuadro a aplicar para los ensayos:

NIVEL	UNIDADES	NORMA
S <sub>1</sub>	6	CADA UNIDAD $\geq$ 450 mg
S <sub>2</sub>	6	(S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> ) $\geq$ 420 mg NINGUNA UNIDAD $<$ 330 m
S <sub>3</sub>	6	(S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> +S <sub>3</sub> ) $\geq$ 420 mg NO MAS DE DOS UNIDADES $<$ 330 mg

Además de comprobar el tiempo de disolución de los comprimidos, para ver si está dentro de la norma de la USP XXII; se procederá a hacer un estudio de disolución individual de cada uno de los comprimidos, para deducir qué ecuación teórica de disolución define mejor el proceso de disolución de cada uno de los comprimidos y posteriormente de cada especialidad. Para ello se hace un tratamiento informático estadístico que halla por procesos iterativos la ecuación que más se ajusta a los datos experimentales. Siendo las ecuaciones estudiadas: orden cero con tiempo de latencia, orden uno, función de Weibull y raíz cúbica. Para este tratamiento se utilizó un ordenador OLIVETTI M-240 (Disco duro 640 Kb).

También se calculan los parámetros amodelísticos (MDT, VDT y ED %) pues ayudan a estudiar el proceso de disolución independientemente de las funciones de ajuste calculadas previamente. Los parámetros amodelísticos se calculan sin soporte informático alguno, a partir de los datos experimentales obtenidos.

MDT .... Tiempo medio de disolución.  
VDT .... Variación del tiempo medio de disolución.  
ED % .... Eficiencia de disolución.

ORDEN CERO CON To	*constante de diso- lución (Kd) *periodo de laten- cia (to)	$Q_t = -K_d(t-t_0)$
ORDEN UNO	*constante de diso- lución (Kd) *cantidad máxima disuelta ( $Q_\infty$ )	$Q_t = Q_\infty(1 - e^{-K_d(t-t_0)})$
RAIZ CUBICA	*constante de diso- lución (Kd) *cantidad máxima disuelta ( $Q_\infty$ )	$Q_t = Q_\infty [Q_\infty^{1/3} - K_d(t-t_0)]^3$
FUNCION DE WEIBULL	*cantidad máxima disuelta ( $Q_\infty$ ) *tiempo de diso- lución 63.2% (td) *parámetro forma ( $\beta$ )	$Q_t = Q_\infty [1 - e^{-[t-t_0/t_d]^\beta}]$

Todos los resultados obtenidos se tabulan directamente, contemplando los parámetros más significativos de cada función.

Así mismo se representa gráficamente la función que mejor ha ajustado para cada comprimido ensayado, utilizándose para ello el programa informático Harvard Graphics, versión 2.10, mediante un ordenador TANDOM DM-14+ (Disco duro 1064 Kb). El ajuste que realiza para dibujar las gráficas es el de mínimos cuadrados entre los puntos experimentales y los teóricos dibujados.

Después a fin de evaluar la equivalencia de ambas EF se hace el mismo tratamiento estadístico efectuado sobre cada comprimido para la media de los resultados para cada especialidad farmacéutica.

### Muestra a ensayar:

Tal y como se ha citado la USP XXII normaliza que se deben ensayar 6 comprimidos para cada ensayo a efectuar de un determinado lote. No obstante, en el presente trabajo, se han utilizado 12 comprimidos por especialidad, tomados de una muestra de 150 distribuidos en 15 blisters, perteneciendo todos ellos al mismo lote de comprimidos. El motivo de tomar una muestra mayor a la oficializada es obtener una mayor cantidad de datos con los cuales podamos definir y comparar con mayor precisión sus procesos de disolución, como la posible equivalencia entre ambas especialidades o posibles relaciones entre los tiempos de disgregación y disolución.

### Método de valoración:

En este ensayo se aplica el mismo método de valoración utilizado en el apartado 2.5.2.1, para la valoración del contenido, aplicándose la misma recta de regresión que se utilizó en aquel. Las absorbancias obtenidas se extrapolaron y se corrigieron frente a las diferentes diluciones efectuadas obteniéndose la cantidad de ibuprofeno disuelta en la alícuota analizada; con estos resultados se confeccionan las tablas, que además recogen los parámetros modelísticos que definen cada una de las funciones ajustadas y los parámetros amodelísticos.

### Material utilizado:

1-aparato de disolución: se utiliza para el ensayo el aparato tipo I (cestillo), fabricado por TURU-GRAU, modelo D-6 para el test de disolución.

2-pipetas: se utilizaron pipetas de 2 ml certificadas por el proveedor, con una precisión de  $\pm 0.015$  ml a 20 °C (modelo Ex 20 s).

3-filtros: se utilizaron para filtrar las alícuotas de disolución y la solución reguladora, discos plegados de 10 cm de diámetro, tipo cualitativo, Ref.1300 Albet<sup>®</sup>.

4-espectrofotómetro gráfico Shimadzu UV-260 Ref 204-03900, fijada la longitud de onda a 221nm.

2.6.2.2 ALGIASDIN

#### 2.6.2.2.1 RESULTADOS EXPERIMENTALES ( ALGIASDIN )

Los resultados experimentales obtenidos se detallan a continuación en tablas, en las cuales se recogen todos los parámetros representativos de las funciones modelísticas ajustadas y los parámetros amodelísticos. Estos datos, también son representados gráficamente (con su mejor función de ajuste) para los 12 comprimidos ensayados.

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (1)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 617.3205 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):..... 0.0696 min<sup>-1</sup>

Tiempo de disolución 10 % :..... 1.47 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.57 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 29.87 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSD = 96179.09  
 AIC = 95.79

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	116.27
5.00	20.80	181.34
7.00	104.52	237.96
10.00	429.08	309.41
15.00	526.48	399.86
20.00	530.32	463.74
30.00	526.75	540.72
45.00	526.33	590.34

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.96 %  
 MDT : 8.93 minutos  
 VDT : 7.01 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (1)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON T0  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución ( $K_d$ ):..... 12.5191 mg/min  
 Periodo de latencia (ta):..... -9.7388 min

Tiempo de disolución 10 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSD = 194466.9  
 AIC = 101.4

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	159.48
5.00	20.80	184.52
7.00	104.52	209.56
10.00	429.08	247.11
15.00	526.48	309.71
20.00	530.32	372.30
30.00	526.75	497.50
45.00	526.33	685.28

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.96 %  
 MDT : 8.93 minutos  
 VDT : 7.01 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (1)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 527.5078 mg  
 Periodo de disolución 63.2% ( $t_d$ ):..... 9.1264 min  
 Exponente ( $\beta$ ) :..... 5.6469 -  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 6.28 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.85 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 25.32131  
 AIC = 31.85317

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	0.98
5.00	20.80	17.35
7.00	104.52	105.69
10.00	429.08	428.76
15.00	526.48	527.51
20.00	530.32	527.51
30.00	526.75	527.51
45.00	526.33	527.51

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.96 %  
 MDT : 8.93 minutos  
 VDT : 7.01 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (1)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 561.8658 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):..... 0.1978 mg $\sqrt{s}$ min $^{-1}$   
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.54 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.37 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 27.58 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 85181.46  
 AIC = 94.82

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	112.71
5.00	20.80	178.78
7.00	104.52	238.03
10.00	429.08	314.94
15.00	526.48	414.27
20.00	530.32	482.60
30.00	526.75	549.42
45.00	526.33	562.14

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.96 %  
 MDT : 8.93 minutos  
 VDT : 7.01 minutos =

**E S T U D I O D E D I S O L U C I O N**

**ESPECIALIDAD FARMACEUTICA:** ALGIASDIN (2)  
**FF, DOSIS:** COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
**MEDIO DE DISOLUCION:** SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

**FUNCION DE AJUSTE :** ORDEN CERO CON To

**ALGORITMO :** SIMPLEX  
**FACTOR DE PONDERACION :** ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Constante de disolución (K<sub>0</sub>):..... 12.4321 mg/min  
 Periodo de latencia (to):..... -9.9589 min  
 Tiempo de disolución 10 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 196730.3  
 AIC = 101.5

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	161.11
5.00	19.20	185.97
7.00	104.51	210.84
10.00	450.58	248.13
15.00	506.50	310.29
20.00	535.61	372.45
30.00	524.98	496.77
45.00	525.92	683.26

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

**EFICIENCIA :** 70.95 %  
**MDT :** 8.99 minutos  
**VDT :** 7.58 minutos  $\pm$

**E S T U D I O D E D I S O L U C I O N**

**ESPECIALIDAD FARMACEUTICA:** ALGIASDIN (2)  
**FF, DOSIS:** COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
**MEDIO DE DISOLUCION:** SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

**FUNCION DE AJUSTE :** ORDEN UNO

**ALGORITMO :** SIMPLEX  
**FACTOR DE PONDERACION :** ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>):..... 612.2900 mg  
 Constante de disolución (K<sub>0</sub>):..... 0.0706 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.46 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.53 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 30.26 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 98486.38  
 AIC = 95.97

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	116.89
5.00	19.20	182.14
7.00	104.51	238.79
10.00	450.58	310.10
15.00	506.50	399.99
20.00	535.61	463.15
30.00	524.98	538.68
45.00	525.92	586.77

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

**EFICIENCIA :** 70.95 %  
**MDT :** 8.99 minutos  
**VDT :** 7.58 minutos  $\pm$

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (2)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>):..... 523.3152 mg  
 Periodo de disolución 63.2% (t<sub>63</sub>):..... 8.9438 min  
 Exponente (8) :..... 6.0701 -  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 6.32 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.71 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SS0 = 462.4438  
 AIC = 55.0922

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	0.69
5.00	19.20	15.11
7.00	104.51	105.83
10.00	450.58	450.27
15.00	506.50	523.32
20.00	535.61	523.32
30.00	524.98	523.32
45.00	525.92	523.32

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.95 %  
 MDT : 8.99 minutos  
 VDT : 7.58 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (2)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ\_CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>):.....560.5281 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>):..... 0.1985 mg<sup>1/3</sup>min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.54 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.36 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 27.74 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SS0 = 87620.47  
 AIC = 95.04

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	112.91
5.00	19.20	179.06
7.00	104.51	238.35
10.00	450.58	315.24
15.00	506.50	414.41
20.00	535.61	482.44
30.00	524.98	548.54
45.00	525.92	560.86

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.95 %  
 MDT : 8.99 minutos  
 VDT : 7.58 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (3)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON T0

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (K<sub>0</sub>):..... 12.5702 mg/min  
 Periodo de latencia (t<sub>0</sub>):..... -10.3868 min  
 Tiempo de disolución 10 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 208409.2  
 AIC = 101.9

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	168.52
5.00	17.80	193.42
7.00	115.40	218.56
10.00	489.08	256.27
15.00	514.43	319.12
20.00	518.70	381.97
30.00	551.88	507.67
45.00	536.19	696.22

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 72.59 %  
 MDT : 9.22 minutos  
 VDT : 20.40 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (3)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>∞</sub>):..... 623.3635 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>):..... 0.0721 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.40 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.11 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 27.92 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 102009.7  
 AIC = 96.57

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	121.20
5.00	17.80	188.61
7.00	115.40	246.97
10.00	489.08	320.19
15.00	514.43	411.89
20.00	518.70	475.88
30.00	551.88	551.63
45.00	536.19	599.03

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 72.59 %  
 MDT : 9.22 minutos  
 VDT : 20.40 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (3)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCIÓN DE AJUSTE : FUNCIÓN DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCIÓN

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 530.4181 mg  
 Periodo de disolución 63.2% ( $t_{63}$ ):..... 8.6680 min  
 Exponente (B) :..... 6.5325 -  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 6.27 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.43 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSO = 899.8217  
 AIC = 60.4175

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	0.52
5.00	17.80	14.38
7.00	115.40	116.31
10.00	489.08	488.76
15.00	514.43	530.42
20.00	518.70	530.42
30.00	551.88	530.42
45.00	536.19	530.42

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 72.59 %  
 MDT : 9.22 minutos  
 VDT : 20.40 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (3)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCIÓN DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCIÓN

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 572.7166 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):..... 0.2020 mg<sup>1/3</sup>·min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.49 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.01 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 25.27 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSO = 95240.7  
 AIC = 95.71

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	116.47
5.00	17.80	184.61
7.00	115.40	245.60
10.00	489.08	324.56
15.00	514.43	426.03
20.00	518.70	495.21
30.00	551.88	561.43
45.00	536.19	573.20

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 72.59 %  
 MDT : 9.22 minutos  
 VDT : 20.40 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (4)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON I<sub>0</sub>

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (K<sub>0</sub>):..... 12.3643 mg/min  
 Tiempo de latencia (t<sub>0</sub>):..... -9.6923 min  
 Tiempo de disolución 10 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 185030.3  
 AIC = 101.0

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	156.93
5.00	23.40	181.66
7.00	104.53	206.39
10.00	412.78	243.48
15.00	522.49	305.30
20.00	521.70	367.13
30.00	520.04	490.77
45.00	520.04	676.23

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 69.94 %  
 MDT : 8.85 minutos  
 VDT : 5.75 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (4)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>):..... 604.1541 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>):..... 0.0699 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.50 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.82 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 32.09 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 90729.79  
 AIC = 95.32

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	114.26
5.00	23.40	178.16
7.00	104.53	233.73
10.00	412.78	303.79
15.00	522.49	392.37
20.00	521.70	454.82
30.00	520.04	529.91
45.00	520.04	578.13

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 69.94 %  
 MDT : 8.85 minutos  
 VDT : 5.75 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (4)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 521.1063 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% ( $t_{63}$ ):..... 9.2027 min  
 Exponente ( $\beta$ ) :..... 5.4062 -  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 6.24 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.94 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 29.13146  
 AIC = 32.97455

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	1.22
5.00	23.40	18.91
7.00	104.53	106.18
10.00	412.78	412.37
15.00	522.49	521.11
20.00	521.70	521.11
30.00	520.04	521.11
45.00	520.04	521.11

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 69.94 %  
 MDT : 8.85 minutos  
 VDT : 5.75 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (4)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):.....555.4804 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) :.....0.1957  $mg^{1/3}min^{-1}$   
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.57 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.58 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 29.27 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 79859.1  
 AIC = 94.30

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	110.71
5.00	23.40	175.67
7.00	104.53	233.98
10.00	412.78	309.75
15.00	522.49	407.85
20.00	521.70	475.60
30.00	520.04	542.50
45.00	520.04	555.68

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 69.94 %  
 MDT : 8.85 minutos  
 VDT : 5.75 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (S)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON T<sub>0</sub>

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (K<sub>d</sub>):..... 12.4600 mg/min  
 Periodo de latencia (t<sub>0</sub>):..... - 9.8229 min

Tiempo de disolución 10 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 187506.1  
 AIC = 101.13

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	159.77
5.00	20.20	184.69
7.00	113.51	209.61
10.00	418.23	246.99
15.00	525.52	309.29
20.00	526.67	371.59
30.00	526.03	496.19
45.00	526.03	683.09

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.72 %  
 MDT : 8.75 minutos  
 VDT : 5.49 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (S)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>):..... 613.8684 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>):..... 0.0690 min<sup>-1</sup>

Tiempo de disolución 10 % :..... 1.49 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.72 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 30.67 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 89579.40  
 AIC = 95.22

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	114.84
5.00	20.20	179.20
7.00	113.51	235.26
10.00	418.23	306.09
15.00	525.52	395.94
20.00	526.67	459.56
30.00	526.03	536.50
45.00	526.03	586.40

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.72 %  
 MDT : 8.75 minutos  
 VDT : 5.49 minutos =

**ESTUDIO DE DISOLUCION**

**ESPECIALIDAD FARMACEUTICA:** ALGIASDIN (S)  
**FF, DOSIS:** COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
**MEDIO DE DISOLUCION:** SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

**FUNCION DE AJUSTE :** FUNCION DE WEIBULL

**ALGORITMO :** SIMPLEX  
**FACTOR DE PONDERACION :** ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 526.0479 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td):..... 9.1621 min  
 Exponente ( $\beta$ ) :..... 5.2718 -  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 6.14 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.87 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 3.935453  
 AIC = 16.96021

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	1.46
5.00	20.20	21.16
7.00	113.51	113.05
10.00	418.23	418.36
15.00	525.52	526.05
20.00	526.67	526.05
30.00	526.03	526.05
45.00	526.03	526.05

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

**EFICIENCIA :** 70.72 %  
**MDT :** 8.75 minutos  
**VDT :** 5.49 minutos

**ESTUDIO DE DISOLUCION**

**ESPECIALIDAD FARMACEUTICA:** ALGIASDIN (S)  
**FF, DOSIS:** COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
**MEDIO DE DISOLUCION:** SOL. REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

**FUNCION DE AJUSTE :** RAIZ CUBICA

**ALGORITMO :** SIMPLEX  
**FACTOR DE PONDERACION :** ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 559.5328 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):..... 0.1958  $mg \cdot s^{-1} \cdot min^{-1}$   
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.56 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.51 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 28.33 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 89579.40  
 AIC = 95.22

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	111.34
5.00	20.20	176.69
7.00	113.51	235.35
10.00	418.23	311.61
15.00	525.52	410.40
20.00	526.67	478.69
30.00	526.03	546.29
45.00	526.03	559.72

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

**EFICIENCIA :** 70.72 %  
**MDT :** 8.75 minutos  
**VDT :** 5.49 minutos

**ESTUDIO DE DISOLUCION**

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (6)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON T0

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Constante de disolución (K<sub>d</sub>) : ..... 0.0688 mg/min  
 Período de latencia (t<sub>0</sub>) : ..... -0.0866 min  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 3.554 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 17.77 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 31.98 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 228401.1  
 AIC = 102.71

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	52.12
5.00	16.08	85.89
7.00	117.09	119.67
10.00	436.25	170.32
15.00	508.22	254.76
20.00	517.22	339.19
30.00	534.57	508.05
45.00	530.17	761.34

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

EFICIENCIA : 70.92 %  
 MDT : 9.11 minutos  
 VDT : 13.88 minutos

**ESTUDIO DE DISOLUCION**

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (6)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>∞</sub>): ..... 618.4471 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>) : ..... 0.0688 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.48 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 9.65 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 30.01 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 89765.18  
 AIC = 95.24

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	115.33
5.00	16.08	180.01
7.00	117.09	236.37
10.00	436.25	307.62
15.00	508.22	398.09
20.00	517.22	462.23
30.00	534.57	539.93
45.00	530.17	590.47

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

EFICIENCIA : 70.92 %  
 MDT : 9.11 minutos  
 VDT : 13.88 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (6)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 522.4993 mg  
 Tiempo de disolución 63.2 % ( $t_{63.2}$ ):..... 8.9878 min  
 Exponente (B) :..... 5.5457 -  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 6.15 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.74 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 454.2354  
 AIC = 54.9489

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	1.19
5.00	16.08	19.83
7.00	117.09	115.59
10.00	436.25	436.76
15.00	508.22	522.50
20.00	517.22	522.50
30.00	534.57	522.50
45.00	530.17	522.50

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.92 %  
 MDT : 9.11 minutos  
 VDT : 13.88 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (6)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 564.1001 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):.....0.1949  $mg^{1/3} \cdot min^{-1}$   
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.56 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.48 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 27.58 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 79738.51  
 AIC = 94.29

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	111.47
5.00	16.08	176.97
7.00	117.09	235.82
10.00	436.25	312.41
15.00	508.22	411.89
20.00	517.22	480.94
30.00	534.57	550.00
45.00	530.17	564.23

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.92 %  
 MDT : 9.11 minutos  
 VDT : 13.88 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (7)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN\_CERO\_CON\_IQ

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 16.9429 mg/min  
 Tiempo de latencia (to) : ..... 0.1482 min  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 240683.5  
 AIC = 103.1

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	48.32
5.00	19.70	82.20
7.00	109.91	116.92
10.00	439.21	166.92
15.00	517.44	251.63
20.00	522.57	336.33
30.00	525.90	505.78
45.00	526.42	759.92

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.73 %  
 MDT : 8.87 minutos  
 VDT : 4.83 minutos <sup>2</sup>

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (7)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN\_UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ) : ..... 612.1478 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 0.0704 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.46 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 9.56 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 30.36 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 94457.86  
 AIC = 95.64

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	116.58
5.00	19.70	181.68
7.00	109.91	238.23
10.00	439.21	309.44
15.00	517.44	399.28
20.00	522.57	462.46
30.00	525.90	538.13
45.00	526.42	586.41

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.73 %  
 MDT : 8.87 minutos  
 VDT : 4.83 minutos <sup>2</sup>

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (7)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 523.1206 mg  
 Periodo de disolución 63.2% ( $t_{63}$ ):..... 8.9999 min  
 Exponente ( $\beta$ ) :..... 5.7233 -

Tiempo de disolución 10 % :..... 6.23 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.75 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 56.21573

AIC = 38.23357

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	0.97
5.00	19.70	17.79
7.00	109.91	110.52
10.00	439.21	439.01
15.00	517.44	523.12
20.00	522.57	523.12
30.00	525.90	523.12
45.00	526.42	523.12

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.96 %  
 MDT : 8.93 minutos  
 VDT : 7.01 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (7)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 560.3558 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):..... 0.1981  $mg \cdot s^{-1} \cdot min^{-1}$

Tiempo de disolución 10 % :..... 1.54 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.38 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 27.83 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 83929.81

AIC = 94.70

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	112.65
5.00	19.70	178.67
7.00	109.91	237.86
10.00	439.21	314.65
15.00	517.44	413.75
20.00	522.57	481.82
30.00	525.90	548.17
45.00	526.42	560.66

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.73 %  
 MDT : 8.87 minutos  
 VDT : 4.83 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (B)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON Tg

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (K<sub>d</sub>):..... 16.9236 mg/min  
 Tiempo de latencia (t<sub>0</sub>):..... - 0.0866 min

Tiempo de disolución 10 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 234029.3

AIC = 102.90

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	52.24
5.00	20.50	86.08
7.00	112.91	119.93
10.00	419.63	170.70
15.00	527.83	255.32
20.00	528.93	339.94
30.00	529.04	509.18
45.00	529.34	763.03

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA

: 67.19 %

MDT : 7.48 minutos

VDT : 8.71 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (B)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>):..... 619.8911 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>):..... 0.0690 min<sup>-1</sup>

Tiempo de disolución 10 % :..... 1.48 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.59 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 29.69 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 91634.3

AIC = 95.4

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	115.93
5.00	20.50	180.90
7.00	112.91	237.50
10.00	419.63	309.01
15.00	527.83	399.73
20.00	528.93	463.98
30.00	529.04	541.70
45.00	529.34	592.12

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA

: 67.19 %

MDT : 7.48 minutos

VDT : 8.71 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (B)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 528.7800 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td):..... 9.1726 min  
 Exponente (B) :..... 5.2858 -

Tiempo de disolución 10 % :..... 6.15 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.87 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 3.652286  
 AIC = 16.36283

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	1.44
5.00	20.50	20.97
7.00	112.91	112.66
10.00	419.63	419.71
15.00	527.83	528.78
20.00	528.93	528.78
30.00	529.04	528.78
45.00	529.34	528.78

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 67.19 %  
 MDT : 7.48 minutos  
 VDT : 8.71 minutos ±

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (B)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 564.2185 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):..... 0.1966mg $^{1/3}$ min $^{-1}$

Tiempo de disolución 10 % :..... 1.55 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.39 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 27.31 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 80890.05  
 AIC = 94.40

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	112.40
5.00	20.50	178.36
7.00	112.91	237.57
10.00	419.63	314.51
15.00	527.83	414.15
20.00	528.93	482.97
30.00	529.04	550.99
45.00	529.34	564.42

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 67.19 %  
 MDT : 7.48 minutos  
 VDT : 8.71 minutos ±

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (9)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON To

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (K<sub>0</sub>):..... 12.7072 mg/min  
 Tiempo de latencia (t<sub>0</sub>):..... -9.2996 min  
 Tiempo de disolución 10 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 185579.5  
 AIC = 101.0

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	156.29
5.00	22.56	181.71
7.00	105.23	207.12
10.00	412.58	245.24
15.00	525.29	308.78
20.00	528.92	372.32
30.00	531.94	499.39
45.00	531.96	690.00

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 71.07 %  
 MDT : 8.92 minutos  
 VDT : 7.17 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (9)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>∞</sub>):..... 623.9480 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>):..... 0.0677 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.49 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.68 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 29.61 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 90395.04  
 AIC = 95.29

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	114.74
5.00	22.56	179.29
7.00	105.23	235.59
10.00	412.58	307.01
15.00	525.29	398.06
20.00	528.92	462.96
30.00	531.94	542.17
45.00	531.96	594.34

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 71.07 %  
 MDT : 8.92 minutos  
 VDT : 7.17 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (9)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 530.8658 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% ( $t_{63}$ ):..... 9.2641 min  
 Exponente ( $\beta$ ) :..... 5.3388 -  
 Tiempo de disolución 10 % t:..... 6.23 min  
 Tiempo de disolución 50 % t:..... 8.95 min  
 Tiempo de disolución 90 % t:..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSD = 27.42904  
 AIC = 32.49282

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	1.22
5.00	22.56	19.37
7.00	105.35	106.53
10.00	413.17	412.88
15.00	527.59	530.86
20.00	531.85	530.87
30.00	531.95	530.87
45.00	531.96	530.87

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 71.07 %  
 MDT : 8.92 minutos  
 VDT : 7.17 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (9)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 566.7965 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):.....0.1934  $mg^{1/3}min^{-1}$   
 Tiempo de disolución 10 % t:..... 1.57 min  
 Tiempo de disolución 50 % t:..... 9.51 min  
 Tiempo de disolución 90 % t:..... 27.32 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSD = 79868.27  
 AIC = 94.30

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	111.04
5.00	22.56	176.36
7.00	105.23	235.12
10.00	412.58	311.72
15.00	525.29	411.50
20.00	528.92	481.14
30.00	531.94	551.65
45.00	531.96	566.87

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 71.07 %  
 MDT : 8.92 minutos  
 VDT : 7.17 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (10)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON To  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (K<sub>d</sub>) :..... 12.5356 mg/min  
 Periodo de latencia (to) :..... -10.7235 min  
 Tiempo de disolución 10 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSB = 220188.5  
 AIC = 102.4

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	172.03
5.00	14.50	197.10
7.00	116.98	222.17
10.00	488.65	259.78
15.00	533.11	322.46
20.00	536.96	385.14
30.00	540.98	510.49
45.00	539.01	698.53

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.23 %  
 MDT : 8.48 minutos  
 VDT : 9.66 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (10)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>):..... 625.1358 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>) :..... 0.0732 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.38 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.93 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 27.24 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSB = 112301.1  
 AIC = 97.03

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	123.23
5.00	14.50	191.57
7.00	116.98	250.60
10.00	488.65	324.43
15.00	533.11	416.58
20.00	536.96	480.49
30.00	540.98	555.56
45.00	539.01	601.92

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.23 %  
 MDT : 8.48 minutos  
 VDT : 9.66 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (10)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 537.4923 mg  
 Periodo de disolución /63.2% ( $t_{63}$ ) :..... 8.7211 min  
 Exponente ( $\beta$ ) :..... 6.3973 -

Tiempo de disolución 10 % :..... 6.25 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.45 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 34.63174  
 AIC = 34.35948

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	0.58
5.00	14.50	15.09
7.00	116.98	116.81
10.00	488.65	488.73
15.00	533.11	537.49
20.00	536.96	537.49
30.00	540.98	537.49
45.00	539.01	537.49

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.23 %  
 MDT : 8.48 minutos  
 VDT : 9.66 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (10)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 574.5933 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) :.....0.2057  $mg \cdot s^{-1} \cdot min^{-1}$

Tiempo de disolución 10 % :..... 1.46 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.82 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 24.58 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 100600.7  
 AIC = 96.15

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	118.69
5.00	14.50	187.96
7.00	116.98	249.84
10.00	488.65	329.69
15.00	533.11	431.70
20.00	536.96	500.53
30.00	540.98	564.76
45.00	539.01	575.43

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.23 %  
 MDT : 8.48 minutos  
 VDT : 9.66 minutos

**ESTUDIO DE DISOLUCION**

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (11)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON T0

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 13.1057 mg/min  
 Periodo de latencia ( $t_0$ ) : ..... - 9.8318 min  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 201201.8  
 AIC = 101.6

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	168.17
5.00	28.90	194.38
7.00	121.16	220.59
10.00	438.67	259.91
15.00	550.44	325.44
20.00	552.06	390.97
30.00	554.07	522.02
45.00	557.08	718.61

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

EFICIENCIA : 74.48 %  
 MDT : 8.89 minutos  
 VDT : 10.89 minutos

**ESTUDIO DE DISOLUCION**

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (11)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ): ..... 647.5762 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 0.0696 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.40 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.94 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 25.79 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 95921.66  
 AIC = 95.77

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	122.04
5.00	28.90	190.33
7.00	121.16	249.75
10.00	438.67	324.72
15.00	550.44	419.61
20.00	552.06	486.61
30.00	554.07	567.33
45.00	557.08	619.33

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

EFICIENCIA : 74.48 %  
 MDT : 8.89 minutos  
 VDT : 10.89 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (11)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 553.45989 mg  
 Periodo de disolución 63.2% ( $t_{63}$ ):..... 9.1603 min  
 Exponente ( $\beta$ ) :..... 5.1329 -  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 6.01 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.73 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 11.83 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 53.68686  
 AIC = 37.86535

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	1.79
5.00	28.90	24.20
7.00	121.16	123.04
10.00	438.67	438.16
15.00	550.44	553.46
20.00	552.06	553.46
30.00	554.07	553.46
45.00	557.08	553.46

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.48 %  
 MDT : 8.89 minutos  
 VDT : 10.89 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (11)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 591.8185 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):.....0.1996  $mg \cdot r \cdot min^{-1}$   
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.47 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.83 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 23.39 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 84466.92  
 AIC = 94.75

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	117.80
5.00	28.90	186.93
7.00	121.16	248.99
10.00	438.67	329.66
15.00	550.44	434.16
20.00	552.06	506.38
30.00	554.07	577.84
45.00	557.08	592.02

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.48 %  
 MDT : 8.89 minutos  
 VDT : 10.89 minutos

**E S T U D I O D E D I S O L U C I O N**

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (12)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON To

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 12.6645 mg/min  
 Periodo de latencia ( $t_0$ ) : ..... - 9.3374 min  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 186919  
 AIC = 101.1

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	156.25
5.00	19.47	181.58
7.00	106.32	206.91
10.00	413.18	244.90
15.00	525.59	308.22
20.00	527.83	371.54
30.00	530.85	498.19
45.00	529.88	680.16

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

EFICIENCIA : 70.94 %  
 MDT : 8.97 minutos  
 VDT : 8.22 minutos =

**E S T U D I O D E D I S O L U C I O N**

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (12)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ) : ..... 622.2961 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 0.0678 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.49 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 9.70 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 29.82 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 91425.89  
 AIC = 95.38

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	114.59
5.00	19.47	179.00
7.00	106.32	235.24
10.00	413.18	306.51
15.00	525.59	397.35
20.00	527.83	462.05
30.00	530.85	540.98
45.00	529.88	592.90

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

EFICIENCIA : 70.94 %  
 MDT : 8.97 minutos  
 VDT : 8.22 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (12)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 528.5414 mg  
 Período de disolución 63.2% ( $t_{63}$ ) :..... 9.2469 min  
 Exponente (B) :..... 5.5631 -  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 6.23 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.95 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSB = 18.04017  
 AIC = 29.14081

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	1.26
5.00	19.47	19.19
7.00	106.32	106.37
10.00	413.18	413.16
15.00	525.59	528.54
20.00	527.83	528.54
30.00	530.85	528.54
45.00	529.88	528.54

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.94 %  
 MDT : 8.97 minutos  
 VDT : 8.22 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (12)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAZA CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 565.3703 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) :.....0.1939 mg<sup>1/2</sup>min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.57 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.50 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 27.49 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSB = 80821.01  
 AIC = 94.39

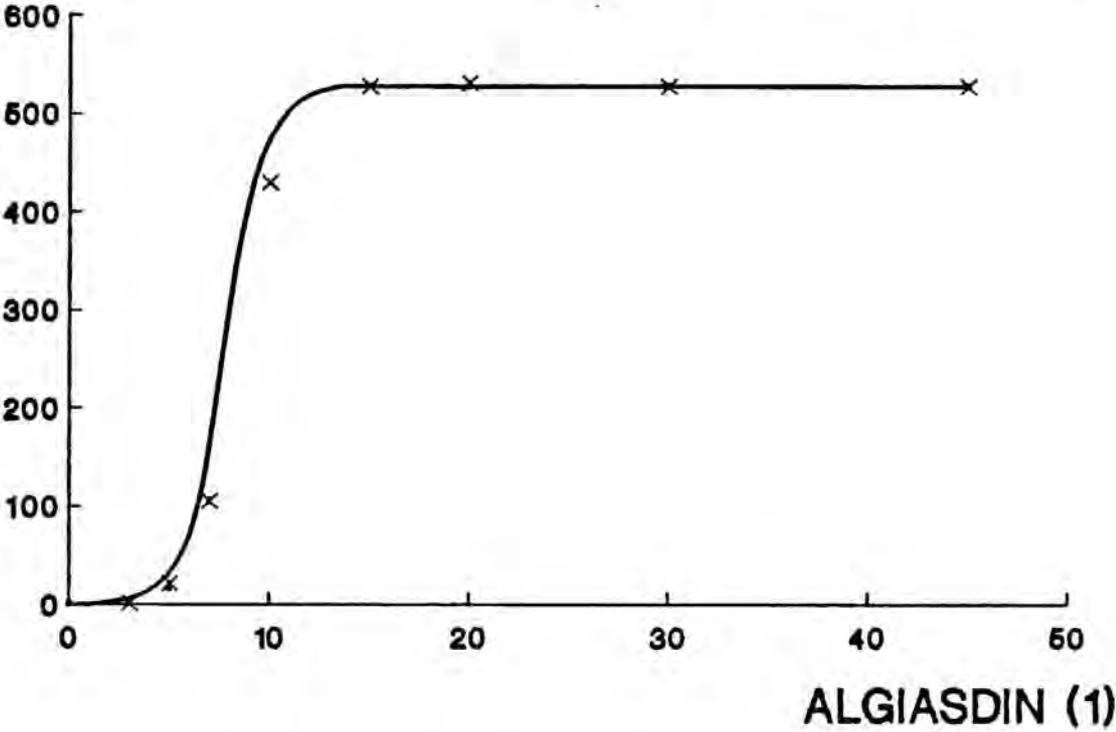
CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	111.13
5.00	19.47	176.47
7.00	106.32	235.23
10.00	413.18	311.78
15.00	525.59	411.37
20.00	527.83	480.74
30.00	530.85	550.64
45.00	529.88	565.47

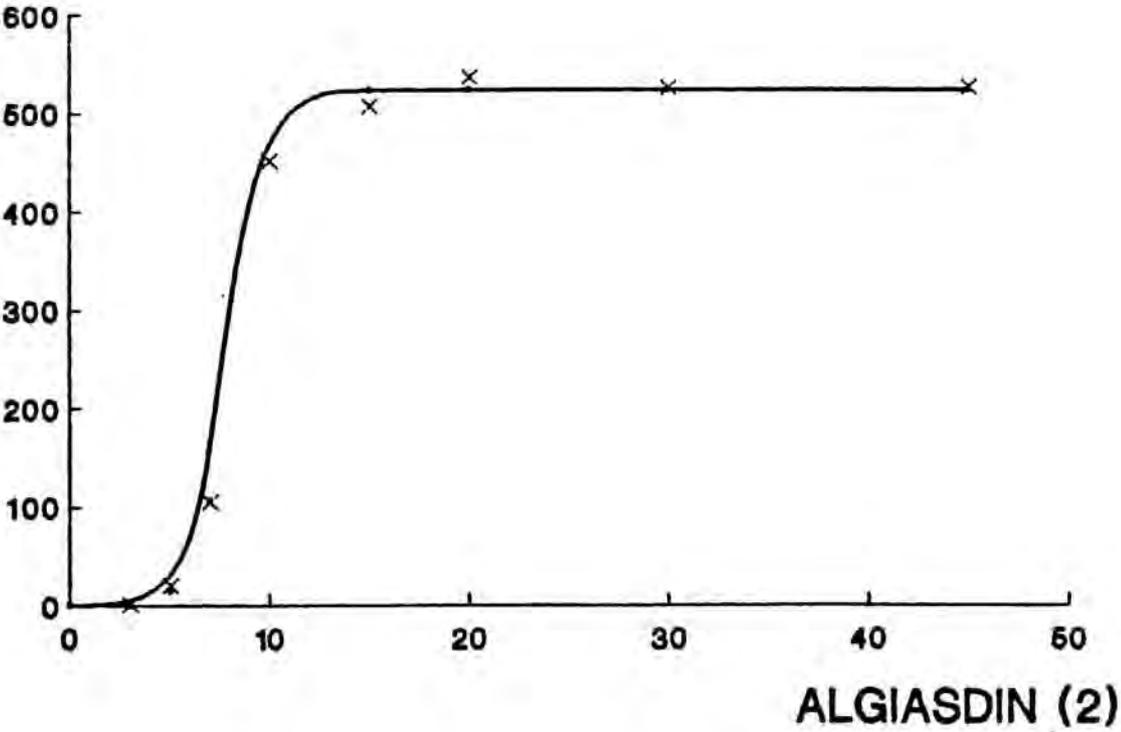
PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 70.94 %  
 MDT : 8.97 minutos  
 VDT : 8.22 minutos =

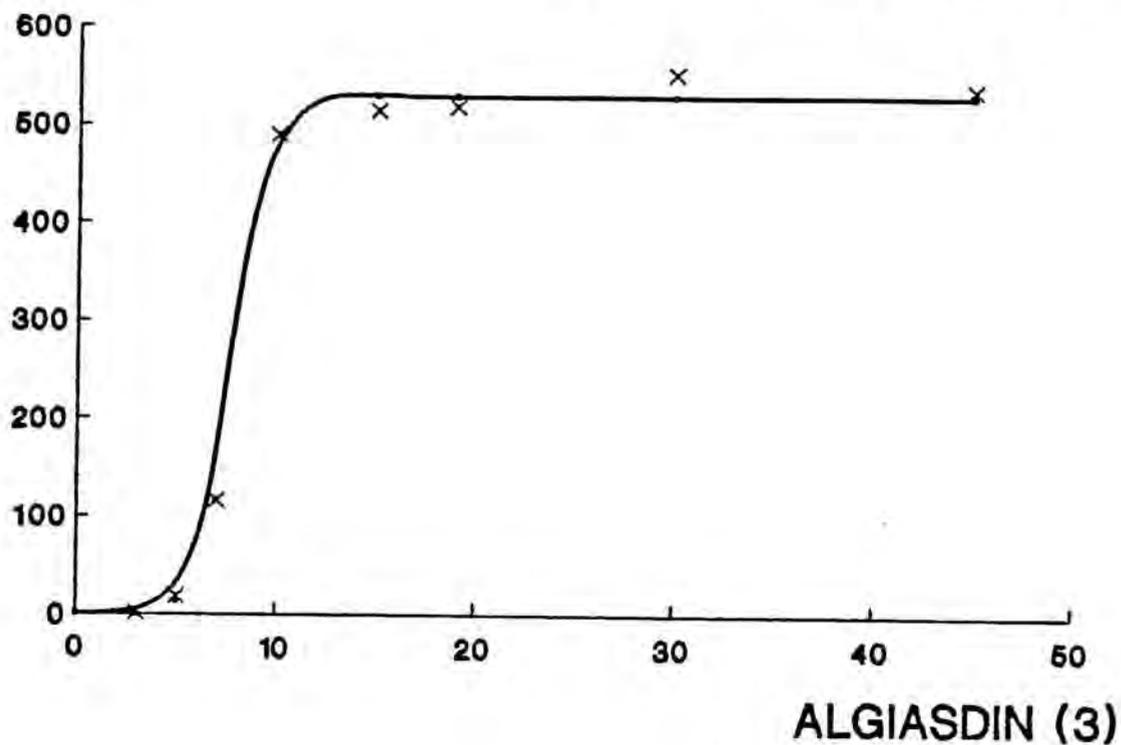
Función de Weibull ajustada



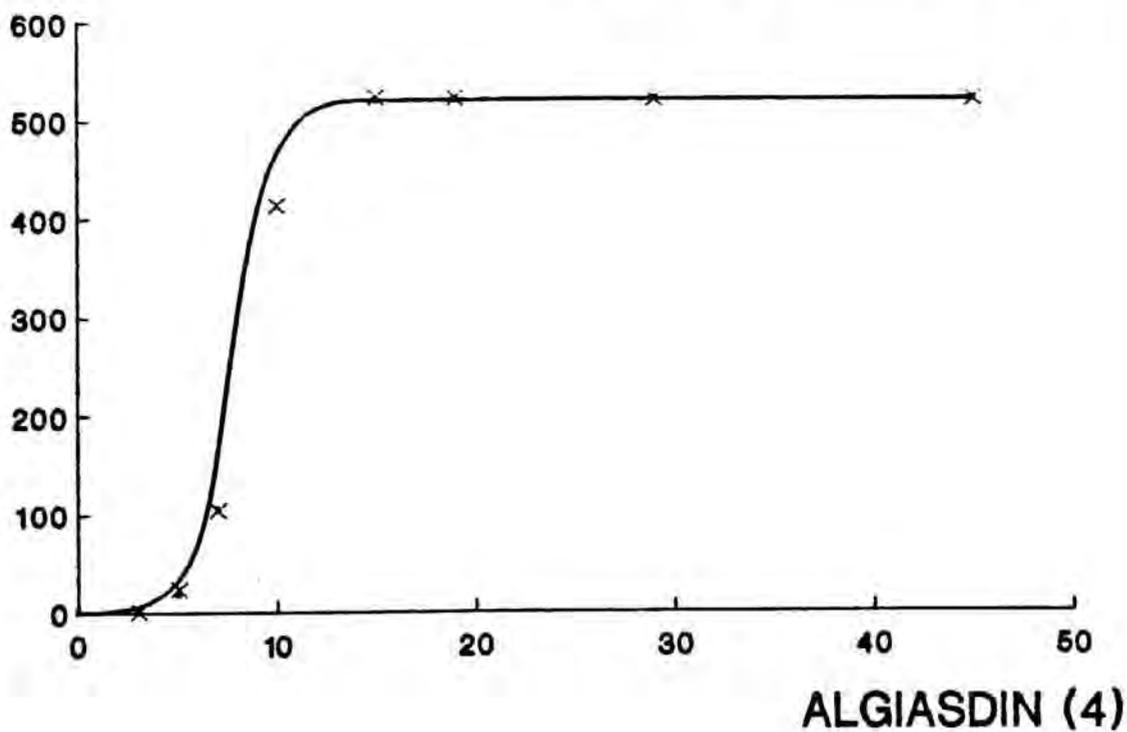
Función de Weibull ajustada



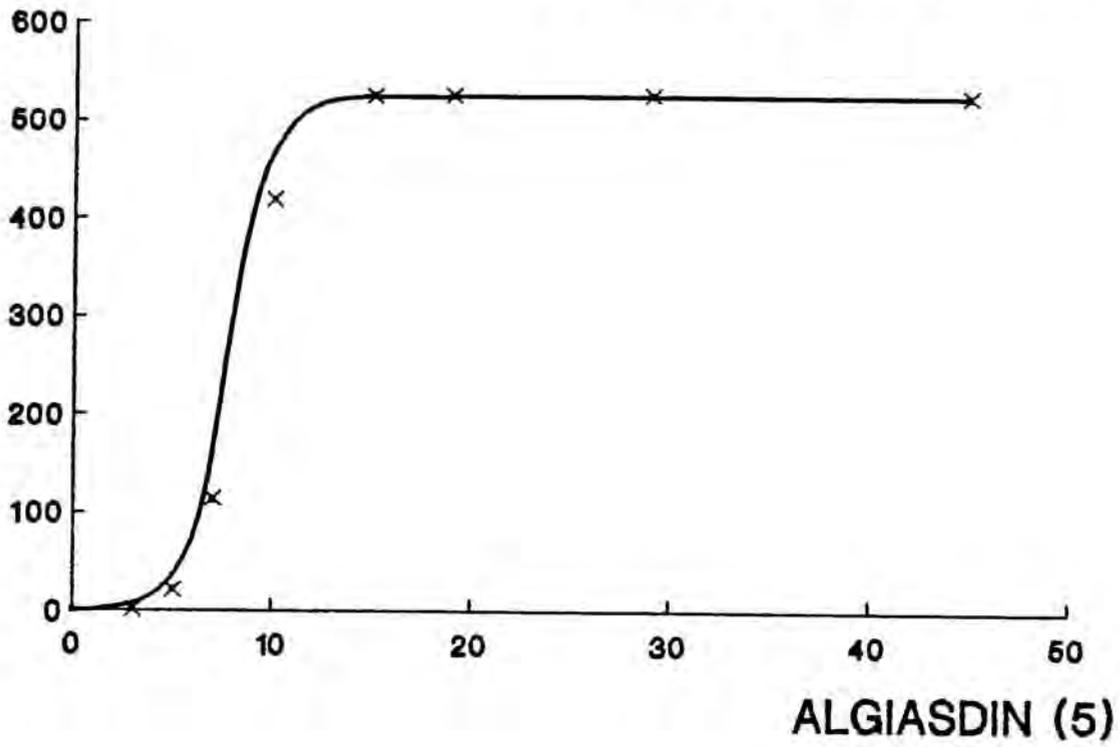
## Función de Weibull ajustada



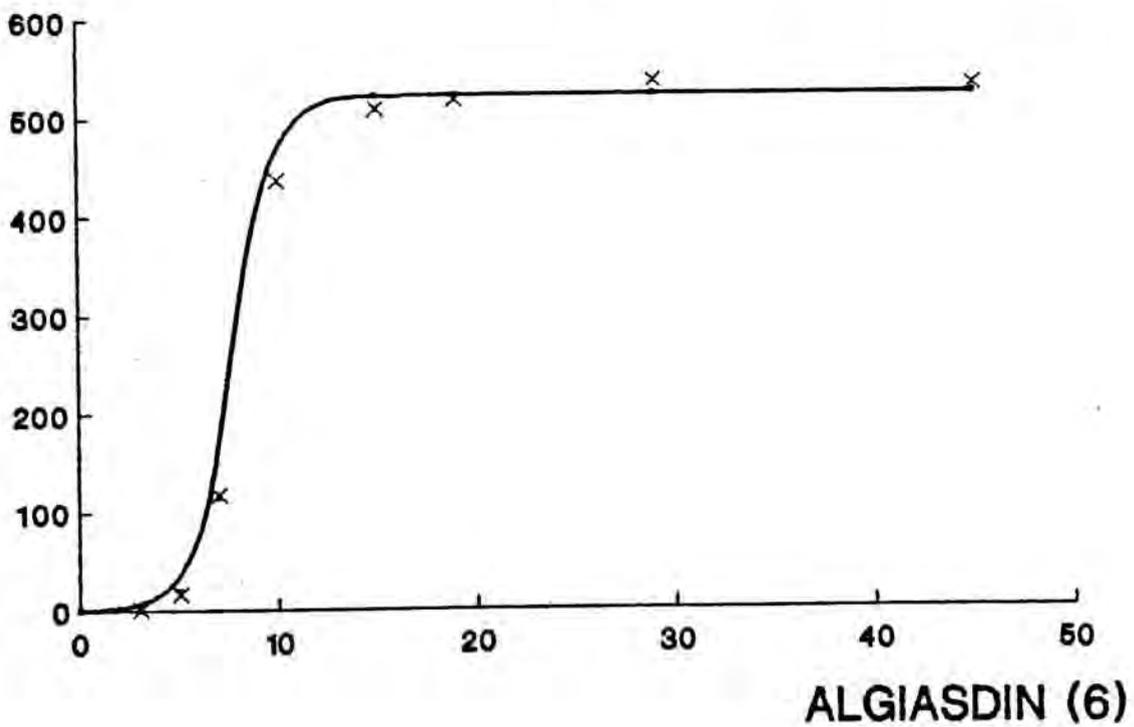
## Función de Weibull ajustada

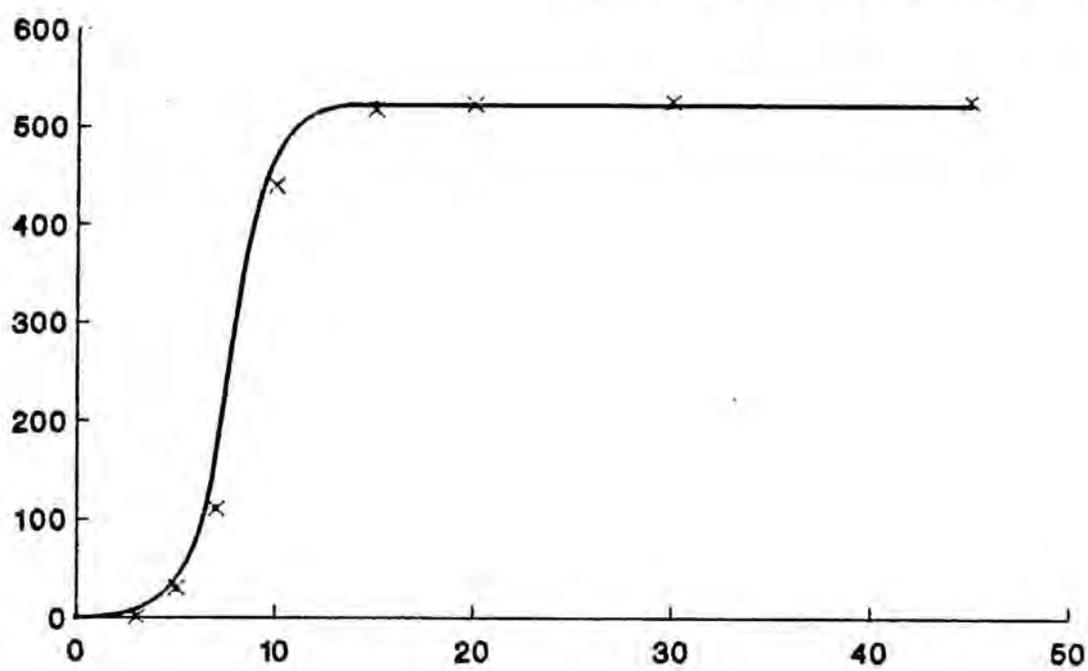


Función de Weibull ajustada

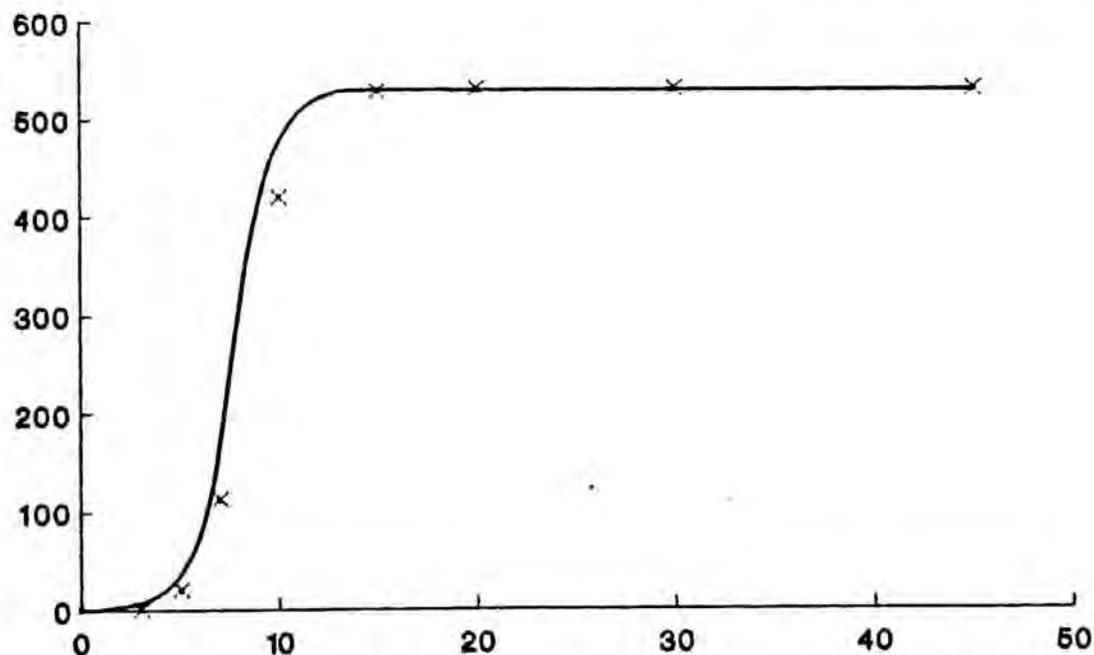


Función de Weibull ajustada

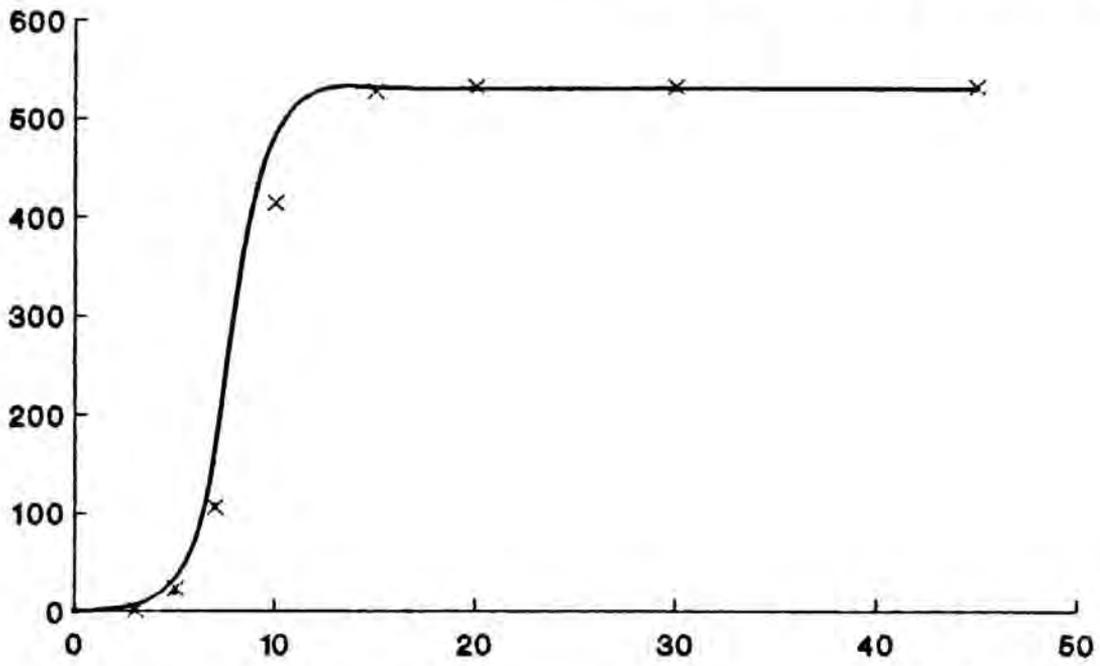




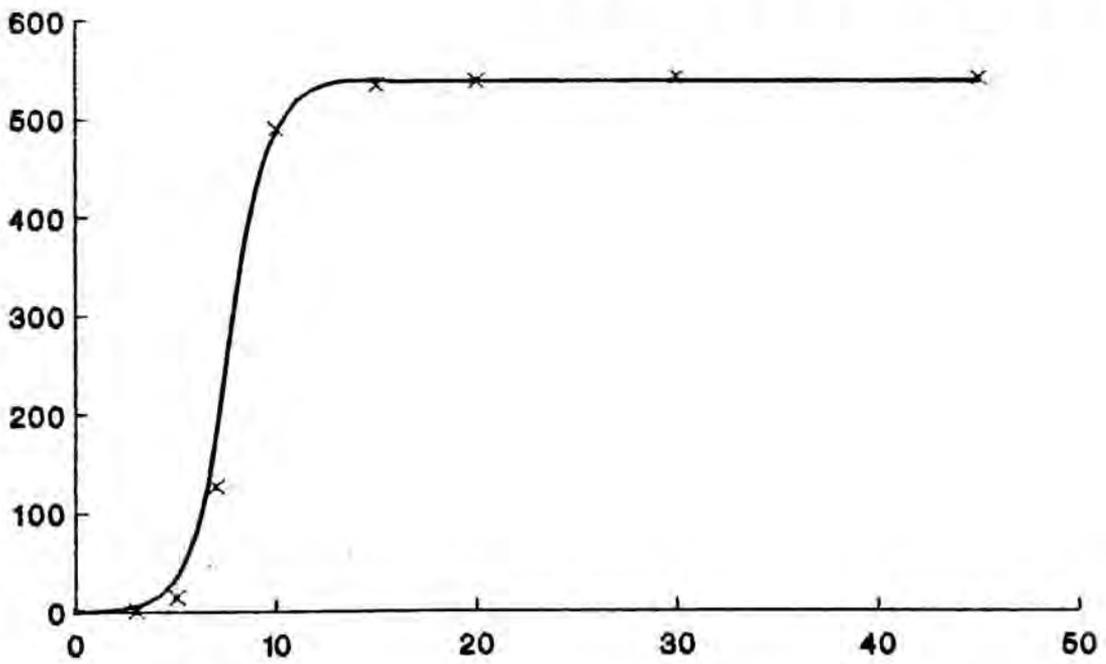
ALGIASDIN (7)



ALGIASDIN (8)

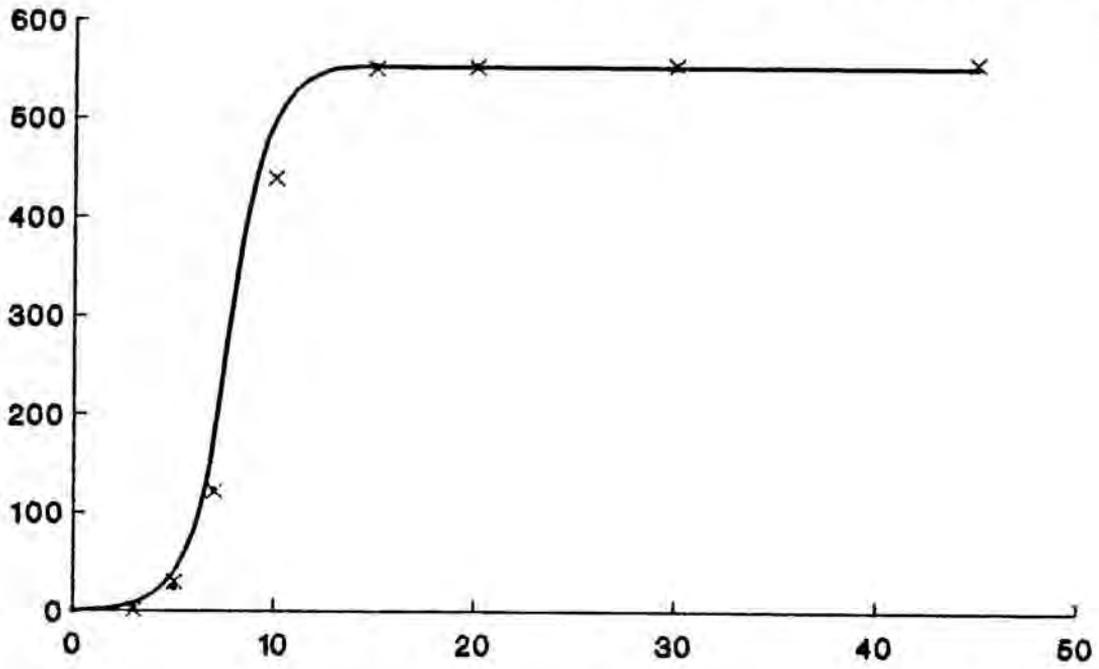


ALGIASDIN (9)



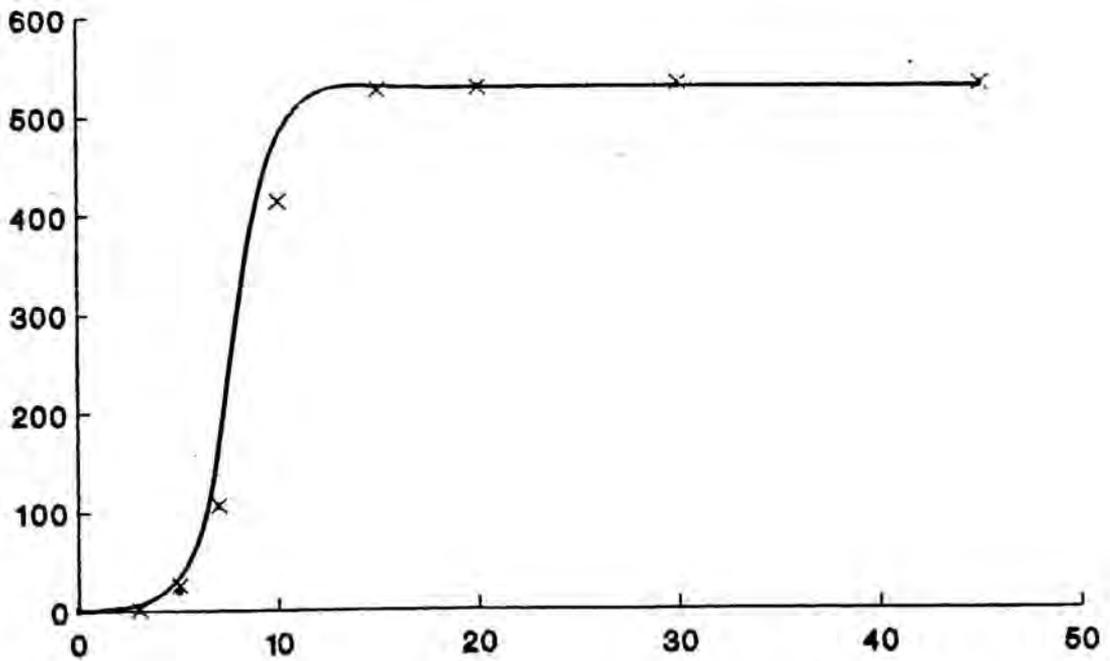
ALGIASDIN (10)

Función de Weibull ajustada



ALGIASDIN (11)

Función de Weibull ajustada



ALGIASDIN (12)

#### 2.6.2.2.2 DISCUSION DE LOS RESULTADOS EXPERIMENTALES (ALGIASDIN )

Los resultados empíricos tabulados se destacan todos ellos por ser muy bajos en cuanto a la cantidad máxima disuelta. Tras el análisis de Algiasdin se obtiene la concentración máxima real oscila entre 520-557 mg, la cual está muy por debajo de la dosis declarada (600 mg). Si se recuerda en el ensayo de contenido ya se remarcaron los graves defectos de dosificación, obteniéndose todos los comprimidos ensayados infradosificados y ninguno por encima de la dosis teórica declarada. Con lo cual en este caso es deducible que seguramente no hay problemas de disolución para esta formulación, más bien al contrario, si no hay una mayor cantidad de dosis disuelta es porque seguramente no hay más dosis disponible. Los comprimidos que contienen mayor cantidad de principio activo son el comprimido 11 y 7 con un máximo de dosis disuelta de 557,08 y 551,88 mg respectivamente, frente a los comprimidos con una mínima cantidad de dosis disuelta (números 4, 5 y 7) con unas dosis de 522,49; 526,03 y 526,42 mg respectivamente. El resto de comprimidos presentan una dosis que está entre ambas franjas de valores y alrededor de 530 mg.

Se puede afirmar, no obstante que todos los comprimidos cumplen el ensayo de disolución normalizado en la USP XXII, estando todos por encima de 450 mg mucho antes de los 30 minutos marcados en el nivel S1, además que la mayoría supera esta cantidad disuelta sobre los 15 minutos de comenzar el ensayo de disolución. Si sólo contara este parámetro, se podría considerar correcto el lote y como consecuencia afirmar que el método de fabricación es correcto pues provee tiempos de disolución dentro de la norma marcada.

El proceso de disolución en su principio sigue las mismas pautas que se reflejaron en el ensayo de disgregación es decir: en aquel ensayo se dedujo que el tiempo de disgregación estaba alrededor de los 11 minutos; puede comprobarse que en todos y cada uno de los comprimidos ensayados en el tiempo de 10 minutos se ha encontrado bastante cantidad disuelta ya (cercana a 500 mg en unos casos y alrededor de 410 mg para la mayoría), lo cual indica que una vez disgregado el comprimido, queda tan sólo una pequeña parte de principio activo sin disolver. Con lo cual mientras el comprimido se disgrega se va produciendo la dispersión del principio activo e inmediatamente la disolución en el medio, pudiendo deducirse que será la disgregación el proceso básico para la absorción de este fármaco.

Según los resultados experimentales alrededor de los 5 minutos las cantidades disueltas obtenidas son bajas y poco importantes, coincidiendo con el propio proceso de digregación de Alginasin, que se disgrega desmorronando su cobertura, que una vez rota va dejando salir progresivas cantidades de gránulos blancos que van ocupando todo el medio de disolución. Estos gránulos dejan el medio transparente y son de fácil visualización, al principio (antes de los 5 minutos) aparecen en poca cantidad, pero entre los 10 y 15 minutos es cuando hay la mayor dispersión de gránulos (coincidiendo con los datos experimentales obtenidos en que pasamos de 100 mg a 500 mg en tan sólo 8 minutos). A partir de la aparición de estos gránulos (minuto 5 o alrededores) la cantidad de fármaco disuelta ha aumentado con gran rapidez en los 12 comprimidos.

Estas observaciones empíricas sobre el proceso de disolución ocurrido, aunque ayudan a forjar una idea sobre el mismo, no permiten conocer exactamente como se ha desarrollado el proceso. Para ello, deben analizarse tanto los parámetros modelísticos como los amodelísticos calculados previamente para cada comprimido.

En cuanto a los parámetros modelísticos la función que mejor ajusta a los datos experimentales es la función de Weibull. Si se calculan los coeficientes de variación de los parámetros representativos de esta función para la muestra de 12 comprimidos, se puede llegar a un análisis más directo de la disolución:

	MEDIA ( $\bar{x}$ )	$S_{n-1}$	CV %
$Q_{\infty}$ (mg)	529.43	8.82	1.66
$t_d$ *	9.05	0.19	2.17
$\beta$	5.64	0.46	8.12
$t_{10}$ #	6.21	0.08	1.34
$t_{50}$ #	8.77	0.18	2.02
$t_{90}$ ##	-	-	-

\* Tan sólo se obtuvo un valor: comp.nº 11:11.83 minutos.

# Nota: todos los tiempos están expresados en minutos.

En principio todos los coeficientes de variación obtenidos han sido muy bajos lo que indica la gran homogeneidad existente dentro de la muestra ensayada, lo cual

viene corroborado por los valores de la desviación estándar menos uno, también muy bajos.

Aunque hay un dato que llama la atención y es que tan sólo uno de los 12 comprimidos ensayados tiene el tiempo de disolución, 90 % lo que indica que sólo uno de los comprimidos libera el 90 % de la dosis teórica declarada, según las funciones de ajuste, porque con los datos reales puede comprobarse que son 3 los comprimidos que superan los 540 mg (el 3 con 551.88 mg, el 10 con 540.98 mg y el 11 con 557.08 mg).

Si se aplica la desviación estándar a la media obtenida, se obtiene la franja en la cual estadísticamente se encuentran el 68 % de los comprimidos que forman la población de la cual hemos tomado la muestra, es decir entre 520.61-538.25 mg, con lo cual comprobamos que el 68 % de los comprimidos aún respetan la norma de contenido de la Farmacopea Europea ( $\pm 15\%$ ), pero si se ampliase al 95 % de la población (2 desviaciones estándares), una parte caería fuera del límite (520 mg), 547.07-511.79 mg, con lo cual hemos de esperar que aparezcan algunos comprimidos fuera de límites o muy cercanos a ellos, con lo cual la especialidad está incurriendo en un defecto grave de infradosificación.

Los parámetros de tiempo ( $t_{10}$ ,  $t_{50}$ ,  $t_{90}$  y  $t_d$ ) son los que ayudan mejor a estudiar el proceso de disolución. De éstos despreciamos  $t_{90}$ , pues según la función ajustada tan sólo hay definido uno, con lo cual no es posible tratarlo estadísticamente. Los tres tiempos restantes se presentan con bajos coeficientes de variación (1.34% ,2.02% y 2.17%, respectivamente), para conocer exactamente qué variación supone en tiempo real de ensayo, se tabulan los tiempos (todos en minutos) ajustados por Weibull y se calculan las diferencias entre cada tiempo máximo y mínimo).

COMPRIMIDOS	T 10	T 50	Td	T 90
1	6.28	8.85	9.13	-
2	* 6.32	8.71	8.94	-
3	6.27	*8.43	8.66*	-
4	6.24	8.94	9.20	-
5	6.14	8.87	9.16	-
6	6.15	8.74	8.99	-
7	6.23	8.95	8.99	-
8	6.15	8.87	9.17	-
9	6.23	8.95	9.26	-
10	6.25	8.45	8.72	-
11	* 6.01	8.73	9.16	11.83
12	6.23	* 8.95	9.25 *	-
DIFERENCIAS	0.31	0.52	0.59	-

Así las diferencias entre el mayor y menor tiempo se corresponden realmente con 35" (en el  $t_d$ ), 31" (en el  $t_{50}$ ) y 18" (en el  $t_{10}$ ), es decir totalmente despreciables desde un punto de vista práctico, unas diferencias de segundos en una velocidad de disolución de un fármaco no pueden influir de forma absoluta en el posible efecto terapéutico del fármaco.

Una factor que llama la atención es la progresión de los CV% que es menor para el  $t_{10}$  (tan sólo del 1.66%), que aumenta hasta el 2.17% con el  $t_d$ . Si se compara con el del tiempo de disgregación que se obtuvo para Algiadin, puede observarse que son próximos el  $t_d$  y  $t_{disgregación}$ , lo que explica que la variación sea mayor para el  $t_{50}$  y  $t_d$  que para el  $t_{10}$ , pues los primeros coinciden con el momento donde se completa la disgregación (10'40") y está claro que el proceso de disgregación comporta un desmorronamiento de los gránulos del comprimido, y éste proceso en sí mismo es difícil de controlar tecnológicamente con lo cual se obtienen variaciones lógicas entre los comprimidos de un mismo lote, lo cual provoca una mayor variabilidad en estos puntos que en otros anteriores ( $t_{10}$ ) o posteriores.

El mayor coeficiente de variación obtenido ha sido para el exponente  $\beta$ , el cual siempre ha presentado valores muy altos para todos los comprimidos, siendo la media 5.64 con lo cual puede asegurarse que el proceso de disolución sigue una cinética muy compleja de orden superior al uno.

Analizando los parámetros amodelísticos, podemos llegar a conclusiones análogas a las vistas anteriormente:

PARAMETRO	MEDIA	$S_{n-1}$	CV %
MDT	71.08	1.70	2.39
ED %	8.79	0.45	5.13

También en este caso se obtienen CV% bastante bajos. El MDT indica que las moléculas de ibuprofeno permanecen aproximadamente 8'47" en el seno del líquido de disolución en estado sólido. Al ser un valor bajo, demuestra que la velocidad de disolución de esta EF es alta y promueve una disolución del fármaco rápida.

En principio y dado que los valores obtenidos de desviaciones estándares menos uno y CV % para todos los parámetros, han sido bajos, esto hace suponer que la muestra ensayada corresponde a una misma población y que todos ellos se comportan de igual manera respecto a su velocidad de disolución. De todas formas puede verificarse esta hipótesis

calculando los intervalos de confianza de uno de los parámetros, para todos los comprimidos ensayados. Para ello se utiliza la fórmula:

$$\mu = \bar{x} \pm t_{n-3, p\%} \frac{s}{(n)^{1/2}}$$

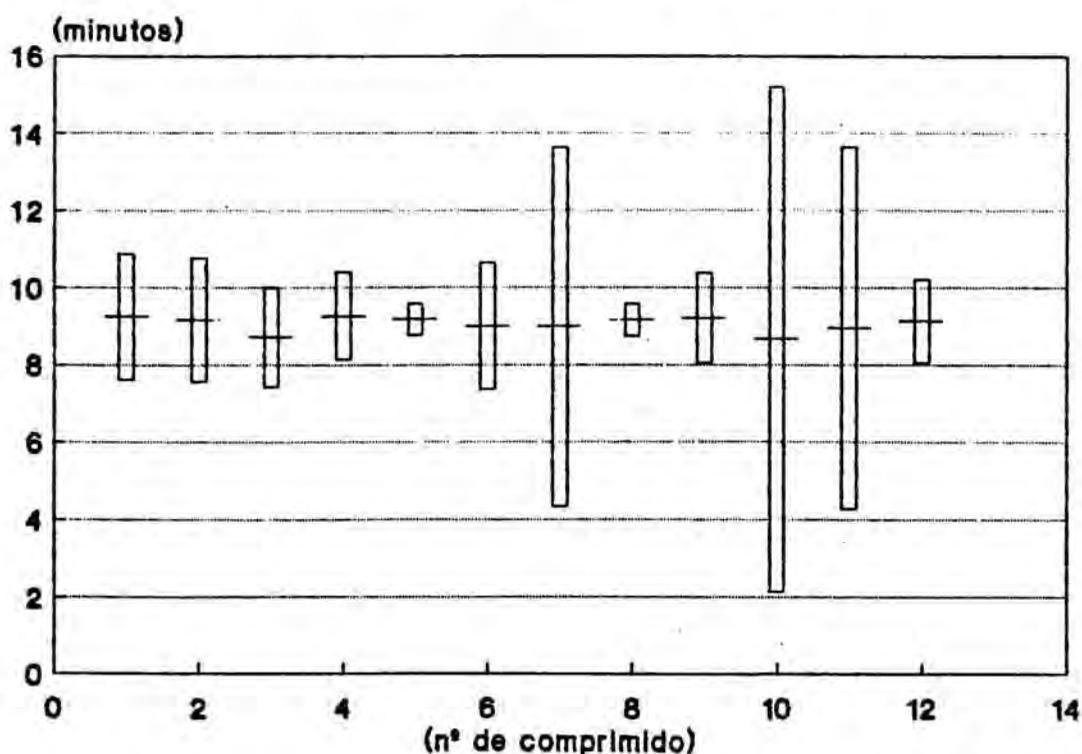
siendo  $n$  el número de replicados,  $t_{n-3, p\%}$  la  $t$  de Student para  $n-3$  grados de libertad (pues la función de Weibull tiene tres parámetros) y una probabilidad determinada. Viniendo determinada la  $s$  (desviación estándar) por:

$$s = (SSQ / n-3)^{1/2}$$

Podría suponerse que hipotéticamente existen 3 tipos de comprimidos según sus  $td$ :

- 1- los que tienen una variabilidad pequeña (intervalo  $< \pm 0.5$ ). Serían el nº 5 y el 8.
- 2- los que presentan variabilidad media (entre  $\pm 0.5$  y  $\pm 2$ ).
- 3- los que presentan variabilidad mayor a  $\pm 2$ . Son el 6, el 3 y el 2.

### Intervalos de variación ( $td$ )



Algiasdin

Al efectuar un ANOVA sobre estos grupos, se podrían deducir diferencias significativas o no entre ellos, con lo cual pertenecerían o no a la misma población los tres grupos.

Origen de la variación	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADO MEDIO
Entregrupos	$S_T = 0.050$	2	0.025
Intragrupos	$S_R = 0.383$	9	0.042
TOTAL	$S_D = 0.433$	11	

Si se calcula ahora la F de Snedecor-Fischer, (cociente de los cuadrados medios obtenidos) se obtiene un valor de 1.7005 que comparado con el que hay en las tablas:

$$F (90\%) = 9.38$$

$$F (95\%) = 19.4$$

$$F (99\%) = 99.4$$

, es mucho menor con lo cual se deduce que no existen diferencias significativas entre los tres grupos estudiados, con lo cual tan sólo hay 1% de posibilidades de que estos grupos pertenezcan a distintas poblaciones.

Sabiendo que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los 12 comprimidos que forman la muestra ensayada, para el parámetro  $t_d$ , lo cual indica que todos los comprimidos ensayados se comportan igual respecto de su velocidad de disolución, se puede ver si para los parámetros amodelísticos (ED%, MDT) que no dependen de la función de ajuste, tampoco se dan diferencias significativas. Se toman los mismos grupos de antes.

Se efectúa el mismo tratamiento estadístico, para el parámetro eficiencia:

Origen de la variación	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADO MEDIO
Entregrupos	$S_T = 4.615$	2	2.307
Intragrupos	$S_R = 23.273$	9	2.586
TOTAL	$S_D = 27.887$	11	

en este caso la F calculada es igual a 1.1209, que también es menor a las tabuladas (9.38; 19.4 y 99.4 para los niveles 90, 95 y 99%). Con lo cual no existen diferencias estadísticamente significativas respecto de la eficiencia de disolución para los tres grupos estudiados.

Se efectúa a su vez el mismo estudio respecto del tiempo medio de disolución (MDT):

Origen de las variaciones	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADO MEDIO
Entregrupos	$S_T = 0.527$	2	0.263
Intragrupos	$S_R = 0.986$	9	0.109
TOTAL	$S_D = 1.513$	11	

calculando la F correspondiente se obtiene un valor de 2.403, menor que el valor tabulado para los tres niveles de probabilidad (90, 95 y 99%), que son respectivamente: 3.01; 4.26 y 8.02. Así se puede afirmar que no existen diferencias significativas entre los tres grupos respecto de sus MDT correspondientes, o lo que sería lo mismo, atendiendo al MDT puede afirmarse que los tres grupos pertenecen a la misma población.

Todos los parámetros estadísticos estudiados indican que el lote es homogéneo en cuanto a sus principales características de disolución, pues para todos los parámetros estudiados, el análisis de la varianza da diferencias no significativas para los tres niveles de probabilidad usuales, con lo cual puede afirmarse con rotundidad que todos los comprimidos pertenecen a la misma población, la cual presenta una excelente homogeneidad en cuanto a la velocidad de disolución.

#### 2.6.2.3 NEOBRUFEN

#### 2.6.2.3.1 RESULTADOS EXPERIMENTALES ( NEOBRUFEN )

Los resultados experimentales obtenidos se detallan a continuación en tablas, en las cuales se recogen todos los parámetros representativos de las funciones modelísticas ajustadas y los parámetros amodelísticos. Estos datos, también son representados gráficamente (con su mejor función de ajuste) para los 12 comprimidos ensayados.

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (1)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ):..... 605.6172 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):..... 0.0772 min<sup>-1</sup>

Tiempo de disolución 10 % :..... 1.35 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.86 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 28.78 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 94565.25

AIC = 107.11

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	86.66
5.00	9.00	193.96
7.00	138.65	252.87
10.00	492.17	325.81
15.00	502.73	415.42
20.00	513.99	476.34
25.00	524.86	517.74
30.00	528.52	545.89
45.00	524.64	586.86

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 71.27 %  
 MDT : 8.80 minutos  
 VDT : 22.52 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (1)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON TO

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución ( $K_d$ ):..... 12.5681 mg/min  
 Tiempo de latencia (to):..... -11.0222 min

Tiempo de disolución 10 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 203827.8

AIC = 114.02

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	163.66
5.00	9.00	201.37
7.00	138.65	226.50
10.00	492.17	264.21
15.00	502.73	327.05
20.00	513.99	389.89
25.00	524.86	452.73
30.00	528.52	515.57
45.00	524.64	704.09

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 71.27 %  
 MDT : 8.80 minutos  
 VDT : 22.52 minutos

**ESTUDIO DE DISOLUCION**

**ESPECIALIDAD FARMACEUTICA:** NEBRUFEN (1)  
**FF, DOSIS:** COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
**MEDIO DE DISOLUCION:** SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

**FUNCION DE AJUSTE :** FUNCION DE WEIBULL

**ALGORITMO :** SIMPLEX

**FACTOR DE PONDERACION :** ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ) : ..... 520.7017 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td) : ..... 8.4361 min  
 Exponente (B) : ..... 6.0483 -  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 6.08 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.24 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 731.0534

AIC = 65.3503

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.05
5.00	9.00	17.92
7.00	138.65	135.90
10.00	492.17	494.09
15.00	502.73	520.70
20.00	513.99	520.70
25.00	524.86	520.70
30.00	528.52	520.70
45.00	524.64	520.70

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

**EFICIENCIA** : 71.27 %  
**MDT** : 8.80 minutos  
**VDT** : 22.52 minutos =

**ESTUDIO DE DISOLUCION**

**ESPECIALIDAD FARMACEUTICA:** NEBRUFEN (1)  
**FF, DOSIS:** COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
**MEDIO DE DISOLUCION:** SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

**FUNCION DE AJUSTE :** RAIZ CUBICA

**ALGORITMO :** SIMPLEX

**FACTOR DE PONDERACION :** ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ) : ..... 556.9470 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 0.2114  $mg^{1/3} \cdot min^{-1}$   
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.45 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.85 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 26.78 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 85109.37

AIC = 106.16

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	81.51
5.00	9.00	188.22
7.00	138.65	249.66
10.00	492.17	328.39
15.00	502.73	427.60
20.00	513.99	492.92
25.00	524.86	531.44
30.00	528.52	550.23
45.00	524.64	559.06

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

**EFICIENCIA** : 71.27 %  
**MDT** : 8.80 minutos  
**VDT** : 22.52 minutos =

**E S T U D I O D E D I S O L U C I O N**

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (2)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON T<sub>0</sub>

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Constante de disolución (Kd): ..... 12.3952 mg/min  
 Tiempo de latencia (t<sub>0</sub>): ..... -11.7109 min

Tiempo de disolución 10 % : ..... min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSO = 215122.9  
 AIC = 114.5

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	169.95
5.00	17.92	207.14
7.00	136.00	231.93
10.00	494.76	269.11
15.00	523.45	331.09
20.00	524.91	393.06
25.00	526.92	455.04
30.00	528.93	517.02
45.00	527.94	702.95

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

EFICIENCIA : 71.82 %  
 MDT : 8.19 minutos  
 VDT : 6.76 minutos

**E S T U D I O D E D I S O L U C I O N**

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (2)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>): ..... 600.89 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>): ..... 0.0808 min<sup>-1</sup>

Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.30 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.56 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 28.35 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSO = 98317.13  
 AIC = 107.46

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	89.63
5.00	17.92	199.64
7.00	136.00	259.48
10.00	494.76	332.94
15.00	523.45	421.96
20.00	524.91	481.41
25.00	526.92	521.10
30.00	528.93	547.61
45.00	527.94	585.02

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

EFICIENCIA : 71.82 %  
 MDT : 8.19 minutos  
 VDT : 6.76 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (2)  
 FF, DOSIS, COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELIZADOR

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ) : ..... 526.4037 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td) : ..... 8.4833 min  
 Exponente (B) : ..... 6.2928 -  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 6.06 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.26 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 20.43393  
 AIC = 33.15477

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.06
5.00	17.92	18.57
7.00	136.00	135.79
10.00	494.76	494.88
15.00	523.45	526.40
20.00	524.91	526.40
25.00	526.92	526.40
30.00	528.93	526.40
45.00	527.94	526.40

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 71.82 %  
 MDT : 8.19 minutos  
 VDT : 6.76 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (2)  
 FF, DOSIS, COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELIZADOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ) : ..... 555.7294 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 0.2182 mg<sup>1/3</sup>s<sup>2/3</sup>min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.41 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.59 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 26.20 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 87648.24  
 AIC = 106.42

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	83.86
5.00	17.92	193.14
7.00	136.00	255.71
10.00	494.76	335.38
15.00	523.45	434.49
20.00	524.91	498.28
25.00	526.92	534.53
30.00	528.93	551.01
45.00	527.94	559.79

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 71.82 %  
 MDT : 8.19 minutos  
 VDT : 6.76 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (3)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON To

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (Kd): ..... 12.1745 mg/min  
 Tiempo de latencia (to): ..... -12.9996 min  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 207863.2  
 AIC = 114.2

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	182.61
5.00	32.00	219.14
7.00	174.08	243.49
10.00	498.67	280.01
15.00	526.77	340.88
20.00	534.93	401.76
25.00	532.95	462.63
30.00	530.94	523.50
45.00	532.95	706.12

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.07 %  
 MDT : 8.27 minutos  
 VDT : 9.71 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (3)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>∞</sub>): ..... 601.1044 mg  
 Constante de disolución (Kd): ..... 0.0853 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.23 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.11 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 26.81 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 87083.05  
 AIC = 106.37

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	94.26
5.00	32.00	208.68
7.00	174.08	270.22
10.00	498.67	344.92
15.00	526.77	433.86
20.00	534.93	491.92
25.00	532.95	529.82
30.00	530.94	554.57
45.00	532.95	588.16

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.07 %  
 MDT : 8.27 minutos  
 VDT : 9.71 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (3)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ) : ..... 531.0979 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td) : ..... 8.2870 min  
 Exponente ( $\beta$ ) : ..... 5.4778 -

Tiempo de disolución 10 % : ..... 5.63 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.01 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 38.29964  
 AIC = 38.80896

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.22
5.00	32.00	32.33
7.00	174.08	173.92
10.00	498.67	498.77
15.00	526.77	531.10
20.00	534.93	531.10
25.00	532.95	531.10
30.00	530.94	531.10
45.00	532.95	531.10

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.07 %  
 MDT : 8.27 minutos  
 VDT : 9.71 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (3)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ) : ..... 557.0883 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 0.2276  $mg^{1/3} \cdot min^{-1}$

Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.35 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.22 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 24.84 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 76664.72  
 AIC = 105.22

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	87.42
5.00	32.00	200.61
7.00	174.08	264.15
10.00	498.67	346.15
15.00	526.77	445.46
20.00	534.93	507.36
25.00	532.95	540.71
30.00	530.94	554.33
45.00	532.95	565.23

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.07 %  
 MDT : 8.27 minutos  
 VDT : 9.71 minutos =

**E S T U D I O D E D I S O L U C I O N**

**ESPECIALIDAD FARMACEUTICA:** NEDBRUFEN (4)  
**FF, DOSIS:** COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
**MEDIO DE DISOLUCION:** SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

**FUNCION DE AJUSTE :** ORDEN CERO CON T<sub>0</sub>

**ALGORITMO :** SIMPLEX  
**FACTOR DE PONDERACION :** ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Constante de disolución (Kd): ..... 18.0920 mg/min  
 Tiempo de latencia (t<sub>0</sub>): ..... - 0.0928 min  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 3.32 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 16.58 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 29.85 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSO = 281625.5  
 AIC = 116.9

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	37.86
5.00	32.05	92.14
7.00	174.16	128.32
10.00	496.97	182.60
15.00	529.76	273.06
20.00	532.94	363.92
25.00	534.96	453.98
30.00	536.97	544.44
45.00	542.98	815.82

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

**EFICIENCIA** : 73.83 %  
**MDT** : 8.29 minutos  
**VDT** : 14.45 minutos ±

**E S T U D I O D E D I S O L U C I O N**

**ESPECIALIDAD FARMACEUTICA:** NEDBRUFEN (4)  
**FF, DOSIS:** COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
**MEDIO DE DISOLUCION:** SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

**FUNCION DE AJUSTE :** ORDEN UNO

**ALGORITMO :** SIMPLEX  
**FACTOR DE PONDERACION :** ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>): ..... 608.0536 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>): ..... 0.0838 min<sup>-1</sup>

Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.24 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.11 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 26.13 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSO = 85604.5  
 AIC = 106.2

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	93.85
5.00	32.05	208.17
7.00	174.16	269.89
10.00	496.97	345.07
15.00	529.76	435.11
20.00	532.94	494.32
25.00	534.96	533.25
30.00	536.97	558.86
45.00	542.98	594.06

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

**EFICIENCIA** : 73.83 %  
**MDT** : 8.29 minutos  
**VDT** : 14.45 minutos ±

## ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (4)  
 FF, DOSIS; COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

## PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

## PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_0$ ) : ..... 535.4561 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td) : ..... 8.3395 min  
 Exponente (8) : ..... 5.3553 -

Tiempo de disolución 10 % : ..... 5.60 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.04 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

## PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 100.7621  
 AIC = 47.5148

## CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.26
5.00	32.05	32.50
7.00	174.16	173.48
10.00	496.97	497.41
15.00	529.76	535.46
20.00	532.94	535.46
25.00	534.96	535.46
30.00	536.96	535.46
45.00	542.98	535.46

## PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.83 %  
 MDT : 8.29 minutos  
 VDT : 14.45 minutos =

## ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (4)  
 FF, DOSIS; COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

## PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

## PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_0$ ) : ..... 563.8164 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 0.2250  $mg^{1/3} \cdot min^{-1}$

Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.33 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.21 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 23.93 min

## PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 75316.45  
 AIC = 105.08

## CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	87.22
5.00	32.05	200.42
7.00	174.16	264.93
10.00	496.97	346.63
15.00	529.76	447.19
20.00	532.94	510.63
25.00	534.96	545.51
30.00	536.97	560.37
45.00	542.98	570.30

## PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.83 %  
 MDT : 8.29 minutos  
 VDT : 14.45 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (5)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON To

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (Kd) : ..... 12.4528 mg/min  
 Tiempo de latencia (to) : ..... -12.7633 min  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 211147.9  
 AIC = 114.3

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	183.89
5.00	33.48	221.21
7.00	175.37	246.11
10.00	498.95	283.47
15.00	538.54	345.73
20.00	540.97	408.00
25.00	541.01	470.26
30.00	541.23	532.53
45.00	544.00	719.32

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.28 %  
 MDT : 7.93 minutos  
 VDT : 5.40 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (5)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>) : ..... 613.3124 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>) : ..... 0.0840 min<sup>-1</sup>

Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.23 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 7.99 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 25.28 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 87545.94  
 AIC = 106.41

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	94.88
5.00	33.48	210.40
7.00	175.37	272.73
10.00	498.95	348.62
15.00	538.54	439.42
20.00	540.97	499.07
25.00	541.01	538.26
30.00	541.23	564.01
45.00	544.00	599.33

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.28 %  
 MDT : 7.93 minutos  
 VDT : 5.40 minutos =

**ESTUDIO DE DISOLUCION**

**ESPECIALIDAD FARMACEUTICA:** NEBRUFEN (S)  
**FF, DOSIS:** COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
**MEDIO DE DISOLUCION:** SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

**FUNCION DE AJUSTE :** FUNCION DE WEIBULL

**ALGORITMO :** SIMPLEX

**FACTOR DE PONDERACION :** ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ) : ..... 541.1031 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td) : ..... 8.3671 min  
 Exponente ( $\beta$ ) : ..... 5.2747 -

Tiempo de disolución 10 % : ..... 5.58 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.04 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 11.82 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 16.83884  
 AIC = 31.41319

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.28
5.00	33.48	34.64
7.00	175.37	174.37
10.00	498.95	499.31
15.00	538.54	541.10
20.00	540.97	541.10
25.00	541.01	541.10
30.00	541.23	541.10
45.00	544.00	541.10

**PARAMETROS ANOMALISTICOS**

**EFICIENCIA :** 74.28 %  
**MDT :** 7.93 minutos  
**VDT :** 5.40 minutos

**ESTUDIO DE DISOLUCION**

**ESPECIALIDAD FARMACEUTICA:** NEBRUFEN (S)  
**FF, DOSIS:** COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
**MEDIO DE DISOLUCION:** SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

**FUNCION DE AJUSTE :** RAIZ CUBICA

**ALGORITMO :** SIMPLEX

**FACTOR DE PONDERACION :** ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ) : ..... 568.4233 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 0.2265  $mg \cdot s^{-1}$

Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.33 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.09 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 23.10 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 76877.23  
 AIC = 105.24

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	88.25
5.00	33.48	202.72
7.00	175.37	267.91
10.00	498.95	330.40
15.00	538.54	451.77
20.00	540.97	519.54
25.00	541.01	550.42
30.00	541.23	569.12
45.00	544.00	575.38

**PARAMETROS ANOMALISTICOS**

**EFICIENCIA :** 74.28 %  
**MDT :** 7.93 minutos  
**VDT :** 5.40 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (6)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON To  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolucion (K<sub>w</sub>) t..... 12.2759 mg/min  
 Tiempo de latencia (To) :..... -13.3018 min  
 Tiempo de disolucion 10 % t..... - min  
 Tiempo de disolucion 50 % t..... - min  
 Tiempo de disolucion 90 % t..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSO = 204201.2  
 AIC = 114.04

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	187.84
5.00	39.67	224.67
7.00	187.81	249.22
10.00	500.54	286.05
15.00	532.28	347.43
20.00	536.96	408.81
25.00	538.98	470.19
30.00	541.99	531.57
45.00	544.01	715.71

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.49 %  
 MDT : 8.10 minutos  
 VDT : 12.24 minutos ±

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (6)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>):..... 608.3958 mg  
 Constante de disolucion (K<sub>w</sub>) t..... 0.0859 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolucion 10 % t..... 1.21 min  
 Tiempo de disolucion 50 % t..... 7.91 min  
 Tiempo de disolucion 90 % t..... 25.45 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSO = 82007.44  
 AIC = 105.83

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	96.02
5.00	39.67	212.39
7.00	187.81	274.89
10.00	500.54	350.64
15.00	532.28	440.62
20.00	536.96	499.19
25.00	538.98	537.32
30.00	541.99	562.13
45.00	544.01	595.64

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.49 %  
 MDT : 8.10 minutos  
 VDT : 12.24 minutos ±

**ESTUDIO DE DISOLUCION**

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (6)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>) : ..... 538.8302 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td) : ..... 8.2647 min  
 Exponente (β) : ..... 5.1059 -

Tiempo de disolución 10 % : ..... 5.44 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 7.94 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 83.47672

AIC = 45.82111

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.38
5.00	39.67	39.86
7.00	187.81	187.71
10.00	500.62	500.62
15.00	532.28	538.83
20.00	536.96	538.83
25.00	538.98	538.83
30.00	541.99	538.83
45.00	544.01	538.83

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

EFICIENCIA : 74.49 %  
 MDT : 8.10 minutos  
 VDT : 12.24 minutos

**ESTUDIO DE DISOLUCION**

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (6)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

**PARAMETROS MODELISTICOS**

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ\_CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

**PARAMETROS DE LA FUNCION**

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>) : ..... 568.4233 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>) : ..... 0.2265 mg<sup>1/3</sup>·min<sup>-1</sup>

Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.33 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.09 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 23.10 min

**PARAMETROS ESTADISTICOS**

SSQ = 76877.23

AIC = 105.24

**CANTIDADES DISUELTAS**

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	88.29
5.00	39.67	202.72
7.00	187.81	267.91
10.00	500.62	350.40
15.00	532.28	451.77
20.00	536.96	519.94
25.00	538.98	590.42
30.00	541.99	569.12
45.00	544.01	575.38

**PARAMETROS AMODELISTICOS**

EFICIENCIA : 74.49 %  
 MDT : 8.10 minutos  
 VDT : 12.24 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (7)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL-REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON I0

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 12.1196 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de latencia ( $T_0$ ): ..... -13.6693 min  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 204990.3  
 AIC = 114.0

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	189.90
5.00	41.00	276.26
7.00	190.33	250.50
10.00	504.06	284.86
15.00	530.80	347.46
20.00	533.95	408.06
25.00	536.97	468.65
30.00	537.98	529.25
45.00	538.99	711.05

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.17 %  
 MDT : 7.84 minutos  
 VDT : 7.73 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (7)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL-REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ): ..... 603.8223 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 0.0870 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.20 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 7.89 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 28.78 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 94565.25  
 AIC = 107.11

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	96.46
5.00	41.00	213.04
7.00	190.33	275.47
10.00	504.06	350.92
15.00	530.80	440.15
20.00	533.95	497.90
25.00	536.97	535.27
30.00	537.98	559.46
45.00	538.99	591.80

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.17 %  
 MDT : 7.84 minutos  
 VDT : 7.73 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (7)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>) : ..... 535.8060 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td) : ..... 8.1981 min  
 Exponente (B) : ..... 5.1932 -  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 5.44 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 7.89 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSD = 47.49977  
 AIC = 40.74653

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.35
5.00	41.00	39.61
7.00	190.33	191.00
10.00	504.06	503.54
15.00	530.80	535.81
20.00	533.95	535.81
25.00	536.97	535.81
30.00	537.98	535.81
45.00	538.99	535.81

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.17 %  
 MDT : 7.84 minutos  
 VDT : 7.73 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (7)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>) : ..... 562.1284 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>) : ..... 0.2306 mg<sup>1/3</sup>·min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.32 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.04 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 23.61 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSD = 72288.92  
 AIC = 104.69

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	89.08
5.00	41.00	204.24
7.00	190.33	269.56
10.00	504.06	351.83
15.00	530.80	451.98
20.00	533.95	513.88
25.00	536.97	546.74
30.00	537.98	559.75
45.00	538.99	571.73

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.17 %  
 MDT : 7.84 minutos  
 VDT : 7.73 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (B)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON T<sub>0</sub>

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (Kd): ..... 17.7954 mg/min  
 Tiempo de latencia (t<sub>0</sub>): ..... 0.1558 min  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 288643.1  
 AIC = 117.1565

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	32.82
5.00	21.10	86.20
7.00	150.92	121.80
10.00	499.84	175.18
15.00	523.78	264.16
20.00	525.91	353.14
25.00	524.92	442.11
30.00	526.92	521.09
45.00	527.93	798.02

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 82.07 %  
 MDT : 8.09 minutos  
 VDT : 6.41 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (B)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>): ..... 597.5645 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>): ..... 0.0830 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.28 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.40 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 28.20 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 95518.53  
 AIC = 107.20

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	91.36
5.00	21.10	202.90
7.00	150.92	263.24
10.00	499.84	336.90
15.00	523.78	425.41
20.00	525.91	483.86
25.00	524.92	522.47
30.00	526.92	547.97
45.00	527.93	583.28

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 82.07 %  
 MDT : 8.09 minutos  
 VDT : 6.41 minutos

## ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (B)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

## PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

## PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 553.3817 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):..... 0.2228  $mg^{1/3}m^{-1}$   
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.38 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.45 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 26.19 min

## PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 85011.09  
 AIC = 106.1548

## CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	85.30
5.00	21.10	196.07
7.00	150.92	259.25
10.00	499.84	339.32
15.00	523.78	438.02
20.00	525.91	500.47
25.00	524.92	534.98
30.00	526.92	549.83
45.00	527.93	559.37

## PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 82.07 %  
 MDT : 8.09 minutos  
 VDT : 6.414 minutos

## ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (B)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

## PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

## PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 525.8391 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td):..... 8.3547 min  
 Exponente ( $\beta$ ):..... 6.1403  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 5.92 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.13 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

## PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 11.59341  
 AIC = 28.05393

## CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.08
5.00	21.10	22.01
7.00	150.92	150.61
10.00	499.84	500.06
15.00	523.78	525.84
20.00	525.91	525.84
25.00	524.92	525.84
30.00	526.92	525.84
45.00	527.93	525.84

## PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 82.07 %  
 MDT : 8.09 minutos  
 VDT : 6.41 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (9)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON To

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (Kd): ..... 12.2105 mg/min  
 Tiempo de latencia (to): ..... -13.19478min  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 207910.6  
 AIC = 114.2038

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	189.85
5.00	39.00	226.48
7.00	190.72	250.90
10.00	503.06	287.53
15.00	535.79	348.53
20.00	537.98	409.64
25.00	539.99	470.69
30.00	541.00	531.74
45.00	541.01	714.90

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.52 %  
 MDT : 7.79 minutos  
 VDT : 5.80 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (9)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>): ..... 607.0997 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>): ..... 0.0869 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.20 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 7.84 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 25.33 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 83584.62  
 AIC = 106.0025

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	96.90
5.00	39.00	214.09
7.00	190.72	276.78
10.00	503.06	352.62
15.00	535.79	442.34
20.00	537.98	500.43
25.00	539.99	538.04
30.00	541.00	562.39
45.00	541.01	594.97

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.52 %  
 MDT : 7.79 minutos  
 VDT : 5.80 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (9)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ) : ..... 539.0935 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td): ..... 8.2314 min  
 Exponente ( $\beta$ ) : ..... 5.13622 -  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 5.43 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 7.91 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 22.01673  
 AIC = 33.82623

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.38
5.00	39.00	40.09
7.00	190.72	190.18
10.00	503.06	503.49
15.00	535.79	539.00
20.00	537.98	539.09
25.00	539.99	539.09
30.00	541.00	539.09
45.00	541.01	539.09

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.52 %  
 MDT : 7.79 minutos  
 VDT : 5.80 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (9)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_{\infty}$ ): ..... 565.6171 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 0.2302  $mg \cdot s^{-1/3} \cdot m^{-1}$   
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.32 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.00 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 23.12 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 73225.02  
 AIC = 104.8116

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	89.30
5.00	39.00	204.81
7.00	190.72	270.34
10.00	503.06	353.03
15.00	535.79	453.82
20.00	537.98	516.33
25.00	539.99	549.70
30.00	541.00	563.08
45.00	541.01	574.72

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.52 %  
 MDT : 7.79 minutos  
 VDT : 5.80 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (10)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON I<sub>0</sub>

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (Kd): ..... 12.4324 mg/min  
 Tiempo de latencia (t<sub>0</sub>): ..... -13.4322 min  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 209587.3  
 AIC = 114.2761

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	191.86
5.00	44.000	229.16
7.00	193.74	254.02
10.00	506.78	291.32
15.00	541.81	353.48
20.00	547.01	415.64
25.00	548.04	477.80
30.00	550.04	539.96
45.00	551.06	726.45

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.57 %  
 MDT : 7.91 minutos  
 VDT : 8.42 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (10)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>): ..... 617.8786 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>): ..... 0.0863 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.18 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 7.70 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 24.00 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 82764.27  
 AIC = 105.9138

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	97.95
5.00	44.00	216.55
7.00	193.74	280.17
10.00	506.58	357.20
15.00	541.81	448.56
20.00	547.01	507.90
25.00	548.04	546.45
30.00	550.04	571.48
45.00	551.06	605.16

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.57  
 MDT : 7.91 minutos  
 VDT : 8.42 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (10)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>e</sub>) : ..... 547.6424 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td) : ..... 8.2641 min  
 Exponente (β) : ..... 4.9760 -  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 5.36 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 7.89 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 11.06 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 53.17476  
 AIC = 41.76226

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.47
5.00	44.00	43.14
7.00	193.74	194.15
10.00	506.58	506.25
15.00	541.81	547.64
20.00	547.01	547.64
25.00	548.04	547.64
30.00	550.04	547.64
45.00	551.06	547.64

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.57 %  
 MDT : 7.91 minutos  
 VDT : 8.42 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (10)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>e</sub>) : ..... 574.9077 mg  
 Constante de disolución (K<sub>a</sub>) : ..... 0.2314 mg/s<sup>1/3</sup>m<sup>-1/3</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.30 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 7.83 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 21.81 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 72276.06  
 AIC = 104.6942

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	90.75
5.00	44.00	208.14
7.00	193.74	274.77
10.00	506.58	358.78
15.00	541.81	461.23
20.00	547.01	524.78
25.00	548.04	558.71
30.00	550.04	572.32
45.00	551.06	584.14

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 74.57 %  
 MDT : 7.91 minutos  
 VDT : 8.42 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (11)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON To

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (Kd): ..... 12.2424 mg/min  
 Tiempo de latencia (to): ..... -12.2596 min  
 Tiempo de disolución 10 % t..... min  
 Tiempo de disolución 50 % t..... min  
 Tiempo de disolución 90 % t..... min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 2155383.7  
 AIC = 114.52

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	174.65
5.00	20.10	211.39
7.00	149.81	235.89
10.00	502.23	272.63
15.00	523.79	333.87
20.00	524.91	395.11
25.00	525.82	456.35
30.00	526.62	517.59
45.00	527.13	701.31

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 72.32 %  
 MDT : 7.96 minutos  
 VDT : 4.72 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (11)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>): ..... 597.5364 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>): ..... 0.0829 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % t..... 1.28 min  
 Tiempo de disolución 50 % t..... 8.41 min  
 Tiempo de disolución 90 % t..... 28.24 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 96945.08  
 AIC = 107.33

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	91.28
5.00	20.10	202.74
7.00	149.81	263.05
10.00	502.23	336.69
15.00	523.79	425.19
20.00	524.91	483.66
25.00	525.82	522.30
30.00	526.62	547.83
45.00	527.13	583.20

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 72.32 %  
 MDT : 7.96 minutos  
 VDT : 4.72 minutos =

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (11)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>) : ..... 525.6200 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td) : ..... 8.3370 min  
 Exponente (β) : ..... 6.2604 -  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 5.95 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.12 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 8.067696  
 AIC = 24.79081

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.07
5.00	20.10	20.98
7.00	149.81	149.54
10.00	502.23	502.47
15.00	523.79	525.62
20.00	524.91	525.62
25.00	525.82	525.62
30.00	526.62	525.62
45.00	527.13	525.62

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 72.32 %  
 MDT : 7.96 minutos  
 VDT : 4.72 minutos

E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (11)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>) : ..... 556.3002 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>) : ..... 0.2221 mg<sup>1/3</sup>·min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.38 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.43 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 25.62 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 86604.31  
 AIC = 106.32

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	85.34
5.00	20.10	196.25
7.00	149.92	259.56
10.00	502.23	339.89
15.00	526.58	439.12
20.00	527.84	502.15
25.00	528.75	537.20
30.00	529.56	552.48
45.00	530.07	561.83

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 72.32 %  
 MDT : 7.96 minutos  
 VDT : 4.72 minutos

## E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (12)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

## PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON T<sub>0</sub>

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

## PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (Kd): ..... 12.2522 mg/min  
 Tiempo de latencia (t<sub>0</sub>): ..... -12.4499 min

Tiempo de disolución 10 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

## PARAMETROS ESTADISTICOS

SSD = 217607.1

AIC = 114.6

## CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	177.04
5.00	21.00	213.80
7.00	150.12	238.30
10.00	503.13	275.06
15.00	527.70	336.32
20.00	528.03	397.58
25.00	529.13	458.84
30.00	528.64	520.10
45.00	528.84	703.89

## PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA

: 77.54 %

MDT : 7.95 minutos

VDT : 3.93 minutos

## E S T U D I O D E D I S O L U C I O N

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (12)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

## PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

## PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>): ..... 599.4121 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>): ..... 0.0832 min<sup>-1</sup>

Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.27 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.34 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 27.78 min

## PARAMETROS ESTADISTICOS

SSD = 976727.01

AIC = 107.40

## CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	91.88
5.00	21.00	203.99
7.00	150.12	264.60
10.00	503.13	338.56
15.00	527.70	427.33
20.00	528.03	485.89
25.00	529.13	524.52
30.00	528.64	550.01
45.00	528.84	585.23

## PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA

: 77.54 %

MDT : 7.95 minutos

VDT : 3.93 minutos

## ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (12)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

## PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

## PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ) : ..... 528.4479 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (td) : ..... 8.3560 min  
 Exponente ( $\beta$ ) : ..... 6.1970 -  
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 5.94 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.12 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

## PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 1.667211  
 AIC = 10.60037

## CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.07
5.00	21.00	21.47
7.00	149.97	149.97
10.00	503.13	503.26
15.00	527.70	528.45
20.00	528.03	528.45
25.00	529.13	528.45
30.00	528.64	528.45
45.00	528.84	528.45

## PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 77.54 %  
 MDT : 7.95 minutos  
 VDT : 3.93 minutos

## ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (12)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

## PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

## PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ) : ..... 556.7565 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ) : ..... 0.2223  $mg^{1/3} \cdot min^{-1}$   
 Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.38 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.42 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 25.49 min

## PARAMETROS ESTADISTICOS

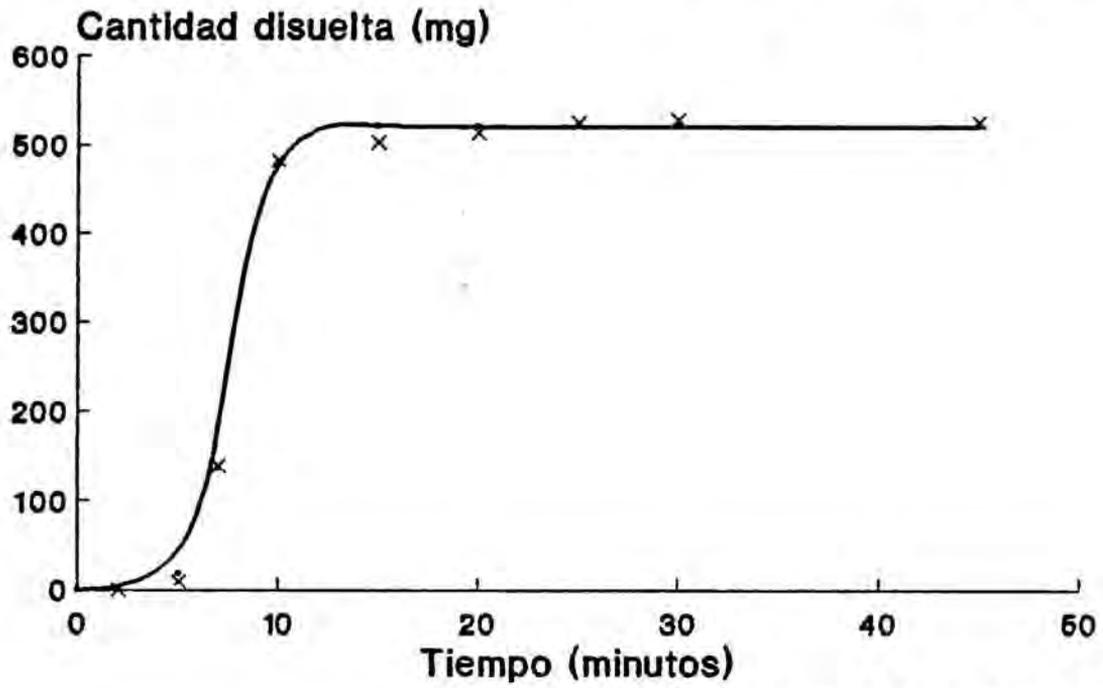
SSQ = 86860.39  
 AIC = 106.34

## CANTIDADES DISUELTAS

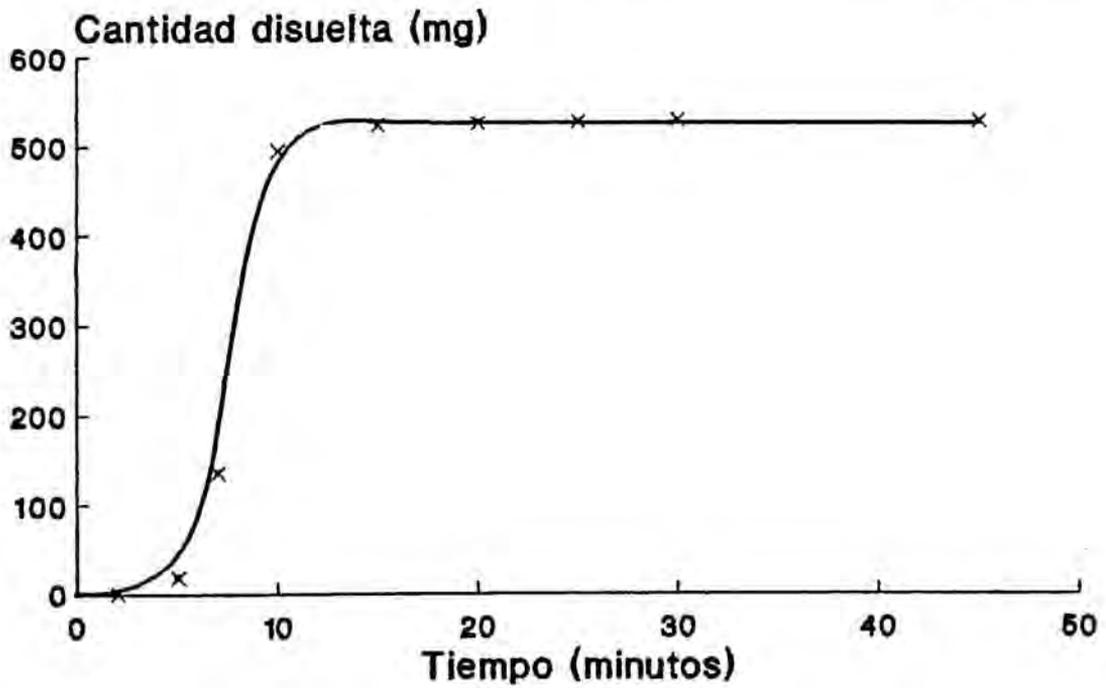
TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	85.48
5.00	21.00	196.56
7.00	150.12	259.96
10.00	503.13	340.38
15.00	527.70	439.69
20.00	528.03	502.73
25.00	529.13	537.75
30.00	528.64	552.98
45.00	528.84	562.37

## PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 77.54 %  
 MDT : 7.95 minutos  
 VDT : 3.93 minutos

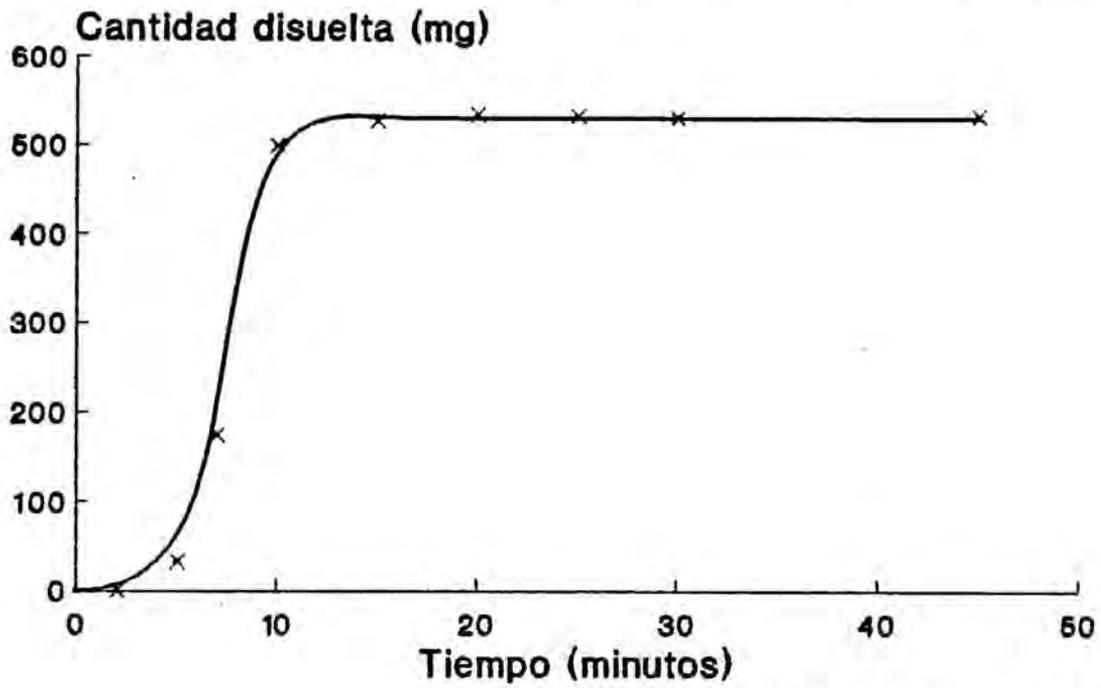


NEOBRAFEN (1)



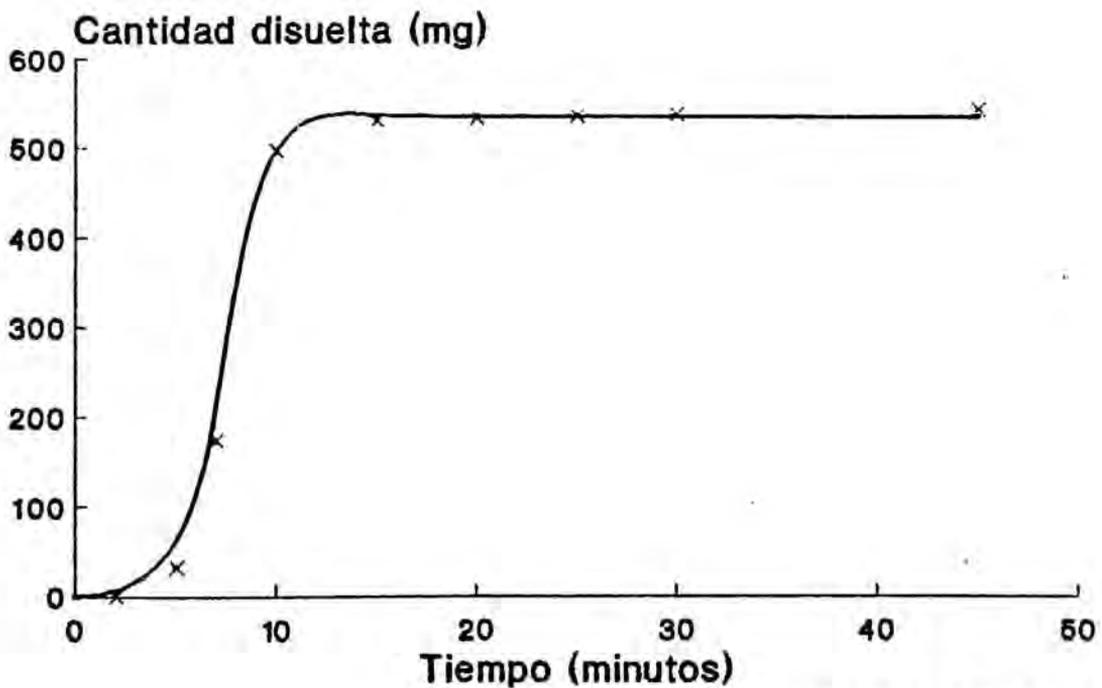
NEOBRAFEN (2)

## Función de Weibull ajustada



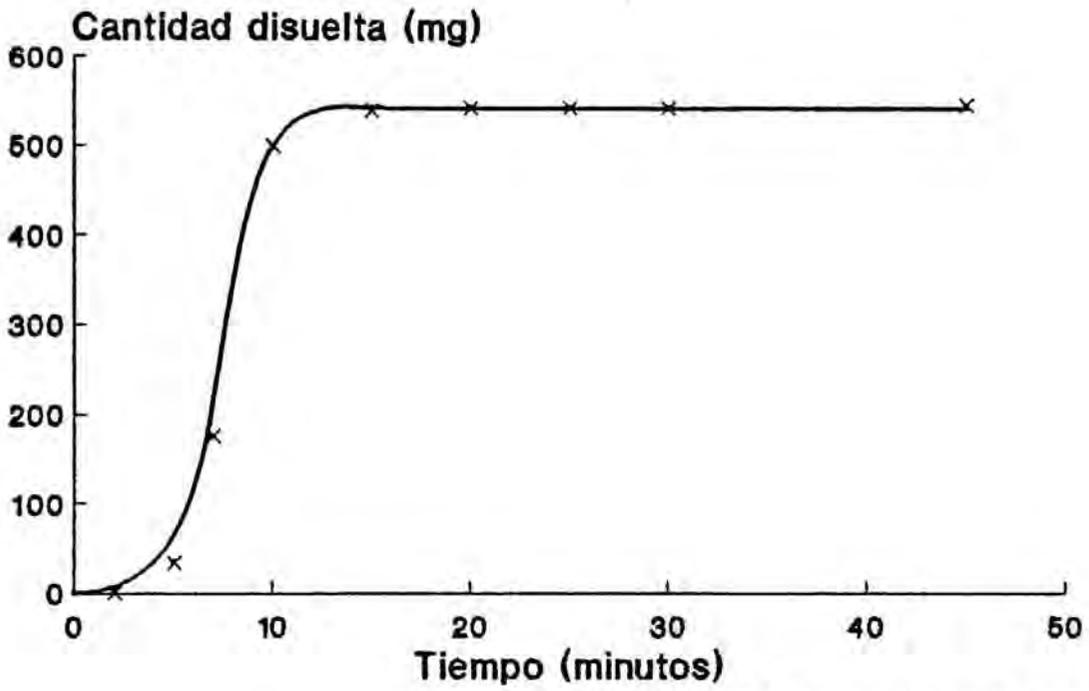
NEOBRUFEN (3)

## Función de Weibull ajustada



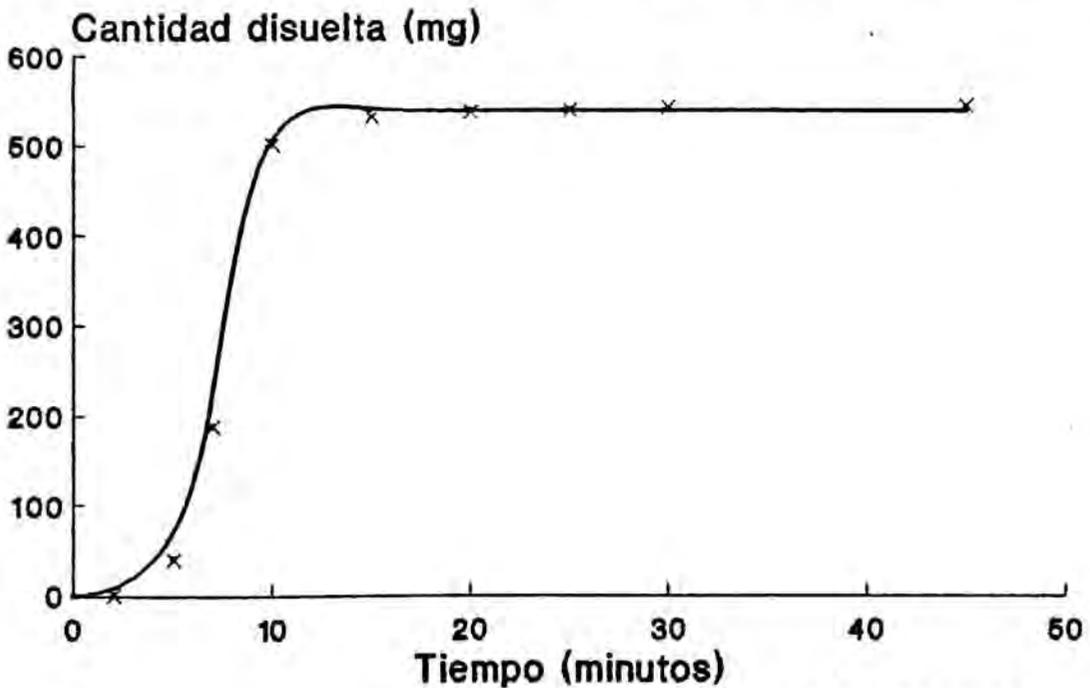
NEOBRUFEN (4)

Función de Weibull ajustada



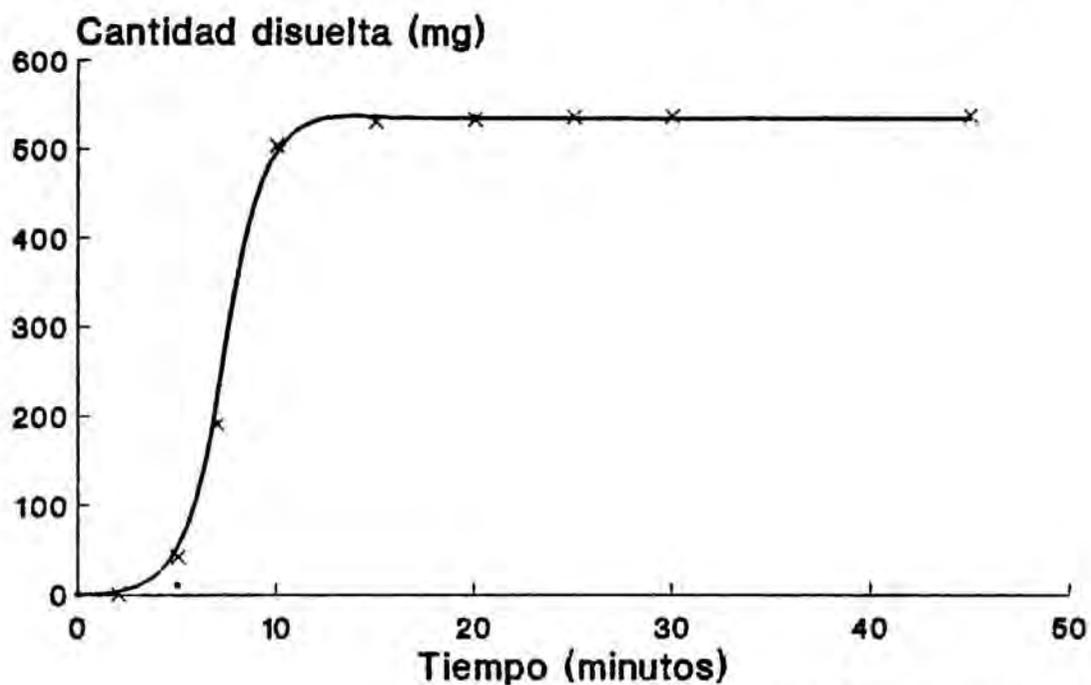
NEOBURFEN (5)

Función de Weibull ajustada



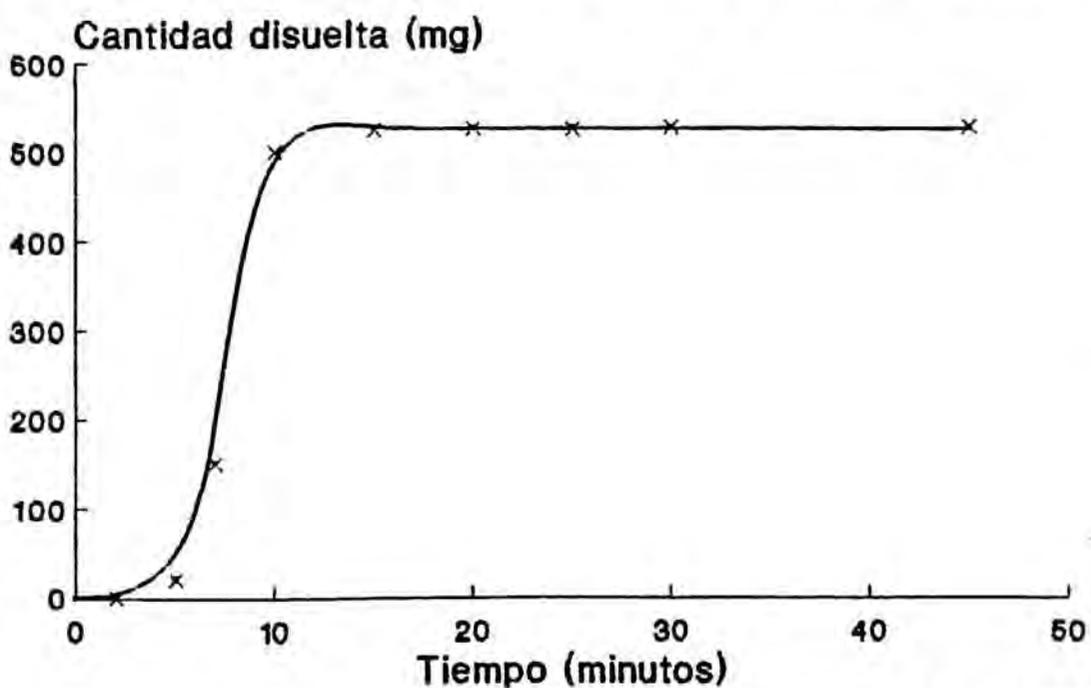
NEOBURFEN (6)

## Función de Weibull ajustada



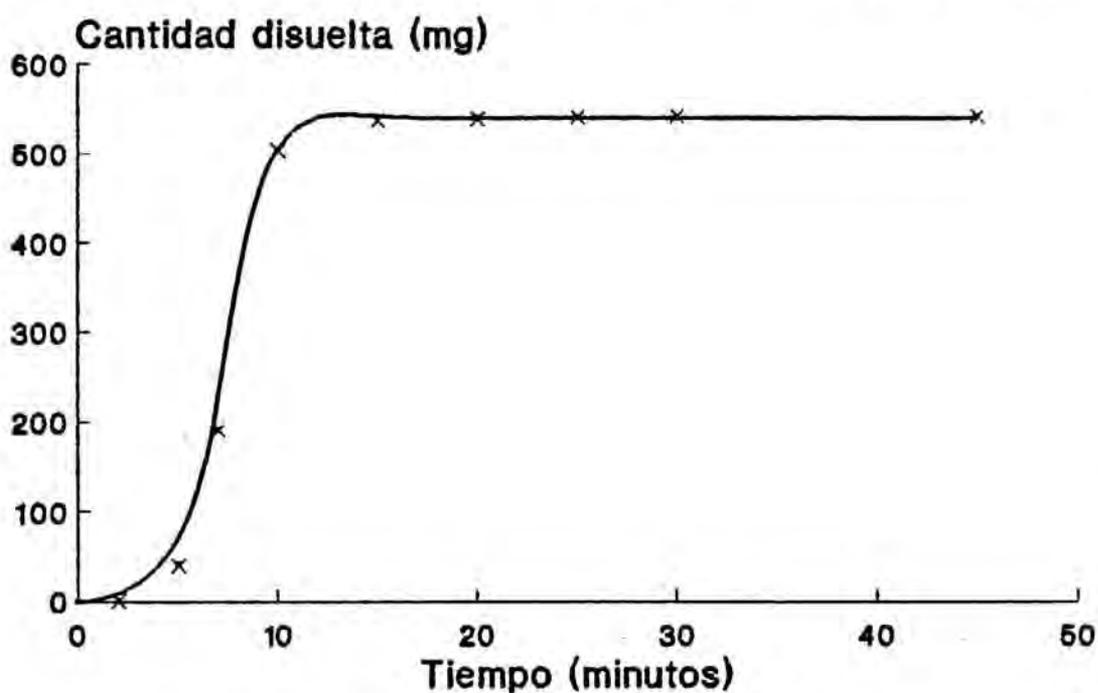
NEOBURFEN (7)

## Función de Weibull ajustada



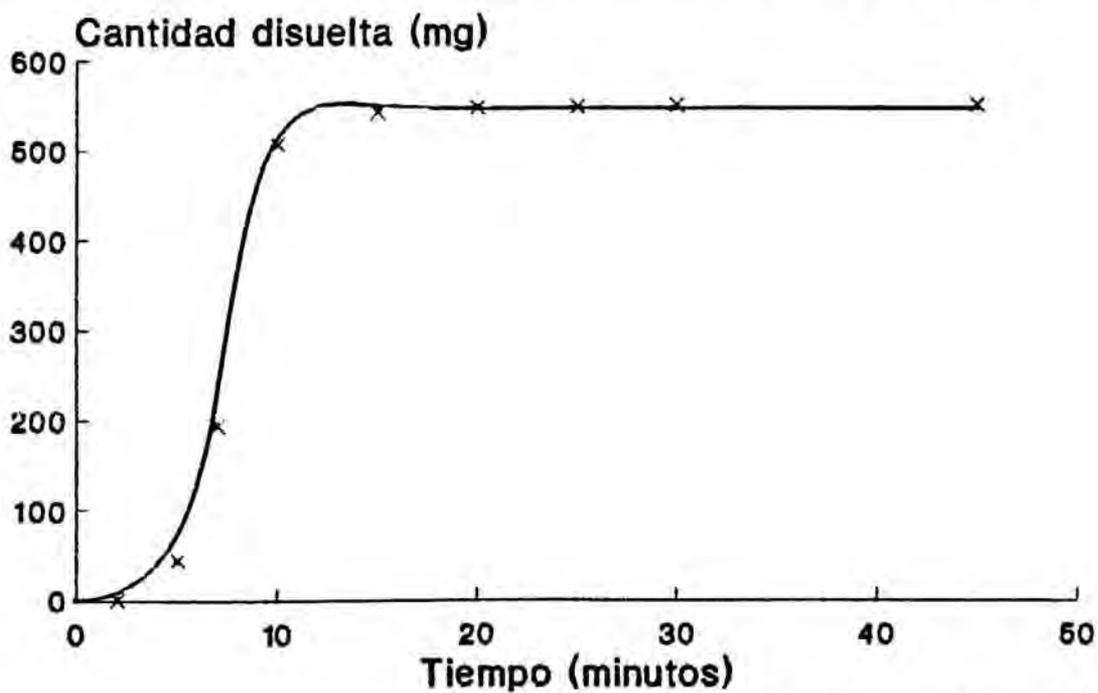
NEOBURFEN (8)

## Función de Weibull ajustada



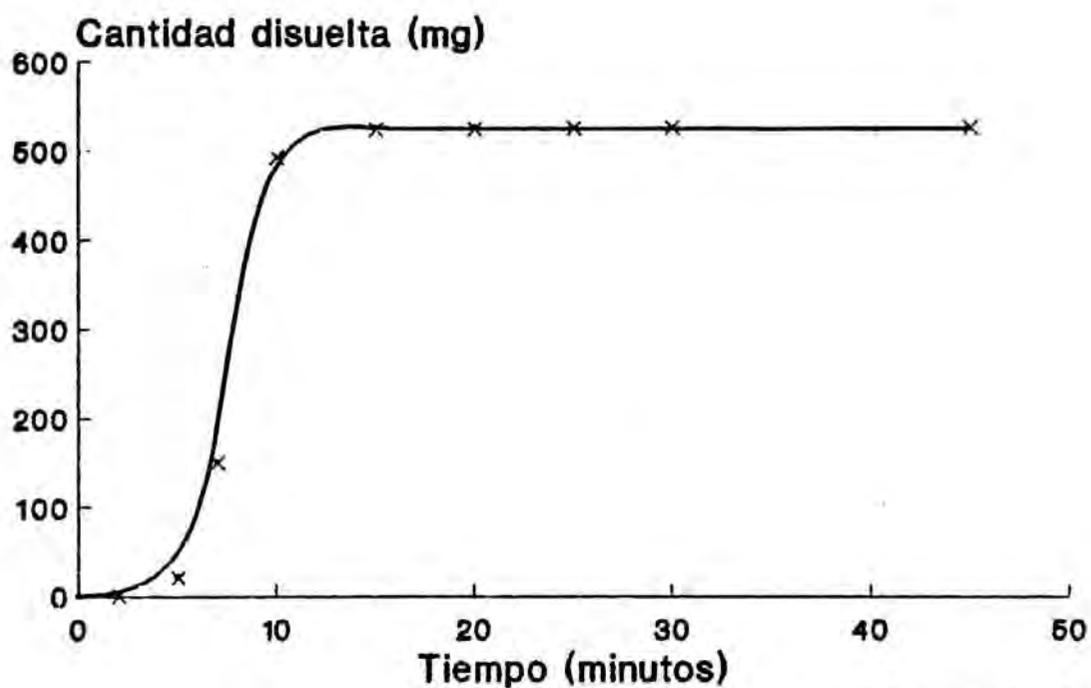
NEOBRUFEN (9)

## Función de Weibull ajustada



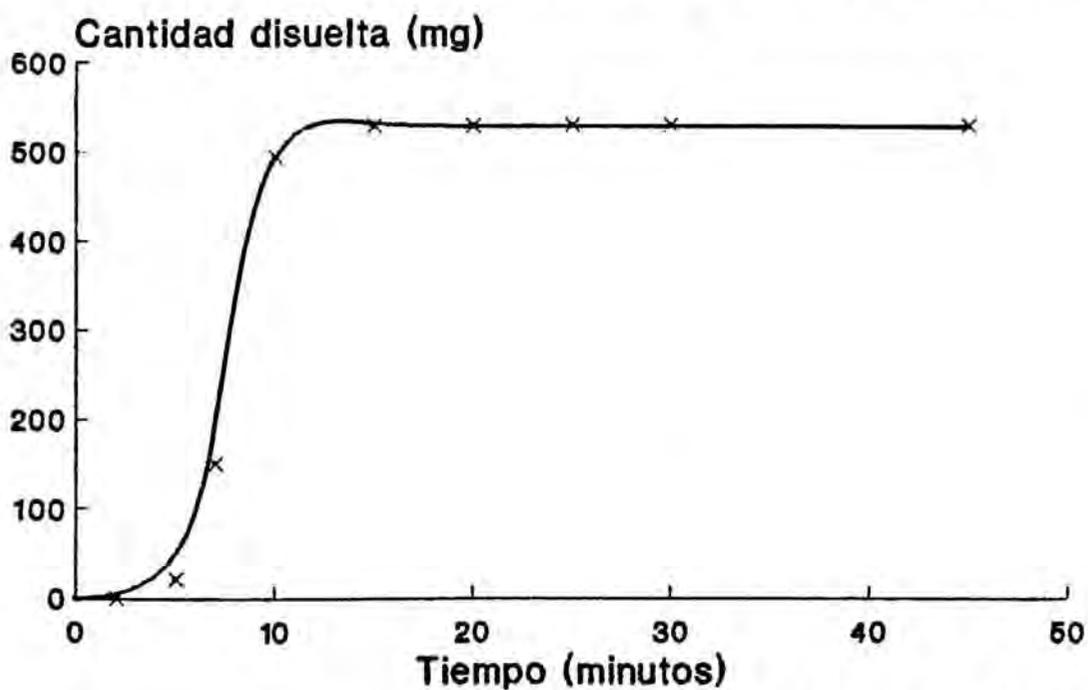
NEOBRUFEN (10)

## Función de Weibull ajustada



NEOBRUFEN (11)

## Función de Weibull ajustada



NEOBRUFEN (12)

#### 2.6.2.3.2 DISCUSION DE LOS RESULTADOS EXPERIMENTALES (NEOBRUFEN)

En este caso, los resultados experimentales tabulados también arrojan una característica importante de dosificación: su infradosificación manifiesta en todos y cada uno de los 12 comprimidos estudiados. Se encuentran todos los comprimidos entre el límite de mínima dosificación que sería la correspondiente a los comprimidos números 8 y 11 con 527.13 y 527.93 mg y el de máxima dosificación de los comprimidos 4 y 10 con 544.01 y 551.06 mg respectivamente.

En este caso la disolución es muy parecida a la de Algiasdin con ligeras diferencias. Tal y como se remarcó con el ensayo de disgregación, la diferencia esencial entre ambas especialidades son sus tiempos de disgregación diferentes y el proceso en sí mismo. En este caso el comprimido se hinchaba en cuanto se ponía en contacto con el medio de disolución, lo cual provoca un rápido resquebrajamiento de la cubierta.

A juzgar por los datos experimentales observados empíricamente, se puede decir que la disolución no comienza verdaderamente hasta los 5 minutos de comenzado el ensayo, aunque aún así se ha encontrado un comprimido (número 1) el cual sólo ha liberado 9 mg a los 5 minutos, sin duda una cantidad demasiado pequeña frente a los 600 mg teóricos declarados. Esta situación, no se repite en ninguno de los 11 comprimidos restantes, los cuales presentan alrededor de 30 mg de ibuprofeno disueltos a los 5 minutos de empezar el ensayo, cantidad muy parecida a la liberada por Algiasdin.

En este caso Neobrufen presentó un tiempo de disgregación medio que estaba sobre los 3 minutos. Relacionando este tiempo con las cantidades disueltas de ibuprofeno, parece en principio, que no esten tan relacionadas como en el caso anterior, en el cual una vez acabada la disgregación aumentaba considerablemente el principio activo disuelto. En este caso, es bastante después de acabar la disgregación cuando aparecen cantidades detectables de principio activo (a los 5 minutos, es decir 2 minutos después de acabar la disgregación) y éstas pasan a ser muy ostensibles y cercanas a la asíntota de máximas cantidades disueltas a los 7 minutos.

En este caso se tomó como primer tiempo de muestreo 2 minutos para verificar si antes de acabada la disgregación se detecta principio activo disuelto, pero según los resultados a este nivel se halló una cantidad de ibuprofeno insignificante (0.001 mg) tan sólo detectable gracias a la sensibilidad del método utilizado.

De los 12 comprimidos ensayados, no todos llegan a liberar el 90 % de sus dosis teórica, es decir no todos alcanzan su asíntota de máxima cantidad disuelta en un nivel superior a 540 mg, tan sólo lo alcanzan 5 comprimidos (nº 4, 5, 6, 10 y 11) encontrándose otro muy cercano con 538.99 mg (nº 7), con lo cual según estos datos experimentales podríamos decir que un 50 % de los comprimidos ensayados no se han disuelto más del 90 % de su dosis teórica y ninguno llega a la cantidad teórica ni por supuesto ninguno está sobredosificado.

Ahora bien, respecto del ensayo de disolución marcado en la USP XXII se puede decir que todos los comprimidos lo satisfacen correctamente, pues antes de los 30 minutos ya se han disuelto los 450 mg marcados por la Farmacopea. Incluso es notorio que esta cantidad disuelta se alcanza a los 10 minutos de empezar el ensayo para todos y cada uno de los comprimidos ensayados. Esto viene a confirmar la impresión empírica de que son unos comprimidos con una velocidad de disolución rápida.

Para verificar esta impresiones previas se deben calcular los parámetros modelísticos y amodelísticos que definirán el proceso de disolución en cuestión.

Para ello, tras calcular los ajustes de los datos experimentales sobre los 4 modelos de cinética citados, se obtiene que el mejor ajuste lo proporciona la función de Weibull, sobre el resto de modelos.

Si se confecciona una tabla con los parámetros representativos de esta función, se obtiene:

PARAMETRO MODELISTICO	MEDIA	$S_{n-1}$	CV %
$Q_{\infty}$	533.00	7.92	1.49
td #	8.33	0.08	0.99
$\beta$	5.62	0.52	9.22
t 10 #	5.07	0.27	4.72
t 50 #	8.05	0.13	1.59
t 90* #	-	-	-

\* Respecto al t 90 tan sólo 2 de las funciones ajustadas dan el tiempo t 90 (11.82 y 11.06 minutos con 541.10 y 547.64 mg), comprimidos números 5 y 10. Con lo cual no se tiene en

cuenta este parámetro al no ser representativo para toda la muestra ensayada.

# Tiempos expresados en minutos.

En principio los CV % y las desviaciones estándar obtenidos para la muestra se destacan por ser bastante bajos, con lo cual da idea de que es una muestra muy homogénea respecto de los parámetros estudiados.

En el caso de la máxima cantidad disuelta se obtiene un CV % bastante bajo del 1.49 %, lo cual supone que si se aplica la desviación estándar menos uno a la media obtenida, obtendremos una primera franja donde podríamos encontrar el 68 % de la población de comprimidos que iría de 540.92 mg a 525.08 mg, estando ambos límites dentro de la norma de contenido marcada por la Farmacopea Europea II.

Para estudiar la velocidad de disolución dentro de la función de Weibull es necesario analizar con profundidad los parámetros de  $t_{10}$ ,  $t_{50}$ ,  $t_d$  y  $t_{90}$ . Ha quedado claro que el  $t_{90}$  no es comparable, pues no se obtiene para todos los comprimidos ajustados, con lo cual se hace el análisis del resto de parámetros que definen la velocidad de disolución.

Si se analizan los CV % de estos parámetros se puede detectar una clara progresión de sus CV %, que sería  $t_{10} > t_{50} > t_d$ , estando relacionada con el propio proceso de disolución y disgregación desarrollado: en algunos comprimidos la cubierta se resquebraja e hincha más rápidamente que en otros, en este caso Neobrufen presenta un tiempo de disgregación de 3 minutos, alrededor del tiempo  $t_{10}$  (valor medio 5.07 minutos) lo cual quiere decir que alguna variación en la disgregación del comprimido, como pudiera ser una excesiva dificultad o facilidad de resquebrajamiento de su cubierta influirá directamente en una mayor o menor liberación de principio activo, que se detectará en el ensayo de disolución con cantidades o muy grandes o muy pequeñas del principio activo, influyendo proporcionalmente estas cantidades liberadas en un mayor o menor  $t_{10}$ .

Pero a medida que se va disolviendo el principio activo en el medio de disolución, (como los comprimidos pertenecen a una misma población) se van a ir igualando las diferencias iniciales entre unos y otros hasta llegar al  $t_d$  en que la variación es mínima. (CV = 0.99 %)

Para analizar exactamente estos coeficientes se enumeran los tiempos respectivos de cada comprimido ensayado:

COMPRIMIDOS	T 10	T 50	T d	T 90
1	6.08 *	8.24	8.44	-
2	6.06	8.26*	* 8.48	-
3	5.63	8.01	8.29	-
4	5.60	8.04	8.34	-
5	5.58	8.04	8.37	11.82
6	5.44 *	7.94	8.26	-
7	5.44	7.89*	* 8.20	-
8	5.92	8.13	8.35	-
9	5.43	7.91	8.23	-
10	5.36	7.89	8.26	11.06
11	5.95	8.12	8.34	-
12	5.94	8.12	8.36	-
Diferencias	0.64	0.37	0.28	-

Con lo cual y en relación con lo que se ha dicho previamente el CV % del 0.99 % tas sólo supone una diferencia real máxima entre los comprimidos ensayados de 16", que realmente puede ser inapreciable. Para el caso del t 10 que era el que arrojaba un mayor CV % (4.72 %), podemos comprobar que realmente sólo supone unas diferencias máximas entre los comprimidos de la muestra de 0.64 minutos o lo que es lo mismo 38" , con lo cual aunque es más considerable, desde luego no se pueden definir diferencias terapéuticas en comprimidos que sólo están separados por segundos en la liberación de su principio activo.

En el caso del t 50 ocurre exactamente igual: el CV % intermedio obtenido (1.59 %) se refleja en unas diferencias de tiempo intermedias. (0.37 minutos o 22")

Con lo cual se puede afirmar que el efecto terapéutico no puede estar afectado por estas mínimas diferencias existentes en la liberación del principio activo.

Respecto del exponente de la función de Weibull se observa en la tabla que es el parámetro más variable de todos los estudiados, con un CV % muy alto del 9.22 %. Sus valores oscilan entre 5 y 6, siempre por encima de 1 con lo cual la cinética de estos comprimidos puede afirmarse como muy compleja y superior al orden uno.

Para corroborar las impresiones comentadas hasta ahora se analizan los parámetros amodelísticos, los cuales a su vez también arrojan unos resultados homogéneos con bajos CV%.

PARAMETROS AMODELISTICOS	MEDIA	$S_{n-1}$	CV %
MDT	8.09	0.28	3.41
ED %	74.49	2.88	3.88

Con lo cual se obtiene un tiempo medio de permanencia de las moléculas de ibuprofeno en el seno del líquido de disolución de 8.09 minutos, lo cual concuerda con los datos dados por la función de Weibull.

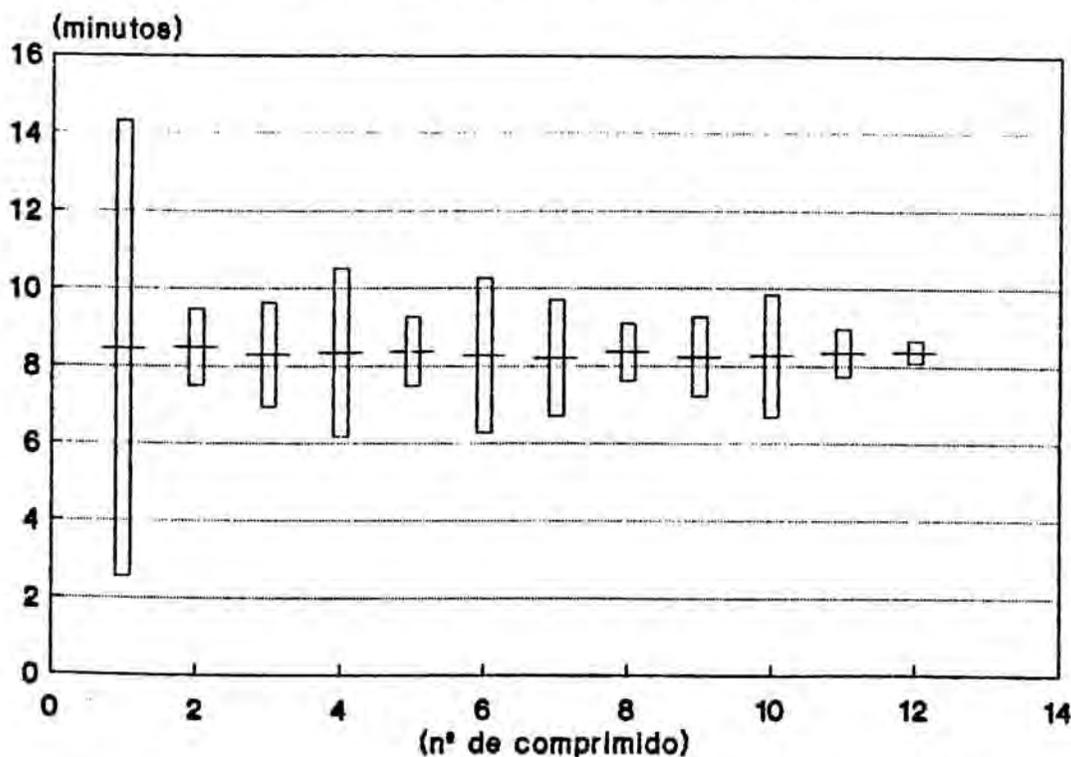
Se puede afirmar que la muestra es muy homogénea y que si el lote se distribuye de la misma manera (y lógicamente lo hará, pues la muestra es suficientemente representativa) será un lote homogéneo respecto de los parámetros de disolución.

Para comprobar estadísticamente las anteriores hipótesis, se procede al igual que con Algiadin a calcular los intervalos de confianza de todos los comprimidos respecto del td.

Como puede observarse no es posible diferenciar grupos en la distribución dibujada, pues todos caen alrededor de 8 y 9 minutos y se distribuyen simétricamente. No obstante podemos hacer tres grupos según los tamaños del intervalo o la variabilidad, por si estas diferencias fueran determinantes entre ellos. Se divide pues en:

- 1-comprimidos con un intervalo menor a  $\pm 1.4$  minutos
- 2-comprimidos con un intervalo entre  $\pm 1.4$  y  $\pm 2$  minutos
- 3-comprimidos con un intervalo mayor a  $\pm 2$  minutos

### Intervalos de variación (td)



Al efectuar un ANOVA sobre estos grupos, se podrían deducir diferencias significativas que indicarían que no pertenecen a la misma población o viceversa.

Origen de la variación	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADO MEDIO
Entregrupos	$S_T = 0.011$	2	0.0056
Intragrupos	$S_R = 0.044$	9	0.0049
TOTAL	$S_D = 0.055$	11	

Calculando la F de Snedecor-Fischer, (cociente de los cuadrados medios), se obtiene un valor de 1.144 que comparado con los valores tabulados:

$$F (90\%) = 3.01$$

$$F (95\%) = 4.26$$

$$F (99\%) = 8.02$$

, es menor con lo cual se deduce que no existen diferencias significativas entre los tres grupos o lo que es lo mismo pertenecen a la misma población con una probabilidad del 99%.

Se calcula ahora, para los parámetros amodelísticos, que son independientes del ajuste anterior, si atendiendo a ellos también se puede decir que no son poblaciones diferentes.

Origen de la variación	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADO MEDIO
Entregrupos	$S_T = 3.436$	2	1.718
Intragrupos	$S_R = 81.67$	9	9.075
TOTAL	$S_D = 85.10$	11	

Así la F calculada para el parámetro eficiencia será 5.282, la cual está por debajo de las tabuladas (9.38; 19.4; 99.4) para los niveles de significación del 10, 5 y 1 % respectivamente.

Se efectúa así mismo el estudio para el MDT:

Origen de la varianza	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADO MEDIO
Entregrupos	$S_T = 0.336$	2	0.168
Intragrupos	$S_R = 0.337$	9	0.037
TOTAL	$S_D = 0.673$	11	

Calculando la  $F$  correspondiente se obtiene un valor de 4.491, valor más alto que las  $F$  tabuladas para los niveles de significación del 10 y del 5 %, caso en el cual las diferencias serían significativas y los tres grupos no pertenecerían a la misma población, pero en un nivel de significación del 1 %, las diferencias ya no son significativas ( $F = 8.02$ ) y se diría que pertenecen a la misma población.

Todos los parámetros estudiados indican que el lote es homogéneo en cuanto a sus principales características de disolución con diferencias no significativas a un nivel del 1 %. Podría afirmarse que todos los comprimidos pertenecen a la misma población para todos los parámetros, excepto para el MDT el cual a los niveles del 5 y 10 % arroja diferencias significativas entre ellos.

#### 2.6.2.4 RESULTADOS GLOBALES: ALGIASDIN Y NEOBRUFEN.

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (MEDIA 12 unida.)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON T0

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución (K<sub>d</sub>) : ..... 16.9667 mg/min  
 Periodo de latencia (t<sub>0</sub>) : ..... -0.0868 min

Tiempo de disolución 10 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSD = 239600.4  
 AIC = 103.09

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	52.37
5.00	20.26	86.31
7.00	110.99	120.24
10.00	437.27	171.14
15.00	523.39	255.97
20.00	527.83	340.81
30.00	532.36	510.47
45.00	531.27	764.97

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 67.86 %  
 MDT : 8.84 minutos  
 VDT : 8.89 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (MEDIA 12 unida.)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (Q<sub>m</sub>) : ..... 618.7979 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>) : ..... 0.0700 min<sup>-1</sup>

Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.46 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 9.47 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 29.43 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSD = 94825.43  
 AIC = 95.67

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	117.26
5.00	20.26	182.81
7.00	110.99	239.79
10.00	437.27	311.61
15.00	523.39	402.36
20.00	527.83	466.30
30.00	532.36	543.09
45.00	531.27	592.32

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 67.86 %  
 MDT : 8.84 minutos  
 VDT : 8.89 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (MEDIA 12 unida.)  
 FF, DOSIS; COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION; SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 528.7260 mg  
 Periodo de disolución 63.2% ( $t_{63}$ ):..... 9.0481 min  
 Exponente (B) :..... 5.6113 -

Tiempo de disolución 10 % :..... 6.21 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.77 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 53.11242

AIC = 37.77929

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	1.08
5.00	20.26	18.62
7.00	110.99	111.53
10.00	437.27	437.12
15.00	523.39	528.73
20.00	527.83	528.73
30.00	532.36	528.73
45.00	531.27	528.73

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA

: 67.86 %

MDT : 8.84 minutos

VDT : 8.89 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: ALGIASDIN (MEDIA 12 unida.)  
 FF, DOSIS; COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION; SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA

ALGORITMO : SIMPLEX

FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 566.3723 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):.....0.1973  $mg^{1/3}min^{-1}$

Tiempo de disolución 10 % :..... 1.54 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 9.32 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 26.85 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 84083.13

AIC = 94.71

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
3.00	0.001	113.07
5.00	20.26	179.41
7.00	110.99	238.93
10.00	437.27	316.26
15.00	523.39	416.31
20.00	527.83	483.33
30.00	532.36	553.32
45.00	531.27	566.59

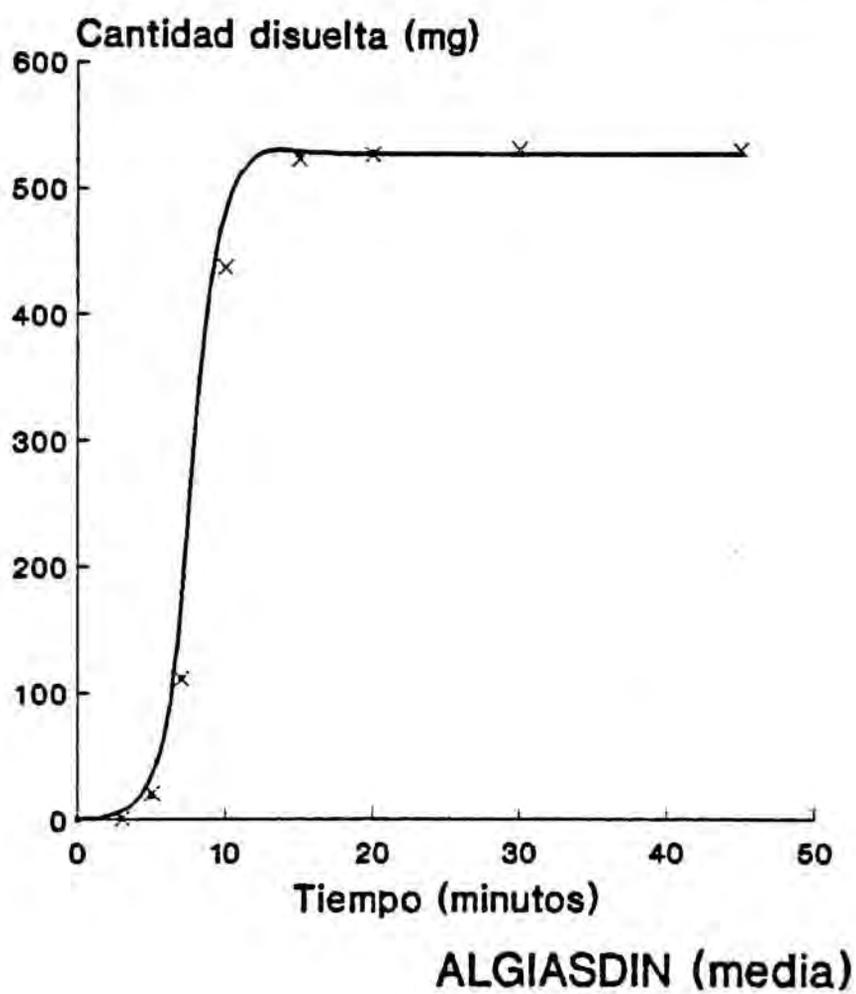
PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA

: 67.86 %

MDT : 8.84 minutos

VDT : 8.89 minutos =

**Función de Weibull ajustada**

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (MEDIA 12 unid.)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN UNO

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta ( $Q_m$ ):..... 604.1820 mg  
 Constante de disolución ( $K_d$ ):..... 0.0839 min<sup>-1</sup>  
 Tiempo de disolución 10 % :..... 1.25 min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... 8.18 min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... 26.73 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 89131.99  
 AIC = 106.58

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	93.30
5.00	29.19	206.95
7.00	167.62	268.29
10.00	500.00	343.01
15.00	527.87	432.47
20.00	531.62	491.29
25.00	533.46	529.96
30.00	534.96	553.38
45.00	536.54	590.31

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.44 %  
 MDT : 7.98 minutos  
 VDT : 8.86 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEORUFEN (MEDIA 12 unida.)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : ORDEN CERO CON I<sub>0</sub>

ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Constante de disolución ( $K_d$ ):..... 12.3572 mg/min  
 Tiempo de latencia ( $t_0$ ):..... -12.5758 min  
 Tiempo de disolución 10 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 50 % :..... - min  
 Tiempo de disolución 90 % :..... - min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSQ = 209284.8  
 AIC = 114.26

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	180.12
5.00	29.19	217.19
7.00	167.62	241.90
10.00	500.00	278.97
15.00	527.87	340.76
20.00	531.62	402.54
25.00	533.46	464.33
30.00	534.96	526.12
45.00	536.54	711.47

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.44 %  
 MDT : 7.98 minutos  
 VDT : 8.86 minutos

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (MEDIA 12 unida.)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : FUNCION DE WEIBULL  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (D<sub>m</sub>) : ..... 532.8819 mg  
 Tiempo de disolución 63.2% (t<sub>d</sub>) : ..... 8.3290 min  
 Exponente (β) : ..... 5.6089 -

Tiempo de disolución 10 % : ..... 5.70 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.05 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... -

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSD = 45.0361  
 AIC = 40.2671

CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	0.18
5.00	29.19	29.60
7.00	167.62	167.44
10.00	500.00	500.11
15.00	527.87	532.88
20.00	531.62	532.88
25.00	533.46	532.88
30.00	534.96	532.88
45.00	536.54	532.88

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.44 %  
 MDT : 7.98 minutos  
 VDT : 8.86 minutos =

ESTUDIO DE DISOLUCION

ESPECIALIDAD FARMACEUTICA: NEBRUFEN (MEDIA 12 unida.)  
 FF, DOSIS: COMPRIMIDOS, 600 mg ibuprofeno (DCI)  
 MEDIO DE DISOLUCION: SOL.REGULADORA FOSF-CITR PH 7.2

PARAMETROS MODELISTICOS

FUNCION DE AJUSTE : RAIZ CUBICA  
 ALGORITMO : SIMPLEX  
 FACTOR DE PONDERACION : ( 0 )

PARAMETROS DE LA FUNCION

Cantidad máxima disuelta (D<sub>m</sub>) : ..... 561.3508 mg  
 Constante de disolución (K<sub>d</sub>) : ..... 0.2246 mg<sup>1/3</sup>·min<sup>-1</sup>

Tiempo de disolución 10 % : ..... 1.36 min  
 Tiempo de disolución 50 % : ..... 8.26 min  
 Tiempo de disolución 90 % : ..... 24.38 min

PARAMETROS ESTADISTICOS

SSD = 78760.33  
 AIC = 105.46

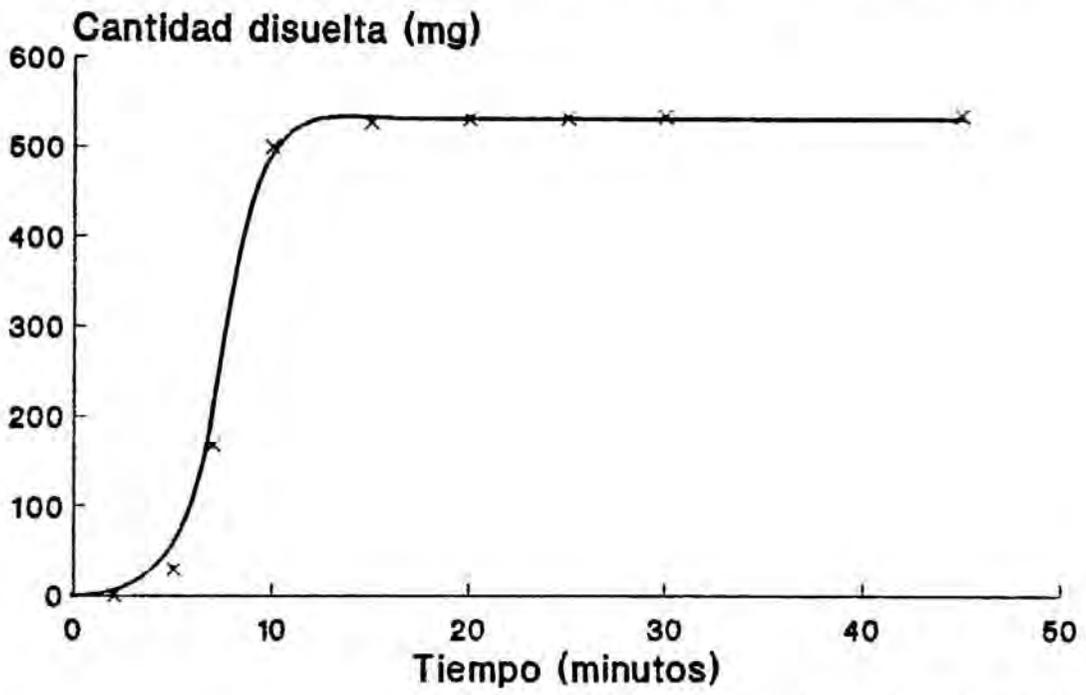
CANTIDADES DISUELTAS

TIEMPO (minutos)	Q EXPERIMENTAL (mg)	Q TEORICA (mg)
2.00	0.001	86.78
5.00	29.19	199.45
7.00	167.62	263.66
10.00	500.00	344.98
15.00	527.87	445.10
20.00	531.62	508.30
25.00	533.46	543.06
30.00	534.96	557.90
45.00	536.54	567.75

PARAMETROS AMODELISTICOS

EFICIENCIA : 73.44 %  
 MDT : 7.98 minutos  
 VDT : 8.86 minutos =

## Función de Weibull ajustada



NEOBRUFEN (media)

#### 2.6.2.4.1 EVALUACION DE LOS RESULTADOS EXPERIMENTALES: COMPARACION GLOBAL DE AMBAS ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS

Tal y como se ha visto en los apartados anteriores, cada comprimido individualmente sigue una cinética que se ajusta bastante bien a la función de Weibull (el ajuste da unos AIC bastante bajos para todos los comprimidos, en ningún caso superiores a 70). Ahora bien, podría ser que al aplicar el ajuste a los valores medios de los comprimidos ensayados por especialidad se pudieran obtener más observaciones acerca del proceso de disolución seguido por los comprimidos, pues en este caso se podrían compensar o descompensar desviaciones individuales o puntuales y entonces se obtendrían unos resultados medios, que sin duda se ajustarían mejor a la realidad de la población a la cual pertenece la muestra. Desde un punto de vista estadístico es posible aplicar un sencillo ensayo comparativo de medias (como el de t de Student o el de F de Snedecor) para obtener unas conclusiones fiables y precisas acerca de las muestras a estudiadas (como sería la equivalencia de ambas especialidades farmacéuticas).

Las mencionadas especialidades se muestran infradosificadas, si consideramos que la media de Alginasdin está en 529.473 mg y la de Neobrufen en 533.00 mg ambas demasiado cerca del límite inferior dado por la Farmacopea Europea para el ensayo de contenido ( $\pm 15\%$  que serían 510 y 690 mg). Ambas especialidades liberan con rapidez el principio activo, pero algo más rápidamente el Neobrufen, el cual a los diez minutos ya se encuentra muy cerca de la asíntota de cantidad máxima disuelta (relacionado posiblemente con su rápida disgregación) siendo algo más lenta para el Alginasdin que es a los 15 minutos cuando alcanza la asíntota de la Q máxima (relacionado también con su disgregación más tardía). Podemos aseverar a tenor de estas circunstancias que la velocidad de disolución depende al menos en su principio del tiempo de disgregación de la cubierta y de la forma de disgregación de ambos comprimidos (uno en gránulos y otro en partículas).

Respecto de los CV % encontrados para las cantidades máximas de ambas especialidades es obvio que éstas son bastantes bajas lo cual corrobora la idea de que los comprimidos presentan entre ellos una buena homogeneidad de disolución. El único problema detectado es la baja dosificación de ambos, probablemente si tuvieran una mayor cantidad de principio activo lo liberarían sin grandes problemas tal como ha quedado demostrado en las diversas cinéticas estudiadas.

En cuanto a la cinética de proceso puede afirmarse con rotundidad que es de orden superior al uno puesto que el parámetro  $\beta$  de la función de Weibull es en todos casos superior a 2.

A fin de conocer exactamente el comportamiento medio de los comprimidos ensayados se hace el ajuste de la media de los datos experimentales obtenidos, logrando así, como era de esperar, que la función de ajuste mejor es la de Weibull para ambas especialidades. Se obtienen unos AIC intermedios (37.7792 para Alginasdin y 40.0361 para Neobrufen). Los datos que dan las funciones ajustadas difieren ligeramente de las calculadas manualmente: (por ej. las Q máximas medias para Alginasdin que se habían calculado eran de 529.43 mg mientras que la ajustada es de 528.73 mg), al igual ocurre en el resto de parámetros modelísticos, para los amodelísticos al calcularse nuevamente con los datos medios, la variación obtenida es más importante, pues pequeñas desviaciones influyen de forma más directa en el resultado final del MDT y ED% medios.

Se representan gráficamente ambas funciones ajustadas de la misma manera que se hizo con los comprimidos individualmente, de esta forma se obtienen dos gráficas similares a las que anteriormente se calcularon.

Para comparar si las dos especialidades farmacéuticas son equivalentes a partir del ensayo considerado se hacen el análisis estadístico de sus parámetros modelísticos más representativos (Q máx, Td,  $\beta$ , t10, t50, t90). También se realiza el análisis de los parámetros amodelísticos (MDT, ED%). Al ser tan sólo 2 especialidades se comparan aplicándoles un ensayo de t Student a ambas medias y desviaciones estándar menos uno.

### 1) Parámetro comparado: Q<sub>∞</sub>

ESPECIALIDAD	Q <sub>∞</sub>	S <sub>n-1</sub>	CV%	n
Alginasdin	529.43	±8.82	1.66	12
Neobrufen	533.00	±7.92	1.49	12

t 22,95% = 2.074

t 22,99% = 2.819

t 22,99,99% = 3.792

t calculada = 1.043

2) Parámetro comparado:  $t_d$ 

ESPECIALIDAD	$t_d$	$S_{n-1}$	CV%	n
Alginasdin	9.05	0.19	2.17	12
Neobrufen	8.33	0.08	0.99	12

$t_{calculada} = 12.168$

3) Parámetro comparado:  $\beta$ 

ESPECIALIDAD	$\beta$	$S_{n-1}$	CV%	n
Alginasdin	5.64	0.46	8.12	12
Neobrufen	5.62	0.52	9.22	12

$t_{calculada} = 0.079$

4) Parámetro comparado:  $t_{10}$ 

ESPECIALIDAD	$T_{10}$	$S_{n-1}$	CV%	n
Alginasdin	6.21	0.08	1.34	12
Neobrufen	5.07	0.27	4.72	12

$t_{calculada} = 14.032$

**5) Parámetro comparado: t 50**

ESPECIALIDAD	T 50	$S_{n-1}$	CV%	n
Alginasdin	8.77	0.18	2.02	12
Neobrufen	8.05	0.13	1.59	12

$t_{calculada} = 11.23$

**6) Parámetro comparado: t 90**

En este caso no es posible efectuar un estudio estadístico de los datos, pues tan sólo se ha obtenido este parámetro para tres de los 24 comprimidos. A saber: el nº 11 de Alginasdin con un tiempo de 11.83 minutos y los nº 5 y 10 de Neobrufen con unos tiempos de 11.82 y 11.06 minutos respectivamente.

**7) Parámetro comparado: MDT**

ESPECIALIDAD	MDT	$S_{n-1}$	CV%	n
Alginasdin	8.79	0.45	5.13	12
Neobrufen	8.09	0.28	3.41	12

$t_{calculada} = 4.578$

**8) Parámetro comparado: ED %**

ESPECIALIDAD	ED %	$S_{n-1}$	CV%	n
Alginasdin	71.08	1.70	2.39	12
Neobrufen	74.49	2.88	3.88	12

$t_{calculada} = 3.5347$

9) Parámetro comparado: VDT

ESPECIALIDAD	VDT	$S_{n-1}$	CV%	n
Algiasdin	9.31	4.19	45.02%	12
Neobrufen	9.01	5.26	58.40%	12

$t_{calculada} = 0.154$

Con estos datos se confecciona una tabla a fin de que queden recogidos todos los resultados, con su significación estadística y la equivalencia o no para las especialidades estudiadas.

	ALGIASDIN	NEOBRUFEN	t calcul.	EQUIVA- LENCIA
$Q_{\infty}$	529.43	533.00	1.043 <	SI
td	9.05	8.33	12.168 >	NO
$\beta$	5.64	5.62	0.079 <	SI
t 10	6.21	5.07	14.032 >	NO
t 50	8.77	8.05	11.230 >	NO
MDT	8.79	8.09	4.578 >	NO
ED%	71.08	74.49	3.534 >	NO
VDT	9.31	9.01	0.154 <	SI

De la tabla expuesta se deduce que entre las dos especialidades hay parámetros que son equivalentes como la máxima cantidad disuelta o el tipo de cinética, pero el resto de parámetros que definen la velocidad de disolución demuestran que ambas especialidades no son equivalentes entre sí con un grado de significación del 1 % todos arrojan diferencias significativas, es decir, reales, con lo cual no

es posible afirmar que respecto de la velocidad de disolución ambas especialidades sean equivalentes.

Lo mismo ocurre para los parámetros amodelísticos (MDT y ED %) los cuales son diferentes entre sí a un nivel de significación del 1 %, con lo cual se puede decir que las moléculas de ibuprofeno se comportan de manera distinta según sean de una u otra especialidad. Para la eficiencia de disolución a su vez, queda demostrado que la mayor eficiencia del Neobrufen no es aleatoria y si es significativa sobre la de Algiadin.

En este caso se ha querido comparar la duración media del proceso, que viene dada por el parámetro VDT, para el cual también se han calculado si existían diferencias estadísticamente significativas a un nivel de significación del 1%. En este caso no se dan diferencias significativas, es decir las dos especialidades serán equivalentes, lo cual es lógico si se sopesan los altos coeficientes de variación obtenidos, con lo cual este parámetro en sí mismo pierde importancia por la excesiva variabilidad respecto del mismo de los comprimidos. Este parámetro sin embargo es muy útil ante MDT equivalentes, como segundo nivel de decisión, aunque en este caso no es necesario recurrir a él, pues entre los MDT ya existen diferencias significativas.

Si tenemos en cuenta que la principal aplicación terapéutica del ibuprofeno es la analgesia y que siempre interesa que sea lo más rápida posible, entonces se debe considerar como mejor especialidad aquella que de una velocidad de disolución más rápida que como consecuencia debe repercutir en un efecto terapéutico más rápido. Teniendo en cuenta estas premisas se puede incurrir en dar al Neobrufen como la especialidad más óptima, lo cual supondría una equivocación pues todos estos resultados deberían comprobarse "in vivo" y una vez comprobados sí podría destacarse una sobre la otra, pues respecto del ensayo "in vitro" aunque existen diferencias en cuanto a la velocidad de disolución, el resultado final es equivalente para ambas especialidades pues la cantidad máxima disuelta es equivalente, entonces con unas diferencias de minutos en la velocidad de disolución (debidas directamente a las diferencias del tiempo de disgregación) no puede decirse empíricamente que se vaya a alcanzar antes el efecto terapéutico.

### 3. CONCLUSIONES

### 3. CONCLUSIONES

#### 1. CARACTERISTICAS ORGANOLEPTICAS

- 1.1 Ambas especialidades presentan comprimidos muy semejantes en cuanto a forma y tamaño estando elegantemente acondicionadas. Las dos identifican con el nombre y la dosis las caras de los comprimidos.
- 1.2 Tanto Neobrufen como Alginasdin omiten la forma farmacéutica completa en sus estuches y blisters, designándola como comprimidos, cuando en realidad son comprimidos recubiertos. (Alginasdin lo menciona en las últimas líneas del prospecto). En cuanto a las especificaciones impresas en el material de acondicionado aparecen todos los datos legalmente exigidos.
- 1.3 Es remarcable la diferencia de caducidad de dos años entre ambas especialidades (Neobrufen 3 años, Alginasdin 5 años).

- 1.4 Existen problemas de nomenclatura para el principio activo, pues aparecen indistintamente en los materiales de acondicionado ibuprofeno (término castellano, correcto) con el de ibuprofén (término anglosajón).
- 1.5 Neobrufen expresa incorrectamente las unidades de peso según el Sistema Internacional, pues añade un puntito al símbolo mg, cuando nombra la dosis en el film de aluminio del blister.

## 2. CARACTERISTICAS GEOMETRICAS

- 2.1 Ambas especialidades presentan comprimidos grandes y voluminosos, tipo cápsula, muy homogéneos (en cuanto a dimensiones) entre sí y con bajos coeficientes de variación.

## 3. CARACTERISTICAS MECANICAS

- 3.1 Respecto de la dureza ambas especialidades muestran una alta dureza, inherente a la propia especialidad, al tener que someterse a un proceso mecánico de recubrimiento. Neobrufen es la más dura y la más homogénea a su vez.
- 3.2 Ambos lotes de comprimidos ofrecen muy buenos resultados en cuanto al ensayo de friabilidad, pudiéndose afirmar que no son erosionables.

#### 4. CARACTERISTICAS POSOLOGICAS

- 4.1 Ambas especialidades cumplen las exigencias de la Farmacopea Europea II respecto a la uniformidad de peso, con una mayor homogeneidad para los comprimidos de Neobrufen.
- 4.2 Tanto Neobrufen como Alginasdin están globalmente infradosificadas, con unos contenidos medios por debajo del 90 % de la dosis teórica declarada.
- 4.3 Tan sólo cumple la norma especificada en la Farmacopea Europea II, respecto a la uniformidad de contenido, la especialidad de Alginasdin. Neobrufen presentó en una primera muestra de 10 comprimidos 2 con dosis algo inferiores al límite inferior marcado por la Farmacopea, se amplió la muestra a 30 comprimidos en la cual ningún otro comprimido superó el límite marcado. No obstante, el ensayo de uniformidad de contenido para Neobrufen aparece como no correcto.
- 4.4 A pesar de dar como no correcto el ensayo de contenido Neobrufen se muestra como más homogéneo y con menor CV que Alginasdin, para el ensayo de contenido.

#### 5. CARACTERISTICAS DE DISPONIBILIDAD

- 5.1 Ambas especialidades muestran diferentes tiempos de disgregación que influirán mucho en el ensayo de disolución. Los procesos en sí mismos también se muestran muy diferentes entre ellos, existiendo una disgregación más retardada en gránulos par Alginasdin y otra más convencional y rápida en partículas para Neobrufen.

- 5.2 Tanto Algiásdin como Neobrufen cumplen las exigencias marcadas por la Farmacopea Europea II para el ensayo de disgregación; al disgregarse antes del tiempo normalizado (3 minutos para Neobrufen y 11 minutos para Algiásdin).
- 5.3 Tanto Algiásdin como Neobrufen cumplen el ensayo de disolución especificado en la USP XXII para comprimidos de ibuprofeno, con unos tiempos de disolución bastante inferiores (sobre los 10 minutos) al normalizado.
- 5.4 La función modelística que más se adapta a la cinética de disolución "in vitro" del ibuprofeno en las especialidades estudiadas es la función de Weibull, con los parámetros siguientes para cada una:

ALGIASDIN<sup>®</sup> :  $Q_{\infty} = 529.43$   
 $t_d = 9.05$   
 $\beta = 5.64$

NEOBRUFEN<sup>®</sup> :  $Q_{\infty} = 533.00$   
 $t_d = 8.33$   
 $n = 5.62$

- 5.5 Se puede afirmar que la cinética para ambas especialidades es mayor a uno, y además ésta es equivalente para las dos formulaciones. (No se hallaron diferencias a un nivel de significación del 1%).
- 5.6 No se han demostrado diferencias significativas entre ambas especialidades respecto de sus  $Q_{\text{máximas}}$  disueltas, mientras que las diferencias sí son significativas para los parámetros representativos de la velocidad de disolución ( $t_{10}, t_{50}, t_d$ ), aunque éstas en la práctica son de minutos (entre 3 y 5 minutos), con lo cual podría deducirse que no son esperables diferencias en cuanto a sus efectos terapéuticos.

- 5.7 Respecto a los parámetros amodelísticos (MDT, ED %) se han demostrado diferencias significativas entre ambas especialidades (mayor tiempo medio de residencia de las moléculas de ibuprofeno en el medio de disolución para Alginasdin (8.79) que para Neobrufen (8.09)) y mayor eficiencia de disolución para Neobrufen (74.49) que para Alginasdin (71.08)). Para el parámetro VDT se puede afirmar que no existen diferencias significativas entre ambas especialidades.
- 5.8 Se puede afirmar que ambas especialidades no son equivalentes respecto de su cinética de disolución, pues existen diferencias significativas tanto para los parámetros amodelísticos como para los modelísticos. Ahora bien, tal y como se ha citado en el punto 5.6, estas diferencias de disolución "in vitro" seguramente no comportarán diferencias "in vivo" en cuanto a sus efectos terapéuticos pues ambas dan  $Q_{\text{máximas}}$  similares.

## BIBLIOGRAFIA

1. Planas M. y Sánchez S.: "Mediadores lipídicos de la inflamación". Dolor & Inflamación. Volumen 2, número 8: 505-516 (1989).
2. Dorland R.: "Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina". 26ª ed. (9ª en castellano) Editorial Americana Mc. Grau-Hill. Madrid, 1988. Pág. 811.
3. Litter M.: "Farmacología Experimental Clínica". El Ateneo. Buenos Aires, 1.986. Pág. 1303-1306, 1343-1348.
4. Florez J., Armijo J.A. y Mediavilla A.: "Farmacología Humana". 2ª edición. Eunsa, S.A. Pamplona, 1.987. Págs. 257-258.
5. Rainsford K.D. and Path M.R.C.: "Anti-inflammatory and Anti-rheumatic Drugs". CRC Press. Boca Ratón Florida, 1.985. Volumen I págs. 13, 61, 62, 65, 165; Volumen II págs. 147, 170, 203, 262; Volumen III págs. 185, 186, 228.
6. Bagley J.L.: "Arthritis in 100 different conditions". AM. DRUG. 196 933-94, 97 y 99 (1987).

7. González Durán R.: "Farmacología de los analgésicos menores". Dolor & Inflamación 2 (1) 39-47 (1987).

265

8. An encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. "The Merck Index", 11ª Edición. Published by Merck & Co., Inc. Rahway, New Jersey, 1989. Pág. 481 y 1366.

9. Bonafont X.: "Farmacología y Terapéutica". Ed. Docinfarma S.A. Ediciones Científicas. Barcelona, 1978. Tomo I, capítulo: ANTIINFLAMATORIOS págs./n

10. Sittig M.: "Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia". Noyes Publications. 2ª ed. New Jersey, 1988. Volumen I, págs. 796-798.

11. Genaro R.: "Remington, Farmacia", 17ª edición. Ed. Médica Paramericana. Madrid, 1987. Volumen I, págs. 1518-1519

12. Greenfield E.S. and Foffat A.F.: "Clarke's Isolation and Identification of Drugs", 29 ed. The Pharmaceutical Press. London, 1986. Págs. 677-678.

13. "Farmacopea Internacional". 3ª ed. Organización Mundial de la Salud. España, 1983. Volumen 2. Pág. 168-169.

14. The United States pharmacopeial convention, Inc-USP DI.: "Drug Information for the Health Care provider ", 6ª Edition. Pennsylvania (EEUU), 1985. Págs 526-527.

15. Brooks P.M., Kean W.F. and Buchanan W.W.: "The Clinical Pharmacology of Anti-inflammatory agents". Taylor & Francis. London, 1986. Págs. 57, 68.

16. Griffiths M. : "USAN and the USP dictionary of drug names". United States Pharmacopeial convention, Inc. Pennsylvania, 1985. Pág. 167.

17. Olivella J., Pouplana R. y Valls O.: "Novedades terapéuticas". Ed. Docinfarma, S.A. Ediciones Científicas. Barcelona, 1976. Págs. 367-378.

18. Cohen Y.: "Abregué de Pharmacologie". Masson. Paris, 1981. Pág. 250.

19. García C.: "Te interesaría saber..." Circular AEFI, febrero 1991; pág. 7.

20. Esplugues J.: "Perspectivas Terapéuticas con su fundamento farmacológico". 2ª ed. Labor. Publicaciones Médicas y Científicas (sección Fundación García Muñoz). Valencia, 1981. Volumen V. Págs. 417, 454, 620.

21. Foyé W.O.: "Principios de Química Farmacéutica". Ed. Reverté, S.A.. Barcelona, 1986. Tomo II. Págs. 605-606.

22. American Hospital Formulary Service. "AHFS Drugs Information". Ed. Staff. América, 1989. Pág. 980-981.
23. "The Pharmacopoeia of Japan". Ed. The Society of Japanese Pharmacopoeia. 11ª ed. Tokio, 1987. Pág. 609.
24. "Martindale, The Extra Pharmacopoeia". 29ª ed. Ed. The Pharmaceutical Press. Londres, 1989. Págs. 20-21.
25. "British Pharmacopoeia". Her Majesty's Stationery Office. Londres, 1988. Volumen II. Págs. 307, 956.
26. Department of Pharmaceutical Sciences of the Pharmaceutical Society of Great Britain: "The Pharmaceutical Codex". 11ª ed. The Pharmaceutical Press. London, 1979.
27. Graeme S.: "Drug treatment: Principles and Practices of Clinical Pharmacology and Therapeutics". 2ª ed. Ed. Adis Press Australasia Pty Limited. Sidney, 1980. Págs. 17, 20, 852, 852, 1213, 1228.
28. Bonta I. L., Bray M. A. and Parnham M. J.: "The Pharmacology of inflammation". Elsevier. Amsterdam, 1985. Volumen 5. Pág. 424.
29. "British Pharmacopoeia 1980 Infrared Reference Spectra". Ed. HMSO. London, 1980. Pág. 5122.
30. Lespagnol A.: "Chimie des médicaments". Ed. Entreprise moderne d'édition technique et documentation. Paris, 1974. Pág. 279.
31. Sitting M.: "Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia". 2ª ed. Ed. Noyes Publications. New Jersey, 1988. Volumen 1. Págs. 796-798.
32. Valette G.: "Médicaments Organiques de synthèse". Ed. Masson & Cie. Paris, 1970. Volumen III. Pág. 206.
33. Ariño M., Catalán M., Aranza J.R. y Honorato J.: "Otros mecanismos de acción de los AINE". Dolor & Inflamación 5 361-368 (1988).
34. Goodwin J.S.: "Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory agents". The American Journal of Medicine Symposium. 26-27, 40-45 y 57-63 (1984).
35. Benford B.J., Bridger J.W. and Gibson G.G.: "Drug metabolism from molecules to man". Taylor & Francis. Bristol, Avon, 1987. Pág. 633.
36. Kantor T.G.: "Ibuprofen". Annals of Internal Medicine. 91 877-882 (1979).

37. Giroud J.P., Mathé G. and Meyniel G.: "Pharmacologie Clinique, bases de la thérapeutique". Ed. Expansion Scientifique. Paris, 1978. Págs. 941, 953.
38. Noyelle R.M., Crossland D.M. and Pickvance N.J.: "Ibuprofen, Aspirin and Paracetamol compared in a community study". Pharm. Journal. 238. 561-564 (1987).
39. Meyers F.H., Jawetz E. and Goldtien A.: "Manual de Farmacología Clínica". Ed. Manual Moderno, S.A. Mexico DF. 1974. Pág. 296.
40. Forbes B.A., Barkaszi B.A., Rapland R.N. and Hankle J.J.: "Analgesic Effect of Fendosal, Ibuprofen and Aspirin in postoperative oral surgery pain". Pharmacotherapy. 4 385-391 (1984).
41. Glorioso S., Todesco S., Mazzi A., Marcolongo R. and Cucinotta D.: "Double blind multicenter study of file activity of s-adenosylmethionine in hip and Knee osteoarthritis". Int. J. Clin. Pharmacol. 5 39-49 (1985).
42. Medical Economics Company: "Physician's desk Reference". 44<sup>th</sup> ed. E. R. Barnhart. Des Moines, Iowa, 1990. Págs. 2240-2243.
43. Laska E.M., Sunshine A., Marrero I. and Olson N.: "Correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response". Clin. Pharmacol. Ther. 40 1-7 (1986).
44. Lasagua L.: "Pain and its managment". Hosp. Pract. 21: 92c-92f, 92h, 92j-92k, 92s, 92v-92x (1986).
45. Levine H.W.: "Headache migraine". Am. Drug. 196 56-58, 60. (1987).
46. Norman S.L., Jeavons B.I., O'Brien P.M.S., Johnson I.R. and Pickvance J.: "Double blind comparison of a new ibuprofen codeine phosphate combination, codeine phosphaste and placebo in the relief of postepisiotomy pain". Clin. Ther. 7 549-554 (1985).
47. Cater M., O'Brien P.M.S. and Pickwance N.J.: "Double blind comparaisn of the new ibuprofen-codeine phosphate combination, zomepirac and placebo in the relief of postepisiotomy pain". Clin. Ther. 7 442-447 (1985).
48. Sunshine A., Roure C., Olson N., Laska E.M. and Rivera J.: "Analgesic efficacy of two ibuprofen-codeine combinations-for the treatment of postepisiotomy and postoperative pain". Clin. Pharmacol. Thera. 42 374-380 (1987).

49. Peters W.P., Shogan J., Shpoll E.J., Jones and Kim C.S.: "Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor produces fever". Lancet. 1 950 (1988).

50. Stern R.S. and Dodson T.B.: "Ibuprofen in the treatment of UV-B induced inflammation". Arch. Dermatol. 121 508-512 (1986).

51. "Drug Evaluation" 6<sup>a</sup> ed. Ed. American Medical Association. Chicago, 1986. Pág. 1062.

52. Taborn J., Anderson S, Goldberg M, Kantrowitz F and Gross J.: "Relief of morning stiffness: comparative study of naproxen and ibuprofen". Curr. Med. Res. Opin. 9 359-365 (1985).

53. Wilkin J.K., Fortner G., Reinhardt L.A. and Flowers O.: "Prostaglandins and nicotinate provoked increase in cutaneous blood flow". Clin. Pharmacol. Ther. 38 273-277 (1985).

54. Bennett R.M.: "12 week, double blind, multicenter study comparing diflunisal twice daily and ibuprofen four times daily in the treatment of rheumatoid arthritis". Clin. Ther. 9 27-36 (1986).

55. Lambert J.R., Cardoe N., Simpson N.R., Oldham P. and Martin L.: "Controlled comparison of tiaprofenic acid and ibuprofen in osteoarthritis". Int. J. Clin. Pharmacol. Res. V 161-164 (1985).

56. Longenecker G.L. and Shah A.K.: "Kinetics of ibuprofen effect on platelet and endothelial prostanoid release". Clin. Pharmacol. Ther. 37 343-348 (1985).

57. Craig C.R. and Stitzel R.E.: "Farmacologia Médica". Ed. Interamericana. México D.F., 1984. Págs. 587, 998, 1000.

58. Small R.E. and Johnson, S.M.: "Consideration of platelet effects in the selection of an anti-inflammatory agent". Clin. Pharm. 6 756-757 (1987).

59. Howard F., Morelli M.D., Kenneth L. and Melmon M.D.: "Clinical Pharmacology Basic Principles in Therapeutics". Ed. University of California School of Medicine, San Francisco. New York, 1972. Págs. 675, 681-682, 694-697.

60. "Evaluations of Drugs Interactions". 2<sup>a</sup> ed. Published by the American Pharmaceutical Association. Washington, 1976. Pág. 343.

61. Kennedy J.M.Mc., Cooper L. and Lambert C.: "Effect of high dose ibuprofen on 24 hour blood pressure in healthy women". Drug Intell. Clin. Pharm. 21 517-521 (1987).

62. Radack K.L., Deck C.C. and Bloomfield S.S.: "Ibuprofen interferences with the efficacy of antihypertensive drugs: randomized, double blind, placebo controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen". Ann. Intern. Med. **107** 628-635 (1987).
63. Minocha A., Barth J.T., Harold D.A. and Gideon D.A.: "Modulation of ethanol induced central nervous system depression by ibuprofen". Clin. Pharmacol. Ther. **39** 123-127 (1986).
64. Libber S., Harrison H. and Spector D.: "Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with prostaglandin synthesis inhibitors". J. Pediatr. **108** 305-311 (1986).
65. Parr A.F., Beihn R.M., Franz R.M., Szpunar G.J. and Jay M.: "Correlation of ibuprofen bioavailability with GI transit by scintigraphic monitoring of <sup>171</sup>er-labeled sustained release tablets" Pharm. Res. **4** 486-489 (1987).
66. Stlumetz J.C., Lee C.Y. and Wu A.Y.: "Tissue levels of ibuprofen after fatal overdose of ibuprofen and acetaminophen" Vet. Hum. Toxicol. **29** 381-383 (1987).
67. Gallo J.M., Gall E.P., Gillespie W.R., Albert K.S. and Perrier D.: "Ibuprofen kinetics in plasma and synovial fluid of arthritis patients". J. Clin. Pharmacol. **26** 65-70 (1986).
68. Day R.D., Williams K.M., Graham G.C., Lee E.J. and Champion G.D.: "Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in synovial fluid". Clin. Pharmacol. Ther. **43** 480-487 (1988).
69. Manfred E. Wolff: "Burger's Medicinal Chemistry" 4<sup>th</sup> ed. Ed. John Wiley & Sons. New York, 1981. Part III. Pages. 1226, 1238, 1239, 1241, 1261.
70. Antal E.J., Wright C.E., Brown B.L., Albert K.S. and Levin N.W.: "Influence of hemodialysis on the pharmacokinetics of ibuprofen and its major metabolites". J. Clin. Pharmacol. **26** 184-190 (1986).
71. Lee E.J., Williams K., Day R., Graham D. and Champion D.: "Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in man" Br. J. Clin. Pharmacol. **19** 669-674 (1985).
72. Jamali F., Singh N.N. and Coutts R.T.: "Pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in humans following oral administration of tablets with different absorption rates" Pharm. Res. **5** 40-43 (1988).

73. Scherer J.C.: "Introductory Clinical Pharmacology". Ed. J.B. Lippincott Company Philadelphia. New York, 1975. Pág. 324.
74. Bardá J.L. y Salvá J.A.: "Reacciones Adversas de los Medicamentos y Enfermedades Yatrógenas". Ed. Toray S.A., Barcelona, 1980. Págs. 195, 664, 671 y 768.
75. Dukas M.N.G.: "Side Effects of Drugs". Ed. Elsevier. Amsterdam, 1985. Pág. 297.
76. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: "Catálogo de Especialidades Farmacéuticas". Ed. Einsa. Madrid, 1991. Pág. 876.
77. Carson J.L., Strom B. L., Morse M. L., West S.L. and Jones J.K.: "Relative gastrointestinal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs". Arch. Intern. Med. **147** 1054-1059 (1987).
78. Bressler R., Katz M. and Conrad K.: "GI bleeding in NSAID treated patient" Drug Ther. **17** 65-66 (1987).
79. Anónimo "Ibuprofen fatality" Pharm. J. **239** (12) 299 (1987)
80. Arnold J.D., Salom J.L., Berger A.E., Meinders J.D. and Mullane J.F.: "Comparaison of GI microbleeding associated with use of etodolac, and naproxen in normal subjects". Curr. Ther. Res. Clin. Exp. **37** 730-738 (1985).
81. Deutsch P.H. and Mandell D.L.: "Reversible pelger-huet anomaly associated with ibuprofen therapy". Arch. Intern. Med. **145** 166 (1985).
82. Laing V.B., Sherertz E.F. and Flowers F.P.: "Pemphigoid like bullous eruption related to ibuprofen". J. Am. Acad. Dermatol. **19** 91-94 (1988).
83. Sanford-driscoll M. and Knodel L.C.: "Induction of hemolytic anemia by nonsteroidal antiinflammatory drugs". Drugs Intell. Clin. Pharm. **20** 925-934 (1986).
84. Mamus S.W., Burton J.D., Groat J.D., Shulte D.A. and Zanjani E.D. : "Ibuprofen associated pure white cell aplasia". N. Engl. J. Med. **314** 624-625 (1986).
85. Goth A.: "Farmacología Médica, Principios y Conceptos" 9ª ed. (rev. española por S. Erill Sáez) Ed. Doyma-Mosby, Barcelona, 1979. Pág. 340.
86. Van Heyningen R. and Harding I.J.: "Do aspirin-like analgesics protect against cataract? Case control study". Lancet **1** 1111-1113 (1986).

87. Justiniani F.R.: "Over the counter ibuprofen and nephrotic syndrome". Ann. Intern. Med. 105 303 (1986).
88. Moss A.H., Riley R., Murgu A. and Skaff L.A.: "Over the counter ibuprofen and acute renal failure". Ann. Intern. Med. 105 303 (1986).
89. Bowman R. and Rand J.: "Farmacologia Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas" 2ª ed. (traducción por: A. Folch, R. Espinosa, J. Orizaga) Ed. Interamericana, Mexico D.F., 1984. Pág. 1075.
90. Malandrino S., Angelini M., Baldini L., Barengi L. and Tonon G.C.: "Effect of suprofen on renal function in patients with rheumatoid arthritis". Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 7 (4) 259-263 (1987).
91. Ayers J.G., Flemming D.M. and Whittington R.M.: "Asthma death due to ibuprofen". Lancet 1 (9) 1082 (1987).
92. Katona B.G., Wigley F.M., Watters J.K. and Caspi M.: "Aseptic meningitis from over the counter ibuprofen". Lancet 1 59 (1988).
93. Hansten P.D. and Horn J.R.: "Drugs Interactions". 6ª ed. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1989. Págs. 91, 286, 360.
94. Kristoff C.A., Hayes P.E., Barr W.H., Small R.E. and Etting P.G.: "Effect of ibuprofen on lithium plasma and red blood cell concentrations". Clin. Pharm. 5 51-55 (1986).
95. Bachmann K.A., Schwartz J.I., Forney R.B., Jauregui L. and Sullivan T.J.: "Inability of ibuprofen to alter single dose phenitoin disposition". Br. J. Clin. Pharmacol. 21 165-169 (1986).
96. Anaya A.L., Mayerssohn M., Conrad K.A. and Dimmitt D.C.: "Influence of sucralfate on ibuprofen absorption in healthy adult males". Biopharma. Drugs Dispos. 7 443-451 (1986).
97. Gontarz N., Small R.E., Comstock T.J., Stalker D.J. and Willis M.E.: "Effect of antacid suspension on the pharmacokinetics of ibuprofen". Clin. Pharm. 6 413-416 (1987).
98. Ragni M.V., Tama G., Lewis J.M. and Ho M.: "Increased frequency of hemarthroses in hemophilic patient treated with zidovudine". Lancet 1 1454-1455 (1988).
99. Stephenson D.W., Small R.E., Wood J.H., and Willis H.E.: "Effect of ranitidine and cimetidine in ibuprofen pharmacokinetics". Clin. Pharm. 7 317-321 (1988).

100. Raqui M.V., Tama G., Lewis J.H. and Ho M.: "Increased frequency of hemarthroses in hemophilic patient treated with zidovudine". Lancet 1 1454-1455 (1988).

101. Hansten P.D.: "Interacciones de las drogas". 4ª ed. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1981. Pág. 48.

102. Bonney S.L., Northington R.S., Hedrich D.A. and Walker B.R.: "Renal safety of two analgesics used over the counter Ibuprofen and Aspirin". Clin. Pharmacol. Ther. 40 373-377 (1986).

103. "Vademecum Internacional. Especialidades Farmacéuticas y Biológicas. Productos y Artículos de Parafarmacia. Métodos de Diagnóstico". 31ª ed. Ed. Medicom. Madrid, 1990. Pág. 815.

104. "Index Nominum". Centre Cientifique de la Societé Suisse de Pharmacie. Zurich, 1987. Pág. 376.

105. "L' Informatore Farmaceutico 1990. Annuario Italiano dei Medicamenti e dei Laboratori" 50ª ed. Ed. OEMF s.p.a. Roma, 1990. Tomo 2. Pág. B-166.

106. Mura p., Lignori A. and Bramanti G.: "Solid dispersions of ibuprofen in urea, effects of ures on dissolution". Farmaco ed Pract. 41 377-387 (1986).

107. Udupa N., Tatwawadi S. and Gode K.D.: "Interaction of certain drugs with polyvinylpyrrolidone and polyethylene glycol". Indian J. Hosp. Pharm. 23 268-272 (1986).

108. Carrigan D.I., Holohan E.M. and Reilly M.R.: "Physicochemical properties of indomethacin and related compounds co-spray dried with pyrrolidone". Drug Dev. Ind. Pharm. 11 677-695 (1985).

109. Udupa N.: "Effect of crystallinity and solubilizing agents on absorption and excretions patterns of ibuprofen". East Pharm. 30 137-140 (1987).

110. Shaikh N.A., Abidi S.E. and Block L.H.: "Evaluation of ethylcellulose as a matrix for prolonged release formulations. Part 2. Sparingly water soluble drugs: ibuprofen and indomethacin". Drug Dev. Ind. Pharm. 13 (14) 2495-2518 (1987).

111. DahNan'D. Chow and Adel H. Karara.: "Characterization, dissolution and bioavailability in rats of ibuprofen- $\beta$ -cyclodextrin complex system". International Journal of Pharmaceutics. 28 95-101 (1986).

112. Zecahi V., Orienti I. and Fini A.: "Control of NSAID dissolution by  $\beta$ -cyclodextrin complexation". Pharm. Acta Helv. 63 299-302 (1988).

113. Najib N.M. and Sheikh Salem, M.A.: "Release of ibuprofen from polyethylene glycol solid dispersions: equilibrium solubility approach". Drug Dev. Ind. Pharm. 13 2263-2275 (1987).
114. Mohamed M.S., Ghazy F.S. and Mahdy M.A.: "Dissolution characteristics of ibuprofen-polyethylene-glycol 6000 solid dispersions". Pharm. Ind. 47 1293-1295 (1985).
115. Mura P., Lignori A. and Bramanti G.: "Preparation and dissolution characteristics of solid dispersions of ibuprofen in various polyethylene-glycols". Farmaco ed Prat. 42 149-156 (1987).
116. Mura P., Lignori A., Bramanti G. and Poggi L.: "Phase equilibria, crystallinity and dissolution rates of ibuprofen-polyethylene glycol 20000 solid dispersions". Farmaco ed Prat. 42 157-164 (1987).
117. Kagadin C.A. and Choulis N.H.: "Ibuprofen microcapsules from stearic acid. Part 1. Effect of particle size". Pharmazie 40 807-808 (1985).
118. Gambero V., Caligara M., Benvenuti C. and Scaroni C.: "Pharmacokinetics of ibuprofen microencapsulated granules". Farmaco ed Prat. 40 407-414 (1985).
119. Hannula A.M., Marvola M. and Kopra T.: "Release of ibuprofen of hard gelatin capsules formulations: effect of several additives and filling's methods". Acta Pharm. Fenn. 98 11-20 (1989).
120. Law S.L.: "Microelectrophoretic properties of solid particles in the presence of nonionic water soluble cellulose polymers". Pharm. Acta Helv. 59 298-300 (1984).
121. Law S.L.: "Effect of nonionic water soluble cellulose polymers on the settling of drug particles". Drug Dev. Ind. Pharm. 11 (12) 2137-2141 (1985).
122. Kawashima Y., Niwa T., Manda T., Takeuchi H. and Itoh K.: "Preparation of controlled release microspheres of ibuprofen with acrylic polymers by a novel quasi-emulsion solvent diffusion method". J. Pharm. Sci. 78 68-72 (1989).
123. Regazzi B.M., Randanelli R., Ciaroelli L., Bartoli A.L. and Rampini A.: "Evaluation of the absorption from three ibuprofen formulations". Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 6 (6) 469-473 (1986).

124. Benvenuti C., Cancellieri V., Gambaro V., Ladi F. and Marozzi E.: "Pharmacokinetics of two new oral formulations of ibuprofen". Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 24 308-312 (1986).

125. Prats Gravet S. and Fauli Trillo C.: "Rectal Absorption of drugs incorporated in hardened fat masses". Cienc. Ind. Farm. 6 225-231 (1987).

126. Khemeleuskaya S.S., Fedin R.M., Klimov V.O., Nikolayenko N.S. and Orlova E.V.: "Ibuprofen suppositories for geriatric practice. Part 2. Technology and physico-chemical analysis of ibuprofen suppositories". Farm. Zh. 42 (2) 66-69 (1987).

127. Tanabe K.: "Effects of additives on release of ibuprofen from suppository". Yakuzaigaku 48 (20) 262-269 (1988).

128. Khemeleuskaya S.S., Podrushmiak E.P., Orlova E.V. and Rakhmatulina G.I.: "Ibuprofen suppositories for geriatric practice. Part 1. Effect of bases on the rate and degree of liberation of ibuprofen from suppositories". Farm. Zh. 41 (1) 44-46 (1986).

129. Eller M.G.: "Absorption kinetics of rectally and orally administered ibuprofen". Biopharm. Drug Dispos. 10 269-278 (1989).

130. Palva E.S., Konno K., Venho V.M.K.: "Bioavailability of ibuprofen from three preparations marketed in Finland". Acta Pharm. Penn. 94 (1) 31-35 (1985).

131. Muktadir A., Babar A., Cutie A.J. and Plakogiannis F.M.: "Medicament release from ointment bases. Part 3. Ibuprofen: in vitro release and in vivo absorption in rabbits". Drug Dev. Ind. Pharm. 12 (14) 2521-2540 (1986).

132. Akhter S.A. and Barry B.W.: "Absorption through human skin of ibuprofen and flurbiprofen; effect of dose variation, deposit drug films occlusion and the penetration enhancer N-methyl-2-pyrrolidone". J. Pharm. Pharmacol. 37 27-37 (1985).

133. Helman J.: "Farmacotecnia Teórica y Práctica". Ed. CECSA. Méjico, 1981. Tomo VI págs. 1741-1757, 1763-1789.

134. "Pharmacopée Européene", 2<sup>a</sup> ed. Maisonneuve, S.A. Sainte-Ruffine. France, 1990. Parte I, págs. V.5.1.1, V.5.2.1 y V.5.2.2.

135. "Pharmacopée d'état de L'Union des Républiques Socialistes Soviétiques", 9ª ed. Ministère de la Santé Publique de la URSS. Moscou, 1961. Pág. 537.

136. Colombo B.M.: "Control of Physical properties in Pharmaceutical Forms". Organizzazione Editoriale Medico-Farmaceutica. Milano, 1976. Append. 3, 6, 7, 8, 10, 18, 20, 27.

137. "British Pharmacopoeia". London Her Majesty's Stationery Office. London, 1980. Vol. II, Appendix XII E, págs. A115-A118.

138. Bel E., Rivero M., Suñé J. Mª.: "Comprimidos de furosemida: ensayos galénicos". XXIV Congreso AEFH. Puerto de Santa María (Cádiz), 1979. Madrid, 1980. págs. 269-274.

139. Ministrál T., Suñé J. Mª.: "Cimetidina: Datos de consumo de comprimidos e inyectables y ensayo de dimensiones y peso de comprimidos". XXIII Congreso AEFH. Zaragoza 1978. Madrid, 1979. Págs. 303-306.

140. Suñé Negre J. Mª., Bel Prieto E., Del Pozo Carrascosa A. y Suñé Arbussá J.Mª.: "Contribución al estudio de diferentes marcas de medicamentos teóricamente equivalentes. Comprimidos de Diclofenac". Actas del XXXIII Congreso Nacional de AEFH. Córdoba 1988. Madrid, 1989. Pág. 295-305.

141. Voight R.: "Tratado de Tecnología Farmacéutica", 3ª ed. Ed. Acribia. Zaragoza, 1982. Págs. 217-224.

142. Sellés E.: "Farmacia Galénica General". Impreso en la imprenta de la Universidad de Granada para el Departamento de Farmacia Galénica. Granda, 1974. Págs. 263-267.

143. Sabaté J.: "Aplicación del dinamómetro electrónico al ensayo de dureza de comprimidos: estudio comparativo". (Tesina de Grado). Barcelona, 1989. Págs. 51-62.

144. Braidotti L. y Bulagarelli D.: "Técnica Farmacéutica". Lleditrice Scientifica L.G. Guadagni. Milano, 1974. Pág. 205-212.

145. LeHir A.: "Abregué de Pharmacie Galénique". Ed. Masson & Cie. Paris, 1974. Pág. 214-221.

146. Sánchez-Morcillo J., Cerezo A. y Suñé J. Mª.: "Estudios de disolución "in vitro" en comprimidos de dexametasona". Bolletino Chimico Farmaceutico 114 457-467 (1975).

147. Sánchez-Morcillo J., Cerezo A., Suñé J. Mª.: "Disgregación/Disolución de comprimidos como factores condicionantes de su actividad terapéutica II. Comprimidos de Prednisolona". Ars Pharmaceutica 4 437-453 (1976).

148. Stead J.A., Freeman M., John E.G., Ward G.T. and Whiting B.: "Ibuprofen tablets: dissolution and bioavailability studies". Drug Develop. Ind. Pharmacy 14 (11) 1629-final. (1988).

149. Herfeldt C.D.: "Dissolution test of the USP XX. Part 4. Automated investigation of some oral profene preparations". Pharm. Ztg. 129 (29) 736-744 (1984).

150. Dash B.H., Blannk R.G., Schachtel B.P. and Smith A. J.: "Ibuprofen tablets:dissolution versus bioavailability". Drug Dev. Ind. Pharm. 14 (14) 1629-1645 (1988).

151. Munchen B.: "Vergleichende Untersuchung zur Qualität handelsüblicher Ibuprofen-Präparate". Pharmazie 16 27-30 (1988).