



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MORELOS**

**FACULTAD DE FARMACIA**



# **Estudio de perfil de disolución de productos comerciales de uso veterinario que contienen Carprofeno**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**LICENCIADO EN FARMACIA**

PRESENTA:

**MEDINA BORJA MEI LI SHARON**

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. JULIO CÉSAR RIVERA LEYVA**

# CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	4
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	5
<b>2.1. Medicamentos veterinarios.</b> .....	5
<b>2.2. Formas farmacéuticas y vías de administración de uso veterinario.</b> .....	5
<b>2.3. Criterios de selección para formulaciones farmacéuticas de uso veterinario.</b> .....	6
<b>2.3.1. Importancia del Tracto Gastrointestinal (TGI) en animales.</b> .....	7
<b>2.3.2. Estructura y función básica.</b> .....	7
<b>2.3.3. Deglución.</b> .....	7
<b>2.3.4. Estómago.</b> .....	8
<b>2.3.5. Intestino delgado.</b> .....	10
<b>2.4. Diferencias entre la fisiología de los animales y los humanos.</b> .....	10
<b>2.5. Procesos que afectan la biodisponibilidad: disolución y absorción.</b> .....	11
<b>2.5.1. Disolución.</b> .....	11
<b>2.5.2. Absorción.</b> .....	12
<b>2.6. Importancia del sistema de clasificación biofarmacéutica.</b> .....	12
<b>2.7. Regulación sanitaria para la evaluación de la calidad de medicamentos veterinarios.</b> .....	13
<b>2.8. Perfil de disolución</b> .....	14
<b>2.9. Antiinflamatorios</b> .....	15
<b>2.9.1 Carprofeno</b> .....	17
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	18
<b>4. HIPÓTESIS</b> .....	19
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	19
<b>5.1. Objetivo General</b> .....	19
<b>5.2. Objetivos Particulares</b> .....	19
<b>6. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL</b> .....	20
<b>6.1. Materiales</b> .....	21
<b>6.2. Reactivos</b> .....	21
<b>6.3. Equipos</b> .....	21
<b>6.4. Preparación de las soluciones utilizadas en el desarrollo experimental.</b> .....	22
<b>6.4.1 Solución stock de Carprofeno (1000 µg/mL).</b> .....	22

6.4.3	Soluciones para la evaluación de la linealidad de los métodos de cuantificación.....	22
6.4.4.	Soluciones para la precisión.....	23
6.4.5.	Medios de disolución. ....	24
6.4.6.	Soluciones para la valoración. ....	24
6.5.	Desarrollo de los métodos analíticos para la cuantificación de Carprofeno.	25
6.5.1	Determinación de la longitud de máxima absorción. ....	25
6.5.2	Determinación de rango dinámico. ....	25
6.5.3	Determinación de rango de trabajo. ....	25
6.6.	Validación de los métodos de cuantificación.....	26
6.6.1.	Linealidad de los métodos de cuantificación. ....	26
6.6.2.	Precisión de los métodos de cuantificación.....	26
6.6.3.	Exactitud de los métodos de cuantificación.....	27
6.7.	Valoración. ....	27
6.7.1.	Condiciones cromatográficas.....	27
6.7.2.	Adecuabilidad del sistema cromatográfico. ....	28
6.7.3.	Valoración de muestras.....	28
6.8.	Evaluaciones de los perfiles de disolución. ....	29
6.8.1	Condiciones de prueba para los perfiles de disolución. ....	29
7.	RESULTADOS. ....	30
	Determinación de la longitud de onda máxima de absorción.....	30
7.1.	.....	30
7.2	Validación de los Métodos Analíticos. ....	30
7.2.1.	Linealidad.....	30
7.2.3.	Exactitud.....	33
7.3	Valoración. ....	34
7.3.1	Valoración de tabletas de Carprofeno.....	34
7.4	Disolución. ....	34
7.4.1	Disolución de tabletas de Carprofeno – Formulación 1. ....	34
7.4.2	Disolución de tabletas de Carprofeno – Formulación 2. ....	35
7.4.3	Factor de similitud (f2).....	36
8.	CONCLUSIONES.....	38
9.	REFERENCIAS .....	39

<b>10.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	41
<b>10.1.</b>	<b>ANEXO 1 – VALIDACIÓN</b> .....	41
<b>10.1.1.</b>	<b>Parámetro de precisión - repetibilidad</b> .....	42
<b>10.1.2.</b>	<b>Parámetro de precisión - reproducibilidad</b> .....	43
<b>10.2.</b>	<b>ANEXO 2 – DISOLUCIÓN</b> .....	45
<b>10.2.1.</b>	<b>Formulación - 1</b> .....	45
<b>10.2.2.</b>	<b>Formulación - 2</b> .....	47
<b>10.3.</b>	<b>ANEXO 3 – VALORACIÓN Y CUANTIFICACIÓN</b> .....	50

## 1. INTRODUCCIÓN

El Carprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) de la clase de ácidos propiónicos con actividad analgésica y antipirética.<sup>6</sup> El Carprofeno es un medicamento de uso veterinario que se encuentra en comprimidos para administrar de forma oral en caninos.

El Carprofeno actúa inhibiendo la COX-2 que proporciona actividad antiinflamatoria.<sup>6</sup>

En la actualidad las regulaciones o farmacopeas existentes (nacional o internacional) no abordan un método general del análisis que garantice que la presentación en tabletas cumpla con los parámetros de calidad como uniformidad de dosis, disolución para la liberación del producto, identidad, dureza, friabilidad y desintegración. Generalmente se utilizan como referencia los métodos para el análisis de Carprofeno en comprimidos, así como otros artículos científicos y Normas Oficiales Mexicanas como la NOM-177-SSA1-2013. En el presente estudio se evaluó el perfil de disolución de dos productos farmacéuticos de uso veterinario de distinta marca que contiene Carprofeno. De tal manera que los resultados sean semejantes a las especificaciones establecidas por las Normas Oficiales Mexicanas aplicables.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1. Medicamentos veterinarios.**

Desde tiempos inmemorables han existido tratamientos tradicionales para curar o tratar las enfermedades de los animales, aunque cada vez han sido menos eficaces. La aparición de nuevas patologías, el clima que cada vez es más extremo y la propagación de nuevas enfermedades, esto ha requerido de una profunda investigación y desarrollo de nuevos productos farmacéuticos que ayuden a controlar y prevenir las enfermedades, para proteger el bienestar de los animales.

Con el paso del tiempo hasta la actualidad ha surgido un aumento de la demanda de los productos farmacéuticos de uso veterinario, esto por dos aspectos: el aumento de población que demanda un consumo en alimentación de animales (carne, lácteos, proteína animal, etc.) y la humanización por la adopción de animales domésticos que se han vuelto populares a una gran escala como lo son los perros y gatos<sup>4</sup>.

La industria farmacéutica ha tenido un gran impacto en la demanda de productos farmacéuticos, puesto que la producción había sido escasa. Con el paso del tiempo los procesos de fabricación han ido evolucionando y mejorando, garantizando su calidad de los productos que llegan al mercado<sup>4</sup>.

### **2.2. Formas farmacéuticas y vías de administración de uso veterinario.**

Los medicamentos veterinarios se pueden clasificar atendiendo a diferentes características: por su naturaleza (inmunológicos o farmacológicos); por sus propiedades (antiparasitarios, analgésicos, anestésicos, etc.), por su vía de administración (inyectables, orales, intrauterinos, cutáneos, intramamarios, etc.); por su forma farmacéutica (comprimidos, soluciones orales, polvos orales, premezclas medicamentosas, aerosoles, emulsión pour-on, etc.)<sup>1</sup>. Esta clasificación se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1. En la siguiente tabla se describen las formas farmacéuticas y la vía de administración que se encuentra en la actualidad en uso en animales<sup>1</sup>

<b>FORMAS FARMACÉUTICAS DE USO EN ANIMALES</b>	
<p><b>ADMINISTRACIÓN ORAL</b></p> <p>Formas de administración individualizada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formas líquidas y semisólidas: Soluciones, suspensiones, emulsiones, pastas y geles.</li> <li>• Formas sólidas: polvos, gránulos, pellets, cápsulas, comprimidos y bolos.</li> </ul> <p>Formas de administración a grupos de animales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soluciones concentradas y polvos para incorporar al agua de bebida.</li> <li>• Premezclas medicamentosas.</li> <li>• Bloques para lamer.</li> </ul>	<p><b>ADMINISTRACIÓN PARENTAL</b></p> <p>Vía intravenosa, intramuscular y subcutánea:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formas líquidas.</li> <li>• Formas parenterales de liberación controlada.</li> <li>• Formas líquidas: disoluciones no acuosas, suspensiones acuosas y oleosas, y dispersiones de micropartículas y nanopartículas.</li> </ul> <p>Formas sólidas: Implantes.</p>
<p><b>ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA Y USO TÓPICO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soluciones, suspensiones y emulsiones para punción dorsal.</li> <li>• Bolsas de polvo, collares y crotales.</li> <li>• Soluciones, suspensiones y emulsiones para lavado de pezones.</li> <li>• Sistemas transdérmicos: parches.</li> </ul>	<p><b>ADMINISTRACIÓN OCULAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colirios y pomadas oftálmicas.</li> <li>• Incorporación de un fármaco a una dispersión de un polímero hidrofílico.</li> </ul> <p>Utilización de insertos sólidos o semisólidos. Insertos erosionables. Insertos insolubles.</p>
<p><b>ADMINISTRACIÓN INTRAVAGINAL</b></p> <p>Comprimidos intravaginales, supositorios intravaginales y sistemas intravaginales de liberación controlada.</p>	<p><b>ADMINISTRACIÓN POR OTRAS VÍAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formas bucales.</li> <li>• Nebulizaciones y aerosoles.</li> <li>• Administración nasal.</li> <li>• Formas rectales.</li> <li>• Vía ótica.</li> </ul> <p>Tiras y papel fumígeno.</p>
<p><b>ADMINISTRACIÓN INTRAMAMARIA</b></p> <p>Infusión con formas líquidas o semisólidas.</p>	

### 2.3. Criterios de selección para formulaciones farmacéuticas de uso veterinario.

Es importante tener en cuenta una serie de variables que pueden influir en el éxito del tratamiento farmacológico, dependiendo del tipo de afección. Se debe determinar si se trata de un proceso local o sistémico, como también las características de la especie de destino, como la enfermedad a tratar, la edad, la resistencia que el animal pueda poner, todos estos son factores a la hora de seleccionar la vía de administración y la forma farmacéutica. El carácter agudo o crónico del padecimiento determina la duración del tratamiento, lo que tiene una importancia decisiva. La vía de administración tiene una influencia determinante sobre la rapidez de respuesta, así como la intensidad y duración del efecto. La seguridad, la efectividad, la comodidad, la simplicidad tecnológica y el costo, son criterios esenciales cuando se elige la vía de administración y la forma de dosificación<sup>2</sup>.

Un punto de suma importancia en la medicina veterinaria es el gran impacto que tiene la masticación en la biodisponibilidad del producto, esto puede afectar al tamaño de partícula. Esto puede introducir variabilidad en los perfiles de biodisponibilidad *in vivo*.

### 2.3.1. Importancia del Tracto Gastrointestinal (TGI) en animales.

Unos de los problemas más comunes en la medicina veterinaria y el uso de los medicamentos es que las características anatómicas y fisiológicas varían de una especie a otra, por ejemplo: variaciones en el pH, actividad enzimática y la velocidad de tránsito gastrointestinal en cada especie<sup>8</sup>.

### 2.3.2. Estructura y función básica.

La función principal del tracto digestivo es descomponer los ingredientes de los alimentos y absorber sus nutrientes. Este proceso comienza en la boca y segrega saliva al masticar alimentos. Los gatos y los perros tienen cuatro pares de glándulas salivales: la glándula parótida delante de cada oreja, la glándula sublingual debajo de la lengua, la glándula submandibular (o submaxilares) debajo de la mandíbula superior y debajo de los ojos. La saliva puede lubricar los alimentos para promover el paso de los alimentos en los perros, también puede servir como refrigerante evaporativo cuando se producen sibilancias (**Figura 1**). A diferencia de los humanos, los perros y los gatos carecen de alfa-amilasa, que puede desencadenar la descomposición de los alimentos (almidón)<sup>8</sup>.

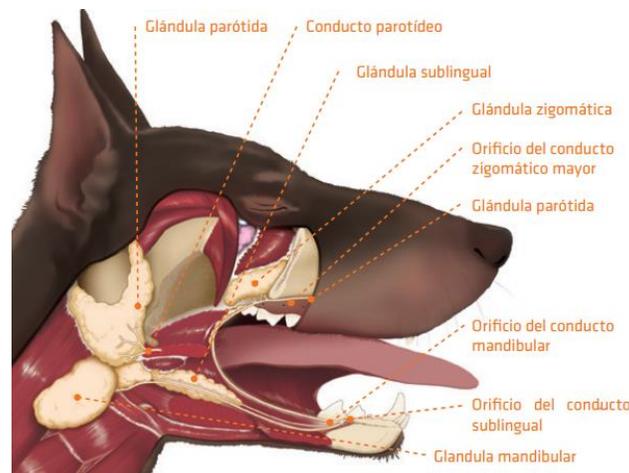


Figura 1. Glándulas salivares de un perro.<sup>8</sup>

### 2.3.3. Deglución.

El proceso de deglutir la comida es complejo porque en él participan los músculos de la lengua y la cabeza, la faringe y el esófago. Una vez formado, el bolo alimentario se desplaza hacia la orofaringe, donde se originan las contracciones faríngeas que hacen que el bolo se desplace a la laringofaringe. El orificio situado entre la orofaringe y la nasofaringe se cierra de forma refleja al elevar el velo del paladar y al cerrar los pliegues palatofaríngeos. La obertura traqueal está protegida por el cerramiento de la glotis y el movimiento de la epiglotis, que impide que los alimentos pasen a la tráquea. Los alimentos de tipo sólido estimulan los receptores faríngeos de

una forma más eficaz que los líquidos. El aceite no estimula la deglución, por lo tanto, el aceite mineral que se administra de forma oral suele ser aspirado a la tráquea.

El movimiento peristáltico que se inicia en la faringe sigue en el esófago a través del esfínter gastroesofágico, principal movimiento peristáltico de deglución. Si los alimentos o los líquidos no llegan al estómago con este movimiento, se genera un segundo movimiento peristáltico gracias a la presencia de la distensión esofágica de los alimentos. En el perro, la velocidad de deglución de los líquidos oscila entre los 80 y los 100 cm<sup>3</sup> por segundo, mientras que en el gato es de sólo 1 a 2 cm<sup>3</sup> por segundo. Tal vez ello explique la tendencia de los gatos a desarrollar esofagitis si se administran pastillas por vía oral sin agua, ya que se ha demostrado que las pastillas tienden a quedarse en el esófago<sup>8</sup>.



Figura 2. Movimiento peristáltico en el estómago. <sup>8</sup>

#### 2.3.4. Estómago.

El estómago está situado a la izquierda del plano medio del cuerpo. Cuando está vacío se encuentra dentro del arco costal y un estómago vacío normal no puede palparse con un examen físico. Incluso cuando está lleno, el examinador tal vez tenga que hundir los dedos bajo el arco costal para poder palpar un estómago normal. Anatómicamente, el estómago se divide en cinco regiones: cardias, fundus, cuerpo, antro y píloro. Fisiológicamente, el estómago tiene una parte proximal que almacena los alimentos de manera temporal y una parte distal, que regula la liberación de ácido clorhídrico, tritura las partículas de comida y controla el vaciado del estómago. El fundus se dilata en respuesta a la entrada de alimentos en una relajación receptora que desemboca en un descenso de la actividad motora y de la presión fúndica<sup>8</sup>.

Los perros suelen alimentarse a base de grandes comidas (alrededor de 2 – 2.5% de su peso corporal), mientras que los gatos tienden a ingerir cantidades pequeñas, pero con mayor frecuencia. Por este motivo, la capacidad de almacenaje del estómago, en el caso del perro, probablemente presente una mayor importancia.

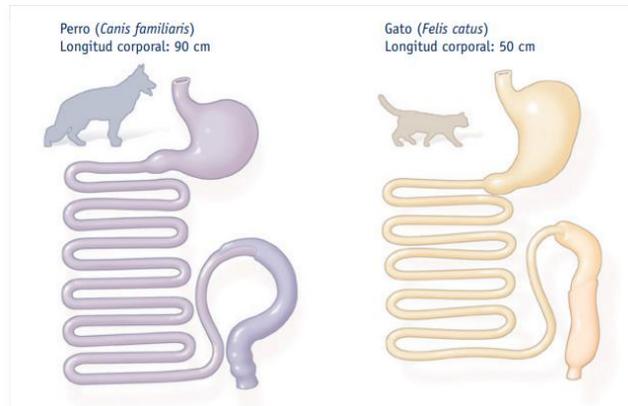


Figura 3. Imagen comparativa entre el tracto gastrointestinal del perro y el gato. <sup>8</sup>

Nota: El intestino delgado del perro presenta una longitud que oscila entre los 1,8 y los 4,8 m, y el del gato mide aproximadamente 1,3 m. <sup>8</sup>

El estómago participa en las fases iniciales de la digestión con la secreción de ácido clorhídrico y pepsinógenos. Los músculos del antro trituran las partículas alimentarias y el movimiento peristáltico se desplaza desde el cuerpo del estómago al antro en dirección a un píloro que suele estar parcialmente cerrado.

Los principales enzimas digestivos del estómago del perro son la pepsina y la lipasa. La pepsina inicia la digestión de las proteínas y las convierte en péptidos, y desarrolla su función en condiciones óptimas cuando el pH es de 2,0, de modo que su función disminuyen cuando los alimentos llegan al intestino delgado.

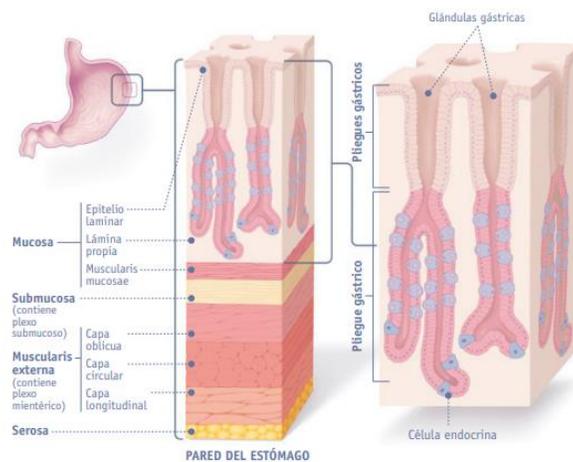


Figura 4. Estructura de la pared del estómago.

### 2.3.5. Intestino delgado.

La mayor parte de la digestión enzimática de los alimentos se produce en el intestino delgado, que se divide en duodeno, yeyuno e íleon, a pesar que esta división no responde a ninguna distinción anatómica entre las partes. También la mayor parte de la absorción se lleva a cabo en el intestino delgado, mediante sus vellosidades. Al igual que el esófago y el estómago, el intestino contiene capas mucosas, submucosas y musculares. La motilidad del intestino delgado mezcla y ralentiza el paso del contenido y también lo desplaza en dirección aboral. Las contracciones rítmicas ralentizan el movimiento, mientras que el peristaltismo empuja el contenido en dirección aboral, de modo que existe una coordinación de efectos «de rotura y aceleración». La duración de la transmisión de los alimentos al intestino delgado en el perro parece oscilar entre una y dos horas y en el gato, entre dos y tres horas<sup>8</sup>.

### 2.4. Diferencias entre la fisiología de los animales y los humanos.

Tabla 2. Cuadro comparativo de las diferencias del proceso gastrointestinal entre animales y humanos<sup>8,10</sup>.

	Gato	Perro	Humano
Acidez	1.2 pH	1.2 pH	2.4 pH
Longitud del intestino delgado	1.3 metros	1.8-4.8 metros	6-8 metros
Tiempo de tránsito (intestino delgado)	2 y 3 horas	1 y 2 horas	1.5-5 horas
Tubo digestivo	2.8–3.5% de su peso	2.7– 7% de su peso	11% de su peso
Longitud del intestino grueso	20 y 80 centímetros		120-160 centímetros
Dientes	30 dientes afilados	42 dientes que cortan	32 dientes que trituran
Enzimas digestivas	Pepsina y lipasa		Alfa-amilasa, lipasa, pepsinas y tripsina.

Las diferencias mencionadas en la **Tabla 2** entre humano-animal y animal-animal (especie) son determinantes en la disolución de medicamentos y la liberación del ingrediente activo farmacéutico (IFA) para lograr alcanzar los niveles de concentración plasmática necesarios para obtener el efecto terapéutico deseado.

## 2.5. Procesos que afectan la biodisponibilidad: disolución y absorción.

### 2.5.1. Disolución.

La normativa de la FEUM 11ª con referencia al MGA 0291, la prueba de disolución es un método utilizado para determinar la liberación de ingredientes activos en un medio de prueba en una forma farmacéutica sólida que contiene ingredientes sólidos en condiciones experimentales controladas. La disolución es una herramienta cualitativa que puede proporcionarnos información sobre la biodisponibilidad de medicamentos en estudios *in vitro*.

La liberación *in vitro* de un IFA (Ingrediente Farmacéutico Activo) de una forma farmacéutica depende de las propiedades físicas y químicas del medicamento, los excipientes utilizados y la tecnología de fabricación. Cuando la disolución es un paso limitante en la absorción, son útiles los estudios comparativos de los perfiles de disolución *in vitro*. También puede establecer estándares de disolución en el control de calidad<sup>2</sup>.

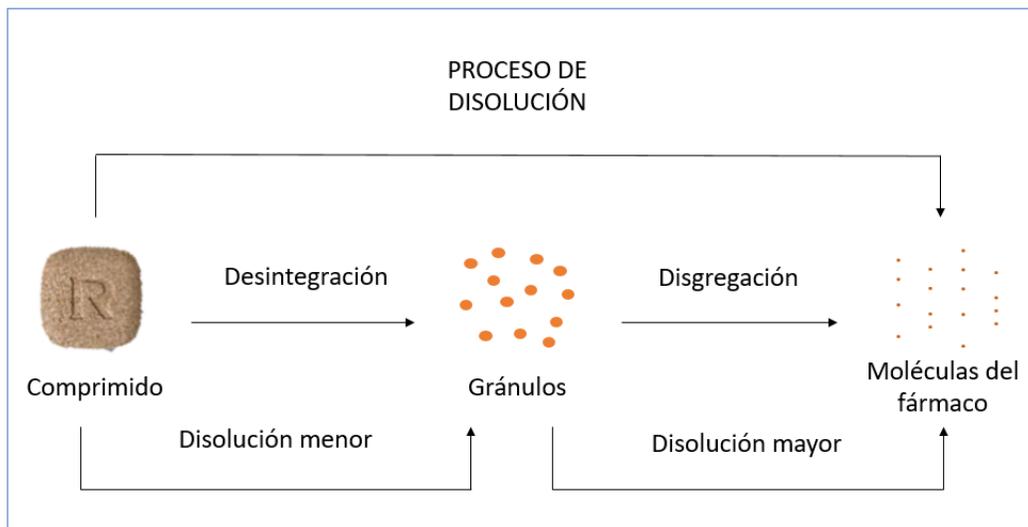


Figura 5. Diagrama de los procesos que forman parte de la disolución.

Cuando las formas farmacéuticas entran en contacto con algún medio de disolución se da la liberación del IFA, que al entrar en contacto con el medio de disolución forma una solución. Por consiguiente, entra al proceso de absorción del IFA en el tracto gastrointestinal que está determinado con la velocidad con que se llega a disolver en el medio fisiológico, estos parámetros se igualan en un estudio *in vitro* con las mismas condiciones teóricas. Por lo tanto, es importante realizar una calibración mecánica del equipo e identificación o evidencia escrita de los resultados de la investigación. Debe tenerse en cuenta que, además de la potencia del medicamento, existen muchos factores que pueden cambiar la velocidad de disolución, como las propiedades físicas y químicas del medicamento (tamaño de partícula, estado cristalino, polimorfismo, etc.), elementos en forma de medicamentos sólidos (excipientes) y compresión<sup>2</sup>.

### 2.5.2. Absorción.

Absorción, es la entrada del fármaco en el organismo que incluye los procesos de liberación de su forma farmacéutica, disolución y absorción propiamente dicha<sup>10</sup>.

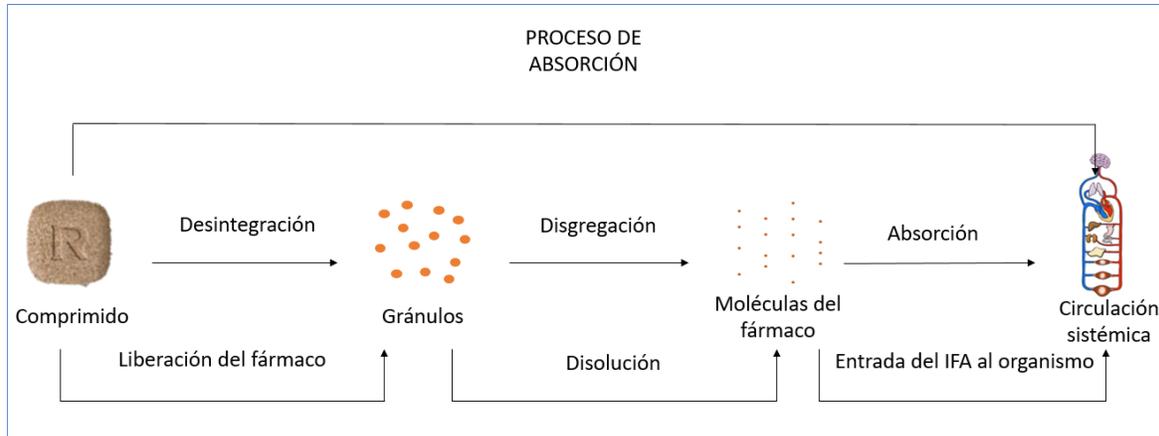


Figura 6. Diagrama de procesos que forman parte de la absorción.

El proceso de absorción comprende los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución, la entrada de los fármacos en el organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de transporte y la eliminación presistémica, así como las características de cada vía de administración, la velocidad y la cantidad con que el fármaco accede a la circulación sistémica y los factores que pueden alterarla.

#### 2.5.2.1. Factores que alteran la absorción<sup>10</sup>:

- Factores fisiológicos.  
Alteraciones en el pH y la motilidad intestinal, si es administrada por vía oral. Por vía intramuscular o subcutánea por alteraciones del flujo sanguíneo, entre otras.
- Factores patológicos.  
Si la administración es por vía oral, la absorción puede alterarse por enfermedades digestivas que pueden alterar el vaciamiento gástrico y/o tránsito intestinal, diarrea y vómito. Por vía intramuscular o subcutánea, la absorción puede alterarse por insuficiencia cardíaca y choque hemodinámico.
- Factores yatrógenicos.  
Alteraciones por diversas interacciones que pueden formar precipitaciones que indirectamente producen cambios en pH, motilidad gastrointestinal o flujo sanguíneo.

### 2.6. Importancia del sistema de clasificación biofarmacéutica.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) se basa en un sólido fundamento científico que clasifica los fármacos en función de los parámetros de solubilidad y permeabilidad. Estos dos factores están directamente relacionados con el proceso de absorción por vía oral. Además, el SCB plantea como objetivo la posibilidad de sustituir los ensayos realizados en humanos, in vivo,

por ensayos de disolución, *in vitro*, de acuerdo con la clasificación (**Tabla 3**) obtenida para el fármaco. Actualmente la aplicación del SCB está enfocada a los estudios de bioequivalencia para demostrar el intercambio de medicamentos de administración oral, presentados en forma sólida de liberación inmediata<sup>11</sup>.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB), propuesto por Amidon y cols., permite clasificar los fármacos que se administran por vía en función de las características biofarmacéuticas de la molécula que más inciden en los procesos de liberación (solubilidad en el medio acuoso) y absorción (permeabilidad a través de la membrana gastrointestinal), y por lo consiguiente que puedan condicionar su llegada a circulación sistémica<sup>11</sup>.

*Tabla 3.* Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y su agrupación de 4 clases en función a su permeabilidad y solubilidad<sup>11</sup>

CLASES	PERMEABILIDAD	SOLUBILIDAD
I	Alta	Alta
II	Alta	Baja
III	Baja	Alta
IV	Baja	Baja

### **2.7. Regulación sanitaria para la evaluación de la calidad de medicamentos veterinarios.**

La regulación de productos farmacéuticos veterinarios en México se encuentra a cargo de la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (SADER), que le compete regular y vigilar que los animales, vegetales y/o sus productos o subproductos que se importan o exportan del territorio nacional, no pongan en riesgo el bienestar general. A través del Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA) que funciona en calidad de órgano administrativo, establece las estrategias para el cumplimiento de las normas en materia de la salud animal, en las que se definen lineamientos, normas y planes de trabajo<sup>16</sup>.

Dentro de la normatividad implicada para productos farmacéuticos de uso veterinario, se encuentran las siguientes:

- NOM-012-ZOO-1993. Puntualiza las especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos<sup>14</sup>.

En el punto 7.2.3 para productos químicos y farmacéuticos, menciona que los ingredientes activos farmacéuticos (IFA) deben cuantificarse de acuerdo en los métodos analíticos descritos en la última edición de la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos), si el método analítico no está descrito en ésta, se podrá utilizar cualquier otra farmacopea internacional.

- NOM-022-ZOO-1995. Características y especificaciones zoosanitarias para las instalaciones, equipo y operación de establecimientos que comercializan productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos<sup>15</sup>.
- NOM-064-ZOO-2000. Lineamientos para la clasificación y prescripción de productos farmacéuticos veterinarios por el nivel de riesgos de sus ingredientes activos<sup>13</sup>.

## 2.8. Perfil de disolución

Un perfil de disolución es la determinación experimental en la cantidad de IFA disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, en la **Figura 7** se puede observar la representación gráfica del porcentaje del IFA disuelto contra tiempo y se construye con diversos tiempos de muestreo, que nos permite establecer una velocidad de disolución.

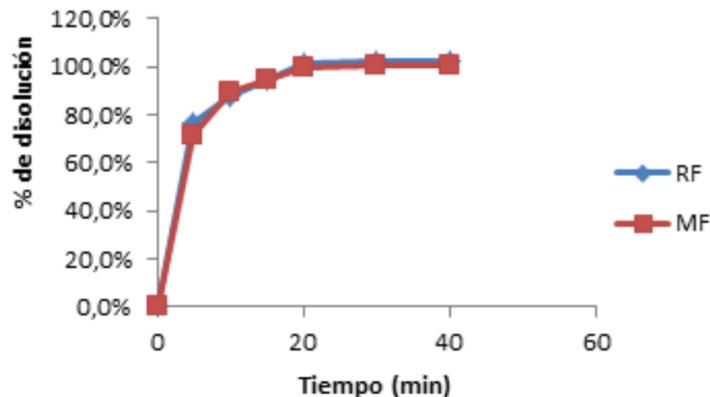


Figura 7. Representación gráfica de un perfil de disolución con dos medicamentos, uno como referencia (RF) y el otro de prueba (MF).<sup>17</sup>

Estas pruebas se han desarrollado con la finalidad de determinar el desempeño que podrían tener *in vivo* algunas formas farmacéuticas de administración oral y aunque existen otras pruebas que establecen la calidad de la manufactura de estos productos, tales como la uniformidad de dosis, dureza, friabilidad y desintegración, ninguna de estas pruebas establece un comportamiento cercano a un ensayo *in vivo*<sup>9</sup>.

La prueba farmacopéica se realiza sólo a un tiempo de muestreo, con el fin de determinar si el porcentaje del fármaco disuelto está dentro de los parámetros de acuerdo a lo establecido en la FEUM. Se utiliza para garantizar la calidad de los productos y monitorear los procesos de producción.

La norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-2013 nos marca los criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución de diferentes productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos, es decir, medicamentos que se elaboran bajo la misma forma farmacéutica, la misma dosis, y el mismo principio activo y que en determinado momento pueden ser intercambiados en un tratamiento terapéutico. A esta prueba se le conoce como una prueba de intercambiabilidad, y que es necesaria para demostrar que un medicamento genérico tiene la misma seguridad y eficacia que un producto de patente de forma regulatoria. Sin embargo, la comparación de perfiles también se puede utilizar con fines de investigación para verificar el comportamiento de distintas formas farmacéuticas bajo condiciones experimentales semejantes y predecir su comportamiento *in vivo*.

## **2.9. Antiinflamatorios**

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos en el mundo para el control del dolor de leve a moderado. Se estima que en nuestro país los consumen anualmente más de 5 millones de personas.<sup>18</sup> En la **Tabla 4**, se muestran algunos de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) más utilizados en humanos y animales caninos.

Son un conjunto heterogéneo de compuestos químicos generalmente no relacionados entre sí, que comparten acciones farmacológicas.

### **Acciones farmacológicas**

Los AINEs comparten, en mayor o menor grado, tres tipos de actividades farmacológicas: analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Esta diversidad química les confiere propiedades farmacocinéticas distintas.<sup>18</sup>

### **Mecanismo de acción**

Todos actúan sobre el metabolismo del Ácido araquidónico (aa), liberado a partir de la lesión tisular, bloqueando a la enzima Ciclooxygenasa (COx) e inhibiendo la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina).<sup>3-18</sup> Esta acción es la clave tanto de sus efectos terapéuticos como de sus reacciones adversas. La mayoría de los AINEs inhibe tanto a la COx-1 (constitutiva), como a la COx-2 (proinflamatoria). Las prostaglandinas (PGs) estimulan la vasodilatación local produciendo edema y sensibilizan a los nociceptores, pero además tienen varias funciones protectoras como el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal y el flujo sanguíneo renal<sup>3</sup>.

Tabla 4. Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides de uso animal y humanos<sup>3 4</sup>.

Uso en animales		Uso en humanos	
Principio activo	Forma farmacéutica	Principio activo	Forma farmacéutica
Ácido acetilsalicílico	Tabletas	Ácido acetilsalicílico	Tabletas
			Grageas
			Cápsulas
			Tabletas efervescentes
Ibuprofeno	Sol. inyectable	Ibuprofeno	Grageas
			Suspensión oral
			Tabletas
			Granulado
			Crema
Carprofeno	Tabletas	Diclofenaco	Cápsulas
			Grageas
			Inyectables
			Tabletas
			Sol. Oral
			Supositorios
Ketoprofeno	Sol. inyectable	Ketoprofeno	Cápsulas
			Inyectable
			Tabletas
			Supositorios
			Suspensión oral
			Grageas
			Gel
Ketorolaco	Tabletas Sol. Oftálmica Sol. inyectable	Ketorolaco	Tabletas
			Gel
Piroxicam	Sol. Inyectable Gel	Piroxicam	Tabletas
			Cápsulas
			Inyectable
			Supositorios
			Gel
Meloxicam	Tabletas Suspensión oral Sol. inyectable	Meloxicam	Tabletas
			Inyectable
			Supositorio
Indometacina	Capsulas Supositorios Tabletas	Indometacina	Tabletas
			Cápsulas
			Inyectable
Acetaminofén	Tabletas Sol. oral	Acetaminofén	Cápsulas
			Tabletas
			Gotas
			Efervescente
			Suspensión
			Supositorios

Fenilbutazona Dipirona	Sol. Inyectable	Naproxeno	Tabletas Cápsulas Inyectable Suspensión oral
Meglumina de flunixinina	Tabletas Sol. inyectable		
Ácido tolfenámico	Tabletas Sol. inyectable	Ácido tolfenámico	Cápsulas Tabletas Suspensión oral

### 2.9.1 Carprofeno

El Carprofeno, es un potente antiinflamatorio no esteroide, corresponde a la clase de ácidos propiónicos con propiedades analgésicas y antipiréticas equivalentes a la indometacina, formulado para la administración oral en caninos.

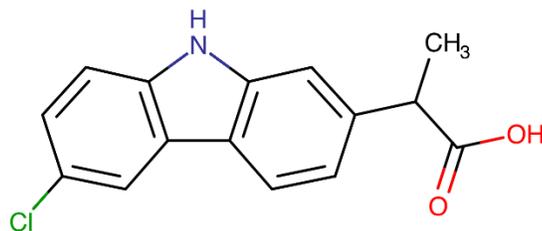


Figura 8. Estructura química del Carprofeno.<sup>6</sup>

Caracterizado por su seguridad, eficacia y tolerancia en perros de diferentes edades, razas y condiciones clínicas. Carprofeno es un inhibidor reversible de la ciclooxigenasa 1 (COX-1), con acción más selectiva sobre ciclooxigenasa 2 (COX-2), la cual interviene en el alivio del dolor y la inflamación. La ciclooxigenasa 1 (COX-1), participa en el mantenimiento fisiológico de la mucosa gastro intestinal en funciones homeostáticas y en el mantenimiento del flujo sanguíneo en el riñón, este no es afectado, por lo tanto, el Carprofeno tiene una excelente tolerancia y seguridad para los animales tratados en comparación con otros AINES o corticoides.

**Indicación farmacológica:** Para usar como analgésico en el tratamiento del dolor articular y el dolor postquirúrgico.

**Mecanismo de acción:** Se cree que la inhibición de COX-2 proporciona actividad antiinflamatoria. En un estudio *in vitro* con cultivos de células caninas, el carprofeno demostró la inhibición selectiva de COX-2 vs COX-1.

**Farmacocinética:** Absorbe rápidamente por completo (más del 90% de biodisponibilidad) cuando se administra por vía oral. Enlace proteico es alto con un 99%. Metabolismo hepático. Ruta de eliminación en orina y heces. Tiempo de vida media, aproximadamente 8 horas en perros.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Actualmente se ha observado un crecimiento en la demanda de productos farmacéuticos de uso veterinario, especialmente en animales domésticos (caninos), esto debido a la humanización y aprecio por los animales. Dentro de los productos farmacéuticos con mayor demanda son los medicamentos para tratar el dolor<sup>4</sup>.

Los medicamentos de uso veterinario tienen una deficiencia en su normatividad, documentación y por lo tanto en su regulación. No cuenta con parámetros oficiales con los cuales se deba cumplir con la calidad y seguridad antes de salir al mercado.

El SENASICA está conformado por Direcciones Generales, como lo es la Dirección General de Sanidad Animal, que a través de la Dirección de Servicios y Certificación, se encarga de verificar que los productos cumplan con los requisitos establecidos con la Ley Federal de Sanidad Animal (LFSA), su reglamento y las Normas Oficiales Mexicanas (NOM) que correspondan y así emitir el registro sanitario a los establecimientos que fabrican productos veterinarios, químicos, farmacéuticos y biológicos veterinarios en condiciones óptimas de higiene, establecidas en el manual para la SENASICA.<sup>19</sup>

Desde el 2018 el SENASICA otorga acreditaciones a los establecimientos que cumplan con la regulación nacional en materia de salud animal, como son las empresas fabricantes de productos veterinarios.<sup>19</sup> De acuerdo con la Ley Federal de Sanidad Animal (LFSA), La Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (SADER), a través del SENASICA, tiene la facultad para determinar las características y especificaciones que deben cumplir los medicamentos de uso veterinario.

Dentro de la normatividad (mencionada en el **Punto 1.8**), implicada para productos farmacéuticos de uso veterinario, se encuentran las siguientes:

- NOM-012-ZOO-1993.
- NOM-022-ZOO-1995.
- NOM-064-ZOO-2000.

Es de gran importancia realizar los estudios que avalen que el medicamento es seguro y eficaz para los animales, como lo es perfil de disolución que son esenciales para evaluar las propiedades de una forma farmacéutica y predecir su biodisponibilidad, de esta manera podemos asegurar que alcanzará el efecto terapéutico deseado.

#### **4. HIPÓTESIS**

El perfil de disolución de los dos medicamentos de marcas diferentes de uso veterinario con Carprofeno mostrara resultados semejantes a los parámetros que pide la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

#### **5. OBJETIVOS**

##### **5.1. Objetivo General**

Evaluar el perfil de disolución de medicamentos comerciales de uso veterinario que contienen Carprofeno, siguiendo los criterios del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

##### **5.2. Objetivos Particulares**

- Diseñar y validar un método analítico para obtener una cuantificación de Carprofeno en soluciones con condiciones espectrofotométricas utilizando UV-vis.
- Establecer condiciones experimentales para evaluar el perfil de disolución de la forma farmacéutica de Carprofeno en condiciones farmacopéicas y del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
- Evaluar los perfiles de disolución de dos presentaciones comerciales de Carprofeno para uso veterinario.

## 6. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

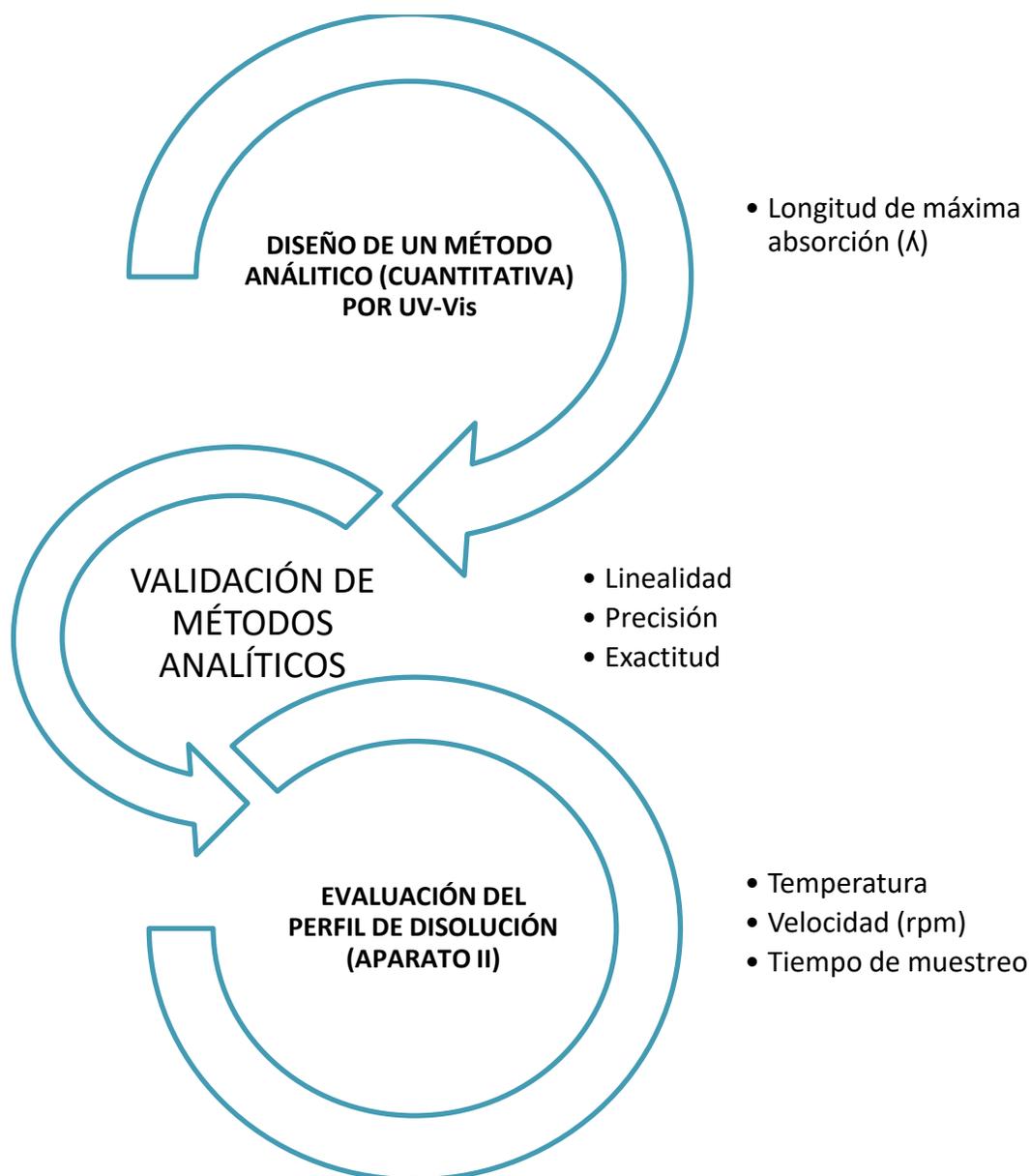


Figura 9. Esquema general del proceso experimental.

La **Figura 9** muestra un esquema el cual se divide en tres partes: 1. Diseñar un método analítico adecuado a las necesidades de nuestro fármaco con la finalidad de encontrar una longitud de absorción estable para las lecturas de trabajo. 2. Validar el método analítico propuesto cumpliendo con los parámetros establecidos. 3. Llevar a cabo un estudio de perfil de disolución con la finalidad de evaluar los medicamentos comerciales con el método analítico que fue anteriormente diseñado, adecuado y validado.

### **6.1. Materiales**

- > Matraces volumétricos de 10, 25, 50, 100, 250, 500 y 1000 mL
- > Vasos de precipitación de 25, 50, 100, 500 mL
- > Probetas de 10, 100 y 500 mL
- > Espátula
- > Gradilla
- > Micropipeta de 1-10  $\mu\text{L}$
- > Micropipeta de 10-100  $\mu\text{L}$
- > Micropipeta de 100-1000  $\mu\text{L}$
- > Jeringas de 5 y 10 mL
- > Celda de cuarzo de 1mL

### **6.2. Reactivos**

- > Fosfato de potasio monobásico
- > Fosfato de potasio dibásico
- > Agua destilada
- > Ácido clorhídrico HCl
- > Hidróxido de sodio NaOH
- > Metanol CH<sub>3</sub>OH
- > Acetonitrilo C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N
- > Tabletas de Carprofeno

### **6.3. Equipos**

- > Balanza analítica
- > Vortex
- > Potenciómetro
- > Aparato de disolución II
- > Espectrofotómetro
- > HPLC
- > Bomba de vacío

#### 6.4. Preparación de las soluciones utilizadas en el desarrollo experimental.

##### 6.4.1 Solución stock de Carprofeno (1000 µg/mL).

Se pesaron 10 mg de estándar de referencia de Carprofeno, se transfirieron a un matraz volumétrico de 10 mL, se llevó al aforo con DMSO (Dimetil sulfóxido). Utilizando el vortex, se agitó.

##### 6.4.2 Solución de trabajo para la determinación de la longitud de máxima absorción.

Se tomó una alícuota de 1 mL de la solución Stock de Carprofeno (1000 µg/mL) y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL, se llevó al aforo con agua destilada.

Se trabajo con la solución trabajo para llevar a cabo diluciones seriadas para obtener distintas concentraciones, como se observa en la **Tabla 5**.

*Tabla 5. Preparación de soluciones con diferentes concentraciones para la determinación de la longitud de onda ( $\lambda$ ) de máxima absorción.*

Solución	Vol. De la alícuota (mL)	Origen de la alícuota	Concentración (µg/mL)
1*	1	Solución 1	100
2*	1	Solución 2	10
3*	1	Solución 3	1
4*	1	Solución 4	0.1
5*	1	Solución 5	0.01
6*	1	Solución 6	0.001
7*	1	Solución 7	0.0001
8*	1	Solución 8	0.00001
9*	1	Solución 9	0.000001
10*	1	Solución 10	0.0000001
11*	1	Solución 11	0.00000001
12*	1	Solución 12	0.000000001
13*	1	Solución 13	0.0000000001
14*	1	Solución 14	0.00000000001
15*	1	Solución 15	0.000000000001

##### 6.4.3 Soluciones para la evaluación de la linealidad de los métodos de cuantificación.

Para el desarrollo de los estudios de disolución de las formulaciones Formulación 1 (F1) y Formulación 2 (F2), se utilizaron 4 diferentes condiciones experimentales, las indicadas por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico y la condición farmacopéica para Carprofeno: Medios de disolución pH 1.2, 4.5, 6.8 y pH 7.5.

#### 6.4.3.1. Elaboración de la curva de calibración.

A partir de la solución trabajo de 100 µg/mL se tomaron las alícuotas para la preparación de soluciones con una concentración de 0.5, 1.5, 5, 10, 15, 20 y 30 µg/mL, como se muestra en la **Tabla 6**, llevándolas al aforo con las soluciones amortiguadora de pH 1.2, 4.5, 6.8 y 7.5. Esto se realizó por triplicado para cada una solución amortiguadora.

Tabla 6. Preparación de soluciones para la elaboración de la curva de calibración.

Solución	Vol. De alícuota	Sol. trabajo	Vol. final	Concentración final
1*	100 µL	10 µg/mL	2 mL	0.5 µg/mL
2*	300 µL	10 µg/mL	2 mL	1.5 µg/mL
3*	1000 µL	10 µg/mL	2 mL	5 µg/mL
4*	200 µL	100 µg/mL	2 mL	10 µg/mL
5*	300 µL	100 µg/mL	2 mL	15 µg/mL
6*	400 µL	100 µg/mL	2 mL	20 µg/mL
7*	600 µL	100 µg/mL	2 mL	30 µg/mL

#### 6.4.4. Soluciones para la precisión.

Se preparó por sextuplicado, soluciones a tres niveles de concentración (bajo, medio y alto) que dentro de la curva de calibración no coincidieran con los puntos de la misma curva, empleando las soluciones amortiguadoras de pH 1.2, 4.5, 6.8 y 7.5 como diluyentes y se leyó a una longitud de onda de 300 nm.

##### 6.4.4.1. Elaboración de las soluciones a tres niveles de concentración.

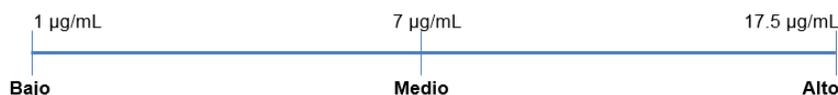


Figura 10. Niveles bajo, medio y alto con sus concentraciones determinadas para cada nivel.

A partir de la solución stock se prepararon dos soluciones trabajo de 10 µg/mL y 100 µg/mL se tomaron alícuotas para la elaboración de las soluciones, como se muestra en la **Tabla 7** y se aforaron con las soluciones amortiguadoras de pH 1.2, 4.5, 6.8 y 7.5.

Tabla 7. Preparación de las soluciones para los tres niveles de concentración.

Solución	Vol. De alícuota	Sol. trabajo	Vol. final	Concentración final
1*	200 µL	10 µg/mL	2 mL	1 µg/mL
2*	140 µL	100 µg/mL	2 mL	7 µg/mL
3*	350 µL	100 µg/mL	2 mL	17.5 µg/mL

#### **6.4.5. Medios de disolución.**

##### **6.4.5.1. Medio de disolución: pH 1.2 HCl 0.01 M.**

En un matraz volumétrico de 1000 mL, se agregaron 200 mL de agua destilada. Posteriormente se adiciono 8.78 mL de ácido clorhídrico concentrado y se llevó a volumen de aforo con agua destilada.

##### **6.4.5.2. Medio de disolución: solución amortiguadora de fosfatos pH 4.5 0.01 M.**

Se pesaron 13.60 gr de fosfato de potasio monobásico y se transfirió a un vaso de precipitado de 500 mL con 200 mL de agua destilada, se agitó y se verifico el pH con ayuda de un potenciómetro, ajustando el pH con hidróxido de sodio 0.5 M y/o ácido clorhídrico 0.5 M según fuera el caso, se transfirió a un matraz volumétrico de 1000 mL y se llevó aforo con agua destilada.

##### **6.4.5.3. Medio de disolución: solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 0.01 M.**

Se pesaron 13.60 gr de fosfato de potasio monobásico y se transfirió a un vaso de precipitado de 500 mL con 200 mL de agua destilada, se agitó y se verifico el pH con ayuda de un potenciómetro, ajustando el pH con hidróxido de sodio 0.5 M y/o ácido clorhídrico 0.5 M según fuera el caso, se transfirió a un matraz volumétrico de 1000 mL y se llevó aforo con agua destilada.

##### **6.4.5.4. Medio de disolución: solución amortiguadora de fosfatos pH 7.5 0.01 M.**

Se pesaron 13.60 gr de fosfato de potasio monobásico y se transfirió a un vaso de precipitado de 500 mL con 200 mL de agua destilada, se agitó y se verificó el pH con ayuda de un potenciómetro, ajustando el pH con hidróxido de sodio 0.5 M y/o ácido clorhídrico 0.5 M según fuera el caso, se transfirió a un matraz volumétrico de 1000 mL y se llevó aforo con agua destilada.

#### **6.4.6. Soluciones para la valoración.**

##### **6.4.6.1. Preparación de la solución Fase Móvil.**

Se mezclaron 500 mL de acetonitrilo, 500 mL de agua y 1 mL de ácido fosfórico.

##### **6.4.6.2. Preparación de la solución estándar.**

A partir de la solución stock se tomó 0.5 mL y se llevó aforo con la fase móvil en un matraz de 10 mL.

##### **6.4.6.3. Preparación de las muestras.**

###### **Tabletas**

Para el desarrollo de este estudio se utilizaron muestras de productos comerciales de la marca Rimadyl® (Formulación 1, F1) Lote 465265, de Laboratorio ZOETIS, y el producto de la marca Condroprodyl® (Formulación 2, F2), Lote 20IF020, de Laboratorio HOLLAND.

#### Formulación 1 (F1)

Se pesaron individualmente 10 tabletas y se registraron los pesos, se tomó el promedio. Se tomaron las 10 tabletas y se pulverizaron en un mortero hasta obtener un polvo fino, se tomaron 10 muestras equivalentes al promedio (0.520 gr), se coloraron en matraces diferentes de 10 mL, se añadió el 80% de su volumen de fase móvil, se sometieron a ultrasonido durante 10 minutos y luego se mezclaron durante 10 minutos, se sometieron nuevamente a ultrasonido durante 10 minutos y se llevó aforo con fase móvil.

Se tomó una alícuota de 0.5 mL y se llevó a matraz volumétrico de 10 mL, se llevó aforo con fase móvil. La concentración final fue de 50 µg/mL de carprofeno (n=3).

#### Formulación 2 (F2)

Se pesaron individualmente 10 tabletas y se registraron los pesos, se tomó el promedio. Se tomaron las 10 tabletas y se pulverizaron en un mortero hasta obtener un polvo fino, se tomaron 3 muestras equivalentes al promedio (0.258 gr), se coloraron en matraces diferentes de 10 mL, se añadió el 80% de su volumen de fase móvil, se sometieron a ultrasonido durante 10 minutos y luego se mezclaron durante 10 minutos, se sometieron nuevamente a ultrasonido durante 10 minutos y se llevó aforo con fase móvil.

Se tomó una alícuota de 0.5 mL y se llevó a matraz volumétrico de 10 mL, se llevó aforo con fase móvil. La concentración final fue de 50 µg/mL de carprofeno (n=3)

### **6.5. Desarrollo de los métodos analíticos para la cuantificación de Carprofeno.**

#### **6.5.1 Determinación de la longitud de máxima absorción.**

Para la determinación de la longitud de onda de máxima absorción se realizó un espectro de UV-vis de soluciones en un intervalo de concentraciones de 100 µg/mL a  $1 \times 10^{-12}$  µg/mL de Carprofeno en el espectro de 600 a 200 nm, para observar la longitud de máxima absorción ( $\lambda$ ).

#### **6.5.2 Determinación de rango dinámico.**

Con los resultados obtenidos de los barridos de las soluciones de Carprofeno a diferentes concentraciones, se tomaron las absorbancias obtenidas a la longitud de onda de 300 nm del intervalo de concentraciones de 100 µg/mL a  $1 \times 10^{-12}$  µg/mL de Carprofeno. Se graficaron para observar el rango en el cual la ley de Lambert-Beer se cumple.

#### **6.5.3 Determinación de rango de trabajo.**

El rango de trabajo se delimitó a partir de la determinación de las muestras a leer que se menciona en el **Punto 6.4.2**, en la **Tabla 5** se observa la concentración de cada una de ellas.

## 6.6. Validación de los métodos de cuantificación.

Para el desarrollo de la metodología se tomó en cuenta algunas de las recomendaciones establecidas en la NOM-177-SSA1-2013 para la validación de sistemas analíticos.

### 6.6.1. Linealidad de los métodos de cuantificación<sup>9</sup>.

Se calculó el coeficiente de correlación ( $r^2$ ), pendiente ( $m$ ) e intercepto ( $b$ ) para cada curva, por el método de mínimos cuadrados y el porcentaje del error relativo debido a la regresión (% ERR) con la **Ecuación 1**.

#### Ecuación 1.

$$\%ERR = \frac{\left[ \frac{\sum y^2 - (m * \sum xy) - (b * \sum y)}{N - 2} \right]^{\frac{1}{2}}}{Y_{promedio}} * 100$$

Y = valores dependientes

X = valores independientes

N = número de la muestra

b = ordenada al origen

m = pendiente

#### Criterios de aceptación.

Se debe cumplir con el coeficiente de correlación, que sea mayor o igual al 0.99.

### 6.6.2. Precisión de los métodos de cuantificación<sup>9</sup>.

La precisión implica dos parámetros importantes: repetibilidad y reproducibilidad.

#### 6.6.2.1 Evaluación de la repetibilidad.

Se prepararon soluciones a tres niveles de concentración (1.0, 7.0 y 17.5  $\mu\text{g/mL}$ ) por sextuplicado. Para cada una de las concentraciones de las soluciones a los diferentes niveles, se calculó la concentración recuperada y para cada uno de las concentraciones se determinó el promedio, desviación estándar y el coeficiente de variación.

#### Criterio de aceptación

El coeficiente de variación en cada concentración debe ser menor al 3%.

### 6.6.2.2 Evaluación de la reproducibilidad<sup>9</sup>.

Se prepararon nuevamente las soluciones a tres niveles diferentes de concentración por sextuplicado en un día diferente, se determinó la concentración recuperada para cada una de las concentraciones y se determinó el promedio, desviación estándar y el coeficiente de variación.

#### Criterio de aceptación

El coeficiente de variación (ambos días) para cada concentración, no debe ser mayor al 3%.

### 6.6.3. Exactitud de los métodos de cuantificación<sup>9</sup>.

A partir de los datos de reproducibilidad se calculó el promedio de la concentración recuperada a tres niveles, con los datos obtenidos se calculó el porcentaje de Recobro Relativo (% de Recobro, **Ecuación 2**) y la Desviación Absoluta de la Concentración (% DAC, **Ecuación 3**).

#### Ecuación 2

$$\% \text{ de recobro relativo} = \frac{\text{concentración recuperada}}{\text{concentración nominal}} * 100$$

#### Ecuación 3

$$\% DAC = |100 - \% \text{ de recobro relativo}|$$

#### Criterios de aceptación

El porcentaje de la desviación absoluta de la concentración no es mayor al 3% con respecto a la cantidad nominal de cada punto.

### 6.7. Valoración.

La determinación se realizó por cromatografía de líquidos de alta resolución.

#### 6.7.1. Condiciones cromatográficas.

- Cromatógrafo: Hitachi Lachrom Elite Modelo L-2000
- Detector: Ultravioleta-Visible
- Columna: Waters Spherisorb C8 15 x 0.46 cm, partículas de 5 µm
- Fase móvil: Acetonitrilo: Agua con 0.1 % de ácido fosfórico (70:30)
- Velocidad de flujo: 1 mL/min
- Longitud de onda: 300 nm
- Volumen de inyección: 20 µL

### 6.7.2. Adecuabilidad del sistema cromatográfico.

Se inyectó al cromatógrafo por triplicado un volumen de 20 µL de la preparación de referencia. Se calculó el promedio, desviación estándar y el coeficiente de variación del área bajo la curva.

#### Criterios de aceptación

El coeficiente de variación del área bajo la curva es menor al 3%.

### 6.7.3. Valoración de muestras.

Se inyectaron al cromatógrafo, por duplicado volúmenes de 20 µL de los 3 ensayos de muestras de tabletas.

#### Cálculos de valoración

Se calculó el promedio del área bajo la curva de los diferentes ensayos y se calculó la cantidad de Carprofeno en el volumen de la muestra de tabletas, utilizando la **Ecuación 4**.

#### Ecuación 4

$$CA = CD \left( \frac{Am}{A.Ref} \right)$$

Donde:

CA= cantidad por mililitro de Carprofeno en la preparación de muestra.

C= cantidad por mililitro de Carprofeno en la preparación de referencia.

D= factor de dilución de la muestra.

Am= área bajo el pico obtenida de la muestra.

A. Ref= área bajo el pico obtenida de la sustancia de referencia.

#### Ecuación 5

$$\% \text{ valoración relativa} = \frac{\text{Concentración verdadera}}{\text{Concentración nominal}} * 100$$

#### Ecuación 6

$$\% \text{ desviación absoluta} = |100 - \% \text{ recobro relativo}|$$

#### Criterios de aceptación

El porcentaje de valoración relativa debe ser igual o mayor a 95.0%, pero igual o menor a 105% (95.0% ≤ % de valoración ≤ 105.0%).

El porcentaje de desviación absoluta es igual o menor al 5% (% de desviación absoluta ≤ 5%).

## 6.8. Evaluaciones de los perfiles de disolución.

### 6.8.1 Condiciones de prueba para los perfiles de disolución.

Se realizó el estudio de disolución con 12 unidades de dosificación por ensayo, para tabletas, de acuerdo a lo establecido en el marbete, contenían 25 mg considerando las condiciones que se muestra en la **Tabla 8**.

*Tabla 8. Condiciones experimentales para el estudio de disolución de tabletas.*

CONDICIONES				
Ensayo	1	2	3	4
Aparato de disolución	II	II	II	II
Temperatura del medio	37°C ± 0.5°C	37°C ± 0.5°C	37°C ± 0.5°C	37°C ± 0.5°C
Medio (pH)	1.2 pH	4.5 pH	6.8 pH	7.5 pH
Volumen del medio	900 mL	900 mL	900 mL	900 mL
Velocidad	50 rpm	50 rpm	50 rpm	50 rpm
Tiempo de muestreo	5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 minutos.			
Volumen de muestra	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL

Después de realizar el estudio de disolución, se realizaron lecturas en un espectro de UV-vis a una longitud de onda de 300 nm.

### Determinación del porcentaje disuelto de Carprofeno.

Se calculó la concentración recuperada, la cantidad de Carprofeno disuelta y finalmente el porcentaje de disolución con la **Ecuación 7**.

#### Ecuación 7

$$\% \text{ disuelto} = \left( \frac{\text{mg disueltos}}{\text{mg nominales disueltos}} \right) * 100$$

## 7. RESULTADOS.

### 7.1. Determinación de la longitud de onda máxima de absorción.

Se realizó un barrido del espectro de UV-Vis de 600 a 200 nm, con una serie de diluciones de concentración en intervalos de 100 µg/mL –  $1 \times 10^{-12}$  µg/mL, para la determinación de longitud de onda de máxima absorción del Carprofeno.

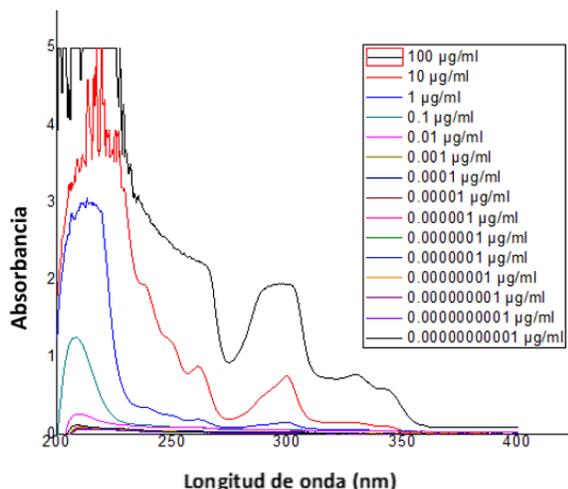


Figura 11. Espectro de absorción de UV-vis de Carprofeno.

En la **Figura 11**, se puede observar el espectro del compuesto bajo estudio muestra 3 máximos de absorción 210 nm, 265 nm y 300 nm. De ellas, se considera trabajar con 265 y 300 nm, ya que ambas presentan la misma intensidad de absorción a la misma concentración, y en las referencias bibliográficas se ha reportado el uso de la longitud de 300 nm que en la longitud de onda de 300 nm existe una absorción máxima al igual que en la longitud de onda de 265 nm. Se escogió la longitud de 300 nm porque se muestra más estable y la de 265 nm comienza a mostrar saturación acercándose más a los 250 nm.

### 7.2 Validación de los Métodos Analíticos.

#### 7.2.1. Linealidad.

En la **Tabla 9** y **Figura 12** se muestran los resultados de la evaluación de linealidad de los métodos analíticos obtenidos en medios pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 y pH 7.5. En la **Tabla 9** se observa que cada medio tiene un coeficiente de correlación ( $r$ ) de  $\geq 0.999$  en los cuatro casos, lo que nos indica que la relación entre las variables es lineal y presentan una relación directa para el intervalo de las concentraciones.

Tabla 9. Datos de la regresión lineal a pH 1.2, 4.5, 6.8 y 7.5.

Nota: Pendiente ( $m$ ), Intercepto ( $b$ ) y coeficiente de correlación ( $r$ ).

Linealidad				
Medios				
Parámetros	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8	pH 7.5
$m$	0.019	0.050	0.059	0.058
$b$	0.021	0.012	0.031	0.009
$r$	0.999	0.999	0.997	0.998

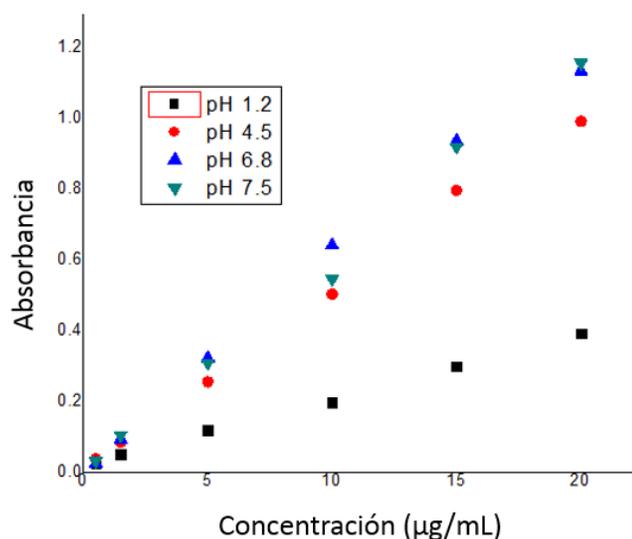


Figura 12. Linealidad de los métodos analítico.

En la **Figura 12** podemos observar la tendencia a la linealidad. Aunque existen distintos factores que hacen que las pendientes sean distintas dependiendo el medio en el que se encuentre: el pH 7.5 tiene la mayor absorción y va disminuyendo hasta llegar al pH 1.2 que muestra la pendiente menos inclinada.

## 7.2.2. Precisión.

### 7.2.2.1 Evaluación de la repetibilidad.

En la **Tabla 10** se muestran los resultados obtenidos del cálculo de los promedios, desviación estándar y el porcentaje de coeficiente de variación para los tres niveles de concentración (1, 7 y 17.5 µg/mL), obteniendo un coeficiente de variación para cada concentración menor al 2% en los cuatro medios (pH 1.2, 4.5, 6.8 y 7.5), indicando que existe repetibilidad en los medios a diferentes niveles de concentración, con una variación menor al 3%.

Tabla 10. Resultado de la evaluación de la repetibilidad a pH 1.2, 4.5, 6.8 y 7.5.

Repetibilidad				
Medio (pH)	$\mu\text{g/mL}$	Promedio	D.E.	%CV
1.2	1	1.212	0.027	2.198
	7	7.282	0.062	0.858
	17.5	17.531	0.065	0.372
4.5	1	1.295	0.017	1.287
	7	6.732	0.044	0.65
	17.5	16.669	0.112	0.674
6.8	1	0.811	0.023	2.794
	7	7.142	0.040	0.557
	17.5	18.656	0.075	0.404
7.5	1	0.713	0.014	2.016
	7	7.016	0.088	1.258
	17.5	17.853	0.046	0.259

#### 7.2.2.2 Evaluación de la reproducibilidad.

En la **Tabla 11** se muestran los resultados de la reproducibilidad obtenidos para los tres niveles de concentración (1, 7 y 17.5  $\mu\text{g/mL}$ ), obtenidos en dos días distintos de trabajo. Obteniendo un coeficiente de variación dentro de los niveles de aceptación (3%), con excepción del medio pH 1.2, día 1 en la concentración de 1  $\mu\text{g/mL}$  con un %CV de 3,833. Se observa que en las concentraciones menores (1  $\mu\text{g/mL}$ ) existen mayores variaciones, es por el hecho de que es la concentración con más dificultades de absorción en el espectrofotómetro UV-vis.

Tabla 11. Resultados de la evaluación de la reproducibilidad pH 1.2, 4.5, 6.8 y 7.5.

Reproducibilidad					
Medio (pH)	Día	$\mu\text{g/mL}$	Promedio	D.E.	%CV
1.2	1	1	1.236	0.047	3.833
		7	8.834	0.044	0.501
		17.5	16.839	0.072	0.430
	2	1	1.212	0.027	2.198
		7	7.282	0.062	0.858
		17.5	17.531	0.065	0.372
4.5	1	1	1.208	0.019	1.538
		7	7.399	0.026	0.355
		17.5	17.261	0.034	0.197
	2	1	1.295	0.017	1.287
		7	6.732	0.044	0.65
		17.5	16.669	0.112	0.674
6.8	1	1	0.714	0.020	2.854
		7	7.682	0.016	0.203

		17.5	19.030	0.032	0.168
		1	0.811	0.023	2.794
	2	7	7.142	0.040	0.557
		17.5	18.656	0.075	0.404
		1	0.672	0.016	2.337
	1	7	5.916	0.104	1.756
		17.5	17.252	0.184	1.065
7.5		1	0.713	0.014	2.016
	2	7	7.016	0.088	1.258
		17.5	17.853	0.046	0.259

### 7.2.3. Exactitud.

La exactitud se evaluó interpolando los resultados de absorbancia de los tres niveles de concentración a la curva de calibración elaborada en cada uno de los dos días evaluados.

*Tabla 12. Resultados de la evaluación de la exactitud a pH 1.2, 4.5, 6.8 y 7.5.*

Exactitud					
Medio (pH)	Conc.	% Recobro	Promedio	DEA	Promedio
1.2	1	121.22	108.48	21.22	8.48
	7	104.03		4.03	
	17.5	100.18		0.18	
4.5	1	120.83	108.39	20.83	8.39
	7	105.71		5.71	
	17.5	98.63		1.37	
6.8	1	81.10	96.58	18.90	3.42
	7	102.03		2.03	
	17.5	106.60		6.60	
7.5	1	71.31	91.19	28.69	8.81
	7	100.24		0.24	
	17.5	102.01		2.01	

En la **Tabla 12** se muestran los promedios del porcentaje de recobro y la desviación absoluta. Se observa que el porcentaje de recobro en los medios de pH 1.2 y 4.5, en los medios de pH 6.8 y 7.5 hay mayor tendencia aumentar el porcentaje de recobro, sin mencionar que las concentraciones 1 µg/mL existe más variaciones por su baja absorción.

De acuerdo con el criterio de aceptación  $\leq 3\%$ , los resultados obtenidos rebasan este límite demostrando que existen variables que hacen que el método no sea exacto.

### 7.3 Valoración.

#### 7.3.1 Valoración de tabletas de Carprofeno.

En la **Tabla 13** se presentan los resultados obtenidos para la valoración de tabletas que contienen Carprofeno (F1 y F2). Se observa que las diferentes muestras no cumplen con los parámetros mencionados en la monografía Carprofeno, tabletas en la USP 37-NF32, que establece que el contenido de Carprofeno en tabletas debe ser no menos del 90% y no más de 110% de la cantidad declarada de Carprofeno.

*Tabla 13. Resultados de la valoración por CLAR de tabletas de Carprofeno.*

Valoración				
Formulación	mg en tabletas	% Contenido	D.E.	% CV
F1	21.97	87.88	1.77	2.02
F2	22.033	88.13	2.55	2.89

### 7.4 Disolución.

#### 7.4.1 Disolución de tabletas de Carprofeno – Formulación 1.

En la **Figura 13** se observa gráficamente los resultados obtenidos para el porcentaje promedio disuelto de disolución de 12 unidades de tabletas que contenían 25 mg de Carprofeno de la Formulación 1 (F1) para los medios pH 1.2, 4.5, 6.8 y 7.5.

En la **Tabla 14** se observan resultados mostrando que los medios de pH 1.2 y 4.5 se encuentra una menor liberación del fármaco, alcanzando un 40 % de liberación a los 120 minutos, mientras que a diferencia de lo que se observa en los medios de pH 6.8 y 7.5, la liberación del fármaco es mayor alcanzando del 80 al 100 % de fármaco liberado a los 120 minutos.

*Tabla 14. Resultados de la disolución de tabletas de Carprofeno – F1.*

% Disuelto				
Dosis 25 mg				
Tiempo	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8	pH 7.5
0	0	0	0	0
5	10.43	4.07	3.69	8.79
15	14.60	5.47	14.39	26.71
30	22.57	11.41	32.18	47.01
45	28.05	18.57	45.50	59.80
60	33.14	25.79	55.85	76.60
90	35.46	35.16	68.07	89.54
120	36.79	40.17	74.79	93.84
150	38.22	45.50	78.04	95.90
180	37.76	43.37	79.61	97.32
210	36.44	45.21	79.99	97.77

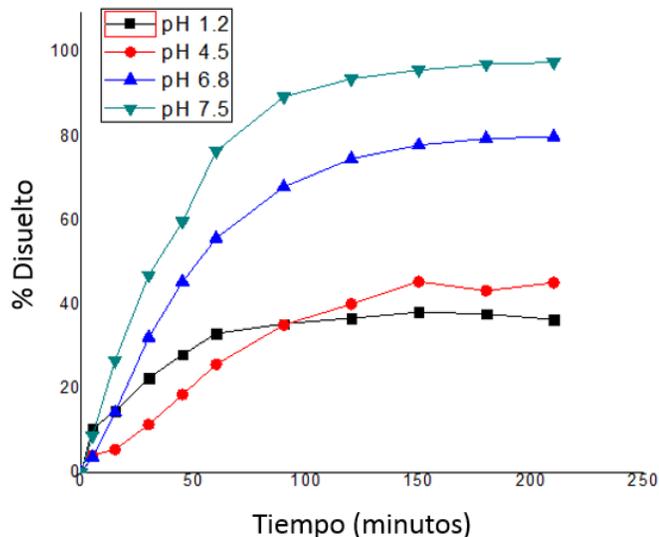


Figura 13. Perfil de disolución de tabletas de Carprofeno – F1.

En este punto se puede considerar que la mayor liberación a pH 6.8 y 7.0 se debe a que el carprofeno es un ácido carboxílico y su pKa es de 4.42, por lo cual, el mayor grado de ionización se logra en medios cuyo valor de pH es mayor a 6.8.

#### 7.4.2 Disolución de tabletas de Carprofeno – Formulación 2.

En la **Tabla 15** y la **Figura 14** se muestran los resultados obtenidos para el porcentaje promedio de la disolución de 12 unidades de tabletas que contenían 25 mg de Carprofeno de la Formulación 2 (F2) para los medios de pH 1.2, 4.5, 6.8 y 7.5. La liberación del fármaco es muy baja en los medios de pH 1.2 y 4.5, donde solo se alcanza hasta un 20 % a los 120 minutos y el máximo liberado es de 40 %; de manera distinta, en los medios de pH 6.8 y 7.5 se muestra una liberación mayor, alcanzando desde un 80 % a los 90 minutos hasta un 90% de fármaco liberado al cabo de tres horas.

Tabla 15. Resultados de la disolución de tabletas Carprofeno – F2.

Tiempo	% Disuelto			
	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8	pH 7.5
0	0	0	0	0
5	4.27	2.61	13.31	17.34
15	1.17	2.56	34.87	41.82
30	3.14	3.06	54.05	63.39
45	2.39	4.33	64.81	70.97
60	9.34	11.17	73.38	86.35
90	16.87	17.32	83.82	90.30
120	22.78	25.31	83.61	95.08
150	29.65	28.45	87.79	92.92
180	35.17	34.88	87.68	94.85
210	38.57	40.17	89.94	92.17

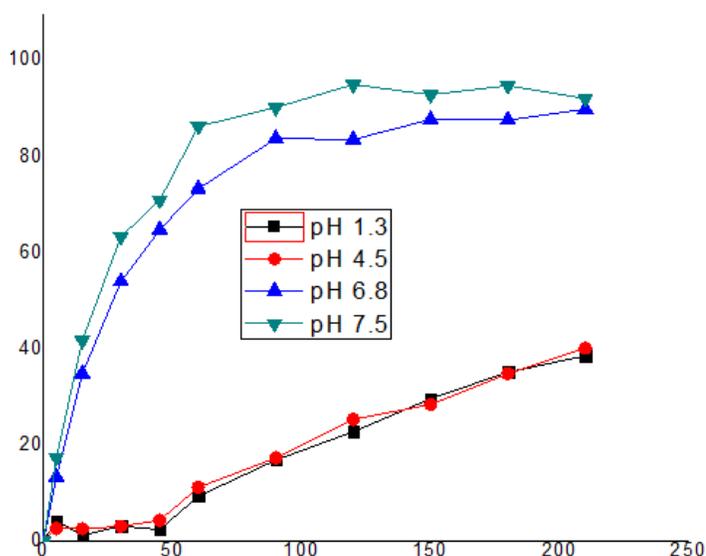


Figura 14. Perfil de disolución de tabletas de Carprofeno – F2.

En este producto se observa un comportamiento semejante al del producto F1, donde la menor tasa de liberación se da a pH 1.2 y 4.5, debido principalmente al carácter ácido del carprofeno.

### 7.4.3 Factor de similitud (f2).

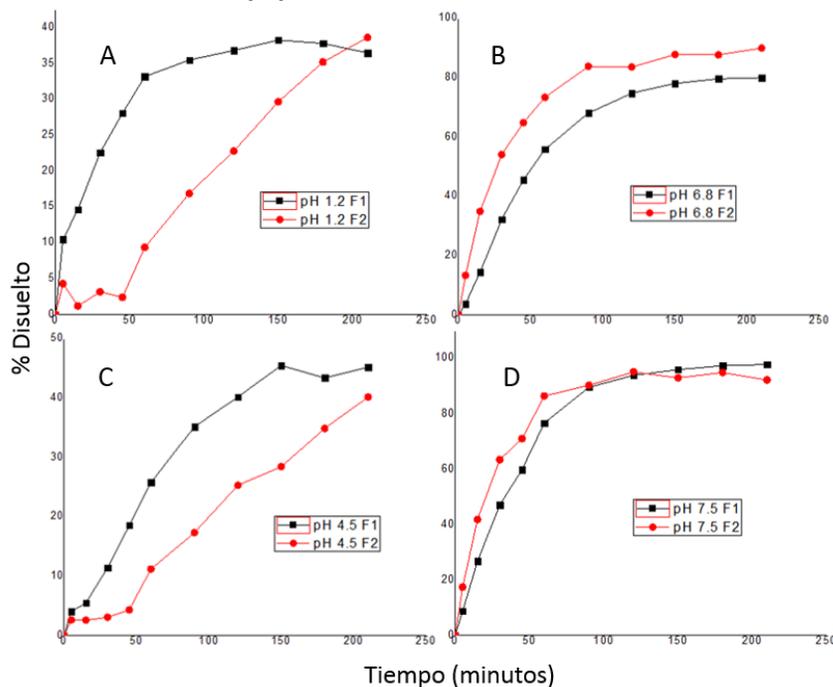


Figura 15. Comparación de los perfiles de disolución de las distintas formulaciones (F1 y F2) con su respectivo medio: A (pH 1.2), B (pH 6.8), C (pH 4.5) y D (7.5).

En la **Figura 15** se pueden observar las diferencias presentadas por los perfiles de disolución de las formulaciones F1 y F2 en los distintos medios evaluados. A pH 1.2, se encontró que la F1 libera un 30 % de carprofeno a los 50 minutos y a los 50 minutos alcanza hasta un 35 %. La F2 alcanza menos del 10 % a los 50 minutos y el 35 % lo alcanza hasta los 180

minutos, por lo que se considera que la F2 libera muy lentamente el fármaco bajo estudio en comparación a la F1. Un comportamiento semejante de los perfiles se observa a pH 4.5, con lo cual se puede inferir que en la F2 existen excipientes que no favorecen la liberación de carprofeno a pH ácido, limitando en gran medida este proceso. La relevancia de esta observación incide en la limitación que puede tener el carprofeno para estar biodisponible a nivel estomacal. A diferencia de estos resultados encontrados, a pH 6.8 y 7.5 se encontró que la liberación es más rápida y en mayor extensión en ambas formulaciones, pero en cada caso, la F2 libera menor cantidad de fármaco en cada condición evaluada, por lo que se deduce que los excipientes utilizados en la F2 influyen en la liberación del carprofeno, limitando dicho proceso, y que, como consecuencia de ello, también limitan la biodisponibilidad del compuesto a nivel intestinal.

Es de conocimiento general que los productos de distintas marcas comerciales mostrarán comportamientos diferentes debido esencialmente a los componentes de la formulación; sin embargo, es de esperar que bajo la reglamentación sanitaria vigente, dos productos de liberación inmediata deberían presentar el mismo comportamiento bajo las condiciones experimentales utilizadas, lo cual no se encontró en este estudio, y por ello se puede entender que cada laboratorio fabricante utiliza distintos excipientes, pero no se ha logrado mantener o garantizar el mismo desempeño como productos genéricos.

La diferencia entre los perfiles de disolución en los distintos medios, se puede establecer mediante la comparación estadística, utilizando la prueba del factor de similitud ( $f_2$ ), que es utilizada para comparar los perfiles de disolución de dos condiciones diferentes, en este caso la comparación de dos marcas diferentes (F1 vs F2) y en distintos medios de disolución (pH 1.2, 4.5, 6.8 y 7.5). Para desarrollar esta prueba, se compararon los porcentajes disueltos de cada formulación en cada medio (pH); los resultados correspondientes se muestran en la **Tabla 16**, y se encuentra que los dos productos muestran un proceso de disolución completamente diferente en los medios de pH 1.2, 4.5 y 6.8 (No semejantes), dado que el valor de F2 es menor a 50 en cada comparación. A pH 7.5, se encuentra semejanza entre los perfiles considerando el valor de F2 (51.79). Con esto se puede concluir que ambas formulaciones tienen desempeños diferentes en todo el TGI, siendo la F1 la que libera más carprofeno en cada medio evaluado.

*Tabla 16. Resultados de F2 para los perfiles de disolución de la suspensión.*

Formulación	pH	F2	Resultado
F1 vs F2	1.2	40.24	No similar
	4.5	46.09	No similar
	6.8	41.12	No similar
	7.5	51.79	Similar

*Criterio: Si  $F_2 > 50$ , los perfiles son similares. Si  $F_2 < 50$ , los perfiles no son similares.*

## 8. CONCLUSIONES

- Se desarrolló y validó los métodos analíticos utilizados para evaluar la disolución de las tabletas de carprofeno de uso veterinario, siguiendo algunos criterios de la NOM-177-SSA1-2013.
- Se encontró que el carprofeno presentó problemas de inestabilidad, lo que afectó los resultados de exactitud, por lo que se manejaron las muestras en condiciones de refrigeración previa a su cuantificación.
- Se evaluaron los perfiles de disolución para tabletas de carprofeno de liberación inmediata de dos marcas comerciales.
- La prueba de valoración para ambas formulaciones comerciales dió fuera de especificación conforme a la monografía de la USP/NF 2014 (90.0-110.0).
- Los perfiles de disolución de la F1 a pH 1.2 y 4.5 no alcanzaron más del 40 % liberado en 3 horas. Igualmente sucede con la F2.
- Los perfiles de las formulaciones F1 y F2 a pH 6.8 y 7.5 mostraron un mayor porcentaje liberado en 3 horas en relación a los de pH 1.2 y 4.5, debido principalmente al pK del carprofeno ( $pK_a = 4.42$ ).
- Las formulaciones F1 y F2 mostraron efecto de los excipientes, dado que sus perfiles a cada medio evaluado fueron distintos.
- La comparación de los perfiles de disolución de tabletas, mostraron que no tenían similitud a excepción del medio pH 7.5 que mostró semejanza con la prueba de Factor de Similitud F2.

## 9. REFERENCIAS

1. Fernández. (2010). *Vías de administración de fármacos*. En R. P. Fernández, *Farmacología Veterinaria*. Chile.
2. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 11ª edición. 2014.
3. Prieto. (2007). *Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs)*. Primera parte.
4. *Guía de uso responsable de medicamentos veterinarios*. Plataforma Tecnológica Española de Sanidad Animal. Madrid.
5. *Guía para la industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*. Consulta: 2020-05-14.  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
6. DrugBank. Carprofen. Consulta: 2020-05-14.  
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00821>
7. Pedro. (2005). *Formas farmacéuticas en veterinaria (I)*. Criterios de selección. Consulta: 2020-05-14.  
<https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-formas-farmaceuticas-veterinaria-i-13072123>
8. Chandler. *Fisiología gastrointestinal del perro y el gato. Parte 1. Funcionamiento y estructura del sistema gastrointestinal*. Consulta: 2020-05-14.  
[https://vetsandclinics.affinity-petcare.com/hubfs/Content/GUIA\\_GI\\_Parte1.pdf?t=1480667974633](https://vetsandclinics.affinity-petcare.com/hubfs/Content/GUIA_GI_Parte1.pdf?t=1480667974633)
9. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, *Establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable*.
10. Armijo, J. A. *Farmacología humana*. Capítulo 4. *Absorción, distribución y eliminación de los fármacos*. Consulta: 2021-03-19.  
<http://www.pdcorynthia.sld.cu/Documentos/estudiantes/Absorci%F3n%20distribuci%F3n%20y%20eliminaci%F3n%20de%20los%20f%E1rmacos.PDF>
11. Sánchez, S.O. (2018). *Sistema de clasificación biofarmacéutica en la solicitud de una bioexención*. Consulta: 2021-03-19  
<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/SOFIA%20OCHOA%20SANCHEZ.pdf>
12. CANIFARMA. (2014). *Camara Nacional de la Industria Farmacéutica*. Consulta: 2021-03-19.  
[https://www.canifarma.org.mx/docs\\_interes.xhtml](https://www.canifarma.org.mx/docs_interes.xhtml)
13. SAGARPA. (2000). *Norma Oficial Mexicana NOM-064-ZOO-2000, Lineamientos para la clasificación y prescripción de productos farmacéuticos veterinarios por el nivel de riesgo de sus ingredientes activos*. Consulta: 2021-03-19.
14. Servicio Nacional de Sanidad, (1995). *NOM-012-ZOO-1993*. Consulta: 2021-03-19.  
<https://www.gob.mx/senasica/documentos/nom-012-zoo-1993>
15. Servicio Nacional de Sanidad, (1996). *NOM-022-ZOO-1995*. Consulta: 2021-03-19.  
<https://www.gob.mx/senasica/documentos/nom-022-zoo-1993>
16. Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. (2017). *Acuerdos regulación de productos farmacéuticos veterinarios*. Consulta: 2021-03-19.  
<https://www.gob.mx/senasica/documentos/acuerdos-referentes-a-103631>
17. HEEDDING, (2021). *Instrumentos, Equipos y Mobiliario de laboratorio*. Consulta: 2021-09-01.  
<https://heedding.com/producto/disolutor-de-tabletas-de-ocho-unidades-modelo-rc-8ds-marca-biobase>
18. ELSEVIER, (2003). *El papel de los AINE en el tratamiento analgésico*. Consulta: 2021-09-01.  
<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-papel-a-ine-el-tratamiento-13043197>

19. Gobierno de México, (2018). Productos veterinarios elaborados con Buenas Prácticas. Consulta: 2021-09-01.  
<https://www.gob.mx/senasica/articulos/productos-veterinarios-elaborados-con-buenas-practicas?idiom=es>

## 10. ANEXOS

### 10.1. ANEXO 1 – VALIDACIÓN

Tabla 17. Parámetros de linealidad de Carprofeno pH 1.2.

pH 1.2									
Conc.	DIA 1			DIA 2			DIA 3		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3
0.5	0.022	0.031	0.024	0.006	-0.003	0.017	0.003	0.016	0.009
1.5	0.056	0.052	0.05	0.037	0.022	0.04	0.031	0.037	0.038
5	0.113	0.134	0.112	0.128	0.106	0.127	0.105	0.115	0.112
10	0.197	0.202	0.195	0.216	0.189	0.24	0.184	0.185	0.202
15	0.298	0.301	0.305	0.319	0.288	0.318	0.283	0.286	0.287
20	0.395	0.392	0.395	0.398	0.372	0.391	0.375	0.383	0.382
r	0.99904	0.99833	0.99923	0.99675	0.99839	0.99413	0.99913	0.99865	0.99897
b	0.01847	0.02738	0.01640	0.01070	-0.00335	0.02017	0.00110	0.01008	0.00915
m	0.01866	0.01823	0.01890	0.02000	0.01912	0.01946	0.01874	0.01849	0.01875

Tabla 18. Parámetros de linealidad de Carprofeno pH 4.5.

pH 4.5									
Conc.	DIA 1			DIA 2			DIA 3		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3
0.5	0.022	0.052	0.043	0.017	-0.004	0.012	0.009	0.022	0.012
1.5	0.073	0.096	0.088	0.04	0.033	0.047	0.028	0.075	0.055
5	0.254	0.267	0.251	0.127	0.116	0.128	0.191	0.224	0.207
10	0.51	0.515	0.489	0.24	0.285	0.289	0.415	0.477	0.444
15	0.802	0.807	0.785	0.318	0.481	0.48	0.704	0.758	0.744
20	0.997	0.983	1.002	0.391	0.622	0.625	0.881	0.895	0.882
r	0.99879	0.99821	0.99915	0.99413	0.99824	0.99826	0.99801	0.99623	0.99621
b	0.00011	0.02703	0.01007	0.02017	-0.02723	-0.01228	-0.03129	0.00532	-0.01272
m	0.05110	0.04919	0.04995	0.01946	0.03262	0.03182	0.04646	0.04652	0.04655

Tabla 19. Parámetros de linealidad de Carprofeno pH 6.8.

pH 6.8									
Conc.	DIA 1			DIA 2			DIA 3		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3
0.5	0.028	0.023	0.026	0.029	0.041	0.037	0.024	0.029	0.032
1.5	0.099	0.089	0.09	0.128	0.109	0.104	0.104	0.117	0.105
5	0.335	0.314	0.324	0.333	0.354	0.342	0.281	0.272	0.277
10	0.66	0.639	0.629	0.627	0.606	0.65	0.582	0.577	0.547
15	0.946	0.948	0.923	0.971	0.965	0.959	1.07	1.062	1.053
20	1.136	1.139	1.134	1.168	1.165	1.153	1.299	1.301	1.287
r	0.99563	0.99655	0.99752	0.99716	0.99715	0.99662	0.99488	0.99447	0.99332
b	0.02923	0.01459	0.01877	0.03019	0.03151	0.03243	-0.02297	-0.01941	-0.02280
m	0.05824	0.05893	0.05795	0.05913	0.05867	0.05866	0.06727	0.06682	0.06611

Tabla 10. Parámetros de linealidad de Carprofeno pH 7.5.

pH 7.5									
Conc.	DIA 1			DIA 2			DIA 3		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3	Abs. 1	Abs. 2	Abs. 3
0.5	0.025	0.023	0.05	0.03	0.03	0.022	0.03	0.03	0.015
1.5	0.094	0.087	0.136	0.097	0.098	0.085	0.093	0.097	0.075
5	0.297	0.293	0.341	0.289	0.295	0.276	0.309	0.309	0.285
10	0.529	0.54	0.575	0.557	0.588	0.601	0.592	0.59	0.55
15	0.888	0.941	0.934	0.92	0.946	0.93	0.907	0.956	0.873
20	1.093	1.176	1.207	1.103	1.173	1.156	1.168	1.182	1.084
30	1.477	1.499	1.517	1.32	1.497	1.473	1.448	1.474	1.454
r	0.99479	0.99032	0.99147	0.97999	0.99029	0.98949	0.98894	0.98763	0.99424
b	0.03915	0.03831	0.07757	0.07352	0.05364	0.04679	0.06109	0.06199	0.03286
m	0.05035	0.05233	0.05143	0.04636	0.05185	0.05141	0.05024	0.05127	0.05007

### 10.1.1. Parámetro de precisión - repetibilidad

Tabla 11. Repetibilidad de Carprofeno pH 1.2 – Día 1.

pH 1.2										
DIA 1										
	Conc. (µg/mL)	Repet. 1	Repet. 2	Repet. 3	Repet. 4	Repet. 5	Repet. 6	Promedio	DES.VEST.	% CV
Nivel bajo	1	1.236	1.289	1.289	1.183	1.183	1.236	1.24	0.05	3.83
Nivel medio	7	8.808	8.808	8.861	8.914	8.808	8.808	8.83	0.04	0.50
Nivel alto	17.5	16.751	16.751	16.857	16.857	16.909	16.909	16.84	0.07	0.43

Tabla 12. Repetibilidad de Carprofeno pH 1.2 – Día 2.

pH 1.2										
DIA 2										
	Conc. (µg/mL)	Repet. 1	Repet. 2	Repet. 3	Repet. 4	Repet. 5	Repet. 6	Promedio	DES.VEST.	% CV
Nivel bajo	1	1.229	1.178	1.229	1.178	1.229	1.229	1.21	0.03	2.20
Nivel medio	7	7.265	7.214	7.214	7.317	7.317	7.368	7.28	0.06	0.86
Nivel alto	17.5	17.480	17.531	17.583	17.480	17.480	17.634	17.53	0.07	0.37

Tabla 13. Repetibilidad de Carprofeno pH 4.5 – Día 1.

pH 4.5										
DIA 1										
	Conc. (µg/mL)	Repet. 1	Repet. 2	Repet. 3	Repet. 4	Repet. 5	Repet. 6	Promedio	DES.VEST.	% CV
Nivel bajo	1	1.188	1.229	1.208	1.229	1.188	1.208	1.21	0.02	1.54
Nivel medio	7	7.379	7.399	7.379	7.441	7.420	7.379	7.40	0.03	0.36
Nivel alto	17.5	17.247	17.309	17.288	17.226	17.268	17.226	17.26	0.03	0.20

Tabla 14. Repetibilidad de Carprofeno pH 4.5 – Día 2.

pH 4.5										
DIA 2										
	Conc. (µg/mL)	Repet. 1	Repet. 2	Repet. 3	Repet. 4	Repet. 5	Repet. 6	Promedio	DES.VEST.	% CV
Nivel bajo	1	1.280	1.297	1.314	1.280	1.314	1.280	1.29	0.02	1.29
Nivel medio	7	6.670	6.721	6.738	6.704	6.788	6.771	6.73	0.04	0.65
Nivel alto	17.5	16.669	16.584	16.550	16.787	16.821	16.601	16.67	0.11	0.67

Tabla 15. Repetibilidad de Carprofeno pH 6.8 – Día 1.

pH 6.8										
DIA 1										
	Conc. (µg/mL)	Repet. 1	Repet. 2	Repet. 3	Repet. 4	Repet. 5	Repet. 6	Promedio	DES.VEST.	% CV
Nivel bajo	1	0.843	0.779	0.811	0.827	0.795	0.811	0.81	0.02	2.79
Nivel medio	7	7.075	7.139	7.123	7.171	7.155	7.187	7.14	0.04	0.56
Nivel alto	17.5	18.723	18.675	18.691	18.723	18.578	18.546	18.66	0.08	0.40

Tabla 16. Repetibilidad de Carprofeno pH 6.8 – Día 2.

pH 6.8										
DIA 2										
	Conc. (µg/mL)	Repet. 1	Repet. 2	Repet. 3	Repet. 4	Repet. 5	Repet. 6	Promedio	DES.VEST.	% CV
Nivel bajo	1	0.694	0.711	0.711	0.694	0.746	0.728	0.71	0.02	2.85
Nivel medio	7	7.699	7.682	7.699	7.682	7.665	7.665	7.68	0.02	0.20
Nivel alto	17.5	19.045	19.010	19.045	18.992	19.010	19.080	19.03	0.03	0.17

Tabla 17. Repetibilidad de Carprofeno pH 7.5 – Día 1.

pH 7.5										
DIA 1										
	Conc. (µg/mL)	Repet. 1	Repet. 2	Repet. 3	Repet. 4	Repet. 5	Repet. 6	Promedio	DES.VEST.	% CV
Nivel bajo	1	0.729	0.713	0.697	0.697	0.713	0.729	0.71	0.01	2.02
Nivel medio	7	6.917	7.094	6.901	7.110	7.046	7.030	7.02	0.09	1.26
Nivel alto	17.5	17.815	17.783	17.847	17.879	17.895	17.895	17.85	0.05	0.26

Tabla 18. Repetibilidad de Carprofeno pH 7.5 – Día 2.

pH 7.5										
DIA 2										
	Conc. (µg/mL)	Repet. 1	Repet. 2	Repet. 3	Repet. 4	Repet. 5	Repet. 6	Promedio	DES.VEST.	% CV
Nivel bajo	1	0.685	0.653	0.685	0.685	0.669	0.653	0.67	0.02	2.34
Nivel medio	7	5.862	5.846	6.086	5.926	5.974	5.799	5.92	0.10	1.76
Nivel alto	17.5	17.415	17.015	17.031	17.287	17.351	17.415	17.25	0.18	1.06

## 10.1.2. Parámetro de precisión - reproducibilidad

Tabla 19. Reproducibilidad de Carprofeno pH 1.2.

pH 1.2			
	Nivel bajo	Nivel medio	Nivel alto
Conc. (µg/mL)	1	7	17.5
Repet. 1	1.24	7.76	16.29
Repet. 2	1.29	7.82	16.35
Repet. 3	1.29	7.76	16.41
Repet. 4	1.18	7.76	16.41
Repet. 5	1.18	7.82	16.23
Repet. 6	1.24	7.82	16.35
Repet. 7	1.23	7.27	16.91
Repet. 8	1.18	7.21	16.75
Repet. 9	1.23	7.21	16.75
Repet. 10	1.18	7.32	16.86
Repet. 11	1.23	7.32	16.86
Repet. 12	1.23	7.37	16.91
Promedio	1.22	7.54	16.64
DE	0.04	0.27	0.27
% CV	3.16	3.58	1.60

Tabla 20. Reproducibilidad de Carprofeno pH 4.5.

pH 4.5			
	Nivel bajo	Nivel medio	Nivel alto
Conc. (µg/ml)	1	7	17.5
Repet. 1	1.19	7.66	17.01
Repet. 2	1.23	7.56	17.05
Repet. 3	1.21	7.80	16.97
Repet. 4	1.23	7.68	17.03
Repet. 5	1.19	7.56	16.99
Repet. 6	1.21	7.81	17.05
Repet. 7	1.28	7.38	17.25
Repet. 8	1.30	7.40	17.31
Repet. 9	1.31	7.38	17.29
Repet. 10	1.28	7.44	17.23
Repet. 11	1.31	7.42	17.27
Repet. 12	1.28	7.38	17.23
Promedio	1.25	7.54	17.14
DE	0.05	0.16	0.13
% CV	3.84	2.17	0.78

Tabla 21. Reproducibilidad de Carprofeno pH 6.8.

pH 6.8			
	Nivel bajo	Nivel medio	Nivel alto
Conc. (µg/ml)	1	7	17.5
Repet. 1	0.69	7.70	17.78
Repet. 2	0.71	7.68	17.79
Repet. 3	0.71	7.70	17.72
Repet. 4	0.69	7.68	17.74
Repet. 5	0.75	7.66	17.78
Repet. 6	0.73	7.66	17.79
Repet. 7	0.73	7.42	17.99
Repet. 8	0.68	7.46	18.00
Repet. 9	0.69	7.44	18.02
Repet. 10	0.71	7.42	18.04
Repet. 11	0.73	7.37	17.99
Repet. 12	0.69	7.40	17.97
Promedio	0.71	7.55	17.88
DE	0.02	0.14	0.13
% CV	2.84	1.84	0.70

Tabla 22. Reproducibilidad de Carprofeno pH 7.5.

pH 7.5			
	Nivel bajo	Nivel medio	Nivel alto
Conc. (µg/ml)	1	7	17.5
Repet. 1	0.69	7.30	18.02
Repet. 2	0.65	7.66	18.07
Repet. 3	0.69	7.85	18.08
Repet. 4	0.69	7.59	18.05
Repet. 5	0.67	7.57	18.00
Repet. 6	0.65	7.56	18.04
Repet. 7	0.73	6.92	18.54
Repet. 8	0.71	7.09	18.60
Repet. 9	0.70	6.90	18.92
Repet. 10	0.70	7.11	18.78
Repet. 11	0.71	7.05	18.87
Repet. 12	0.73	7.03	18.54
Promedio	0.69	7.30	18.38
DE	0.03	0.33	0.37
% CV	3.72	4.49	1.99

## 10.2. ANEXO 2 – DISOLUCIÓN

### 10.2.1. Formulación - 1

Tabla 23. Perfil de disolución de Carprofeno en tabletas pH 1.2.

pH 1.2														
Tiempo	% DISUELTO												DOSIS	25 MG
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	VASO 7	VASO 8	VASO 9	VASO 10	VASO 11	VASO 12	PROMEDIO	
5	12.17	11.93	11.08	11.20	11.57	9.39	9.51	9.39	9.39	10.11	8.90	10.48	10.43	
15	17.62	16.04	15.92	14.59	15.08	13.74	12.41	14.11	13.99	14.47	12.05	15.20	14.60	
30	24.88	24.88	25.85	21.25	24.40	22.10	19.31	21.37	22.82	22.34	19.55	22.10	22.57	
45	29.24	29.84	30.69	26.70	29.48	29.84	26.57	27.91	29.24	28.39	20.52	28.15	28.05	
60	40.56	34.75	34.27	33.30	35.72	34.75	31.60	30.64	31.60	30.64	29.18	30.64	33.14	
90	38.87	35.48	36.93	35.72	37.17	42.01	32.81	32.81	34.27	33.54	33.06	32.81	35.46	
120	38.87	36.69	37.66	37.66	39.11	38.38	35.72	33.78	39.35	34.99	34.75	34.51	36.79	
150	38.14	36.20	36.93	36.44	38.62	37.90	47.58	40.32	36.93	36.93	35.96	36.69	38.22	
180	39.83	38.62	38.87	39.11	40.32	38.87	36.20	35.72	38.14	35.72	35.96	35.72	37.76	
210	39.59	37.17	37.90	38.87	40.80	39.11	35.72	34.27	35.96	29.67	33.54	34.75	36.44	

Tabla 24. Perfil de disolución de Carprofeno en tabletas pH 4.5.

pH 4.5														
% DISUELTO													DOSIS	25 MG
Tiempo	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	VASO 7	VASO 8	VASO 9	VASO 10	VASO 11	VASO 12	PROMEDIO	
5	3.86	4.36	4.07	5.15	4.79	4.72	3.45	5.20	4.33	4.11	3.82	0.98	4.07	
15	6.67	7.32	7.82	7.24	7.24	7.24	2.65	3.89	3.45	3.67	4.62	3.82	5.47	
30	13.88	13.88	16.69	12.79	14.74	13.88	6.08	8.78	7.32	8.12	10.38	10.45	11.41	
45	21.52	22.09	24.76	19.57	21.73	18.85	11.18	15.99	14.75	15.99	18.18	18.25	18.57	
60	28.18	27.46	32.36	25.44	29.34	27.03	15.78	22.99	23.14	23.28	28.47	26.02	25.79	
90	35.25	35.54	39.72	34.38	38.28	35.39	26.60	30.78	34.67	35.39	37.27	38.71	35.16	
120	41.01	40.44	43.61	40.73	43.32	38.28	34.09	35.82	40.01	40.01	41.16	43.61	40.17	
150	44.47	46.78	49.09	45.34	47.50	44.91	39.14	42.31	46.35	45.48	46.20	48.37	45.50	
180	48.08	49.09	50.82	47.07	49.81	46.78	40.73	43.61	47.21	46.35	47.21	3.67	43.37	
210	9.15	48.66	52.40	50.39	51.54	50.24	44.19	46.06	42.31	47.65	48.94	50.96	45.21	

Tabla 25. Perfil de disolución de Carprofeno en tabletas pH 6.8.

pH 6.8														
% DISUELTO													DOSIS	25 MG
Tiempo	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	VASO 7	VASO 8	VASO 9	VASO 10	VASO 11	VASO 12	PROMEDIO	
5	3.11	3.61	3.84	5.00	4.50	3.00	3.31	2.63	4.93	3.81	2.47	4.03	3.69	
15	10.99	15.76	15.48	15.65	15.82	13.15	10.53	11.77	17.37	16.30	10.93	18.94	14.39	
30	27.08	42.44	33.51	29.96	33.29	30.35	22.58	26.95	34.80	35.41	28.30	41.46	32.18	
45	40.89	57.31	54.76	39.89	45.21	43.77	35.08	34.52	53.23	46.39	42.19	52.78	45.50	
60	52.16	51.27	47.61	65.58	68.58	51.16	45.17	43.28	68.69	55.82	58.15	62.70	55.85	
90	61.70	60.37	61.36	75.79	77.89	60.03	61.48	66.36	83.66	66.13	70.35	71.68	68.07	
120	66.47	67.36	70.24	78.89	84.55	65.03	66.47	79.34	88.65	72.68	75.90	81.89	74.79	
150	69.91	69.91	81.00	79.89	86.55	67.24	69.02	82.00	90.21	77.34	78.78	84.66	78.04	
180	67.13	87.77	85.88	72.46	71.35	81.55	70.24	84.22	90.65	78.56	79.89	85.66	79.61	
210	69.68	87.66	81.33	86.77	76.56	72.24	66.36	83.66	90.10	80.22	80.00	85.33	79.99	

Tabla 26. Perfil de disolución de Carprofeno en tabletas pH 7.5.

pH 7.5													
Tiempo	% DISUELTO											DOSIS	25 MG
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	VASO 7	VASO 8	VASO 9	VASO 10	VASO 11	VASO 12	PROMEDIO
5	7.78	6.41	10.31	7.01	7.23	8.93	9.18	9.18	8.35	9.62	8.68	12.77	8.79
15	22.29	19.82	30.31	24.93	20.31	28.22	27.10	26.38	34.01	27.93	27.10	32.08	26.71
30	44.00	35.59	49.49	43.50	35.75	49.27	42.64	51.71	58.57	53.87	48.22	51.49	47.01
45	58.12	48.12	57.46	56.31	44.87	61.36	53.37	66.75	71.95	69.13	64.43	65.70	59.80
60	75.68	67.00	76.23	71.17	59.85	86.34	63.26	81.51	91.29	85.68	77.77	83.37	76.60
90	84.47	87.11	85.90	84.58	70.63	100.85	87.33	94.37	100.63	92.94	90.52	95.14	89.54
120	88.43	92.61	90.19	87.66	81.40	102.28	94.59	98.43	102.39	97.33	93.27	97.55	93.84
150	90.41	94.15	91.62	89.75	89.86	102.39	96.67	100.41	104.59	97.88	94.26	98.76	95.90
180	90.96	95.90	92.28	89.75	97.22	102.61	96.78	102.61	104.15	99.09	95.68	100.74	97.32
210	90.85	94.70	92.50	90.85	97.77	102.50	97.66	101.84	104.48	99.53	99.53	101.07	97.77

### 10.2.2. Formulación - 2

Tabla 37. Perfil de disolución de Carprofeno en tabletas pH 1.2.

pH 1.2												
Tiempo	% DISUELTO										DOSIS	25 MG
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	VASO 7	VASO 8	VASO 9	VASO 10	PROMEDIO	
5	3.40	2.57	1.91	6.70	11.16	12.88	-0.08	0.10	3.76	0.29	4.34	
15	1.58	1.25	1.42	2.24	2.74	-0.26			-0.81		2.90	
30	1.75		1.25	2.41	7.20	6.68			-0.44		6.98	
45	3.23	1.09	2.57	2.41	8.19	5.76	-0.26	0.47	0.47	-0.08	6.26	
60	4.15	2.83	9.11	7.46	22.65	21.66	4.15	7.46	7.46	6.47	13.95	
90	11.75	7.79	18.36	15.05	35.86	30.25	8.12	17.04	14.39	10.10	23.52	
120	17.37	8.45	26.62	20.67	45.77	42.47	7.46	24.30	19.68	15.05	31.62	
150	21.00	18.03	34.87	26.62	57.00	50.73	15.05	29.59	25.29	18.36	40.60	
180	24.96	23.31	41.81	34.54	64.60	56.01	19.35	33.88	30.25	22.98	48.34	
210	27.94	23.31	44.78	35.20	71.54	61.96	21.00	42.47	32.56	24.96	54.16	

Tabla 38. Perfil de disolución de Carprofeno en tabletas pH 4.5.

pH 4.5												
Tiempo	% DISUELTO										DOSIS	25 MG
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	VASO 7	VASO 8	VASO 9	VASO 10	PROMEDIO	
5	4.82	2.01	4.25	3.86	3.73	1.09	0.83	0.25				2.61
15	3.61	2.71	4.25	3.48	3.67	0.00	0.18					2.56
30	3.61	3.54	4.76	4.63	3.41	0.00	1.48					3.06
45	4.82	5.40	6.16	6.23	3.99	0.64	5.13		2.26			4.33
60	11.17	16.29	17.82	16.80	11.56	6.19	15.65	4.02	9.13	3.12		11.17
90	15.78	24.21	25.62	24.98	14.88	10.02	26.00	8.36	15.65	7.72		17.32
120	23.32	34.18	35.97	33.03	20.89	17.95	34.43	15.78	22.68	14.88		25.31
150	25.36	37.50	36.10	33.79	22.29	21.53	41.97	18.08	29.07	18.84		28.45
180	30.09	46.19	44.79	42.36	27.02	27.02	49.26	22.55	35.97	23.57		34.88
210	32.90	52.20	49.26	47.34	29.83	35.58	55.78	27.92	41.72	29.19		40.17

Tabla 39. Perfil de disolución de Carprofeno en tabletas pH 6.8.

pH 6.8												
Tiempo	% DISUELTO										DOSIS	25 MG
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	VASO 7	VASO 8	VASO 9	VASO 10	PROMEDIO	
5	7.01	9.61	11.79	15.66	13.18	13.94	25.88	13.42	12.66	9.96		13.31
15	23.59	31.15	26.19	38.83	38.11	37.24	63.40	33.14	32.26	24.77		34.87
30	46.52	54.87	39.86	59.41	59.29	57.84	69.72	53.86	55.73	43.38		54.05
45	62.43	67.27	62.49	68.12	65.52	66.68	70.30	63.57	66.27	55.44		64.81
60	66.53	79.00	70.89	76.70	70.41	78.03	76.94	74.52	76.10	64.72		73.38
90	77.06	82.03	80.45	90.86	79.24	89.77	79.85	86.87	89.65	82.39		83.82
120	74.52	77.55	72.71	80.21	77.06	99.45	80.45	92.92	94.13	87.11		83.61
150	82.51	86.99	83.36	90.13	82.03	98.73	79.73	92.43	93.89	88.08		87.79
180	81.18	83.36	80.45	85.05	79.12	102.24	81.30	94.85	96.91	92.31		87.68
210	84.93	93.04	85.90	86.26	87.47	103.08	78.76	93.89	94.73	91.34		89.94

Tabla 40. Perfil de disolución de Carprofeno en tabletas pH 7.5.

pH 7.5												
Tiempo	% DISUELTO										DOSIS	25 MG
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	VASO 7	VASO 8	VASO 9	VASO 10	PROMEDIO	
5	9.87	14.21	13.47	22.28	11.61	19.40	30.58	16.95	15.82	19.15	17.34	
15	29.05	36.00	34.26	53.26	30.48	45.91	62.49	40.63	41.20	44.90	41.82	
30	52.14	57.79	56.73	67.97	52.76	69.96	73.86	63.68	68.27	70.78	63.39	
45	64.06	68.03	65.55	68.84	64.55	42.96	81.51	84.65	85.53	84.03	70.97	
60	91.37	84.04	79.95	82.68	77.21	90.00	82.06	94.84	92.86	88.51	86.35	
90	97.57	95.21	90.87	87.15	91.99	90.99	79.70	90.25	92.61	86.65	90.30	
120	102.91	99.81	93.85	86.77	92.73	97.95	85.04	96.58	98.94	96.21	95.08	
150	96.21	94.84	92.61	83.79	95.84	97.20	83.92	91.86	96.21	96.70	92.92	
180	99.93	94.84	94.59	84.66	96.58	97.82	86.52	95.46	98.69	99.44	94.85	
210	92.11	91.86	92.61	80.57	91.24	96.46	84.66	95.71	96.58	99.93	92.17	

### 10.3. ANEXO 3 – VALORACIÓN Y CUANTIFICACIÓN.

Tabla 41. Valoración de tabletas de Carprofeno.

Formulación 1		Formulación 2		Muestra	No. Archivo	Tiem. Ret.	Área	Altura
No.	Peso (gr.)	No.	Peso (gr.)	Adecubilidad	Rep1. 002	4.64	40019220	4658696
1	0.5233	1	0.2694		Rep2. 002	4.63	39999925	4656621
2	0.5153	2	0.2526		Rep3. 002	4.637	39937754	4664323
3	0.5215	3	0.2597		Rep4. 002	4.633	40089918	4714431
Prom. (gr)	0.520	4	0.2662		Rep5. 002	4.627	39967761	4683626
Prom. (mg)	520.033	5	0.2562	SR-1	Rep1. 003	4.62	41098078	4727512
MUESTRA gr.		6	0.2553		Rep2. 003	4.617	40179403	4718076
F1-1	0.5004	7	0.2531		Rep3. 003	4.617	40174428	4721769
F1-2	0.501	8	0.2558	SR-2	Rep1. 004	4.613	40153192	4728156
F1-3	0.5003	9	0.259		Rep2. 004	4.62	40161369	4718528
		10	0.253		Rep3. 004	4.617	40143361	4704580
		Prom (gr)	0.258	F1-1	Rep1. 005	4.617	33399496	3984442
MUESTRA mg		Prom (mg)	258.03		Rep2. 005	4.613	33860498	4062702
F1-1	500.4			F1-2	Rep1. 006	4.61	33120350	3874297
F1-2	501	MUESTRA gr.			Rep2. 006	4.61	34346807	3934230
F1-3	500.3	F2-1	0.2507	F1-3	Rep1. 007	4.607	35452429	4062053
		F2-2	0.2503		Rep2. 007	4.61	35235684	4037340
		F2-3	0.2501	F2-1	Rep1. 008	4.613	32922060	3928540
					Rep2. 008	4.617	32864582	3918441
		MUESTRA mg		F2-2	Rep1. 009	4.617	34173108	4041610
		F2-1	250.7		Rep2. 009	4.617	34151184	4032744
		F2-2	250.3	F2-3	Rep1. 010	4.613	35068655	4158141
		F2-3	250.1		Rep2. 010	4.613	35062765	4135966
Con. Ref. µg/mL	50							
Dosis (mg)	25							

	Tiem. Ret.		Área		Altura
PROMEDIO	4.633	PROMEDIO	40002915.60	PROMEDIO	4675539.4
DES.VEST.	0.005	DES.VEST.	57719.31	DES.VEST.	57719.31
COE. VAR.	0.001	COE. VAR.	0.00	COE. VAR.	0.01

	Área		Altura
PROMEDIO	40318305.2	PROMEDIO	4719770.17

Tabla 41. Cuantificación de tabletas de Carprofeno.

ÁREA						ALTURA					
Matraz 10mL Conc. (µg)	Matraz 25mL Conc. (µg)	Matraz 25mL Conc. (mg)	mg de polvo por mg de P.A.	mg de P.A. x tableta	% Contenido	Matraz 10mL Conc. (µg)	Matraz 25mL Conc. (µg)	Matraz 25mL Conc. (mg)	mg de polvo por mg de P.A.	mg de P.A. x tableta	% Contenido
828.40	20709.88	20.71	0.04	21.52	86.09	844.20	21105.06	21.11	0.04	21.93	87.73
839.83	20995.73	21.00	0.04	21.82	87.28	860.78	21519.60	21.52	0.04	22.36	89.46
821.47	20536.79	20.54	0.04	21.32	85.27	820.87	20521.64	20.52	0.04	21.30	85.21
851.89	21297.28	21.30	0.04	22.11	88.43	833.56	20839.10	20.84	0.04	21.63	86.52
879.31	21982.84	21.98	0.04	22.85	91.40	860.65	21516.16	21.52	0.04	22.36	89.46
873.94	21848.44	21.85	0.04	22.71	90.84	855.41	21385.26	21.39	0.04	22.23	88.92
816.55	20413.84	20.41	0.08	21.01	84.04	832.36	20808.96	20.81	0.08	21.42	85.67
815.13	20378.20	20.38	0.08	20.97	83.90	830.22	20755.47	20.76	0.08	21.36	85.45
847.58	21189.57	21.19	0.08	21.84	87.38	856.32	21407.88	21.41	0.09	22.07	88.28
847.04	21175.98	21.18	0.08	21.83	87.32	854.44	21360.91	21.36	0.09	22.02	88.08
869.79	21744.87	21.74	0.09	22.43	89.74	881.00	22025.12	22.03	0.09	22.72	90.89
869.65	21741.22	21.74	0.09	22.43	89.72	876.31	21907.67	21.91	0.09	22.60	90.41

Fecha: 31 de octubre de 2022  
Asunto: VOTOS APROBATORIOS  
Medio de Notificación: Electrónica  
Folio: FF/D/SD/JLF/134/2022

**DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE**  
**DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES**  
**U.A.E.M**  
**PRESENTE**

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis **“Estudio de perfil de disolución de productos comerciales de uso veterinario que contienen Carprofeno”** presentado por el/la pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. Mei Li Sharon Medina Borja, (20161007026)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO.**

Jurado	Firma
M en C. Martha Hernández Labra	_____
Dr. Ángel Daniel Herrera España	_____
Dr. Jesús Rivera Islas	_____
Dra. Adriana Valladares Méndez	_____
Dra. Liliana Aguilar Marcelino	_____



**ATENTAMENTE**  
**“POR UNA HUMANIDAD CULTA”**

**M.P.D. REYNA AMÉRICA SERRANO LÓPEZ**  
**SECRETARIA DE DOCENCIA**

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ** | Fecha:2022-10-31 15:24:39 | Firmante

nemYDAKoQKpCgJrDMASIBnnrtCL110KXkbkzBc0aHADyAkngn1aGoXSsIXNmn/1zG1iBQ76pRnmUr6gi0OQDfhLnCi1a3Nom6HwuH0Fh19wM9NL3kwtspzZPoKBxIH6Rra5NIZ  
PkCplCgcrOqknnf9JpsJXOCfa3eGW5s+vm+CSyo+WEoo8/qq18+Y79VECoYPs55QXUdK6w5nH8ZaHqJn4eW2+889ZwEP3Webey4cB2Uwt8cbV/1izeCvoZd102Ag0D2ateAzO  
QgoS7KcjTfWTR7KAhiAKe9Cv99Y1hKEUcu+ZyllWzeuGjL+sDFA7i9krLKGWa2US32H76YkAUw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[zclgsd06w](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/XV9EB9Trc1njNAvkzxPlq7YX83otd4Cg>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**LILIANA AGUILAR MARCELINO | Fecha:2022-11-01 16:41:33 | Firmante**

bMt9NF+r1vZN1oEc2+q+EzQf468RWx/4foY9RPJ0kpeyXpdpL0kaBz8yh8HDkDiGGYxYZQ+z5kzI9+0IGTnIlydQXbwWUoHIBv2JcbcgR/64OrqdehELq8nUVsXVfcmobj/NLsiacA  
A1wIMp6KDbJ791XfZcfzID9jpnymDt/Zc/nFrlv3ez7toaqZLdYuBoyTU3O0J1KgS2mkzzlWpRqmIPAG449erVkeKEbacJ1w0VlffmZ9FV6WLLnaMJdH6gfYnjPiq2jatZw80/yrqONnz  
ztAwgNBjYdwfwn+T8c6OisZQFKJKRmauGy6shlVOJCbThbU9wCsuw00/RliA==

**MARTHA HERNANDEZ LABRA | Fecha:2022-11-01 18:05:59 | Firmante**

onppUP83betJd819DpQJf0O5dvOjCxk0W6vKqfiJEkrV+CRFPsBN/30MucXCLzvm0f9OgamUifu/rEHi/aFs8EmZsNV413erqzUwKkucM1xarqPkBoCcEbbgraDFw5x3pwl3+putkr  
CB5F7ySr/t6DbxVqMx6JYeQX1kYjqFvxU8BPz4r4HuQmOT0g5qWXYsCT6G01O7j1+o2HTKg8hCSx8cltgsCunJOBPE4dWolk1ns/dDg5s9w/3uDJWHD5uMnDDWLLISRvsi8Bpw  
kJWEIw+ILWTjrEK3YkQu8drnGR7vnMI3mN/wLfyYo9DH0PLZLnYLMUYEV440AcN01yr4g==

**JESUS RIVERA ISLAS | Fecha:2022-11-01 18:19:32 | Firmante**

T7R4Ke+zx4BqlutZptR6st/CREqHlPdPIKFT/AkVby3ymZvDKEUjJSx0hbpS8zpQkSL4A30OzoxniL6o7dDmzrD31KW2d2EFjABgbBzh9FhSpQ02YsrIXFj0w9a4gA0/RwM3HjK2q  
3ii3rwwofnADWE3klIjEiF59Ycqmu/skdgAjz+KugM0SxiaS8xW2K3ordktwHouX99/sfCS80YQNYx63egNgcnuvzcuq/ErSmy6eOHxy+5DUK32J2Ah5Q/UFRfZFcSBoXyvdVir169yq0  
tRRp5veQF0qeqqHyamtSBDyQDewjas1zAHQI9oIBXfyZpUDLYq46IVTrPDxw==

**ANGEL DANIEL HERRERA ESPAÑA | Fecha:2022-11-01 22:16:12 | Firmante**

rX3f03m5fWhUv+n8W2lbK3+M+Wuug0tm6QuV4u/Salgj0knsYowfFujvBkjoQDvYnXf2+IC+z+11t1NDktv1CTW8m8IJrgR/y+i10vgIH1qpquij8yHbFj/ZVvz8vFmis7AF8LzYGXF4hPT  
5iZh6LOQuodNkt93GHYryZ+7MJ5jjK7hzCKTW/IBJTBVe2yvYDBTH18SsW1IP0V5GicClgC3ly2olHV4J75ejh1cZII1G3/xmNY+ybmJNm7ry8gUx54OOEXHQv9GA9bzOEL5XQI22  
4GSfeQlktz4nUj5PHilIEIE9RxGHUmIOGFYP0WFPo3FSy/T6nlufqLnzQn8A==

**ADRIANA VALLADARES MENDEZ | Fecha:2022-11-03 09:37:51 | Firmante**

uf0UTcqHfM61A36UnodLkycSZIDbnCnGgbUF2BgLKFvStjMFwfgfW2sYhdZf8Oj7HCFty7PCp2Z5R9OAcACIBmeSdw3dGv0q6ZND983ldN+qIC1RnaTihFG/qinLkn8nmsULCB  
UiV3gikW7/mkNHj2GZUPOcoNdNHjLFKOHn7IzjNAJkRuZDY07luUNioboY4wOi/sCIB7Q7vxCF336NjNlyp+Q3C1j+JgFkL3JMMS3t0D0zRhwBvhcEhpNtYT45IX6COHd/9jwHcJ  
DGSaQeKe1iYIUIDfYHZzKtnqSLMgFOWFvnd4eV+6i+9WXk1VyQ3fgXS3mvJIVmDLMBR0g==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



ZdWC4LDc1

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/daPWIPD9xZZeOzzRoteUCVTXMY0M76l>

