

11261
RECIBO EN
AGENCIAS 16
1991

Biodisponibilidad y Bioequivalencia del Naproxén de cuatro diferentes formulaciones en voluntarios sanos.

TESIS

Que para obtener el grado de maestro en ciencias biomédicas, área de farmacología presenta:

Elena Diana Treviño de León

Asesor:

Dr. Miguel Angel Montoya Cabrera

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Capítulo 1	Introducción	1
Capítulo 2		
2.1	Monografía del Naproxén	4
2.1.1	Nombres químicos	4
2.1.2	Nombre común	4
2.1.3	Fórmula desarrollada	4
2.1.4	pKa	4
2.1.5	Propiedades farmacológicas	4
2.1.6	Antecedentes	4
2.2	Propiedades farmacocinéticas:	5
2.2.1	Absorción	7
2.2.2	Distribución	7
2.2.3	Metabolismo	7
2.2.4	Excreción	7
2.3	Toxicología	8
2.4	Indicaciones clínicas	10
2.5	Contraindicaciones y precauciones	10
Capítulo 3	Material y métodos	12
3.1	Adquisición muestras	12
3.2	Control farmacéutico	12
3.3	Estudios "IN VITRO"	14
3.3.1	Disolución de productos conteniendo Naproxén	14
3.3.1.1	Determinación cuantitativa de Naproxén	14
3.3.1.2	Instrumentos	14
3.3.1.3	Reactivos	14
3.3.1.4	Preparación de soluciones	14
3.3.1.5	Soluciones patrón de Naproxén	15

	3.3.1.6	Curva de calibración	15
	3.3.1.7	Linealidad y repetibilidad	15
	3.3.1.8	Repetibilidad en diferentes días	17
	3.3.2	Perfil de disolución de doce productos farmacocinéticos de naproxén	17
	3.3.2.1	Instrumentos	17
	3.3.2.2	Reactivos	17
	3.3.2.3	Procedimiento	18
	3.4	Estudio "IN VIVO"	18
	3.4.1	Determinación de naproxén en plasma	19
	3.4.1.1	Material y equipo	19
	3.4.1.2	Reactivos	19
	3.4.1.3	Preparación de soluciones	20
	3.5	Estudio de Bioequivalencia: producto de referencia y tres productos nacionales	23
	3.6.2	Análisis estadístico de los datos	27
Capítulo 4		Resultados	28
	4.1	Resultados de control de calidad	28
	4.2	Estudios "IN VITRO"	28
	4.2.2	Perfil de disolución	32
	4.3	Estudios "IN VIVO" determinación de naproxén en plasma	32
	4.4	Resultados del estudio de bioequivalencia y farmacocinética	36
Capítulo 5		Discusión	54
Capítulo 6		Conclusiones	71
		Apéndices	73
		Bibliografía	89

INTRODUCCION

La eficacia y seguridad de un producto farmacéutico está en función de la habilidad de liberar la cantidad correcta de fármaco para alcanzar y mantener por un tiempo adecuado concentraciones sanguíneas dentro del intervalo terapéutico. Es bien conocido que los excipientes, el proceso de manufactura y la forma farmacéutica en la cual se presenta el principio activo pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco, así como su acción farmacológica.

La biodisponibilidad es una función de la liberación del principio activo de la forma farmacéutica, es decir, la eficacia de la introducción del fármaco al organismo se describe en términos de biodisponibilidad y se define como "una medida de la cantidad relativa de fármaco que llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual ésto ocurre".⁽¹⁾ La biodisponibilidad es la característica determinante del inicio, duración o intensidad de la acción farmacológica, por lo tanto proporciona información acerca de la eficacia y seguridad de un medicamento.

La relación entre la biodisponibilidad y la eficacia clínica se basa en el supuesto de que la intensidad y la duración de la respuesta farmacológica está relacionada a la concentración y duración del fármaco en la circulación sistémica; en estos casos, la medi--

ción de los niveles de fármaco en muestras seriadas de sangre y orina está relacionada con su eficacia clínica.

La comparación de la biodisponibilidad de dos o más productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo, se designa bioequivalencia. Se ha demostrado que puede haber una diferencia en la respuesta terapéutica de preparados farmacéuticamente equivalentes elaborados por diferentes fabricantes.

Es importante considerar el significado clínico de las diferencias en biodisponibilidad. Se ha encontrado que una gran cantidad de fármacos presentan respuestas terapéuticas diferentes al cambiar de una formulación a otra debido a diferencias en biodisponibilidad, donde puede alcanzar niveles tóxicos o sub-terapéuticos debido a la alteración en la absorción del fármaco.

El Naproxén se encuentra incluido dentro de la lista de fármacos del cuadro básico de medicamentos, siendo además el agente anti-inflamatorio de mayor consumo en nuestro país.

Considerando el gran número de laboratorios que fabrican productos conteniendo este fármaco, disponer de información acerca de su bioequivalencia en nuestra población resulta de particular utilidad.

lidad, dadas las variaciones que frecuentemente se encuentran en los excipientes que componen las formulaciones elaborados por diferentes fabricantes, y lo que es más común las diferencias de formulaciones de un producto comercial elaborado por el mismo laboratorio en su lugar de origen y en las subsidiarias que tienen en otros países.

En base a lo anteriormente mencionado, se llevó a cabo el presente trabajo cuyo objetivo fue evaluar los productos comerciales que contienen Naproxén (tabletas), provenientes de diferentes fabricantes en relación con el producto de referencia (innovador). Así como el determinar algunos parámetros farmacocinéticos en nuestra población.

CAPITULO II

2.1 MONOGRAFIA DEL NAPROXEN

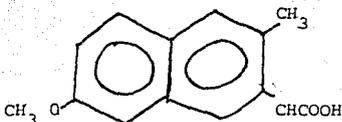
2.1.1 Nombres químicos:

a.1) ácido d-2(6'-metoxi-2-naftilpropiónico).

a.2) ácido + 6-metoximetilo-2-naftalencético.

2.1.2 Nombre común: Naproxén.

2.1.3 Fórmula desarrollada.



2.1.4 pka:4

2.1.5 Propiedades farmacológicas: Analgésico, antiinflamatorio, antipirético.

2.1.6 Antecedentes:

El Naproxén es un fármaco sintético derivado del ácido fenilpropiónico y al igual que el ácido acetilsalicílico y la indometacina tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias; efectos atribuidos a su capacidad de interferir con la biosíntesis de las prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina, a nivel de la prostaglandin-sintetasa (ciclooxigenasa); así mismo, inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de protrombina. (2,3,4,5,6,7) Fried y Cols, (8) examinaron al Naproxén como inhibidor de

la biosíntesis de prostaglandinas en las microsomas de vesícula seminal de bovino: en este sistema el Naproxén fue 150 veces más activo que el ácido acetilsalicílico en la síntesis de prostaglandina-E a partir de ácido araquidónico (2,8)

El efecto analgésico del Naproxén se presenta únicamente cuando existe dolor asociado a una reacción inflamatoria; así, el Naproxén difiere cualitativamente de la morfina, la cual inhibe el dolor sin haber inflamación en los tejidos. (9,10)

Miligramo a miligramo, la potencia analgésica y antiinflamatoria del Naproxén es menor que la observada con la indometacina y mayor que la de la aspirina. (2,3,9,10,11)

2.2 Propiedades farmacocinéticas

2.2.1 Absorción:

El Naproxén se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal. Runkel y Col., (12) en un estudio realizado para determinar la absorción del Naproxén a partir de diferentes formulaciones orales: tabletas, suspensión y cápsulas. Encontraron diferencias entre las diversas formulaciones orales en cuanto al tiempo que tardan en absorberse; las sales de sodio, al parecer se absorben más rápidamente que el ácido libre; estas diferencias radican en la solubili-

dad de estas sales, y a pesar de que la absorción es más rápida, la cantidad total absorbida no se ve alterada. Debido a ello la cantidad total absorbida después de la administración de suspensión, cápsulas o tabletas es prácticamente la misma.

La presencia de alimentos en el estómago y de otros medicamentos, como el óxido de magnesio e hidróxido de aluminio, disminuyen la velocidad de absorción más no la cantidad absorbida, en tanto que la administración de bicarbonato de sodio la acelera, lo cual posiblemente se debe a que el pH del jugo gástrico se incrementa, y por lo tanto la solubilidad y la absorción de ácidos débiles como el Naproxén.

(11,12,13,14)

La concentración plasmática máxima se alcanza 2-4 hs., después de la administración oral. (15) Los niveles plasmáticos después de la administración oral son más bajos que los valores obtenidos después de una administración I.V. a todos los tiempos de muestreo. La diferencia ha sido atribuida en la pared intestinal, o a su rápido metabolismo ya que este fármaco presenta efecto de primer paso. (16)

Aún cuando la absorción rectal es completa, existen controversias acerca del tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima; algunos autores indican que este se al-

canza más rápidamente al ser administrada por vía oral, en tanto que otros autores encuentran que dicha concentración se alcanza en tiempos similares. (17,18,19)

2.2.2 DISTRIBUCION

El Naproxén se une extensamente a proteínas plasmáticas. Su unión a la albúmina es de 98% - 99% y esto influye no sólo en la distribución, sino también en el metabolismo y la eliminación. El volumen de distribución es pequeño - 0.16 l/kg. este valor indica que la mayor cantidad se encuentra en el compartimiento vascular, lo cual se debe no sólo al extenso grado de unión sino también a que el pH de 7.4 (de la sangre) el Naproxén se encuentra en forma ionizada y no puede pasar membranas celulares.

2.2.3 METABOLISMO

El Naproxén se metaboliza extensamente en hígado, por conjugación principalmente y se elimina por vía renal en forma de glucorónido.

2.2.4 EXCRECION

Al administrar Naproxén en dosis que variaron de 125-900 mg dos veces al día se observó que los niveles plasmáticos aumentaban linealmente hasta la dosis de 500 mg, dos veces al día y tendían a estabilizarse a dosis superiores. (23,24 25)

La explicación de este efecto de estabilización está dada por su gran unión a proteínas; la relación de la depuración urinaria es lineal y constante hasta una dosis de 500 mg., a dosis mayores los sitios de unión a las proteínas plasmáticas están saturados lo que causa una mayor concentración del fármaco libre en plasma, siendo ésta la que está disponible para el metabolismo y depuración renal; por lo tanto, a dosis mayores que las terapéuticas (500 mg dos veces/día) hay más Naproxén libre disponible para ser metabolizado y excretado por el riñón. Estos datos sugieren que hay un mecanismo autoregulator debido a la saturación en los sitios de unión de las proteínas, que limita los niveles plasmáticos circulantes y lo cual impide también los efectos tóxicos que pueden aparecer en una sobredosis.

El Naproxén se elimina por filtración glomerular y secreción tisular.

El 95% de la dosis se excreta en orina; como 6-O dismetil Naproxén y sus conjugados .^{23,24,25)}

2.3 TOXICOLOGIA

Hallesey determinó la toxicidad del Naproxén⁽²⁵⁾ utilizan

en la fase de toxicología preclínica, ratones, ratas, hamsters y perros, para los estudios de toxicología sub-aguda ratones, ratas, conejos, perros, monos y cerdos. Basándose en los resultados obtenidos y en los datos farmacocinéticos, se consideró que las ratas, monos y cerdos eran animales de elección para los estudios crónicos. Las ratas presentaron un aumento de volumen de orina y disminución del peso corporal, los monos que recibieron dosis hasta cuatro veces superior a la humana durante seis meses, y los cerdos a los que se les administraron dosis de hasta cuatro veces la humana por un año, no presentaron alteraciones significativas.

La administración de Naproxén en dosis que variaron de 1-4 grs. en 16 voluntarios sanos no ocasionó efectos adversos, con excepción de un voluntario que ingirió 3 grs., el cual manifestó dolor epigástrico moderado. De la misma manera, los exámenes de laboratorio practicados antes y después del estudio no mostraron ninguna desviación de los valores de referencia. (26)

Otros efectos adversos que se han manifestado se localizan en el tracto gastrointestinal y en el sistema nervioso central. Las reacciones gastrointestinales incluyen: dispepsia, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito y sangrado digestivo. Los efectos en el SNC, van desde somnolencia,

cefalea, mareo y sudoración, hasta fatiga, depresión y ototoxicidad. Son reacciones menos frecuentes: prurito y urticaria. (2,13,27)

Sin embargo, se han reportado algunos casos en los cuales el Naproxén administrado a dosis terapéuticas de 500 mg diarios, causó infiltrado pulmonar que desapareció al suspender el tratamiento. (28) Así mismo, se reportó un caso de necrosis papilar renal debido al uso de Naproxén. (29)

2.4 INDICACIONES

El Naproxén es un fármaco alternativo útil para el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis y espondilitis anquilosante. Reduce la tumefacción articular, el dolor y la duración de la rigidez matutina.

Además es eficaz para aliviar el dolor producido en lesiones de tejidos blandos, el dolor posparto, el consecutivo a cirugía ortopédica, dental y oftálmica y el que acompaña a la dismenorrea.

Se emplea también para el manejo de la gota aguda. (2,10, -13,14,15)

2.5 CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Está contraindicado en pacientes hipersensible al medicamento y a la aspirina. Debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica. No deberá em-

plearse en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ni durante el embarazo y la lactancia. El Naproxén compete con los anticoagulantes orales (warfarina), hipoglucemiantes orales (sulfonilureas) e hidantoinas, por los sitios de unión a las proteínas, dando por consecuencias mayores concentraciones del fármaco libre. La aspirina aumenta la depuración del Naproxén por desplazamiento de su unión a las proteínas. (2,13)

CAPITULO III

3.- MATERIAL Y METODOS

En la tabla I se presenta un diagrama que ilustra de manera general el plan de trabajo seguido durante el estudio.

3.1 ADQUISICION DE MUESTRAS

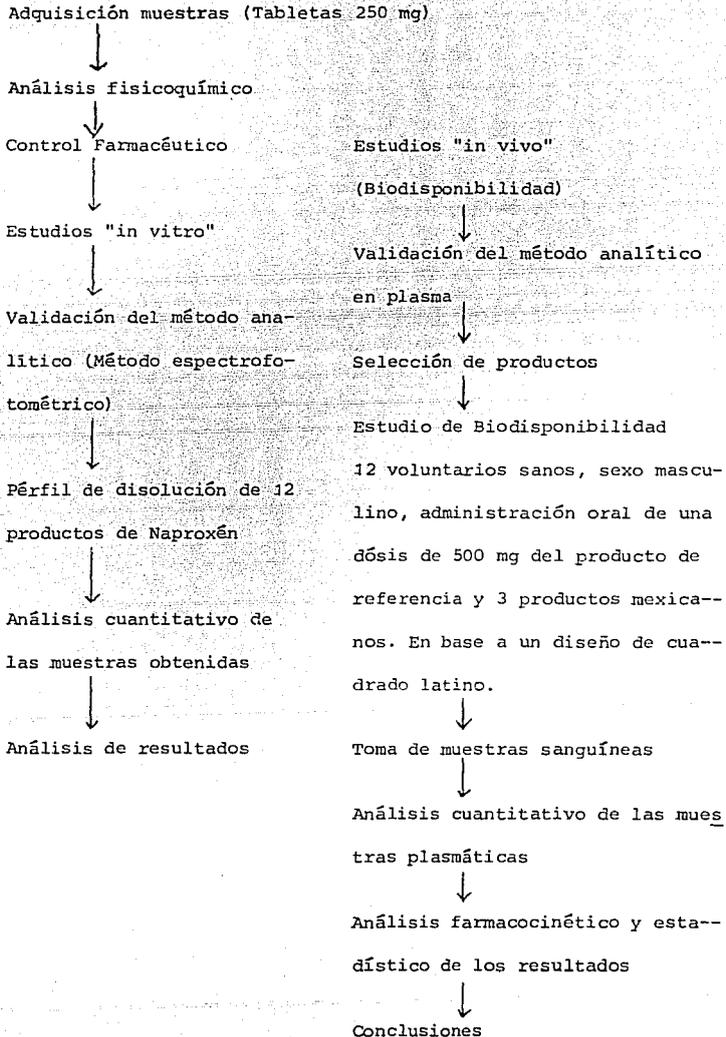
Los productos estudiados se obtuvieron de la siguiente manera: La Jefatura de Control de Calidad del IMSS proporcionó tabletas conteniendo 250 mg de Naproxén como único principio activo, elaborados por 11 diferentes fabricantes. El producto de referencia se adquirió, en una farmacia en Laredo, Texas USA, (Naprosyn de los Laboratorios Syntex)

3.2 CONTROL FARMACEUTICO

Los 12 lotes de tabletas de Naproxén fueron sometidos a análisis fisicoquímico, con el objeto de conocer la equivalencia farmacéutica de los mismos, realizándose las siguientes pruebas, de acuerdo a lo indicado en la norma IMSS (30,31)

- Identificación : Infrarojo - ultravioleta
- Peso promedio
- Variación contenido
- Valoración de principio activo
- Disolución
- Rotación específica

TABLA I. DIAGRAMA GENERAL DE LA PARTE EXPERIMENTAL.



3.3 ESTUDIOS "IN VITRO"

3.3.1 Disolución de productos conteniendo Naproxén

3.3.1.1 Determinación cuantitativa de Naproxén.

El método utilizado para cuantificación de Naproxén en solución amortiguadora de fosfatos pH=7.4 fué un método espectrofotométrico a una longitud de onda de 330nm

3.3.1.2 Instrumentos.

Espectrofotómetro Beckman DU-7

Aparato de disolución Hanson Research, modelo 72RL,

de 6 vasos usando paletas. Balanza Perkin

Elmer, modelo AD27.

3.3.1.3 Reactivos.

Patrón de referencia de Naproxén USP secado a 105°C durante 3 horas.

Fosfato de sodio monobásico grado analítico.

Fosfato de sodio dibásico anhidro grado analítico.

Material usual de laboratorio

3.3.1.4 Preparación de soluciones

Solución reguladora de fosfatos 0.1 M, pH 7.4: Pesarse 11.5 gr de fosfato de sodio dibásico anhidro y 2.62 gr de fosfato de sodio monobásico, transferir a un matraz volumétrico de 1000 ml. Disolver y afo

rar con agua. Si es necesario, ajustar el pH a 7.4 ± 0.05

3.3.1.5 Soluciones patrón de Naproxén.

Solución I. Transferir a un matraz volumétrico de 50 ml. 50 mg. del patrón de referencia pesados exactamente. Disolver y llevar a volumen con el medio de disolución (1000 ug/ml)

Solución II. Transferir a un matraz volumétrico de 50 ml. una alícuota de 25 ml. de la solución anterior y llevar a volumen con el medio de disolución (500 ug/ml)

3.3.1.6 Curva de calibración

Para preparar la curva de calibración, se transfirió a matraces volumétricos las alícuotas de las soluciones patrón indicadas en la tabla II y se llevó a volumen con el medio de disolución

3.3.1.7 Linealidad y repetibilidad

Con el fin de determinar si la relación entre la absorbancia y la concentración de Naproxén era lineal, en el rango de 5-120 ug/ml se prepararon 5 curvas patrón el mismo día. Los datos obtenidos se sometieron a análisis de regresión lineal.

Con el objeto de precisar la repetibilidad del mé-

TABLA II. CURVA DE CALIBRACION DE NAPROXEN EN SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATOS pH=7.4

SOLUCION	ALICUOTA (ml)	VOLUMEN FINAL (ml)	CONCENTRACION (ug/ml)
II	0.5	50	5
II	1.0	50	10
II	2.0	50	20
II	3.0	50	30
II	4.0	50	40
II	5.0	50	50
I	3.0	50	60
I	4.0	50	80
I	5.0	50	100
I	3.0	25	120

todo se determinó el coeficiente de variación para cada una de las concentraciones utilizadas en las 5 curvas patrón mencionadas

3.3.1.8 Repetibilidad en diferentes días

Con el objeto de determinar la repetibilidad del método en diferentes días, bajo condiciones idénticas de operador, aparato y laboratorio se preparó una curva patrón en cinco ocasiones diferentes determinando el coeficiente de variación para cada concentración.

3.3.2 Perfil de disolución de doce productos farmacéuticos de Naproxén.

Los 11 lotes provenientes de fabricantes nacionales y el producto innovador fueron sometidos a la prueba de disolución con el objeto de caracterizar su perfil de disolución, comparar su comportamiento con el del producto de referencia y seleccionar aquellos a estudiar "in vivo". Para el estudio se utilizaron seis tabletas de cada lote.

3.3.2.1 Instrumentos

Aparato de disolución de 6 vasos; Hanson Research y los instrumentos mencionados en el inciso 3.3.1.2

3.3.2.2 Reactivos

Los mencionados en el inciso 3.3.1.3

3.3.2.3 Procedimiento

A cada uno de los vasos del aparato de disolución se añadieron 900 ml. del medio de disolución: solución amortiguadora de fosfatos pH=7.4 y se equilibró la temperatura a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Se colocó una tableta en cada vaso e inmediatamente se accionó el motor regulando la velocidad de agitación de la paleta a 75 rpm y se tomaron alicuotas filtrados de 3 ml. a los siguientes tiempos: 5,10,15,30,45,60, 90 y 120 minutos. Se determinó cuantitativamente el Naproxén en las muestras, preparando al mismo tiempo una curva patrón y utilizando el método espectrofotométrico (descrito en la sección 3.3.1 y siguientes)

3.4 ESTUDIO "IN VIVO"

Biodisponibilidad de tabletas de Naproxén en humanos:

Se diseñó un estudio de biodisponibilidad administrando en ayunas dosis únicas de 500 mg. del fármaco a 12 sujetos sanos. No se permitió la ingestión de otros fármacos una semana antes del estudio ni durante el mismo. Los estudios se condujeron en sujetos masculinos sanos con una actividad física normal, a los cuales se les controló la cantidad y tipo de alimentos, durante el día del estudio.

3.4.1 Determinación de Naproxén en plasma

Para la cuantificación de Naproxén en plasma se empleó el método de CLAR descrito por Basilio y col. (32)

3.4.1.1 Material y equipo

Cromatógrafo marca Waters equipado con:

Detector de onda fija modelo 440.

Inyector automático modelo 710B.

Registrador modelo 730.

Bomba modelo 6000 A.

Columna C18.

Potenciómetro.

Agitador (vórtex).

Balanza analítica

Centrífuga.

Micropipetas.

Material usual de laboratorio.

3.4.1.2 Reactivos

Estándar interno proporcionado por los Laborato---

rios Syntex (secado por 3 horas a 105°C).

Metanol grado cromatográfico.

Agua acidulada: a 1000 ml. de agua destilada adicio

nar 150 ml. de ácido fosfórico al 85%

Agua filtrada.

Cloroformo grado cromatográfico

Isopropanol grado cromatográfico

3.4.1.3 Preparación soluciones

Curva patrón de Naproxén en plasma

- a) Se preparó una solución conteniendo el estandar interno, a la que se designó solución I, pesando 15.625 mg. y aforando a 25 ml. con metanol; (1 ml. contiene 625 ug. de estandar interno)
- b) Se pesaron 12.5 mg. de Naproxén aforando a 25 ml. con metanol (1ml. contiene 500 μg) solución II.

A partir de estas dos soluciones se prepararon las diferentes concentraciones de la curva patrón en plasma libre de fármacos, efectuando las diluciones indicadas en la tabla III. Este intervalo de concentración es el mismo que se espera obtener en plasma humano después de una administración oral de 500 mg. de Naproxén

Procedimiento: Preparación de muestras plasmáticas para análisis.

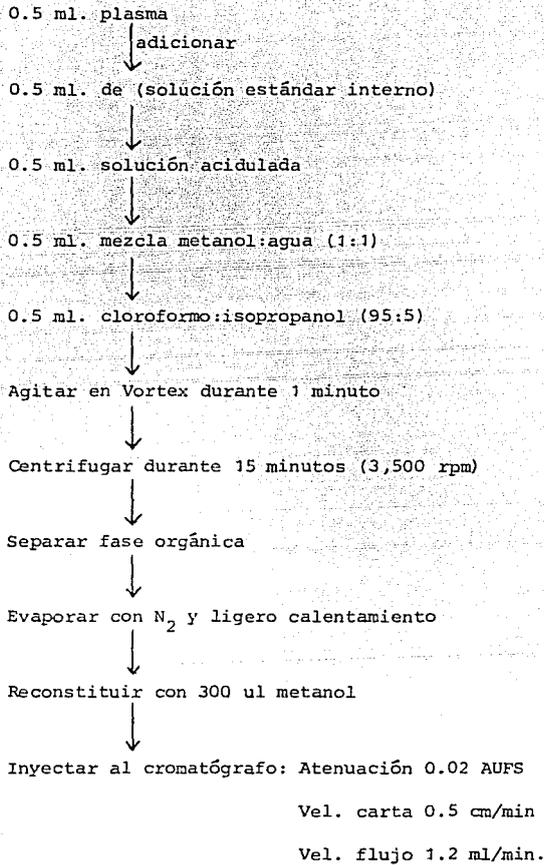
A 0.5 ml. de plasma se adicionaron 0.5 ml. de estandar interno (sol. I) se agitó suavemente; se añadieron 0.5 ml. de solución acidulada, 0.5 ml. de una mezcla metanol agua 1:1 y 0.5 ml. de una mez--

TABLA III. PREPARACION DE LA CURVA PATRON DE NAPROXEN EN PLASMA

I. Solución Estándar Interno:	15.625 ug/25 ml
	625 ug/ 1 ml
	1250 ug/ 2 ml
II. Solución Naproxén:	12.5 ug/25 ml
	500 ug/ 1 ml

	Sol. I	Sol. II	Volumen Final	Concentración Naproxén
	ml	ml	ml	ug/ml
A	2	0.5	25	10
B	2	1.0	25	20
C	2	2.0	25	40
D	2	4.0	25	80
E	2	6.0	25	120
F	2	8.0	25	160

TABLA IV. DIAGRAMA DEL METODO ANALITICO PARA CUANTIFICAR NAPROXEN EN PLASMA



cia de cloroformo isopropanol (95:5); se agitó durante un minuto y se centrifugó por 15 minutos a 3500 r.p.m. se separó la fase orgánica que se evaporó a sequedad bajo corriente de nitrógeno y ligero calentamiento. La muestra evaporada se reconstituyó con 300 ul de metanol y se inyectaron 20 ul al cromatógrafo de líquidos de alta resolución. Tabla IV

3.5 ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA: PRODUCTO DE REFERENCIA Y TRES PRODUCTOS NACIONALES

Se efectuó el estudio de bioequivalencia de Naproxén en el que se comparó el producto de referencia (innovador) con el de 3 productos del mercado nacional, los cuales fueron seleccionados al azar. Los productos fueron administrados en base al diseño cuadrado latino presentado en la tabla v.

El protocolo del estudio fue el siguiente: Participaron 12 voluntarios adultos sanos del sexo masculino, con edades entre los 18 y 30 años y peso corporal de 65 a 80 kg. (tabla VI).

En todos los casos se informó a los voluntarios de la naturaleza y fines del estudio y se contó con su aprobación por escrito pa-

ra participar en el mismo (apéndice I). El criterio de salud se fundamentó en la ausencia de alteraciones clínicas demostrada mediante un cuidadoso interrogatorio, exploración física y por la normalidad de los siguientes exámenes de laboratorio: citología hemática, urianálisis, glucosa, urea, creatinina y transaminasas séricas.

Los sujetos no tomaron ningún medicamento o bebidas alcohólicas por lo menos una semana antes del estudio ni durante el mismo, permanecieron en ayunas desde las 23 horas del día anterior al estudio hasta 4 horas después de la administración del medicamento, y tomaron 200 ml. de agua con la ingestión del mismo.

Para la toma de muestras sanguíneas, se empleó sangre venosa obtenida de la siguiente manera: previa asepsia y antisepsia de la cara anterior del pliegue del codo, se extrajo sangre venosa por medio de la colocación de un catéter # 18 y se obtuvieron muestras 5 ml. sangre a las 0 Hs, 30 y 45 minutos y 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 y 48 horas.

Después de cada toma de sangre se pasaron de 0.2 ml. a 0.3 ml de heparina para mantener el catéter permeable. Las muestras se colocaron en tubos de ensayo previamente heparinizados y marcados;

TABLA V
DISEÑO DEL ESTUDIO

		S E M A N A S			
GRUPO	SUJETOS	I	II	III	IV
I	1				
	2	A	B	C	D
	3				
II	4				
	5	B	C	D	A
	6				
III	7				
	8	C	D	A	B
	9				
IV	10				
	11	D	A	B	C
	12				

PRODUCTOS: A: INNOVADOR (U.S.A.); B: SYNTEX (MEXICO); C: QUIMICA
Y FARMACIA; D: EHLINGER

TABLA VI. CARACTERISTICAS DE LOS VOLUNTARIOS

Sujeto	Peso	Estatura	Edad	Sexo
1	60.0 Kg.	1.64	19 años	Masculino
2	53.0 Kg.	1.71	18 años	"
3	68.0 Kg.	1.63	24 años	"
4	53.5 Kg.	1.62	25 años	"
5	70.0 Kg.	1.68	31 años	"
6	53.0 Kg.	1.62	24 años	"
7	63.0 Kg.	1.69	24 años	"
8	68.0 Kg.	1.68	20 años	"
9	60.0 Kg.	1.65	21 años	"
10	68.0 Kg.	1.73	23 años	"
11	70.0 Kg.	1.69	30 años	"
12	64.0 Kg.	1.62	22 años	"
\bar{x} =	62.54 Kg.	1.66	23.41	
D.E. =	6.32	0.036	3.79	

\bar{x} = media

D.E= desviación estándar

se centrifugaron durante 15 minutos a 3,000 rpm y el plasma separado se almacenó en alícuotas de 1 a 2 ml. cubiertas con papel "parafilm" manteniéndose a temperatura de -20°C hasta su análisis. El análisis de cada muestra se realizó por duplicado.

3.6.1 Análisis de datos

Los programas utilizados para analizar los datos plasmáticos de cada individuo fueron: el de Ajustes (35) y el de Marquardt (36) utilizando una computadora Hewlett Packard 6300

3.6.2 Análisis estadístico de los datos.

Se efectuó análisis de varianza de los diferentes parámetros farmacocinéticos como: concentración plasmática máxima ($C_p \text{ max}$), vida media ($t_{1/2}$), tiempo de vida media de absorción ($t_{1/2 K_a}$), tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}), área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo (ABC) y biodisponibilidad relativa (F_r), para conocer la bioequivalencia de los productos estudiados.

CAPITULO IV

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de control de calidad

4.1.1 Pruebas de control farmacéutico

Las pruebas de control de calidad farmacéutico realizadas a los 12 productos de naproxén, previos al estudio de bioequivalencia, fueron para establecer si estos medicamentos eran farmacéuticamente equivalentes, al cumplir con las especificaciones de las pruebas de control de calidad establecidos por el IMSS (30-31) y la USPXXI (34). De los resultados de las tablas VII y VIII se puede observar que todos los productos cumplen con las especificaciones señaladas por la norma IMSS, excepto el producto 3, tabla VII, que no cumple con el contenido químico, ya que el valor obtenido es de 118.13% y debería quedar en el rango de 90 a 110%.

4.2 Estudios "in vitro"

4.2.1 Determinación cuantitativa de naproxén en solución amortiguadora de fosfatos.

La determinación de naproxén en solución amortiguadora de fosfatos utilizando un método espectrofotométrico presentó una buena linealidad en el rango de 5-120 ug/ml con un coeficiente de correlación de 0.9964 (Fig. 1).

TABLA VII. RESULTADOS DEL ANALISIS DE CONTROL DE CALIDAD DE 12 PRODUCTOS COMERCIALES DE NAPROXEN (250 mg)

PRODUCTO	IDENTIDAD INFRAROJO	IDENTIDAD ULTRAVIOLETA	IDENTIDAD Y SUBS. RELACIONADAS	ROTACION ESPECIFICA	PESO PROMEDIO	VARIACION PESO	VARIACION PRINCIPIO ACTIVO (%)
	*	**	***	****	g *****		*****
ARMSTONG	+	+	+ 0.05%	64.0°	0.45221	CUMPLE	104.00
QUIMICA Y FARMACIA	+	+	+ 0.05%	66.4°	0.3168	"	100.16
BEST	+	+	+ 0.05%	64.9°	0.3289	"	118.13
CRYPTOPHARMA	+	+	+ 0.05%	63.3°	0.3060	"	104.27
PRECIMEX	+	+	+ 0.05%	62.9°	0.3698	"	109.76
CHEMIA	+	+	+ 0.05%	62.9°	0.4020	"	97.46
NOVAG	+	+	+ 0.05%	63.9°	0.4397	"	100.66
EHLINGER	+	+	+ 0.05%	62.4°	0.3272	"	106.56
MAVI	+	+	+ 0.05%	62.7°	0.3548	"	99.67
KENDRICK	+	+	+ 0.05%	64.0°	0.4820	"	104.59
SYNTEX MEXICO	+	+	+ 0.05%	64.7°	0.3769	"	103.39
SYNTEX USA	+	+	+ 0.05%	66.3°	0.3775	"	105.90

VALORES DE REFERENCIA:

* Conforme patrón de referencia

** Conforme patrón de referencia

*** Cumple especificación (referencia 30)

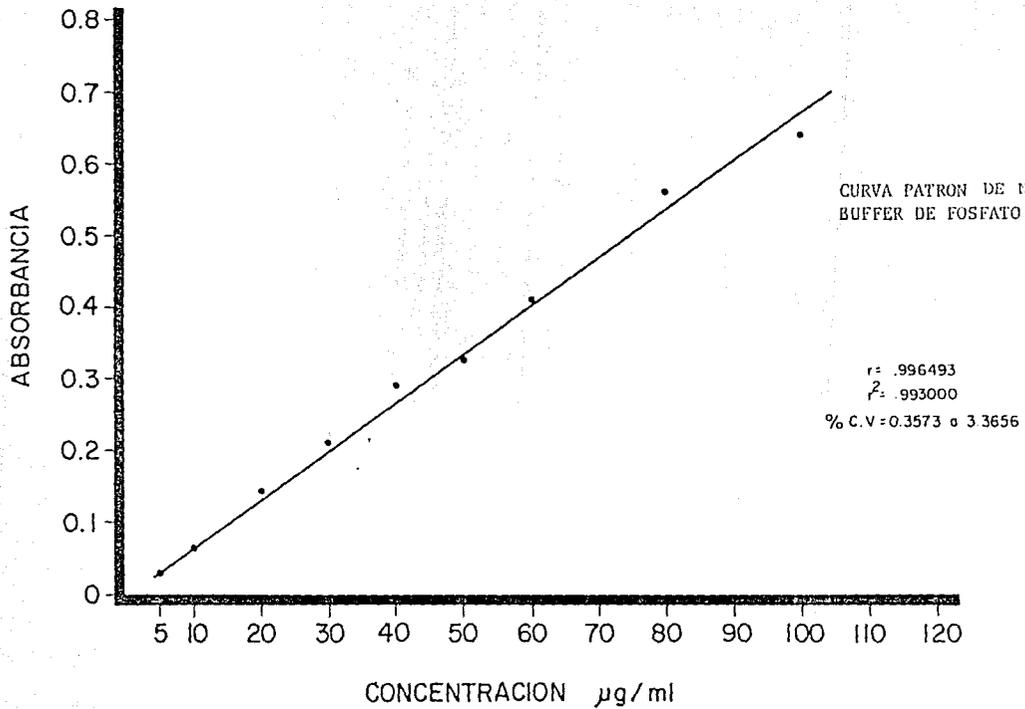
**** Entre 63° y 68.5°

***** Cumple especificación (referencia 31)

***** Da 90 a 110%

TABLA VIII. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE PERFIL DE DISOLUCION DE DOCE PRODUCTOS COMERCIALES DE NAPROXEN EN BUFFER DE FOSFATOS

PROD. ESTUDIADO	PORCENTAJE DISUELTO							
	5'	10'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
KENDRICK	21.09	42.08	81.99	97.20	104.19	109.82	130.02	104.97
SYNTEX	31.11	54.71	72.4	99.28	105.78	106.18	107.02	106.14
EHLINGER	69.65	96.77	96.53	99.59	103.09	102.81	102.52	103.21
ARMSTRONG	25.22	44.41	62.27	93.52	99.93	98.45	97.72	98.59
QUIMICA Y FARMACIA	62.93	74.55	77.63	83.27	88.24	90.05	90.05	93.04
PRECIMEX	63.54	84.20	84.15	85.86	87.36	88.57	89.48	88.45
BEST	85.43	100.18	101.00	100.53	101.31	100.27	101.52	98.60
CHEMIA	22.57	42.47	63.56	92.56	93.91	98.00	96.22	98.53
NOVOG	47.51	69.46	80.88	93.71	92.27	94.08	92.25	93.08
MAVI	24.29	53.09	76.18	94.81	96.61	93.92	96.19	95.88
CRYOPHARMA	69.53	93.46	93.84	92.45	92.25	92.44	94.02	92.49
SYNTEX USA	42.22	67.14	87.37	96.58	99.29	98.03	98.28	97.81



(Fig. 1)

En base a los resultados de linealidad y de repetibilidad, el método se consideró adecuado para realizar los estudios de disolución

4.2.2 Perfil de disolución

En la fig. 2 y tabla IX se observan los perfiles de disolución de las formulaciones estudiadas: en la que se puede observar que aún cuando cumplen con las especificaciones señaladas en la USPXXI, la cual nos indica que el porcentaje de disolución a los 45 min. no deberá ser menor del 70% algunos productos presentan una disolución más rápida que el innovador como son: Novag, Química y Farmacia, Precinex, Cryopharma, Ehlinger y Best.

4.3 Estudios "in vivo" Determinación de naproxén en plasma

4.3.1 Validación del método analítico para cuantificar naproxén en plasma.

El método utilizado representa algunas ventajas respecto a otros reportados en la literatura, este método de cromatografía de líquidos de alta resolución utiliza un volumen pequeño de plasma; además de que es selectivo lo cual puede observarse en la fig. 3, calidades importantes que deben poseer los métodos analíticos utilizados en estudios de biodisponibilidad.

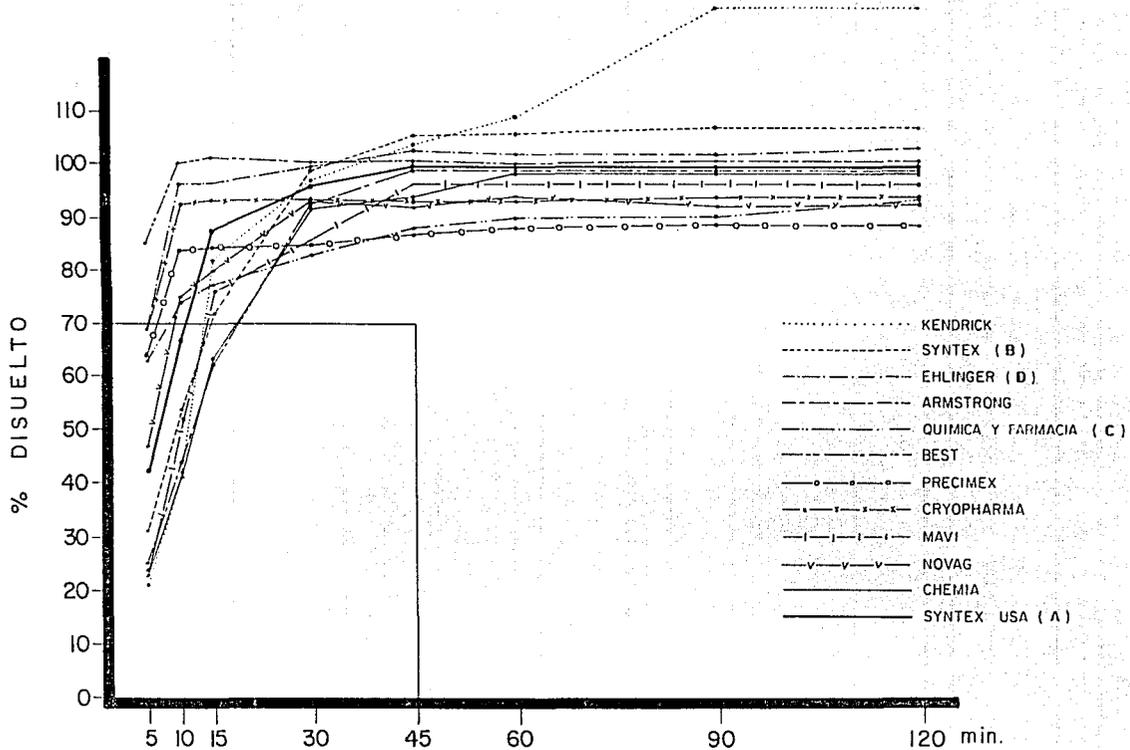


Fig. 2 PERFIL DE DISOLUCION DE ONCE PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO 500mg. DE HALOPERIDOL UTILIZANDO EL METODO DE LA USP XXI (n=6)

TABLA IX. PORCENTAJES DISUELTOS PROMEDIO (+ D.E.) DE LAS TABLETAS DE NAPROXEN DE 12 DIFERENTES PROVEEDORES (n=12) EN SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATOS.

PRODUCTO ESTUDIADO	PORCENTAJE DISUELTO TIEMPO (MINUTOS)							
	5'	10'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
ARMSTRONG	25.22 (1.50)	44.41 (1.87)	62.27 (2.80)	93.52 (2.69)	99.93 (1.80)	98.45 (2.83)	97.72 (2.18)	98.59 (2.33)
QUIMICA Y FARMACIA	62.93 (1.64)	74.55 (4.81)	77.63 (8.81)	83.27 (3.79)	88.24 (2.17)	90.05 (3.25)	90.05 (2.76)	93.04 (2.27)
BEST	85.43 (14.5)	100.18 (10.0)	101.00 (1.82)	100.53 (1.53)	101.31 (1.23)	100.27 (.988)	101.51 (1.82)	98.60 (.8153)
CRYOPHARMA	69.53 (10.95)	93.46 (2.02)	93.84 (1.5)	92.45 (3.72)	92.25 (2.03)	92.44 (1.71)	94.02 (3.43)	92.49 (2.71)
PRECIMEX	63.54 (4.46)	84.20 (3.60)	84.15 (.822)	85.86 (2.81)	87.36 (9.34)	88.57 (3.07)	89.48 (4.64)	88.45 (2.22)
CHEMIA	22.57 (2.16)	42.47 (4.10)	63.56 (5.98)	92.56 (7.85)	93.91 (3.04)	98.00 (1.79)	96.22 (2.32)	98.53 (2.26)
NOVAG	47.51 (3.93)	69.46 (3.57)	80.88 (6.93)	93.71 (3.81)	92.27 (2.66)	94.08 (3.86)	92.25 (2.39)	93.08 (2.10)
EHLINGER	69.65 (14.34)	96.77 (4.31)	96.53 (3.10)	99.59 (3.76)	103.09 (3.33)	102.81 (2.67)	102.52 (3.18)	103.21 (2.39)
MAVI	24.29 (4.65)	53.09 (10.89)	76.18 (7.38)	94.81 (2.24)	96.61 (3.57)	93.92 (2.93)	96.19 (2.73)	95.59 (1.59)
KENDRICK	21.09 (3.43)	42.08 (6.44)	81.99 (17.88)	97.20 (4.88)	104.19 (3.39)	109.82 (6.78)	130.02 (59.3)	104.97 (2.29)
SYNTEX	31.11 (10.75)	54.71 (19.28)	72.40 (17.5)	99.28 (12.68)	105.78 (2.51)	106.18 (2.61)	107.02 (2.42)	106.14 (2.28)
SYNTEX USA	42.22 (6.67)	67.14 (11.37)	87.37 (7.26)	96.58 (2.54)	99.29 (1.60)	98.03 (1.75)	98.28 (1.99)	97.81 (2.92)

Q = 70% A LOS 45 MINUTOS

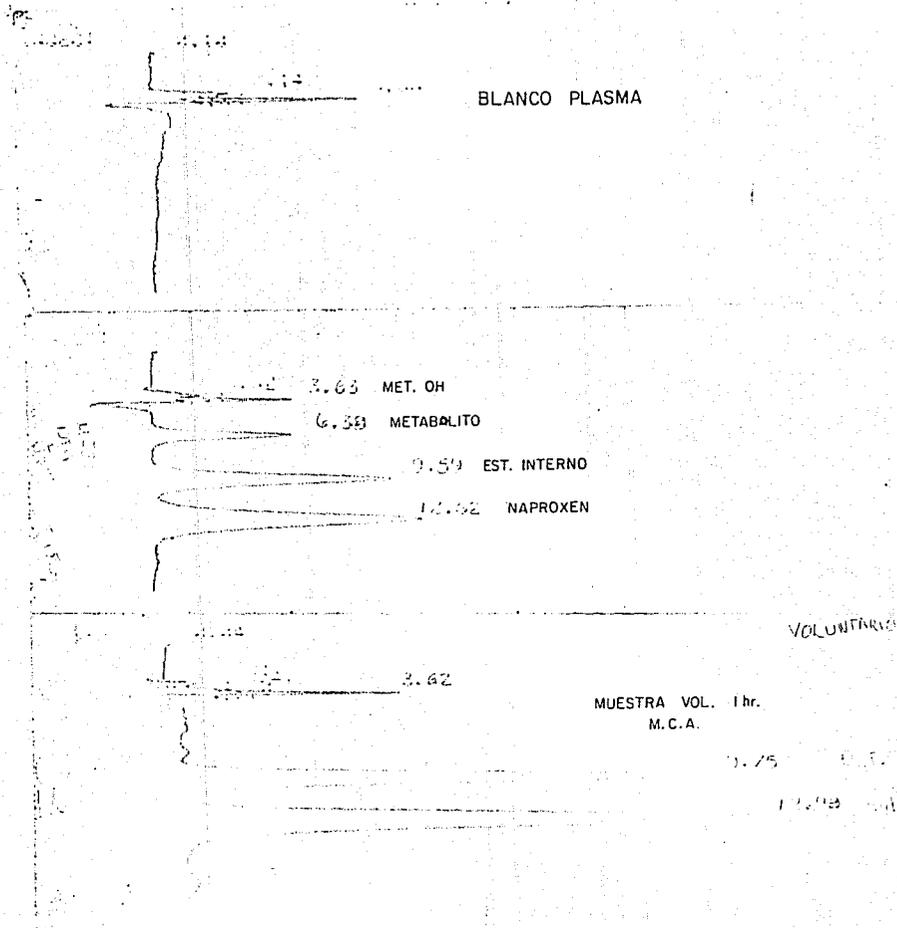


FIG. 3 CRONATOGRAMA TIPICO DE NAPROXEN EN PLASMA

El método presentó una linealidad adecuada con un coeficiente de correlación de 0.9975 en el intervalo de concentración de 25-150 ug/ml. (Fig. 4).

La repetibilidad y la reproducibilidad del método también demostró ser adecuada, tabla X y XI.

4.4 Resultados del estudio de bioequivalencia y farmacocinética

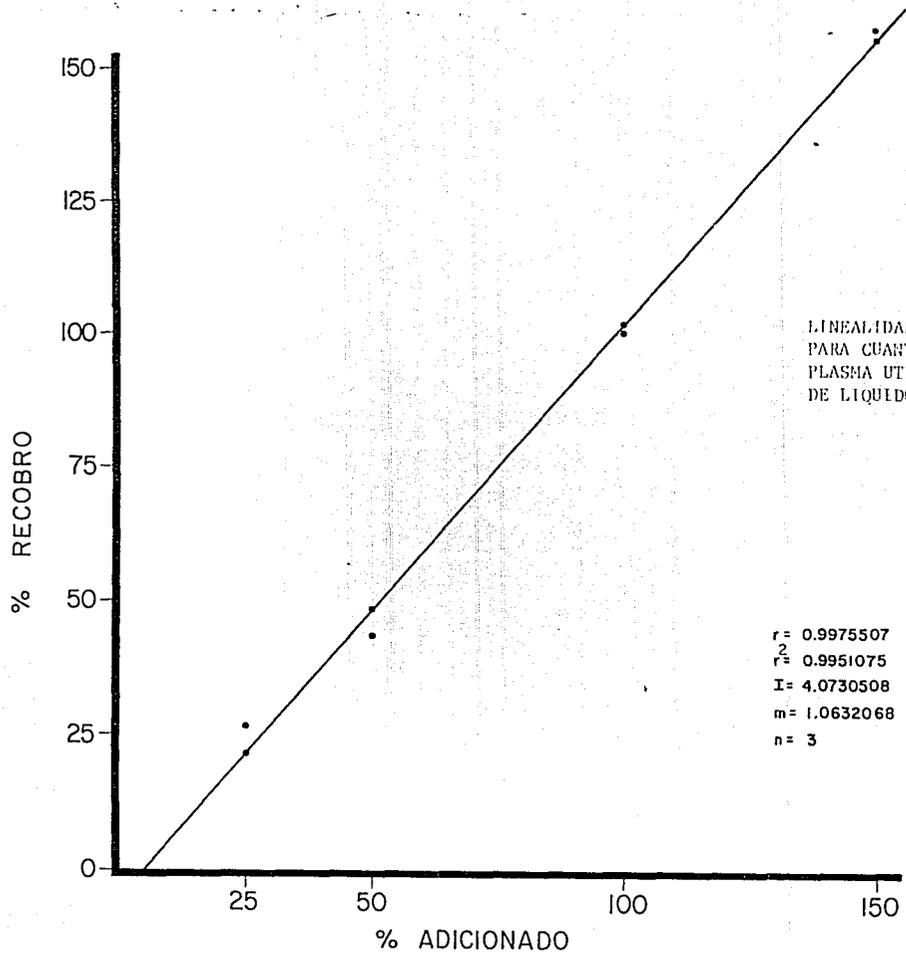
4.4.1 Estudio de farmacocinética y bioequivalencia del producto de referencia y 3 productos nacionales conteniendo Naproxén.

En las tablas XII, XIII, XIV, XV se muestran las concentraciones plasmáticas encontradas en los 12 voluntarios a diferentes tiempos de muestreo de las cuatro formulaciones administradas y en las figuras 6 a 9 la representación gráfica de las mismas como puede observarse.

El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima sólo se presenta en dos de las formulaciones:

C y D (4 horas), en las otras formulaciones la concentración plasmática se presentó en el producto A a la hora y en el producto B a las 2 horas.

Así mismo, se procedió a realizar las estimaciones de la vida media de absorción ($t_{1/2ka}$), tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}), vi-



(Fig. 4)

TABLA X . EXACTITUD Y PRECISION DEL METODO PARA CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS PARA LA DETERMINACION DE NAPROXEN EN PLASMA. n=6

ug ADICIONADOS	ug RECUPERADOS	% RECUPERADO
2	1.597833	79.89
3	2.5364	84.54
5	4.2006	84.01
10	11.2496	112.496
20	18.4296	92.14
40	38.576	96.44
60	60.715	101.191
80	81.784	102.22

TABLA XI. REPETIBILIDAD DEL METODO EN DIFERENTES DIAS PARA LA CUANTIFICACION DE NAPROXEN EN PLASMA.

CONCENTRACION	\bar{x}	D.E.	CV (%)
ug/ml			
5	0.0341	0.0025	7.42
10	0.0730	0.0024	3.36
20	0.0145	0.0026	1.89
30	0.2152	0.0040	1.86
40	0.2941	0.0029	0.99
50	0.3379	0.0028	0.81
60	0.4153	0.0014	0.35
80	0.5617	0.0097	1.74
100	0.6334	0.0036	0.58

\bar{x} = Valor promedio

D.E.= Desviación estándar

CV% = Coeficiente de variación por ciento

TABLA XII

VALORES DE LA CONCENTRACION PLASMATICA CONTRA TIEMPO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 500 MG. DE NAPROXEN A 12 VOLUNTARIOS SANOS. PRODUCTO A (REFERENCIA) SYNTEX U.S.A.

VOL.	<u>HORAS</u>										
	0.5	.75	1.0	1.5	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	24.0	48.0
1	35.09	34.35	34.56	35.63	33.11	23.70	21.45	18.14	11.70	9.97	4.10
2	-----	38.77	37.71	35.29	31.22	28.25	21.50	17.23	13.25	7.57	1.90
3	-----	47.90	46.66	39.39	38.54	26.10	20.19	17.89	11.81	7.62	3.50
4	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
5	-----	11.64	-----	38.34	-----	25.73	32.15	18.66	12.97	11.29	3.28
6	-----	-----	27.30	45.09	50.79	35.79	26.28	17.80	12.40	9.08	2.40
7	38.54	-----	39.36	39.55	36.33	28.77	20.51	18.93	15.71	12.60	7.56
8	38.35	-----	39.06	33.26	25.70	29.92	19.34	17.83	12.87	7.24	4.13
9	25.66	-----	35.25	26.54	33.01	20.56	22.24	18.23	13.93	7.07	4.93
10	12.76	16.14	-----	-----	15.47	17.49	8.76	16.24	6.25	3.36	-----
11	-----	16.23	27.79	28.46	18.39	7.57	13.26	7.36	11.61	5.63	3.04
12	24.95	32.23	30.48	25.34	33.93	18.60	11.43	15.40	9.44	4.49	1.99
\bar{x}	29.22	26.71	35.35	34.28	29.86	24.04	19.75	16.70	11.99	7.81	3.71
DE	9.18	16.20	6.22	5.59	11.25	7.43	6.63	3.26	2.46	2.78	1.77

\bar{x} = MEDIA

DE = DESVIACION ESTANDAR

TABLA XIII

VALORES DE LA CONCENTRACION PLASMATICA CONTRA TIEMPO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 500 MG. DE NAPROXEN A 12 VOLUNTARIOS SANOS, PRODUCTO B. SYNTEX (MEXICO)

VOL.	H O R A S										
	0.5	0.75	1.0	1.5	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	24.0	48.0
1	35.47	38.86	43.88	49.54	46.83	38.27	28.44	27.70	17.61	9.32	1.16
2	1.67	8.08	16.73	1.45	24.58	22.67	36.40	28.71	25.79	8.11	.803
3	18.90	41.07	-----	35.91	33.99	27.17	21.77	18.90	13.73	8.10	5.56
4	17.75	22.21	23.16	22.70	27.72	34.04	24.29	18.26	13.96	7.86	2.29
5	-----	17.39	16.02	20.55	19.43	28.28	22.91	17.96	13.68	5.31	.60
6	12.88	13.90	14.28	23.92	33.14	34.17	28.29	22.32	15.62	8.83	4.55
7	10.32	22.53	16.00	27.71	30.40	25.58	16.73	18.08	10.27	9.70	2.19
8	40.09	33.77	37.14	32.11	29.12	19.17	17.41	14.15	11.89	7.05	4.39
9	17.21	17.73	43.64	29.01	27.99	20.33	-----	14.89	9.96	9.47	7.60
10	7.21	-----	9.45	17.47	40.69	41.80	26.90	23.90	21.10	15.41	7.68
11	34.67	-----	26.49	32.05	22.84	17.68	17.32	11.61	12.25	5.11	2.52
12	6.07	-----	14.48	18.37	26.12	20.56	19.83	19.37	11.97	7.20	2.05
x	18.39	23.95	23.75	25.89	30.20	27.22	23.66	19.65	14.81	8.36	2.82
DE	12.96	11.46	12.39	11.74	7.64	8.03	6.02	5.20	4.66	2.75	2.16

x = MEDIA

DE = DESVIACION ESTANDAR

TABLA XIV

VALORES DE LA CONCENTRACION PLASMATICA CONTRA TIEMPO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 500 MG. DE NAPROXEN A 12 VOLUNTARIOS SANOS. PRODUCTO C. LABORATORIO: QUIMICA Y FARMACIA.

VOL.	H O R A S										
	0.5	0.75	1.0	1.5	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	24.0	48.0
1	1.41	-----	5.90	27.79	30.40	39.85	33.60	32.60	13.25	9.93	4.13
2	33.40	-----	40.66	39.35	41.07	34.50	29.45	-----	19.92	10.35	4.15
3	6.13	-----	9.37	9.95	19.63	26.85	-----	-----	13.97	12.68	8.98
4	4.91	16.12	24.71	33.30	35.06	34.13	26.91	23.75	18.00	11.67	4.89
5	-----	-----	15.32	11.14	11.58	28.90	22.85	21.52	15.97	10.67	3.52
6	5.28	5.61	39.58	35.58	39.27	27.96	22.48	21.00	14.67	11.41	6.02
7	8.05	17.30	10.84	22.92	24.60	33.76	24.04	10.30	15.65	10.92	5.69
8	16.78	41.22	32.95	13.47	24.95	34.75	24.39	19.62	15.15	8.27	2.87
9	4.71	-----	8.96	13.47	24.95	34.75	24.39	19.62	15.15	8.27	2.87
10	11.13	12.31	12.55	22.43	25.10	-----	21.55	16.35	15.03	-----	8.24
11	-----	22.60	20.73	22.12	20.76	24.63	25.33	11.56	11.29	5.35	1.30
12	3.45	2.90	2.26	3.78	-----	26.16	28.24	18.04	-----	5.85	.539
\bar{x}	9.52	16.86	18.64	22.81	27.51	30.47	25.57	19.03	14.97	9.24	3.73
DE	9.45	12.70	13.08	11.30	8.81	5.15	4.13	6.40	2.63	2.35	1.91

\bar{x} = MEDIA

DE = DESVIACION ESTANDAR

TABLA XV

VALORES DE LA CONCENTRACION PLASMATICA CONTRA TIEMPO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 500 MG. DE NAPROXEN A 12 VOLUNTARIOS SANOS. (PRODUCTO D), LABORATORIO: EHLINGER.

VOL.	H O R A S										
	0.5	0.75	1.0	1.5	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	24.0	48.0
1	7.74	19.01	24.33	37.68	34.83	35.41	26.78	25.71	18.36	10.06	5.01
2	2.35	2.08	5.19	13.77	15.41	33.63	23.52	23.24	15.52	9.67	4.30
3	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
4	3.60	-----	-----	16.57	26.93	29.50	27.55	19.03	17.53	10.90	4.70
5	2.94	-----	3.51	3.53	3.45	24.16	16.08	14.78	11.23	8.46	4.40
6	5.00	-----	10.67	20.91	28.81	22.00	15.76	14.41	16.60	7.14	4.05
7	5.81	7.84	10.62	26.67	32.98	34.83	22.98	20.67	15.31	9.00	-----
8	10.28	18.37	27.62	-----	28.11	17.29	9.65	8.58	11.76	2.76	.279
9	6.22	13.54	16.59	-----	20.66	27.21	13.73	21.82	14.46	6.17	1.84
10	-----	-----	-----	6.99	13.69	26.71	21.80	15.85	12.30	11.56	5.62
11	-----	3.60	10.07	19.77	17.26	25.82	21.67	17.16	13.55	8.12	3.73
12	-----	2.74	12.22	-----	18.99	24.52	22.77	7.84	13.28	5.23	.957
\bar{x}	5.49	9.62	13.44	18.23	21.92	27.37	20.39	17.19	14.54	8.09	3.58
DE	2.64	7.38	8.13	10.85	9.39	5.61	5.43	5.68	2.35	2.61	1.96

\bar{x} = MEDIA

DE = DESVIACION ESTANDAR

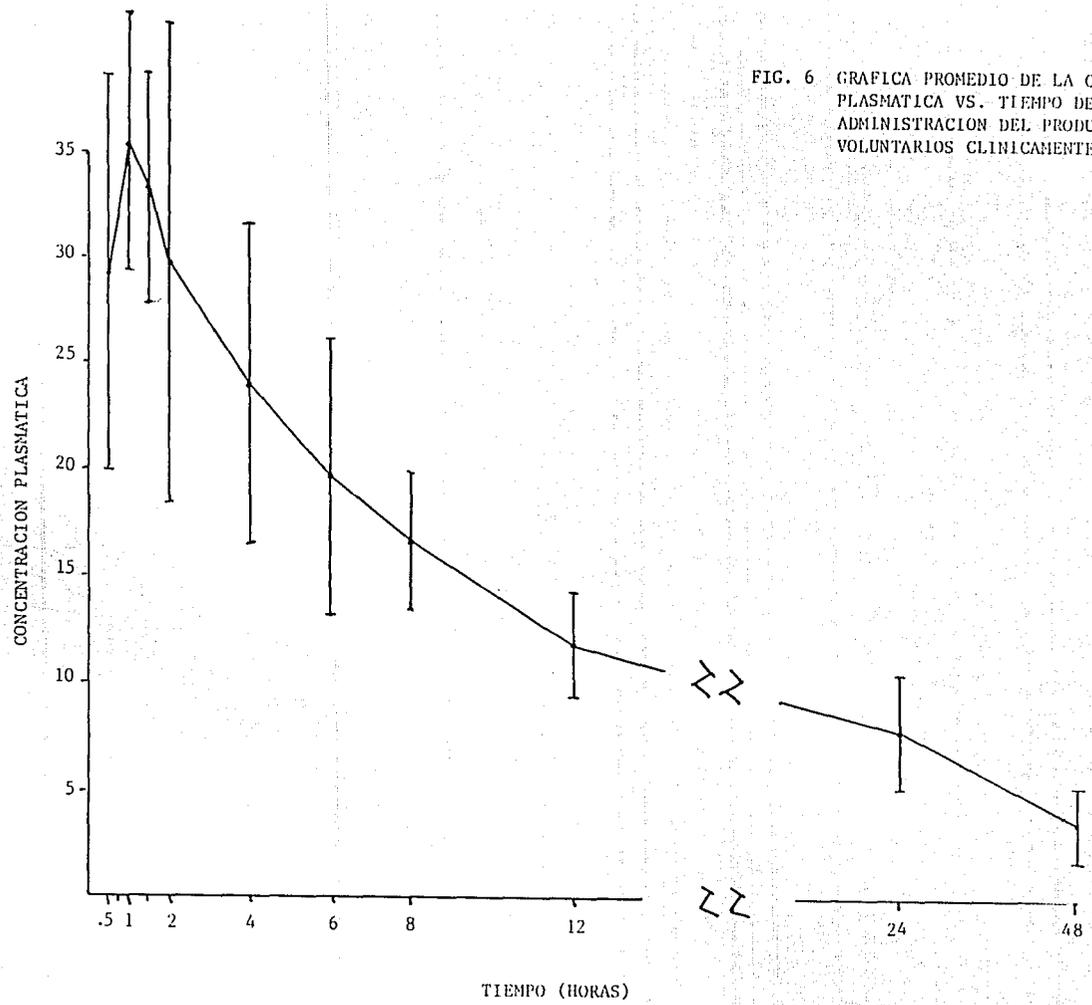
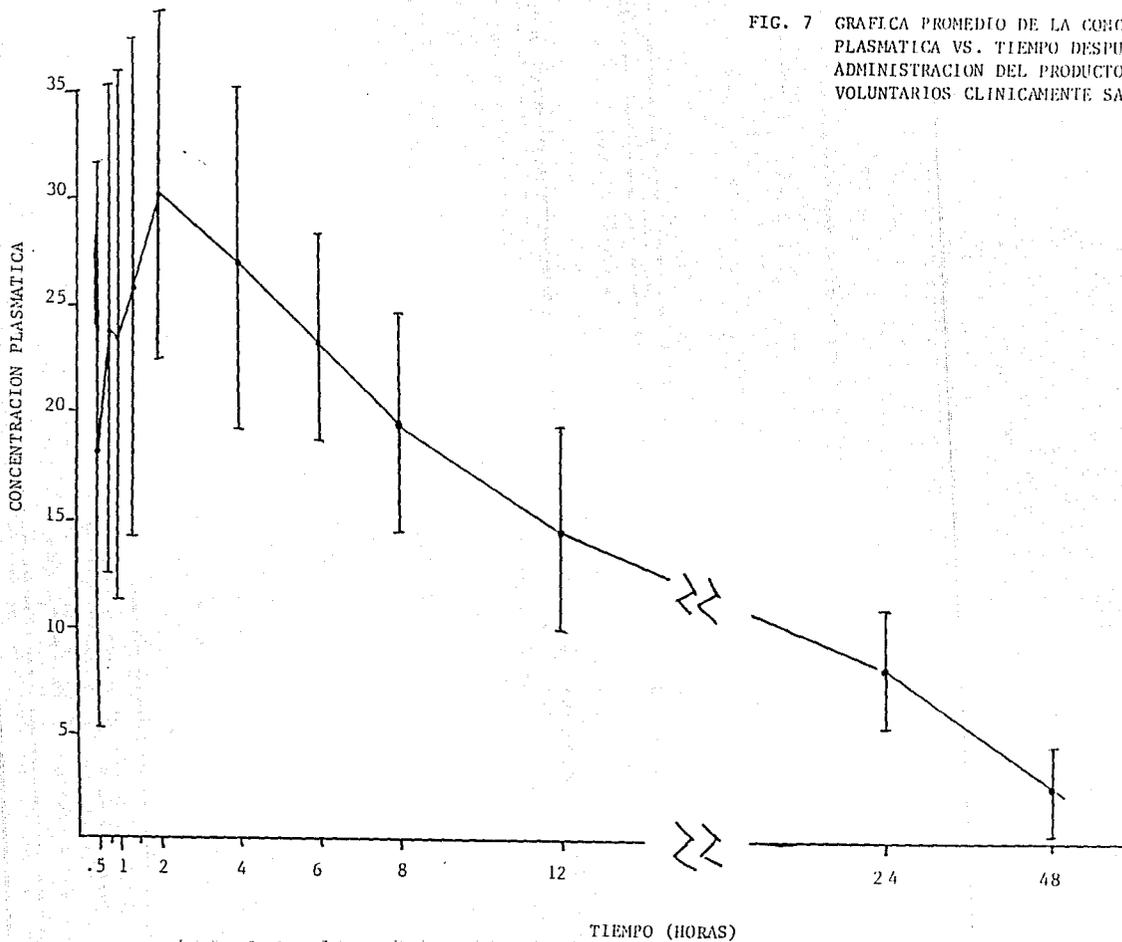


FIG. 6 GRAFICA PROMEDIO DE LA CONCENTRACION PLASMATICA VS. TIEMPO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL PRODUCTO "A" A 12 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SANEOS

FIG. 7 GRAFICA PROMEDIO DE LA CONCENTRACION PLASMATICA VS. TIEMPO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL PRODUCTO "B" A 12 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SANOS

- 45 -



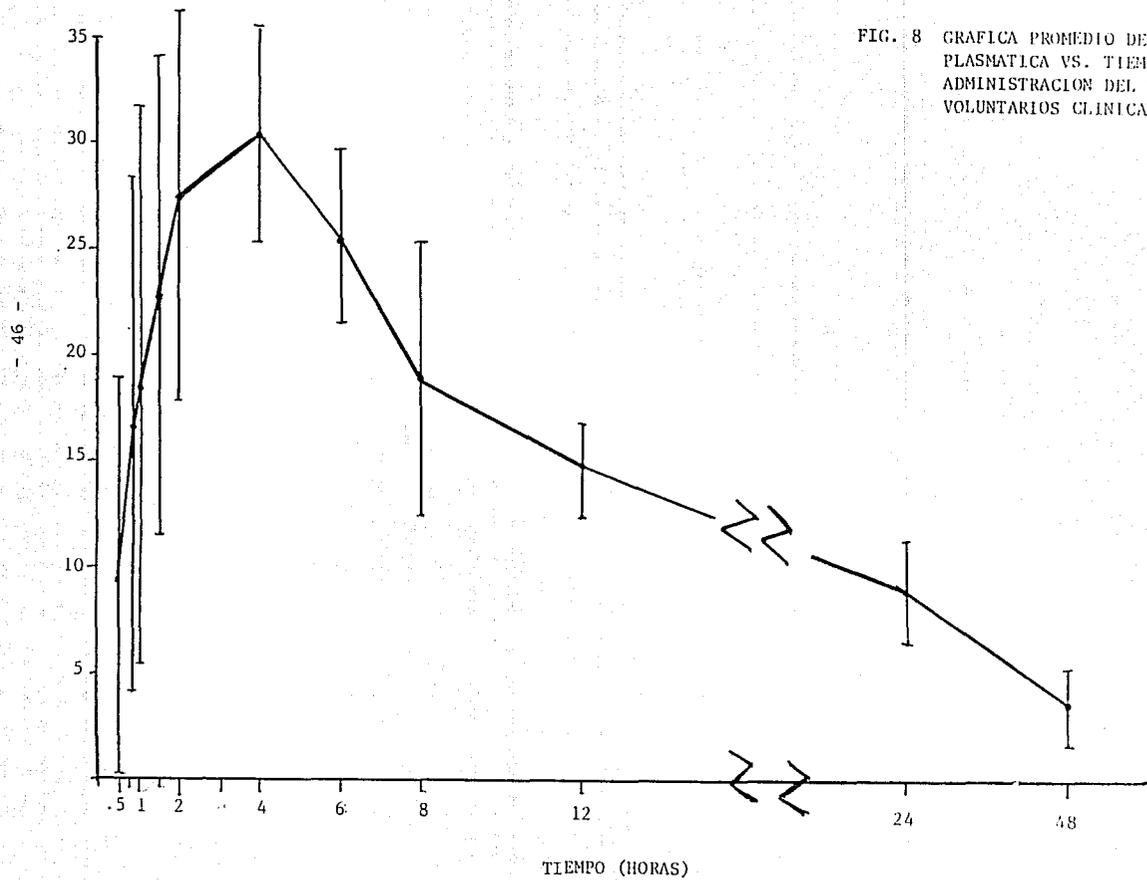


FIG. 8 GRAFICA PROMEDIO DE LA CONCENTRACION PLASMATICA VS. TIEMPO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL PRODUCTO "C" A 12 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SAZOS

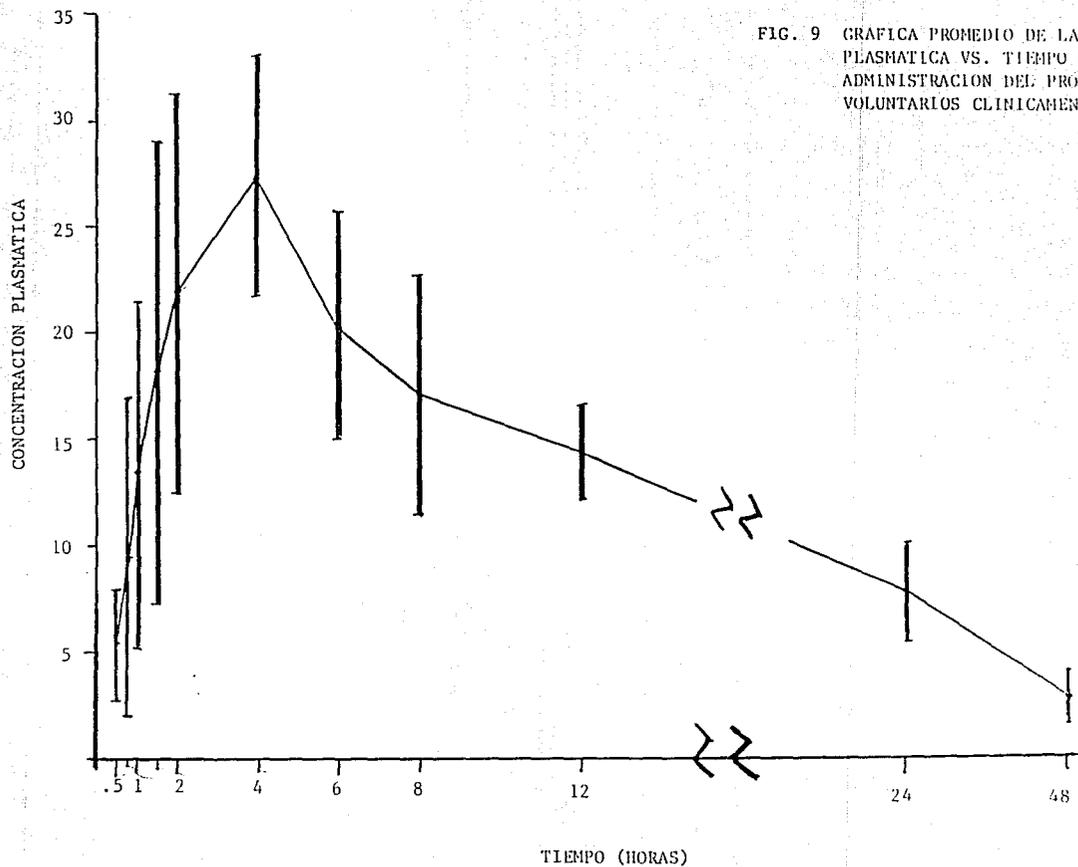


FIG. 9 GRAFICA PROMEDIO DE LA CONCENTRACION PLASMATICA VS. TIEMPO DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL PRODUCTO "D" A 12 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SABOS

da media ($t_{1/2}$), concentración plasmática máxima ($C_{p_{mx}}$), area bajo la curva (ABC), cuyos resultados se observan en las tablas XVI a XX respectivamente.

TABLA XVI. VALORES DE TIEMPO PARA ALCANZAR LA CONCENTRACION PLAS-
MATICA MAXIMA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE CUATRO
FORMULACIONES CONTENIENDO 500 mg. DE NAPROXEN A 12 VO-
LUNTARIOS SANOS

VOL.	TIEMPO EN HORAS				
	PRODUCTO				
	A	B	C	D	
1	1.50	1.50	4.0	1.50	
2	0.75	6.0	2.0	4.00	
3	1.00	1.50	4.0	3.15	
4	1.64	4.0	2.0	4.00	
5	1.50	4.0	4.0	4.00	
6	2.00	4.0	1.0	2.00	
7	1.50	2.0	4.0	4.00	
8	1.00	0.5	1.0	2.00	
9	1.00	1.0	4.0	4.00	
10	0.75	4.0	4.0	4.00	
11	1.50	1.50	6.0	4.00	
12	2.00	2.0	6.0	4.00	
	\bar{X}	1.345	2.667	3.500	3.388
	D.E	0.437	1.669	1.678	0.976

TABLA XVII. VALORES DE LA VIDA MEDIA DE ABSORCIÓN ($t_{1/2 K_a}$) DE 4
DIFERENTES FORMULACIONES CONTENIENDO 500 mg. DE NAPRO
XEN (n=12)

P R O D U C T O				
VOL.	A	B	C	D
1	0.13	0.35	0.98	0.53
2	0.04	1.86	0.18	2.07
3	0.13	0.35	1.20	0.88
4	0.46	0.35	0.29	0.88
5	0.56	1.20	2.02	1.16
6	0.60	0.69	0.42	0.61
7	0.15	0.21	0.77	0.69
8	0.23	0.10	1.05	0.30
9	0.12	0.18	0.63	2.08
10	0.25	0.93	0.26	0.21
11	0.37	0.97	1.60	0.43
12	0.08	0.80	0.65	0.69
\bar{x}	0.26	0.66	0.83	0.88
D.E	0.18	0.49	0.54	0.60

TABLA XVIII. VALORES DE AREA BAJO LA CURVA OBTENIDOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE DIFERENTES FORMULACIONES CONTENIENDO 500 mg. DE NAPROXEN A 12 VOLUNTARIOS CLINICAMENTE SANOS

P R O D U C T O

VOL.	A	B	C	D
1	596.06	536.09	634.19	667.06
2	506.44	536.90	710.22	560.24
3	529.20	569.49	380.86	464.75
4	572.46	502.60	680.45	611.92
5	545.77	396.00	579.73	428.30
6	562.35	594.19	506.17	475.63
7	477.26	489.76	660.25	415.33
8	498.05	342.88	495.00	292.11
9	527.12	376.96	525.22	447.23
10	163.69	489.76	392.90	537.35
11	390.63	400.20	368.18	481.46
12	364.16	439.44	432.96	328.38
\bar{x}	477.76	472.85	530.51	475.81
DE	120.67	80.90	122.05	108.03

TABLA XIX VALORES DE VIDA MEDIA ($t_{1/2}$) OBTENIDOS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 4 DIFERENTES FORMULACIONES CONTE-- NIENDO NAPROXEN A 12 VOLUNTARIOS SANOS

P R O D U C T O

VOL.	A	B	C	D
1	18.72	13.07	18.95	17.76
2	12.83	7.31	13.86	19.63
3	18.88	16.37	8.49	16.61
4	16.33	13.48	16.50	19.25
5	18.25	8.79	19.80	23.06
6	13.06	13.40	16.42	16.42
7	16.11	14.28	18.23	15.75
8	18.90	15.91	15.75	7.88
9	16.90	19.25	13.14	13.86
10	13.97	14.43	11.17	23.10
11	15.16	15.17	11.94	18.79
12	14.96	13.07	14.02	8.55
\bar{x}	16.17	13.71	15.11	16.72
D.E.	2.12	3.05	3.25	4.61

TABLA XX .VALORES DE CONCENTRACION PLASMATICA MAXIMA OBTENIDOS
DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 4 DIFERENTES FORMULACIONES
CONTENIENDO 500 MG. DE NAPROXEN A 12 VOLUNTARIOS
CLINICAMENTE SANOS

P R O D U C T O

VOLUNTARIO	A	B	C	D
1	35.63	49.54	39.85	37.68
2	37.71	36.40	41.07	33.63
3	46.66	35.91	26.85	32.00
4	38.61	34.04	35.06	29.50
5	32.15	28.28	28.09	24.16
6	50.70	34.17	39.50	28.81
7	39.55	30.40	33.76	34.83
8	39.06	40.09	32.80	28.11
9	35.25	43.64	34.75	27.21
10	28.76	41.80	25.10	26.71
11	28.46	32.05	25.33	25.82
12	32.23	26.12	28.21	24.52
\bar{x}	37.06	36.03	32.53	29.41
D.E.	6.36	6.48	5.52	11.09

CAPITULO V

DISCUSION DE RESULTADOS

Los productos estudiados cumplieron satisfactoriamente con pruebas de control de calidad que les fueron realizadas previas al estudio de biodisponibilidad, (tablas VII y VIII) que da la seguridad que los productos escogidos para el estudio son farmacéuticamente equivalentes.

Los resultados del estudio de disolución también fueron satisfactorios ya que todos los productos presentaron una buena disolución en relación al producto de referencia.

Esta prueba es muy útil ya que a partir de sus resultados se puede inferir el comportamiento del fármaco "IN VIVO". La metodología analítica utilizada para cuantificación de Naproxén en plasma, fue un método por cromatografía de líquidos de alta resolución, reportado por Basilio y Cols (32). Para los estudios de farmacocinética es indispensable contar con un método analítico sensible específico y confiable. El presente método fue validado en cuanto a linealidad, exactitud y precisión, además demostró ser sensible en cuanto a la selectividad del método analítico, que es la capacidad para diferenciar y cuantificar el fármaco en presencia de otros componentes de la muestra. (fig. 3) En lo que se re-

fiere al recobro, se puede ver en la tabla IX que fue entre 79.89 y 102.22% el cual es adecuado.

Al efectuar el estudio de estabilidad se encontró que el Naproxén no se degradó con la luz ni la temperatura a la que se almacenó (-20 grados centígrados) Así mismo no presentó cambio durante un mes por lo que el análisis de las muestras fue realizado en este intervalo de tiempo.

En lo correspondiente a linealidad del método y del sistema se puede ver en las figs. 3 y 4 que el coeficiente de correlación es muy satisfactorio, por lo tanto se puede afirmar que el método es adecuado para ser utilizado en el estudio de biodisponibilidad.

Se utilizó un diseño cuadrado latino, descrito en la tabla XXI con el objeto de disminuir la variación entre voluntarios al ser cada voluntario su propio control.

Considerando que los once lotes estudiados son farmacéuticamente equivalentes con respecto al producto de referencia, y que todos ellos presentaron un buen perfil de disolución se seleccionaron al azar tres productos para el estudio de bioequivalencia y de esta manera observar su comportamiento "IN VIVO".

Los resultados promedios obtenidos se presentan en las tablas XXII y XXIII y figura 10 en las que se puede observar que los valores de concentración plasmática máxima fueron muy semejantes después de la administración de los 4 productos; entre 27 y 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$, sin embargo el tiempo para alcanzar la concentración plasmática fue variable, desde 1 hora para el producto de referencia hasta 4 horas para los productos C y D, así mismo se puede observar que las áreas bajo la curva de las cuatro formulaciones es también muy semejante (excepto la formulación C) que indica que la cantidad de fármaco absorbido después de la administración oral es muy similar.

Para determinar la bioequivalencia de los productos de Na--proxén estudiados se analizaron estadísticamente los niveles plasmáticos de los productos mexicanos (B, C y D) respecto al producto de referencia (A).

Los parámetros importantes en un estudio de bioequivalencia son: tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}); el cual está relacionado a la velocidad de absorción del fármaco a partir de una formulación, en la tabla XXIV se puede observar que existen diferencias significativas entre los tratamientos lo que nos indica que el tiempo que cada una de las formu

laciones tarda en alcanzar la concentración plasmática es variable. En la tabla XXIII se puede observar que los productos C y D presentaron su t_{max} más prolongado, lo cual indica que la velocidad de absorción en ellos es más lenta, dado que la cantidad total absorbida es la misma después de la administración de los 4 productos. (Tabla XXV) en este caso sólo existen diferencias en la velocidad de absorción del Naproxén.

La constante de absorción (K_a) varía dependiendo de la cantidad, y velocidad con la que el fármaco se absorbe, estando involucrados factores tanto de tipo fisiológico como de formulación en la tabla XXVI se puede observar que no hay diferencias significativas, entre sujetos, grupo tiempo o tratamiento.

En cuanto a la vida media de eliminación no se encontraron diferencias significativas entre las formulaciones (tabla XXVII).

La concentración plasmática máxima ($C_p \text{ max}$) está en relación a la velocidad de absorción; en la tabla XXVIII se puede ver que con respecto a este parámetro existen diferencias significativas en cuanto a grupos y al tratamiento, lo que demuestra una gran variabilidad interindividual, por lo que no es posible afirmar que la diferencia se debe totalmente a los tratamientos. Aún cu

do las concentraciones plasmáticas promedio son más bajas para el producto D, en la tabla XX se puede observar que el voluntario 1 presentó un C_p max mayor al administrarse este producto en relación al producto de referencia (producto A). Esta variabilidad no permite obtener observaciones concluyentes respecto a las diferencias en C_p max.

El area bajo la curva (ABC) de una gráfica de concentración plasmática contra tiempo es el parámetro más importante para evaluar la biodisponibilidad está en relación a la cantidad de fármaco absorbido después de la administración de una dosis oral, en la tabla XXV se puede observar que no hay diferencias significativas en cuanto a este parámetro.

En el presente trabajo se calculó la biodisponibilidad relativa (Fr) de los productos mexicanos estudiados respecto al producto de referencia utilizando la siguiente ecuación:

$$Fr = \frac{(ABC) \text{ producto estudiado}}{(ABC) \text{ producto de referencia}} \times 100$$

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla XXIX

Estos datos indican que los productos mexicanos estudiados presentan una biodisponibilidad comparable al producto de refe-

rencia, lo que concuerda con los resultados obtenidos en el estudio de disolución, en el cual se encontró que el por ciento disuelto a los 45 minutos fue semejante al producto de referencia.

Se pudo observar también en las figuras 6,7,8,9 y 10 de concentración plasmática contra tiempo, de los valores promedio para cada medicamento con absorción de primer orden, lo que va de acuerdo con lo reportado en la literatura (11,13,15).

Sin embargo es necesario que aquí algunas consideraciones al respecto: para fármacos que se administran por tiempo prolongados, la velocidad de absorción no es tan importante como la cantidad absorbida por lo que basta con que sean biodisponibles; no es necesario que sean bioequivalentes, no siendo este el caso para fármacos en los cuales sus efectos dependen de la velocidad de absorción (donde se requiere que empiecen a actuar rápidamente) en estos fármacos si es necesario que sean bioequivalentes.

En el caso específico del Naproxén; en el que por sus indicaciones terapéuticas se hace necesario administrarlo a dosis relativamente grandes y por tiempo prolongado, para que sus efectos clínicos se hagan evidentes es necesario sólo mantener una buena concentración plasmática, motivo por el cual, se concluye que aun

que los productos estudiados son bioequivalentes, en este caso particular solo basta con que sea biodisponibles para que ejerzan una acción terapéutica similar.

TABLA XX.I. DISEÑO CUADRADO LATINO PARA EL ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD DE NAPROXEN

GRUPO	VOLUNTARIO	S E M A N A S			
		1	2	3	4
I	1, 2, 3	A	B	C	D
II	4, 5, 6	B	C	D	A
III	7, 8, 9	C	D	A	B
IV	10, 11, 12	D	A	B	C

A = Referencia (Syntex USA)

B = Lab. Syntex (México)

C = Química y Farmacia

D = Lab. Ehlinger

TABLA XXI. VALORES PROMEDIO DE CONCENTRACION PLASMATICA CONTRA TIEMPO DE LAS CUATRO FORMULACIONES ESTUDIADAS.

PRODUCTO	H O R A S										
	0.5	.75	1.0	1.5	2.0	4.0	6.0	8.0	12.0	24.00	48.0
A: SYNTEX, USA	29.22	26.71	35.35	34.28	29.86	24.04	19.75	16.70	11.90	7.81	3.71
B: SYNTEX, MEX.	18.39	23.95	23.75	25.89	30.20	27.22	23.66	19.65	14.81	8.36	2.82
C: QUIMICA Y FARMACIA	9.52	16.86	18.64	22.81	27.51	30.47	25.57	19.03	14.97	9.24	3.73
D: EHLINGER	5.49	9.62	13.44	18.23	21.92	27.37	20.39	17.19	14.54	8.09	3.58

TABLA XXIII. VALORES PROMEDIO DE C_p max, t max Y ABC DE LAS CUATRO FORMULACIONES ESTUDIADAS.

PRODUCTO	C_p max	t max	ABC
A	35.35	1.0 hora	477.74
B	30.20	2 horas	172.85
C	30.47	4 horas	530.51
D	27.37	4 horas	475.81

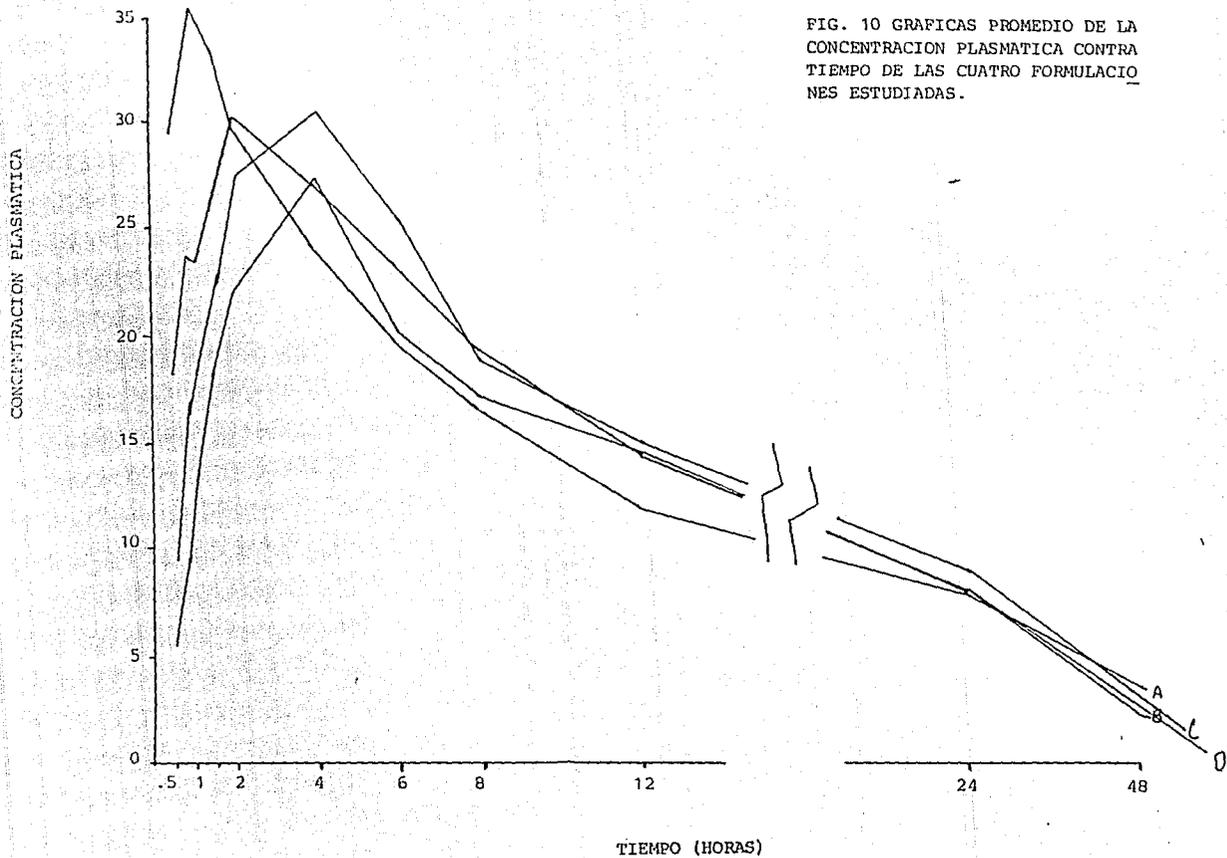


TABLA XXIV. ANALISIS DE VARIANZA DEL TIEMPO PARA ALCANZAR LA CONCENTRACION PLASMATICA MAXIMA DE 4 FORMULACIONES (TABLETAS) CONTENIENDO 500 MG. DE NAPROXEN

FUENTE DE VARIACION	GRADOS LIBERTAD	SUMA CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F (CALCULADA)	NIVEL SIGNIFICANCIA F (< 0.05)
TOTAL	59	112.2421			
SUJETOS	11	27.0125	2.4556818	1.5387	N.S. *
GRUPOS	3	8.4226	2.807533	1.7591	N.S. *
SUJETO/GRUPO	8	18.5899	2.323625	1.4559	N.S.
PERIODO	3	3.1513	1.050433	0.6582	N.S.
TRATAMIENTO	3	36.2008	12.066933	7.5611	(p < 0.05)
ERROR	30	47.8775	1.5959167	-----	

(*) N.S. = No significativo

TABLA XXV .ANALISIS DE VARIANZA PARA AL AREA BAJO LA CURVA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 4 FORMULACIONES CONTENIENDO 500 MG. DE NAPROXEN

FUENTE DE VARIACION	GRADOS LIBERTAD	SUMA CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F (CALCULADA)	NIVEL SIGNIFICANCIA F (0.05)
TOTAL	47	7390950.4	-----	-----	
SUJETO	11	2423647	220331.55	0.092567	N.S.*
GRUPO	3	221275	73758.333	0.03098	N.S.
SUJETO/GRUPO	8	2202372	275296.5	0.115659	N.S.
PERIODO	3	48617	16205.667	0.0068085	N.S.
TRATAMIENTO	3	22275	7425	0.09358	N.S.
ERROR	30	71406811	2380227	-----	

(*) N.S. = No significativo

TABLA XXVI. ANALISIS DE VARIANZA PARA LA VIDA MEDIA DE ABSORCION DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 4 FORMULACIONES CONTIENIENDO 500 mg. DE NAPROXEN

FUENTE DE VARIACION	GRADOS LIBERTAD	SUMA CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F (CALCULADA)	NIVEL SIGNIFICANCIA F (< 0.05)
TOTAL	47	13.9217	-----	-----	
SUJETO	11	2.9908	.2718	.5752	N.S.*
GRUPO O SECUENCIA	3	0.4001	.1333	.0769	N.S.
SUJETO/GRUPO	8	2.5907	.3238	.4982	N.S.
TIEMPO PERIODO	3	2.8655	.9551	.55113	N.S.
TRATAMIENTO	3	2.8661	.9553	.5512	N.S.
RESIDUAL	30	5.1993	.17331	-----	

(*) N.S.= No significativo

TABLA XXVII ANALISIS DE VARIANZA DE LA VIDA MEDIA DE ELIMINACION UTILIZANDO DISEÑO DE CUADRADO
 DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 4 PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO NAPROXEN

FUENTE DE VARIACION	GRADOS LIBERTAD	SUMA CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F (CALCULADA)	NIVEL SIGNIFICANCIA F (< 0.05)
TOTAL	47	905.352	-----	-----	
SUJETO	11	92.84	8.44	.3526	N.S.*
GRUPO O SECUENCIA	3	30.820683	10.273	.4292	N.S.
SUJETO/GRUPO	8	82.02	7.7525	.3239	N.S.
PERIODO	3	28.1295	9.3765	.3917	N.S.
TRATAMIENTO	3	66.312	22.104	.9235	N.S.
ERROR	30	718.08	23.936	-----	

(* N.S. = No significativo)

TABLA XVIII ANALISIS DE VARIANZA PARA LA CONCENTRACION PLASMATICA MAXIMA DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 4 PRODUCTOS COMERCIALES (TABLETAS) CONTENIENDO 500 MG. DE NAPROXEN

FUENTE DE VARIACION	GRADOS LIBERTAD	SUMA CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F (CALCULADA)	NIVEL SIGNIFICANCIA P (< 0.05)
TOTAL	47	2032.414	-----	-----	
SUJETOS	11	822.251	74.750091	2.9902	N.S.*
GRUPOS	3	538.442	179.48067	7.1798	(p < 0.05)
SUJETO/GRUPO	8	283.809	35.476125	1.41916	N.S.
PERIODO	3	16.341	5.447	0.2178	N.S.
TRATAMIENTO	3	443.888	147.96267	5.9180	(p < 0.05)
ERROR	30	749.934	24.9978	-----	

(*) N.S = No significativo

TABLA XXIX. BIODISPONIBILIDAD RELATIVA DE 3 PRODUCTOS COMERCIALES
CONTENIENDO 500 MG. DE NAPROXEN EN RELACION AL PRODUCTO DE REFERENCIA

$$Fr = \frac{\text{ABC producto estudiado}}{\text{ABC producto referencia}} \times 100$$

$$\underline{472.85 (B)} \times 100 = 98.97\%$$

477.76 (A)

$$\underline{530.51 (C)} \times 100 = 111\%$$

477.76 (A)

$$\underline{475.81 (D)} \times 100 = 99.59\%$$

477.76 (A)

PRODUCTO	BIODISPONIBILIDAD
B	98.97%
C	111.00%
D	99.59%

TABLA XXX COMPARACION DE LOS ANALISIS DE VARIANZA OBTENIDOS PARA DIFERENTES PARAMETROS

FUENTE DE VARIACION	t max	Cp max	ABC	t1/2 f	t1/2
SUJETOS	N.S.	(p < 0.05)	N.S.	N.S.	N.S.
GRUPOS	N.S.	(p < 0.05)	N.S.	N.S.	N.S.
SUJETO/GRUPO	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
PERIODO	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
TRATAMIENTO	(p < 0.05)	(p < 0.05)	N.S.	N.S.	N.S.

N.S. = No significativo

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

Se encontró que los 11 productos de Naproxén estudiados son farmacéuticamente equivalentes; ya que cumplen satisfactoriamente con las especificaciones de la USP XXI.

El método espectrofotométrico utilizado para la valoración de Naproxén en solución amortiguadora de fosfatos, por sus características de linealidad y precisión resultó ser adecuado para la cuantificación de Naproxén en las pruebas de disolución. Las pruebas de disolución de los 11 productos nacionales y el producto de referencia no mostraron diferencias significativas en la cantidad disuelta a los 45 minutos.

El método de cromatografía de líquidos de alta resolución, utilizado para la cuantificación de Naproxén en plasma, por las características de linealidad, sensibilidad, precisión y selectividad fue adecuado para realizar el estudio de bioequivalencia. El cual se llevó a cabo con tres productos mexicanos conteniendo Naproxén y el producto de referencia, Naprosyn de Syntex, U.S.A., en 12 voluntarios sanos. En las gráficas de concentración plasmática contra tiempo se encontró que se ajustan a un modelo abierto de dos compartimientos con absorción de primer orden, lo cual

concuerta a lo reportado en la literatura. Así mismos los parámetros osea bajo la curva, constante de absorción y vida media de eliminación son semejantes a los encontrados por otros autores. Se encontró mediante un análisis estadístico de varianza que no había diferencias significativas entre los productos estudiados respecto a los parámetros de: ABC, K_a , y $t_{1/2}$. En cuanto a la concentración plasmática máxima y t_{max} se encontró una gran variabilidad interindividual por lo que el análisis estadístico mostró diferencias significativas entre sujetos y entre tratamientos, de manera que fue posible afirmar que las diferencias se debieran exclusivamente a los tratamientos.

En base a lo anterior se concluye que a pesar de que la cantidad total absorbida es la misma, entre las formulaciones, existen diferencias en cuanto a la velocidad de absorción, por lo que los productos pueden considerarse como bioequivalentes.

Con respecto a los parámetros de area bjo la curva, constante de absorción y vida media, nuestros resultados concuerdan con lo reportado en la literatura.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTECIMIENTO
JEFATURA DE CONTROL DE CALIDAD

-73-

AUTORIZACION PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD

El suscrito _____
de _____ años de edad, en pleno uso de mis facultades, declaro haber sido informado en forma amplia, clara y sin ningún tipo de coerción, acerca de la naturaleza, objetivos y posibles riesgos del estudio intitulado _____

Por lo mismo, expreso libremente mi deseo de participar en dicho estudio y otorgo el consentimiento correspondiente al investigador responsable, en la inteligencia de que conozco mi capacidad y derecho para retirar dicho consentimiento de participar en este estudio en el momento que yo lo deseara, sin que ello sea seguido de ningún tipo de penalidad o coerción.

México, D.F. a _____ de _____ de _____

Nombre y firma del Voluntario

Nombre y firma del Investigador

Nombre y firma del Testigo

Nombre y firma del Testigo

01. NOMBRE GENERICO ACEPTADO POR EL IMSS

Naproxen

01.01. NOMBRE ACEPTADO POR LA OMS

Naproxeno

01.02. NOMBRE QUIMICO

Acido (+) - 6 - Metoxi - α - metil - 2 naftalenacético.

Acido (+) - 2 - α - metil - 6 - Metoxipropiónico.

02. CONTENIDO

250 mg/tableta. Cada tableta debe contener de 225 a 275 mg de Naproxen.

Contenido en porcentaje: 90 a 110 %.

03. CARACTERISTICAS

03.01. DEL ENVASE

Presentación de 30 tabletas para administración oral, acondicionadas en los



Subdirección General de Obras y Abastecimiento
Jefatura de Control de Calidad

mismos envases de venta al público y aprobados por la SSA.

El tipo y la calidad del envase son responsabilidad del proveedor. Debe proteger al producto y resistir las condiciones de manejo, al macenaje y transporte en los diferentes climas del país.

03.02. DEL EMPAQUE MULTIPLE

Paquete de 10 unidades: en cajas, enfajilladas o en envoltura de papel celofán o gratinado o en cualquier otro material adecuado.

03.03. DEL EMPAQUE COLECTIVO

Caja de cartón corrugado de forma rectangular baja, que resista la estiba y contenga un número tal de unidades que sean múltiplos de 10, cuyo peso total no sea mayor de 25 kg y que no rebase su límite de capacidad.

Para facilitar el manejo en el almacén, deberá llevar la siguiente información en dos caras contiguas:

Naproxen

Clave 3407

Lote

Proveedor

Contenido

Consérvese en lugar fresco y seco

Manéjese con cuidado

IMSS



Subdirección General de Obras y Abastecimiento
Jefatura de Control de Calidad

03.04. DE LAS LEYENDAS

03.04.1. EN EL ENVASE PRIMARIO LLEVARA LAS SIGUIENTES LEYENDAS

* CARA ANTERIOR

Nombre del producto

Tabletas

Logotipo del laboratorio, en caso de tenerlo

Registro No. SSA

Cualquier otra leyenda exigida por la SSA o algún otro organismo oficial.

* CARA POSTERIOR

Naproxen

Clave 3407

Para uso exclusivo del Sector Público

(*) Para aquellos casos en que la presentación del producto sea en frasco, empaque de burbuja (blister pack) etc., las leyendas se pondrán en una sección de la impresión.

03.04.2. LEYENDAS DEL SECTOR PUBLICO EN EL ENVASE SECUNDARIO*

Naproxen

Clave 3407

Para uso exclusivo del Sector Público



Subdirección General de Obras y Abastecimiento
Jefatura de Control de Calidad

03.04.3. LEYENDAS LEGALES Y COMERCIALES EN EL ENVASE SECUNDARIO*

Nombre del producto

Tabletas

Logotipo del laboratorio en caso de tenerlo

30 tabletas

Hecho en México

Nombre del fabricante

Dirección completa

Fórmula: Cada tableta contiene:

Naproxen 250 mg

Excipiente c.b.p. 1 tableta

Dosis: La que el médico señale

Vía de administración: Oral

Consérvese en lugar fresco y seco

Lote

Registro No. SSA

Marca registrada en caso de tenerla

Cualquier otra leyenda exigida por la SSA u otro organismo oficial.

(*) En caso de no tener envase secundario, estas leyendas deben aparecer en la etiqueta del envase primario.

04. MUESTREO

Tomar al azar de diferentes empaques colectivos pertenecientes a un mismo lote, 30 envases de 30 tabletas cada uno, para efectos de

análisis de laboratorio y muestra de retención.

05. METODOS DE PRUEBA

Todas las pruebas deben ser realizadas bajo las siguientes condiciones:

Los aparatos empleados tienen que estar debidamente calibrados.

Los disolventes y reactivos son grado reactivo, a menos que se especifique otro grado.

El agua empleada en las determinaciones es destilada, a menos que se indique otra pureza.

El material de vidrio es borosilicatado.

Las soluciones volumétricas deben prepararse como se indica en la Norma IMSS de Métodos Generales para Análisis de Medicamentos correspondiente.

Las muestras para cada determinación provienen de una mezcla de no menos de 10 envases de producto, tomadas al azar del lote correspondiente.

05.01. ENSAYOS DE IDENTIDAD

05.01.1. ESPECTRO DE ABSORCION INFRARROJA

Para realizar esta prueba, proceder de acuerdo a la Norma IMSS de Métodos Generales para Análisis de Medicamentos de Espectrofotometría de Absorción al Infrarrojo, en el inciso correspondiente a



Ensayos de Identidad por la Técnica de Pastilla de Bromuro de Potasio.

EQUIPO Y REACTIVOS

Espectrofotómetro infrarrojo

Patrón de Referencia de Naproxen USP, secado a 378 K (105°C) por 3 horas.

Bromuro de potasio grado espectro

Metanol grado espectro

Material usual de laboratorio

PREPARACION DE LA MUESTRA

Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas, pesar una porción del polvo equivalente a 20 mg de Naproxen, transferirlo a un matraz cónico de 250 ml, agregar 100 ml de metanol, agitar por 30 minutos, filtrar, evaporar el filtrado y secar el residuo a 378 K (105°C) por 3 horas.

PROCEDIMIENTO

Preparar por separado pastillas de bromuro de potasio del patrón de referencia y del residuo obtenido en la preparación de la muestra, procediendo como se indica en la Norma IMSS antes mencionada.

INTERPRETACION

Conforme al patrón de referencia.

05.01.2. ESPECTRO DE ABSORCIÓN ULTRAVIOLETA

Para realizar esta prueba, proceder de acuerdo a la Norma IMSS de Métodos Generales para Análisis de Medicamentos de Espectrofotografía de Absorción Ultravioleta - Visible, en el subinciso correspondiente a Ensayos de Identidad Conforme al Patrón de Referencia.

EQUIPO Y REACTIVOS

Los indicados en el inciso 05.04. de esta Norma.

PREPARACION DEL PATRON DE REFERENCIA

Como se indica en el inciso 05.04. de esta Norma.

PREPARACION DE LA MUESTRA

Como se indica en el inciso 05.04. de esta Norma.

PROCEDIMIENTO

Correr el espectro de absorción en el rango ultravioleta, de las soluciones del patrón de referencia y de la muestra, como se indica en la Norma IMSS antes mencionada, usando metanol como blanco.

INTERPRETACION

Conforme al patrón de referencia.

05.01.3. IDENTIDAD Y SUSTANCIAS RELACIONADAS

Para realizar esta prueba, proceder de acuerdo a la Norma IMSS de Métodos Generales para Análisis de Medicamentos de Cromatografía



Subdirección General de Obras y Abastecimiento
Jefatura de Control de Calidad

en Capa Delgada.

EQUIPO Y REACTIVOS

Material para cromatografía en capa delgada

Patrón de Referencia de Naproxen USP, secado a 370 K (105°C) por 3 horas.

Cromatoplaaca de sílica gel GF 254

Metanol

Tolueno

Tetrahidrofurano

Solución de ácido acético 6 M

Material usual de laboratorio

PREPARACION DEL PATRON DE REFERENCIA

Pesar 20 mg del Patrón de Referencia de Naproxen y disolverlo con 1 ml de metanol.

PREPARACION DE LA MUESTRA

SOLUCION I

Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas, pesar una cantidad del polvo equivalente a 500 mg de Naproxen , transferirlo a un matraz cónico, agregar 25 ml de metanol, agitar por 30 minutos y filtrar. Usar el filtrado para la prueba.

SOLUCION II

Transferir una alícuota de 1 ml de la solución I, a un matraz volumé



trico de 200 ml, aforar con metanol y mezclar.

PROCEDIMIENTO

Aplicar a la cromatoplaça en carriles separados, 10 mcl de cada una de las soluciones. Emplear como fase móvil una mezcla de 190 volúmenes de tolueno, 18 volúmenes de tetrahidrofurano y 6 volúmenes de ácido acético 6 M. Desarrollar el cromatograma dejando correr la fase móvil hasta 15 cm arriba de la línea de aplicación. Retirar la cromatoplaça de la cámara, marcar el frente del disolvente, secar con corriente de aire y observar bajo luz ultravioleta.

INTERPRETACION

IDENTIDAD

La mancha principal obtenida en el cromatograma de la solución I, debe corresponder en tamaño, color y R_f a la mancha obtenida en el cromatograma de la solución del patrón de referencia.

SUBSTANCIAS RELACIONADAS

Cualquier mancha obtenida en el cromatograma de la solución I, diferente de la mancha principal, no debe ser más grande ni más intensa ni de diferente R_f a las de la materia prima con que se haya registrado, que la mancha obtenida en el cromatograma de la solución II, lo que corresponde a no más de 0.5% de Substancias Relacionadas.

05.01.4. ROTACION ESPECIFICA

Para realizar esta prueba, proceder de acuerdo a la Norma IMSS de Mé-

todos Generales para Análisis de Medicamentos de Determinación de Rotación Específica.

EQUIPO Y REACTIVOS

Polarímetro

Cloroformo

Sulfato de sodio anhidro

Material usual de laboratorio

PREPARACION DE LA MUESTRA

Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas, pesar una porción del polvo equivalente a 250 mg de Naproxen, transferir a un embudo de separación de 500 ml que contenga 200 ml de agua, extraer con 5 porciones de 25 ml cada una de cloroformo, filtrar los extractos a través de un embudo con una turunda de algodón y 2 g de sulfato de sodio anhidro, recibir los filtrados en un matraz Erlenmeyer de 250 ml y evaporar el extracto casi a sequedad en un baño de vapor con ayuda de corriente de nitrógeno. Cuando éste casi seco, agregar 5 ml de cloroformo al residuo, agitar hasta disolución, transferir cuantitativamente la mezcla a un matraz volumétrico de 25 ml, aforar con cloroformo, mezclar y proceder de acuerdo a la Norma IMSS antes mencionada, a una temperatura de 298 K (25°C).

INTERPRETACION

La rotación específica $\left[\alpha \right]_{D}^{25}$ obtenida debe ser entre +63.0° y + 69.5°.

05.02. VARIACION DE PESO

Para realizar esta prueba, proceder de acuerdo a la Norma IMSS de M6 todos Generales para Análisis de Medicamentos de Variación de Peso, en el inciso correspondiente a Tabletatas.



Subdirección General de Obras y Abastecimiento
Jefatura de Control de Calidad

05.03. DISOLUCION

Para realizar esta prueba, proceder de acuerdo a la Norma IMSS de Métodos Generales para Análisis de Medicamentos de Prueba de Disolución.

EQUIPO Y REACTIVOS

Aparato No. 2 de la Norma IMSS

Patrón de Referencia de Naproxen USP, secado a 378 K (105°C) por 3 horas

Fosfato de sodio monobásico

Fosfato de sodio dibásico anhidro

Material usual de laboratorio

PREPARACION DE LA SOLUCION REGULADORA DE FOSFATOS 0.1 M, pH 7.4

Pesar 11.5 g de fosfato de sodio dibásico anhidro y 2.62 g de fosfato de sodio monobásico, transferir a un matraz volumétrico de 1,000 ml, disolver y aforar con agua. Si es necesario, ajustar a pH de 7.4 como se indica en la Norma IMSS de Métodos Generales para Análisis de Medicamentos de Determinación de pH.

PREPARACION DEL PATRON DE REFERENCIA

Pesar con exactitud una cantidad aproximada a 10 mg del Patrón de Referencia de Naproxen, transferir a un matraz volumétrico de 10 ml, disolver y aforar con solución reguladora de fosfatos pH 7.4. Transferir una alícuota de 5 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con solución reguladora de fosfatos pH 7.4 y mezclar. Esta solución contiene 50 mcg/ml aproximadamente de Naproxen.

PROCEDIMIENTO

Colocar cada tableta en ... el vaso del aparato, con 600 ml de solución reguladora de fosfatos pH 7.4 como medio de disolución y accionarlo a 120 RPM durante 30 minutos. Filtrar inmediatamente, una porción del medio de disolución usando un filtro inerte, transferir una alícuota de 3 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 25 ml, aforar con solución reguladora de fosfatos pH 7.4 y mezclar. Medir la absorbancia de la solución, como se indica en la Norma IMSS de Métodos Generales para Análisis de Medicamentos de Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta-Visible, en el subinciso correspondiente a Ensayos de Cuantificación contra Patrón de Referencia, en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 332 nm aproximadamente, usando solución reguladora de fosfatos pH 7.4 como blanco y compararla con la obtenida con la solución del patrón de referencia.

INTERPRETACION

Q = 70%.

05.04. VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO

Para realizar esta prueba, proceder de acuerdo a la Norma IMSS de Métodos Generales para Análisis de Medicamentos de Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta-Visible, en el subinciso correspondiente a Ensayos de Cuantificación contra Patrón de Referencia.

EQUIPO Y REACTIVOS

Espectrofotómetro ultravioleta-visible



Subdirección General de Obras y Abastecimiento
Jefatura de Control de Calidad

Patrón de Referencia de Naproxen USP, secado a 378 K (105°C) por

3 horas

Metanol

Material usual de laboratorio

PREPARACION DEL PATRON DE REFERENCIA

Pesar con exactitud una cantidad aproximada a 25 mg del Patrón de Referencia de Naproxen, transferirlo a un matraz volumétrico de 25 ml, disolver y aforar con metanol. Transferir una alícuota de 5 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con metanol y mezclar. Esta solución contiene 50 mcg/ml aproximadamente de Naproxen.

PREPARACION DE LA MUESTRA

Pesar 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturarlas hasta polvo fino, pesar con exactitud una cantidad del polvo equivalente a 250 mg de Naproxen y transferirlo a un matraz volumétrico de 250 ml, Adicionar 180 ml de metanol, tapar y agitar por una hora. Aforar con metanol, mezclar y filtrar. Transferir una alícuota de 5 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir con metanol a volumen y mezclar.

PROCEDIMIENTO

Determinar las absorbancias de la solución patrón y de la muestra, como se indica en la Norma IMSS antes mencionada, a la longitud de onda de máxima absorción de 332 nm aproximadamente, usando metanol como

blanco.

Calcular la cantidad en miligramos de Naproxen en la porción tomada de tabletas, por medio de la siguiente fórmula:

$$S \ C \ \frac{Au}{As}$$

en donde:

C = concentración en mcg/ml de la solución del patrón de referencia (50 mcg/ml aproximadamente).

Au = absorbancia de la solución de la muestra.

As = absorbancia de la solución del patrón de referencia.

Relacionar el valor obtenido con el peso promedio por tableta, calculado al principio de la valoración.

Cada tableta debe contener de 225 a 275 mg de Naproxen .

05.05. TABLA DE ESPECIFICACIONES

<u>DETERMINACION</u>	<u>ESPECIFICACION</u>	<u>INCISO</u>
Identidad al Infrarrojo	Conforme al patrón de referencia	05.01.1.
Identidad al Ultravioleta	Conforme al patrón de referencia	05.01.2.
Identidad y Substancias Relacionadas	Conforme al patrón de referencia y no más del 0.5%	05.01.3.
Rotación Específica	$\left[\alpha \right]_D^{25}$ entre + 63.0° y + 63.5°	05.01.4.
Variación de Peso	Dentro de límites	05.02.
Disolución	Q = 70%	05.03.
Valoración del Principio Activo	De 225 a 275 mg/tableta 90 a 110%	05.04.



(* Los límites se establecer en la Norma IMSS de Métodos Generales para Análisis de Medicamentos correspondiente.

05. CONSERVACION

Las tabletas de Naproxen , deben conservarse en recipientes herméticos y protegidos de la luz, a una temperatura entre 288 y 303 K (15 y 30°C), a menos que el empaque indique otras condiciones.

07. BIBLIOGRAFIA

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances - (1976), World Health Organization, Geneva, p. 134.

British Pharmacopoeia, (1980), Her Majesty's Stationery Office, London, England, Vol. I p. 300, Vol. II p. 791.

Martindale, The Extra Pharmacopoeia, (1979) , 27 th Ed., Hazell, Watson and Viney Ltd., Aylesbury, Bucks, England pp. 199-200.

The Merck Index, (1976), 9 th Ed., Merck and Co., Rahway, N. J. p. 834.

Third Supplement USP-NF XV (1982) Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania pp. 197-198.

08. NORMAS A CONSULTAR

08.01. NORMAS IMSS DE METODOS GENERALES PARA ANALISIS DE MEDICAMENTOS.

Soluciones Volumétricas

Espectrofotometría de Absorción al Infrarrojo

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Wagner, J. G. Fundamentals of clinical pharmacokinetics.
Rockville, U.S.A., Drug Intelligence Publication, Inc. 1979.
- 2.- Rodríguez y Cols. UNAM. México. 1984.
Vademécum Académico de Medicamentos.
- 3.- Roszkowski, A. P.; Rooks, W. H.; Tomolonis, A. J.:
Antiinflammatory and analgetic properties of d-2 (6 methoxy-
2-naphthyl) propionic acid (Naproxen). J. Pharmacol. Exp.
Ther., 1971;1:170.
- 4.- Hallesy, D. W.; Shott, L. DL.; Hill, R.: Comparative
toxicology of Naproxen. Scand. J. Rheumatol., 1973;2:20.
- 5.- Flower, J. R.: Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis.
Pharmacol. Rev. 1974;26:33.
- 6.- Bennett, A.: Prostaglandin antagonists: Adv. Drug. Res.,
1974;8:83.
- 7.- Van Arman, C. G.; Armstrong, D. A.; Kim, D. H.: Antipyretics.
Pharmac. Ther. 1985;29:1.
- 8.- Fried, J. H.; Harnison, T.; Lewis, B.; Tomolonis, A.:
Structure activity relationship among 6-substituted-2-
naphthacetic acids. Scand. J. Rheumatol., 1973;2:7.
- 9.- Roszkowski, A. P.; Rooks, W. H.; Tomolonis, A. J.:
Pharmacological properties of Naproxen. Scand. J. Rheumatol.
1973;2:12.
- 10.- Brogden, R. N.; Pider, R. M.; Sawyer, P. R., et al: Naproxen:
A review of this pharmacological properties and therapeutic
efficacy and use. Drugs, 1975;9:326.
- 11.- Runkel, R.; Chaplin, M.; Boost, G. ; et al.: Absorption,
distribution, metabolism, and excretion of Naproxen in
various laboratory animals and human subjects. J. Pharm. Sci.
1972;61:703.

- 12.- Runkel, R.; Kraft, K.; Boost, G.; et al.: Naproxen oral absorption characteristics. Chem. Pharm. Bull., 1972;20:1457.
- 13.- Flower, R. J.; Moncada, S.; Vane, J. R.: Agentes analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios; drogas empleadas en el tratamiento de la gota. En: Goodma, G. A.; Goodman, L.; Gilman, A. Eds: Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Nueva York, Macmillan Publishing Co., 1980.
- 14.- Silvano, A.; Elips, S.; Maurizio, C.; et al.: Intravenous sodium Naproxen: bioavailability on men and relief from pain in rheumatic diseases. Curr. Ther. Res., 1982;32:952.
- 15.- Desager, J. P.; Vanderbist, M.; Haverghent, C.: Naproxen Plasma levels in volunteers after single dose administration by oral and rectal routes. J. Clin. Pharmacol. 1976;4:189.
- 16.- Gibaldi, M.; Feldman, S.: Route of administration and drug metabolism. Europ. J. Pharmacol. 1972;19:323.
- 17.- Gamst, O. N.; Vesje, A. K.; Aarbakke, J.: Bioavailability of Naproxen sodium suppositories. Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol., 1984;22:99.
- 18.- Desager, J. P. et al: (1976) op cit.
- 19.- Gotzche, P. C.; Marinelli, K.; Gyldeing, J. P.; et al: Bioavailability of Naproxen tablets and suppositories in steady state, Scand. J. Rheumatol., 1983;50:3.
- 20.- Runkel, R.; et al. (1972) op cit.
- 21.- Rodríguez C. R. et al (1984) op cit.
- 22.- Flower, R. J.; et al; (1980) op cit.
- 23.- Runkel, R.; Forchielli, E.; Boost, G.; et al; Naproxen metabolism, excretion and comparative pharmacokinetics. Scand. J. Rheumatol., 1973;2:29.
- 24.- Runkel, R.; Chaplin, M; Sevelius, H.; et al.: Pharmacokinetics of Naproxen overdoses. Clin. Pharmacol. Ther. 1976;20:269

- 25.- Runkel, R.; Forchielli, E.; Sevelius, H.; et al.: Nonlinear plasma level response to high doses of Naproxen. Clin. Pharmacol Ther. 1974;15:261.
- 26.- Hallesy, D. W. (1973) op cit.
- 27.- Runkel, R. (1976) op cit.
- 28.- Buscaglia, A. J.; CowGen, F. E.; Brill, A.: Pulmonary infiltrates associated with Naproxen. JAMA, 1954;251:65.
- 29.- Carvana, R. J., Semble, E. L.: Renal papillary necrosis due to Naproxen. J. Rheumatol. 1984;11:1.
- 30.- Norma IMSS: Naproxén tabletas; clave 3407, abril 1986.
- 31.- Kinnard, W. J.; Heller, W. M.; Grady, L. T. (editores) The United States Pharmacopeia, Twenty Edition. 1985, Pág. 989-990 Twinbrook Parkway, Rockville, Md. Mack Publishing Company.
- 32.- Basilio, R.; Rodríguez, F. R.; Roman, F.; Garzón, A.: Determinación de Naproxén en plasma por cromatografía de líquidos de alta resolución. Rev. Mex. C. Farm. 1983;12:16.
- 33.- Citado por Wagner, J. G. en: Fundamentals of clinical pharmacokinetics. Rockville, U.S.A., Drug Intelligence Publication, Inc. 1979. p. 291.
- 34.- Kinnard, W. J.; Heller, W. M.; Grady, L. T. (editores) The United States Pharmacopeia. Twenty First Revision. Suppl. 1, 1985, pag. 1749. 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, Md, Mack Publishing Company.
- 35.- Boxenbaum⁶ and Riegelman⁵: Statistical estimations in pharmacokinetics. Jourdal of biopharm. and Pharmacole, 1974, 2:123-132.
- 36.- Marquandt, DW: an angoritm for least squaries estimation of nonlinear parameters siamj. 1963;11:431-441.