



49  
rey

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

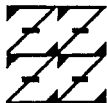
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

## FALLA DE ORIGEN

Estudio de Disolución de Diclofenaco Sódico en  
Grageas de Liberación Prolongada Elaboradas  
por Diferentes Fabricantes

T E S I S  
Que para obtener el Título de  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P r e s e n t a  
Gregorio Mendoza Lara

U N A M  
F E S  
Z A R A G O Z A



LO HUMANO ES  
DE NUESTRA REFLEXION

México, D. F.

1995



## **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.

## **JURADO ASIGNADO**

<b>Presidente</b>	<b>M. en C. Andrés Navarrete Castro</b>
<b>Vocal</b>	<b>Q.F.B. Ma. Elena Girard Cuesy</b>
<b>Secretario</b>	<b>M. en C. Beatriz Espinosa Franco</b>
<b>Suplente</b>	<b>Q.F.B. Leticia Cruz Antonio</b>
<b>Suplente</b>	<b>Q.F.B. Francisca Robles López</b>

**Lugar en donde se desarrollo el tema:**

**Unidad de Control Técnico de Insumos del Instituto Mexicano del Seguro Social  
Laboratorio de Formas Sólidas e Investigación.**

**Director de tesis: Q.F.B. Ma Elena Girard Cuesy.  
Asesor interno: M. en C. Andrés Navarrete Castro.**

Este trabajo lo dedico:

A mis padres:

Por su apoyo para llegar al término de un ciclo más en mi preparación,  
por su esfuerzo para hacer de mí un profesionalista y por la dedicación  
que desde siempre recibí.

Con gratitud y especial cariño.

A Guillermina, mi incentivo de vivir e inspiración perpetua.

Quiero expresar mi agradecimiento:

A mis maestros y asesores.

A las autoridades y personal de la Unidad de Control Técnico de Insumos del  
Instituto Mexicano del Seguro Social; en especial al personal del Laboratorio de  
Formas Sólidas e Investigación.

## RESUMEN

El diclofenaco sódico es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con actividad analgésica y antipirética, empleado en el tratamiento de padecimientos reumáticos crónicos y en otros procesos inflamatorios o dolorosos.<sup>1-5</sup> En México se encuentran disponibles diferentes formulaciones de grageas de liberación prolongada de diclofenaco sódico y a la fecha no existe una prueba farmacopeica que evalúe la liberación del fármaco.

El objetivo de este trabajo fue desarrollar una prueba que pueda realizarse en los aparatos de disolución descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM); los que se encuentran disponibles en la mayoría de los laboratorios farmacéuticos nacionales. Se desarrollaron dos métodos de disolución utilizando el aparato de canastillas rotatorias, el tiempo de estudio fue de 9 horas, una hora en fluido gástrico, seguido de ocho horas en fluido intestinal, muestreando a intervalos de una hora. La cuantificación del fármaco disuelto se realizó por espectrofotometría ultravioleta. El estudio se realizó evaluando la velocidad de disolución de 24 lotes del producto, elaborados por 13 fabricantes nacionales; comparando su comportamiento con respecto al del producto innovador (6 lotes), que fue evaluado empleando el aparato de flujo continuo.

Los resultados permitieron establecer que los dos métodos desarrollados conducen a porcentajes disueltos similares a los obtenidos con el método de flujo continuo del producto innovador, y permitieron la discriminación de productos de alta, media y baja velocidad de disolución.

## **INDICE**

### **RESUMEN**

<b>1. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>2. GENERALIDADES</b>	
2.1 MONOGRAFIA DEL DICLOFENACO SODICO	3
2.2 DISOLUCION	10
2.3 SISTEMAS DE LIBERACION MODIFICADA DE FARMACOS	29
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>39</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>40</b>
<b>5. HIPOTESIS</b>	<b>40</b>
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b>	
6.1 CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA EN ESTUDIO	41
6.2 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD	42
6.3 ESTUDIO DE DISOLUCION	
6.3.1 APARATOS Y REACTIVOS	43
6.3.2 PREPARACION DE LOS MEDIOS DE DISOLUCION	43
6.3.3 PREPARACION DE LA CURVA DE CALIBRACION	43
6.3.4 EVALUACION ESTADISTICA DE LA CURVA DE CALIBRACION	44

6.3.5 METODOS DE LABORATORIO	45
6.3.6 ANALISIS ESTADISTICO DE LOS PERFILES DE DISOLUCION	47
7. RESULTADOS	
7.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD	48
7.2 EVALUACION ESTADISTICA DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE DICLOFENACO SODICO	49
7.3 ANALISIS DE LAS MUESTRAS Y PERFILES DE DISOLUCION	52
8. ANALISIS DE RESULTADOS	68
9. CONCLUSIONES	71
10. BIBLIOGRAFIA	73
11. APENDICE	80

## 1. INTRODUCCION

La formulación de sistemas que pretendan la liberación prolongada de fármacos, se enfrenta a numerosas restricciones, relativas al fármaco mismo, a la formulación y a problemas técnicos asociados con su manufactura.<sup>6,7</sup> La combinación de estos factores puede modificar la velocidad de liberación eliminando el efecto terapéutico deseado. De aquí que la implementación de un protocolo de disolución es de gran importancia, teniendo en cuenta que su estudio y establecimiento obedece a la necesidad de disponer de modelos que reflejen lo más fidedignamente posible las condiciones "in vivo" de la liberación del fármaco: Aun cuando el concepto de liberación modificada de fármacos administrados oralmente ha sido usado por algún tiempo, un incremento en el interés por este tipo de formas de dosificación ha tenido lugar en la década pasada. Esto se puede deber a la maduración simultánea de varios factores incluyendo el costo prohibitivo del desarrollo de nuevas entidades farmacéuticas, la expiración de patentes y el descubrimiento de nuevos sistemas poliméricos y recursos apropiados para las formas de dosificación sólidas de liberación modificada orales.

En un principio, las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación prolongada fueron recibidas con escepticismo, sin embargo el avance significativo en la tecnología de formulación, así como la mejor comprensión de las ventajas y limitaciones de dichas formas, proporcionaron el impulso necesario para el rápido avance realizado en esta área. Para muchos fármacos o combinaciones de fármacos, se encuentran disponibles diferentes productos comerciales y el número de fármacos formulados en esa forma se incrementa diariamente.<sup>6-8</sup>

Las formas sólidas de liberación prolongada de dosificación oral son invariablemente más costosas que las formulaciones convencionales, pero esto puede ser justificado por las diferentes ventajas terapéuticas que ofrecen; entre las principales pueden mencionarse las siguientes: a) reducción de la frecuencia de administración, b) reducción de las fluctuaciones en los niveles sanguíneos del fármaco y c) obtención de una



respuesta farmacológica más uniforme, disminuyendo de esta manera los efectos secundarios.<sup>8-14</sup>

La prueba de disolución "*in vitro*" es ampliamente aceptada como un estándar para evaluar la liberación de fármacos de formas de dosificación sólidas orales, y esta prueba se utiliza para determinar la equivalencia entre los diferentes productos existentes de un mismo fármaco. Aún cuando la velocidad de disolución proporciona una excelente medida de la uniformidad de lote a lote y de marca a marca, para las formas de dosificación sólidas orales, no puede emplearse para predecir la biodisponibilidad de una manera exacta. Para una forma sólida de liberación prolongada de dosificación oral, es obligatorio demostrar las características de liberación por métodos "*in vitro*" e "*in vivo*". La Food and Drug Administration de los Estados Unidos de Norteamérica establece que la biodisponibilidad o equivalencia entre productos que intenten la liberación prolongada, sea demostrada por comparación con un estándar de referencia disponible y apropiado.<sup>15</sup>

## 2. GENERALIDADES

### 2.1 Monografía de diclofenaco sódico

Nombre químico<sup>17</sup>: -Sal monosódica del ácido 2-((2,6-diclorofenil)amino)benzenacético  
-Sal monosódica del ácido acético (o-(2,6-dicloroanilino)fenil).  
-Acetato sódico de (o-(2,6-diclorofenil)amino)fenil).

Nombre genérico<sup>18</sup>: Diclofenaco

Nombres comerciales<sup>19</sup>: - Voltaren

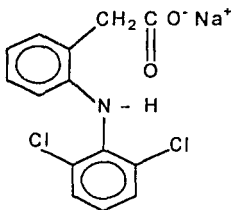
- Ortofen

- Voldal

- Voveran

Fórmula condensada:  $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$

Fórmula desarrollada:



Peso molecular: 318.13 g/mol.

Propiedades fisicoquímicas.

Descripción<sup>20</sup>: Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro, ligeramente higroscópico.

Punto de fusión<sup>17,20,21</sup>: El rango normal de fusión es de 283-285° C

Solubilidad<sup>17,22</sup>: La solubilidad en varios disolventes, a temperatura ambiente se muestra en la tabla I.

Disolvente	Solubilidad (mg/ml)
Agua desionizada (pH = 5.2)	> 9
Metanol	> 24
Acetona	6
Acetonitrilo	< 1
Ciclohexano	< 1
Acido clorhídrico (pH = 1.1)	< 1
Solución reguladora de fosfatos (pH = 7.2)	6

Tabla I. Solubilidad de diclofenaco sódico

$pK_a^{22}$ : 4.7

Coefficiente de partición<sup>17</sup>: En n-octanol/buffer acuoso (pH=7.4) es 13.4

Propiedades espectroscópicas.

Espectro de ultravioleta<sup>17,21</sup>: El espectro en la región ultravioleta presenta absorción aromática característica, y la longitud de onda de máxima absorción dependiendo del disolvente cambia. En solución acuosa ácida es de 273 nm; en solución acuosa alcalina es de 275 nm; en solución reguladora de fosfatos (pH = 7.2) es de 276 nm y en metanol de 283 nm.

Espectro infrarrojo<sup>21</sup>: Las bandas principales en disco de bromuro de potasio (KBr) se presentan en 1572, 756, 1504, 775, 1286 y 1308  $cm^{-1}$ .

Difracción por rayos X<sup>1</sup>: El análisis por rayos X de la estructura molecular (figura I) muestra no solo el ángulo de torsión ( $\alpha$ ) entre los dos anillos aromáticos, sino además el

Enlace intramolecular de hidrógeno ( $\delta$ ) entre el oxígeno carboxílico y el hidrógeno del grupo amino. Los átomos de cloro sustituidos en la posición orto respecto al grupo amino en el anillo fenílico son responsables de la máxima torsión de los anillos. El arreglo estérico relativo de los anillos aromáticos se conoce por la influencia que tiene en la interacción con el receptor de algunos antiinflamatorios no esteroideos incluyendo el diclofenaco.

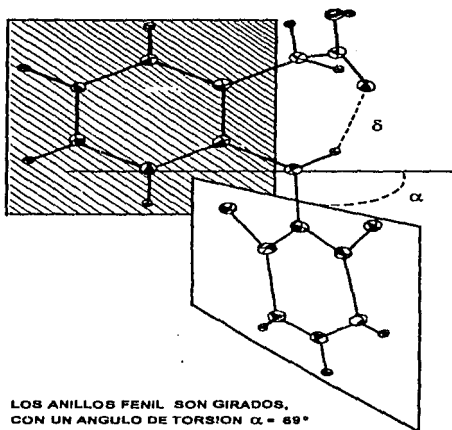


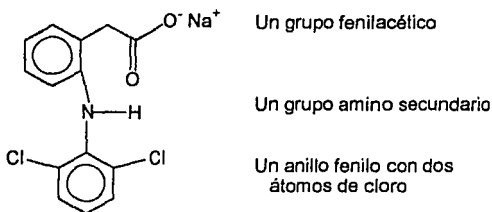
Figura 1. Análisis por rayos X de la molécula de diclofenaco

Propiedades farmacológicas

Antecedentes históricos.

El diclofenaco sódico es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con actividad analgésica y antipirética; derivado del ácido fenilacético, su estructura fue diseñada con

base en la información obtenida acerca de la relación estructura-actividad de otros fármacos antiinflamatorios.<sup>1,4</sup> Estructuralmente es único, ya que incluye un grupo ácido fenilacético, un grupo amino secundario y un anillo fenilo conteniendo dos átomos de cloro en posición orto respecto al grupo amino, lo cual causa torsión máxima del anillo (ver figura II).<sup>1,4</sup>



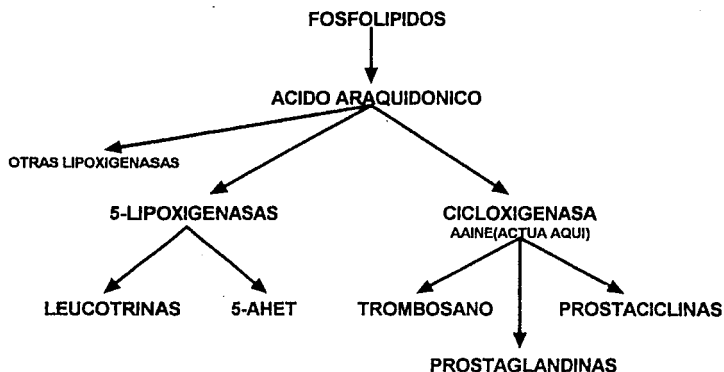
**Figura II.** Elementos Estructurales de Diclofenaco

El diclofenaco ha estado disponible desde 1973 fuera de México; en 1988 la Food and Drug Administration aprobó su venta comercial en los Estados Unidos. En México, el diclofenaco sódico en grageas de liberación prolongada, está incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sistema Nacional de Salud (versión 1989), con la clave 3417.<sup>18,19</sup>

**Mecanismo de acción.**

El mecanismo de acción del diclofenaco está involucrado con la ruta de la ciclooxigenasa (figura III). Compite con el ácido araquidónico tanto "*in vitro*" como "*in vivo*", en forma dosis dependiente en el bloqueo de la ciclooxigenasa, resultando una disminución en la formación de las prostaglandinas E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>, la prostaciclina y el tromboxano A<sub>2</sub>. Al inhibir la producción de estas prostaglandinas, el diclofenaco reduce la inflamación, la tumefac-

ción y el dolor que acompañan a la artritis.<sup>23,25</sup>



**Figura III.** Cascada del ácido araquidónico.<sup>24</sup> Sitios bioquímicos de interacción: 5-AHET= ácido 5-hidroieicosatetranoico, AAINE=agente antiinflamatorio no esteroideo.

#### Usos terapéuticos y dosis.

Numerosos estudios clínicos muestran que el diclofenaco sódico es un agente analgésico y antipirético efectivo que puede ser usado en condiciones reumáticas, como son artritis reumatoide<sup>26,27</sup>, osteoartritis<sup>28,29</sup>, espondilitis anquilosante<sup>30</sup>, artritis reumatoide juvenil<sup>31</sup> y en otras condiciones inflamatorias y dolorosas.<sup>5,32,33</sup>

Se han realizado algunos estudios que sugieren que el diclofenaco sódico, a dosis entre 75 a 150 mg al día, produce una buena respuesta terapéutica en el 60% al 80% de los pacientes<sup>34,35</sup>. En casi todos los pacientes el control terapéutico puede ser mantenido con 100 mg diarios. En niños la dosis es de 2 a 3 mg/Kg/día. El diclofenaco no se recomienda para niños menores de 18 meses, para mujeres embarazadas o en período de lactancia y para pacientes con problemas de gastritis y úlcera péptica.<sup>36</sup>

## Reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones.

Las reacciones adversas del diclofenaco sódico que se presentan más frecuentemente por el uso prolongado y que afectan el tracto gastrointestinal incluyen cólicos abdominales, constipación, indigestión, náuseas, distensión abdominal, flatulencia y vómito.<sup>37,38,39</sup> El diclofenaco está contraindicado en pacientes hipersensibles al medicamento.<sup>41,42</sup> El diclofenaco sódico debe emplearse con precaución en sujetos con antecedentes de úlcera péptica o con sangrados intestinales, hipertensión arterial severa, daño renal y hepático.<sup>4,34,40</sup>

## Aspectos farmacocinéticos.

El diclofenaco sódico se encuentra disponible en diferentes formas farmacéuticas, las cuales incluyen las vías de administración oral, rectal e intramuscular. En el mercado nacional puede adquirirse el diclofenaco sódico ya sea como grageas con capa entérica de 50 mg, solución inyectable de 75 mg, supositorios de 100 mg y como grageas de liberación prolongada de 75 y 100 mg de principio activo.<sup>19,38,42</sup>

En el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud la clave 3417 corresponde a las grageas de liberación prolongada de 100 mg y la clave 3418 a los supositorios.<sup>18</sup>

## Absorción.

Estudios de biodisponibilidad realizados con diclofenaco sódico marcado isotópicamente, indican que el fármaco administrado oralmente se absorbe casi en su totalidad. Sin embargo, el diclofenaco sufre metabolismo del primer paso y aproximadamente un 60% de la dosis alcanza la circulación sistémica en forma inalterada.<sup>44,45,47</sup> Con grageas de capa entérica el pico máximo de concentración plasmática se alcanza hasta las 1.5 a 2.5 horas ( $T_{max}$ ) después de la ingestión por sujetos sanos en ayunas.<sup>43,46</sup>

La concentración plasmática máxima ( $C_{p_{max}}$ ) de fármaco inalterado en promedio fue de 1 mg/L después de la administración de una tableta convencional de 50 mg de diclofenaco, 1.5 mg/L con grageas de capa entérica de 50 mg, 1.9 mg/L con una de 75 mg y

0.7 mg/L con una tableta recubierta. Estudios "in vitro" muestran que la disolución completa de una gragea de liberación prolongada conteniendo 100 mg de diclofenaco tiene lugar en un período de 17 horas. Así después de la administración a voluntarios no se observaron picos evidentes de concentración plasmática máxima aun cuando la concentración plasmática fue de 0.09 mg/L 2 horas después de la administración.<sup>16</sup>

#### Distribución.

Estudios realizados en animales han mostrado que existen altas concentraciones de diclofenaco sódico distribuidas en forma decreciente en hígado, bilis, riñones, sangre corazón y pulmones. El diclofenaco se une en un 99.5% a las proteínas plasmáticas, específicamente a la albúmina. En voluntarios sanos el volumen de distribución del diclofenaco fue de 0.12 a 0.17 L/Kg y en el compartimiento central de 0.04 L/Kg.<sup>43,47,48</sup> El diclofenaco sódico penetra al líquido sinovial de pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide y es eliminado más lentamente de este sitio que del plasma.<sup>49</sup>

#### Metabolismo.

La biotransformación del diclofenaco se efectúa en parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero ante todo por hidroxilación simple y múltiple seguida por glucuronidación. Los principales metabolitos en humanos son: el 4'-hidroxiciclofenaco (I), 3'-hidroxiciclofenaco (IV), 5'-hidroxiciclofenaco (II) y 4',5'-dihidroxiciclofenaco (III). Ver figura IV.

El metabolismo del diclofenaco en el caso de la función hepática disminuida (hepatitis crónica, cirrosis sin descompensación) es igual que en pacientes con el hígado sano.<sup>47</sup>

#### Eliminación.

Alrededor del 60% de la dosis administrada se excreta en la orina, menos del 1% se excreta como fármaco inalterado; el resto de la dosis se elimina por la bilis en las heces. La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) del fármaco inalterado es de 1.2 a 1.8 horas. Cerca



del 90% de una dosis oral de diclofenaco se excreta en un período de 96 horas.<sup>47</sup>

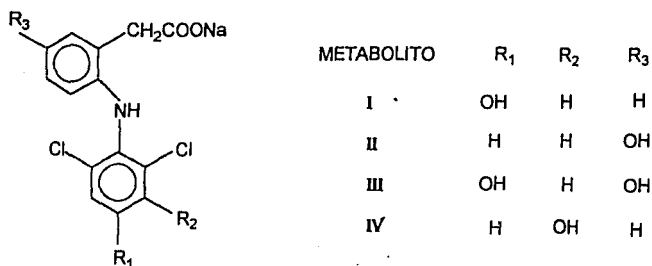


Figura IV. Metabolitos principales del diclofenaco.

## 2.2 Disolución

### Definición.

La disolución es el proceso por el cual una sustancia sólida se disuelve. Como un fenómeno fundamental, esto es controlado por la afinidad entre el sólido y el medio.<sup>50-52</sup>

La prueba de disolución se aplica a las formas farmacéuticas de dosificación sólidas y se define como la medida de la velocidad y el grado de disolución de un fármaco en un sistema de prueba "in vitro". Para un fármaco específico la cantidad disuelta es una función de la composición, el volumen, la temperatura y la dinámica del sistema de prueba; del tiempo de muestreo; de las características físicas del fármaco; del diseño de la forma de dosificación y de las interacciones de cada una de las variables con otras variables.<sup>51</sup>

Evidentemente, la prueba de disolución, o la medida que define la velocidad a la cual un fármaco se disuelve desde una forma de dosificación farmacéutica, puede ser una herramienta valiosa. Porque la velocidad y/o grado de absorción de un fármaco

depende de esta velocidad de disolución, el control de este parámetro fisicoquímico es muy importante en el aseguramiento de la calidad de un producto farmacéutico.

La prueba de disolución se usa propiamente como un procedimiento de control de calidad, para poder asegurar una uniformidad de lote a lote en manufactura de rutina, y sirve como medida para comparar la disponibilidad biológica de medicamentos equivalentes farmacéuticos preparados en diferentes laboratorios.<sup>53</sup>

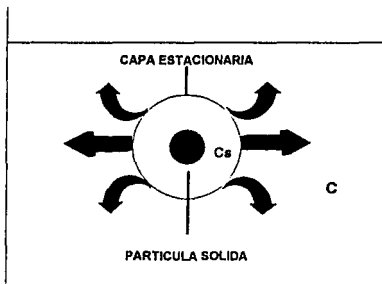
Durante las dos últimas décadas, el conocimiento en el área de la metodología de disolución (teoría y práctica) ha tenido un enorme crecimiento. Se han realizado numerosos ensayos para explicar varios problemas asociados con el proceso de disolución y sus implicaciones en el diseño racional de formas farmacéuticas sólidas orales. En muchos casos estos ensayos han resultado en el establecimiento de nuevas teorías y/o la modificación de las ya existentes; comúnmente conocidas como modelos en la literatura.

#### Teorías de disolución.

El proceso de disolución de un cristal, inmerso en un líquido no reactivo puede ser considerado como el fenómeno inverso a la cristalización.<sup>54,56</sup> Desde un punto de vista microscópico, la disolución de un sólido corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea. Esencialmente, el proceso involucra dos pasos consecutivos; primero la solución del sólido en la interfase y segundo la difusión hacia el seno del fluido. (figura V).

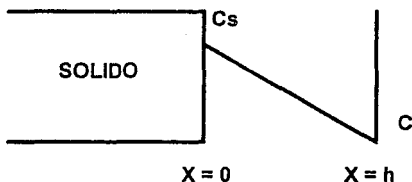
Dependiendo de la significancia de estos dos procesos y de los medios por los cuales se efectúa el transporte, es posible determinar un modelo físico que explique el comportamiento de disolución resultante. Existen tres procesos que han sido empleados solos o en combinación para describir los mecanismos de velocidad de disolución.

Modelo de difusión de película.<sup>52</sup> Este modelo, el más simple de los tres, fue sugerido por Nernst y Brunner.<sup>55,56,59</sup> En este se supone que alrededor del soluto existe una película de líquido de espesor  $h$ , en la cual la velocidad tiene una dirección  $x$ , perpendicular a la superficie y prácticamente nula. A una distancia  $x > h$  existe una agitación



**Figura V.** Disolución de una partícula sólida en un disolvente no reactivo.

rápida y no hay gradiente de concentración. A  $x = 0$  (interfase sólido-líquido) se presenta el estado de equilibrio. En ambas condiciones, el movimiento del sólido y por lo tanto, la velocidad de disolución estarán determinadas por el movimiento browniano de las moléculas en la película de difusión. Esquemáticamente, el modelo está representado en la figura VI.



**Figura VI.** Modelo de difusión de película

La velocidad de disolución por unidad de área,  $G$ , de acuerdo al modelo de difusión de película puede representarse por la siguiente ecuación:

$$G = \frac{D}{h}(C_s - C_t) \quad (1)$$

donde  $D$  es el coeficiente de difusión del soluto,  $C_s$  es la solubilidad,  $C_t$  es la concentración a un tiempo  $t$  y  $h$  como se muestra en la figura VI es el espesor efectivo de la película de difusión.

Modelo de la barrera interfacial.<sup>52,55,56</sup> Este modelo fue desarrollado por Higuchi<sup>59</sup>. Debido a la alta energía libre de activación necesaria para el transporte entre las dos fases, la difusión entre la interfase es mucho más lenta que la difusión a través de la película, como resultado de esto no puede llegarse a un estado de equilibrio en la interfase sólido-solución, ( $x = 0$ ) y por lo tanto esta consideración debe incluirse en el modelo. Este modelo se ilustra de la siguiente manera.

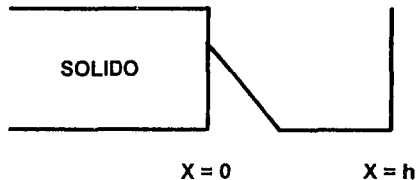


Figura VII. Modelo de la barrera interfacial

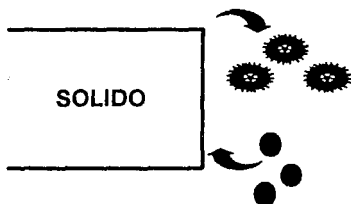
Cuando la barrera interfacial es importante, es más difícil derivar la relación para  $G$  en términos físicamente significativos. Primero, debe considerarse la verdadera área superficial ya que las diferentes caras de un cristal deben tener diferentes barreras interfaciales. Sin embargo para este caso se tiene la siguiente ecuación:

$$G = k_i(C_s - C) \quad (2)$$

donde  $G$  es la velocidad de disolución por unidad de área y  $k_l$  es la constante de transporte interfacial efectivo, en la cual deberán considerarse factores tales como el área superficial real, más que el área externa geométrica.

**Modelo de Danckwerts.**<sup>50,52,56,58</sup> El modelo de Danckwerts, conocido como teoría de la superficie renovada, asume que el equilibrio sólido-solución se realiza en la interfase y el transporte de masa es el paso limitante en el proceso de disolución. El modelo puede visualizarse como una película delgada de difusión formada alrededor de la partícula la cual tiene una concentración menor a la de saturación y no permanece estática, sino que al existir una turbulencia en la interfase, su superficie es reemplazada continuamente por líquido fresco.

Esta teoría supone la existencia de "paquetes" microscópicos de disolvente que son desplazados hacia la superficie del sólido y después, por un simple proceso de difusión cada "paquete" absorbe soluto y luego es reemplazado de inmediato por otro nuevo, generándose así un ciclo de disolución continuo. (Figura VIII).



---

**Figura VIII.** Modelo de Danckwerts.

La ecuación básica del modelo de Danckwerts es:

$$G = s\sqrt{\gamma D}(C_s - C_i) \quad (3)$$

donde  $v$  es la velocidad media de producción de superficie fresca (o la tensión interfacial).

En varios casos la barrera interfacial entre la superficie del sólido y el solvente es importante y, en la interfase existe una concentración intermedia menor a la de saturación. Este papel del mecanismo de solvatación puede deducirse de estudios de disolución como una función de la solubilidad en vez de la difusión. En estudios realizados por Higuchi<sup>50,59</sup> discutió la barrera interfacial y recomendó que el área superficial (microscópica) verdadera (no geométrica) debe considerarse. Si combinamos el concepto de la barrera interfacial con el modelo de la película de difusión tendremos un modelo de doble barrera con la siguiente ecuación:

$$G = \frac{D(C_s - C)}{h(1 + D/hk_i)} \quad (4)$$

y si  $k_i \gg D/h$ , está ecuación se reduce a la ecuación básica de la teoría de película. Por otro lado si  $k_i \ll D/h$ , está ecuación se reduce a la ecuación de la barrera interfacial. En 1931, Hixson y Crowell dedujeron, a partir de la ecuación de Noyes y Whitney una expresión conocida con el nombre de ley de la raíz cúbica, en la cual la velocidad de disolución está expresada como una función del área superficial y de la concentración.<sup>50,52,59</sup>

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = kt \quad (5)$$

En esta ecuación,  $W_0$  representa el peso original de las partículas;  $W$ , el peso de las partículas al tiempo  $t$ ;  $k$ , es la constante de velocidad de disolución y  $t$  el tiempo. Originalmente la ley de la raíz cúbica se desarrolló considerando que la forma de la partícula es esférica y que esta se conserva durante todo el tiempo que dura el proceso de disolución. La turbulencia o agitación alrededor de la partícula es igual, no existiendo en ningún momento, puntos de estaticidad del líquido disolvente. Esta ley no es aplicable cuando no existe agitación en el sistema.<sup>52</sup>

Los diversos estudios realizados sobre la velocidad de disolución de fármacos han ayudado a que se preste más atención a la prueba de disolución, la cual puede ayudar a identificar formulaciones que puedan presentar problemas de bioequivalencia de lote a lote, así como medida de comparación de equivalentes farmacéuticos y/o formas farmacéuticas alternativas fabricadas por diferentes laboratorios.

Las teorías actuales que describen el mecanismo de disolución o solvatación que los sólidos tienen, derivan en estudios de transferencia de masa de soluto.<sup>52</sup> Aun cuando las teorías de transporte de masa difieren un poco, éstas están basadas en el supuesto de que el equilibrio sólido-solución o que la concentración de saturación existe en la interfase sólido-líquido y que la transferencia de masa es el paso limitante en el proceso de disolución y de tal modo controla la velocidad de disolución.

La disolución puede considerarse un proceso complejo compuesto de la interacción solvente-sólido, sobresaliendo la solvatación de la molécula sólida seguida por el movimiento de la molécula solvatada hacia el seno del medio de disolución. En general, la disolución puede describirse por dos procesos de velocidad:<sup>70</sup>

1. La velocidad de la reacción interfacial

2. La velocidad asociada con el proceso de transporte o difusional

Teoría de solvatación limitada. Langenbucher propuso una teoría basada en la transferencia de masa en un lecho fijo de material sólido por la cual atraviesa un flujo continuo de solvente (medio de disolución) en una columna de intercambio vertical. Esta disolución confinada en una columna puede seguir una disolución ascendente o descendente, dependiendo de la dirección de el flujo del medio de disolución como se muestra en la figura IX.

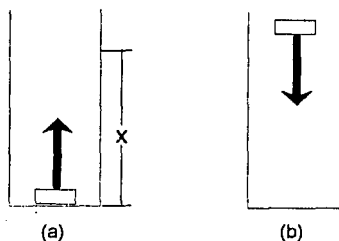
La teoría de solvatación limitada esta regida por la siguiente ecuación:

$$C = C_s \left[ 1 - \operatorname{erf} \frac{x}{2\sqrt{Dt}} \right] \quad (6)$$

donde *erf* denota el error Gaussiano de la función. Varios factores afectan las velocidades de disolución: la longitud de la columna, la naturaleza del flujo (ascendente o

descendente), la configuración y dimensiones físicas de la columna, el tipo de flujo (laminar u otro tipo), y las características propias de la sustancia a disolver.

---



**Figura IX.** Disolución en columna: (a) tipo ascendente y (b) tipo descendente.

#### Factores que afectan a la velocidad de disolución

Es evidente que la velocidad de disolución de un fármaco desde una forma de dosificación sólida está sujeta a la influencia de un gran número de factores; dichos factores pueden ser clasificados bajo tres categorías principales; la primera, incluye factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco; la segunda, factores relacionados con la forma de dosificación y la tercera, factores relacionados con el aparato de disolución y los parámetros de la prueba.

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco que afectan a la velocidad de disolución incluyen a la solubilidad, el tamaño de partícula y el estado cristalino, así como el polimorfismo, el estado de hidratación, la solvatación y complejación. Otras propiedades físicas como densidad, viscosidad y humectabilidad del fármaco, contribuyen de forma directa en los problemas de disolución como floculación, flotación y aglomeración.<sup>50-52</sup>

Los factores relacionados con la forma de dosificación que afectan a la velocidad de disolución, generalmente se dividen en tres grupos principales: factores de formulación, factores de manufactura y factores de acondicionamiento y almacenaje. No obstante, la



magnitud y significancia de estos efectos deben determinarse individualmente para cada producto.

Generalmente productos idénticos, manufacturados por diferentes casas farmacéuticas exhiben diferencias significativas en la velocidad de disolución del ingrediente activo.<sup>50,63</sup>

La velocidad de liberación "in vitro" de fármacos a partir de las formas farmacéuticas sólidas se ve influida grandemente por las condiciones del ensayo. Las variables involucradas incluyen el diseño y el tipo de aparato de disolución empleado, la precisión de la ejecución y el tipo y velocidad de agitación utilizada, así como los factores relacionados con el fluido de disolución, tales como su composición, volumen, temperatura y el mantenimiento de condiciones Sink. Los parámetros de proceso incluyen el método de introducción de la forma de dosificación, la técnica de muestreo y los métodos de ensayo que también juegan un papel importante en el aseguramiento de la confiabilidad de los resultados de disolución.<sup>50-52</sup>

Factores que afectan a la velocidad de disolución de las formas de dosificación de liberación modificada.

Muchos de los factores que afectan a la velocidad de disolución de formas de dosificación convencionales influyen en el proceso de disolución de las formas de dosificación de liberación modificada. Sin embargo, unos cuantos factores son críticos y es necesario mencionarlos. Son especialmente importantes debido a que en muchas de estas formas se incorporan modificaciones en los componentes estructurales de la unidad de dosificación tales como cambios cristalográficos en la molécula del fármaco, modificaciones en la superficie de disolución, etc., así como también modificaciones en la velocidad de difusión. En muchas ocasiones, los excipientes incorporados en la formulación impiden el contacto del fármaco con el medio de disolución, lo que retarda la velocidad de liberación; en este caso la cinética de disolución se modifica directamente. Las formas polimórficas de los fármacos son indicativas de diferentes formas cristalinas. Un cambio en la forma cristalina conlleva a un cambio en el nivel de energía latente, lo que trae como consecuencia una modificación en las propiedades fisicoquímicas tales

como la solubilidad y la velocidad de disolución. El área superficial ( $S$ ) de la sustancia por disolver juega un papel importante en el comportamiento de estos productos; en algunas ocasiones cuando se disminuye  $S$ , la disolución se retarda, y por lo tanto la liberación del fármaco es más lenta. Otros factores de igual importancia incluyen al tamaño de partícula, la superficie cristalina anisotrópica, la solubilidad del fármaco, el espesor de la capa de difusión, los coeficientes de partición y difusión, la viscosidad, el tamaño molecular y el gradiente de concentración.<sup>50-52</sup>

Las formas de dosificación orales de liberación modificada, a diferencia de las formas de dosificación convencionales de liberación rápida, permanecen más tiempo en el medio de disolución o en el sistema biológico. Por lo tanto, se encuentran expuestas a un medio ambiente variable de pH en el tracto gastrointestinal (de un pH cercano a 1.2 en la región estomacal hasta un pH aproximado de 7.8 en la región distal del intestino). Consecuentemente el pH se convierte en la principal variable que debe considerarse en el diseño y evaluación de este tipo de productos; debido a la importancia que tiene para la selección del medio de disolución apropiado para este tipo de formas de dosificación.<sup>52</sup>

#### Métodos de disolución.

En general, la prueba de disolución es utilizada como una herramienta de investigación para optimizar nuevas formulaciones o como una prueba de control de calidad para monitorear rutinariamente la uniformidad y reproducibilidad del proceso de manufactura de formas de dosificación sólidas. Para propósitos de investigación, el método debe ser lo suficientemente sensible para discriminar con exactitud diferentes formulaciones y los datos puedan ser correlacionados con estudios "in vivo". En este caso el aparato empleado debe tener un buen diseño, que permita un fácil manejo y toma de muestras sencilla, debido al número de muestras requerido para construir un perfil de disolución. En el otro caso, si la prueba de disolución va a ser utilizada para control de calidad rutinario, es deseable un aparato sencillo, altamente reproducible y adecuado para la automatización, teniendo en cuenta que sólo se determina un punto, en un período de

tiempo fijo en el cual un porcentaje de fármaco debe liberarse; esto es usualmente un parámetro de control suficiente.<sup>60-62</sup>

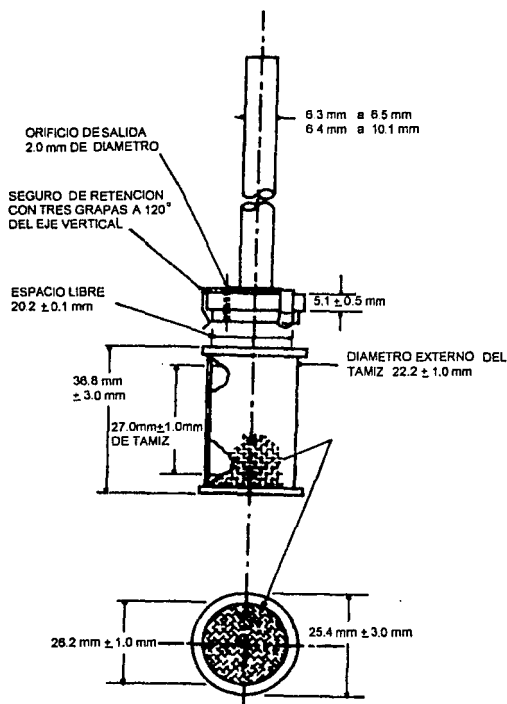
Un método de disolución único no es adecuado para el estudio de todos los fármacos o de todas las formas de dosificación sólidas. La prueba de disolución ha tenido un progreso importante durante las dos últimas décadas, los métodos y técnicas utilizadas en la determinación "in vitro" han evolucionado considerablemente de un simple aparato rudimentario, hasta un instrumento altamente sofisticado, controlado por un microprocesador y completamente automatizado.<sup>50-52</sup>

Método	Paletas	Canastillas	Desintegración	Flujo continuo
Farmacopea				
USP-NF* (1995)	X	X	X	X
BP** (1988)	X	X		
Ph. Eur.*** (1986)	X	X		
Alemana (1986)	X	X		X
Francesa (1985)	X	X	X	X
Japonesa (1986)	X	X		
Checoslovaca (1987)		X		
FEUM**** (1995)	X	X	X	

**Tabla II. Métodos de Disolución Farmacopéicos.**\*USP-NF = Farmacopea Norteamericana; \*\*BP = Farmacopea Británica; \*\*\*Ph. Eur. = Farmacopea Europea; \*\*\*\*FEUM = Farmacopea Mexicana.

El primer método de disolución adoptado de manera oficial fue introducido en la publicación XVIII de la USP en 1970; a partir de esta fecha se han incluido algunos métodos más, los cuales también son oficiales en algunos otros países (ver Tabla II).<sup>63</sup>

**Método de la canastilla rotatoria.** Originalmente propuesto por Pernarowski y colaboradores<sup>64</sup> y modificado para convertirse en el primer método oficial adoptado en la USP XVIII en 1970. El aparato consiste de lo siguiente: un vaso de vidrio u otro material transparente e inerte; un motor, un eje metálico y una canastilla cilíndrica. El método de canastilla rotatoria es llamado método 1 en la USP XXIII/NF XVIII<sup>65</sup> y en la FEUM<sup>66</sup> 6a. Edición; y se ilustra en las figuras X y XI, donde se detallan las dimensiones.



**Figura X. Canastilla rotatoria**

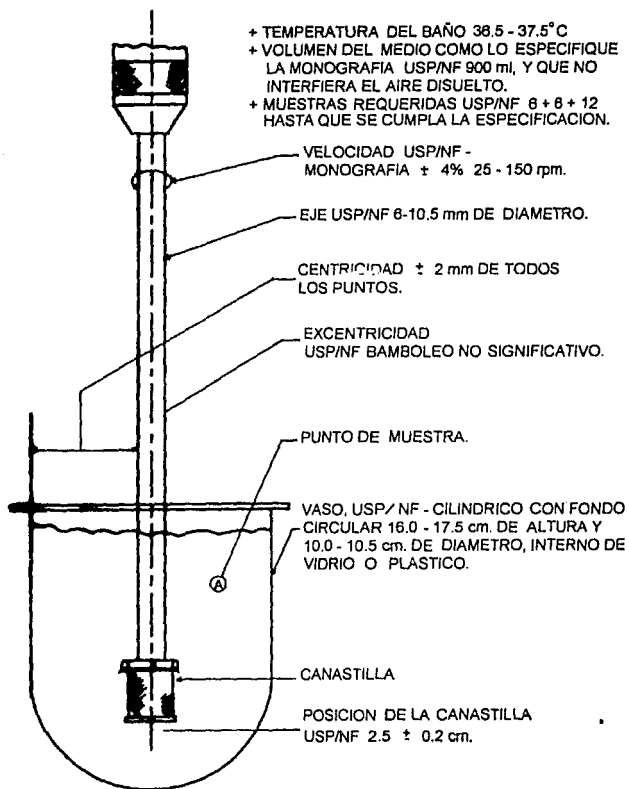


Figura XI. Aparato oficial de disolución, Método I

**Método de paletas.** Desarrollado por Pool<sup>67</sup> en 1969, fue modificado por los investigadores del National Center for Drug Analysis (NCDA) y adoptado de manera oficial en 1980. Las especificaciones USP/NF para el método de paletas, conocido como método 2, son idénticas a las de la canastilla rotatoria (método 1), excepto que la paleta se utiliza como elemento de agitación. Las dimensiones y especificaciones de la paleta se muestran en la figura XII en tanto que el aparato se presenta en la figura XIII.

**NOTAS:**

- 1) FLECHA Y PALETA DE ACERO INOXIDABLE 303 O EQUIVALENTE
- 2) A Y B LAS DIMENSIONES NO VARIAN MAS DE 0.5 mm CUANDO LA PARTE ES GIRADA SOBRE EL EJE E

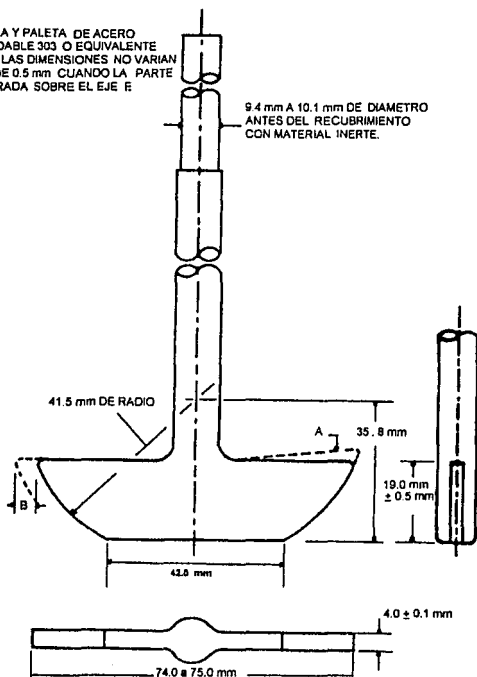


Figura XII. Paleta de agitación.

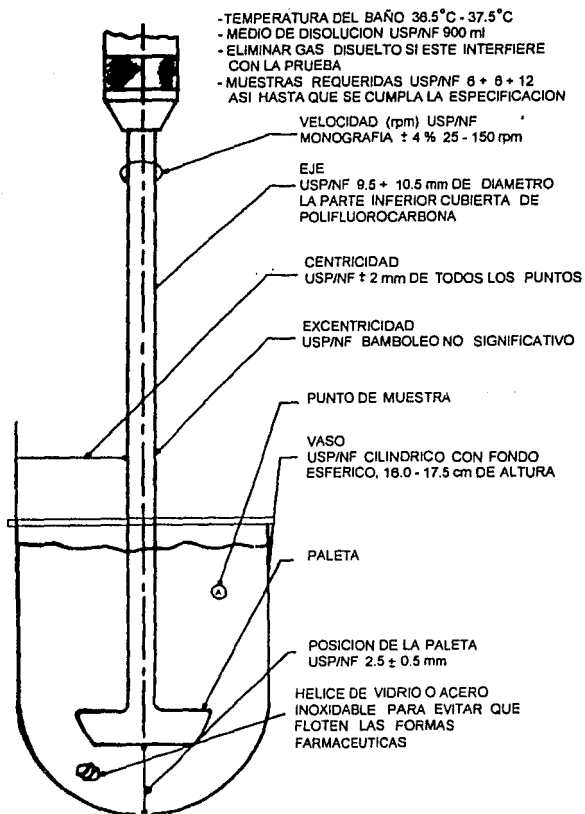


Figura XIII. Aparato oficial de disolución. Aparato 2

**Método de flujo continuo.** La idea de un sistema de disolución de flujo continuo fue sugerida por Olson y subsecuentemente investigada por Hamlin y Rowe. Sin embargo, el sistema más común de flujo continuo es probablemente el que diseñó Langenbucher (1969).<sup>88,89</sup> En el método de flujo continuo la forma de dosificación se mantiene en una pequeña columna vertical de vidrio, a través de la cual el medio de disolución circula en forma ascendente y continua a una velocidad específica desde un depósito externo y usando una bomba peristáltica. Usualmente el fluido de disolución se colecta en fracciones a los tiempos establecidos, de tal modo que la forma de dosificación está continuamente expuesta a disolvente fresco (modo no acumulativo), y se mantiene una perfecta condición Sink. El aparato consiste de un reservorio y una bomba para el medio de disolución; una celda de flujo continuo; un baño de agua para mantener el medio de disolución a  $37 \pm 0.5$  °C. La celda de flujo continuo (Figura XIV) se monta verticalmente con un sistema filtrante que detiene el escape de partículas no disueltas por la parte superior de la celda; el cono de la parte inferior generalmente se llena con perlas pequeñas de vidrio de 1 mm de diámetro, aproximadamente y con una perla de 5 mm en la punta para ayudar a mantener un flujo laminar, un portatableta (figura XIV) se utiliza para sostener de manera especial la forma de dosificación. La celda se sumerge en un baño de agua y la temperatura se mantenida a  $37 \pm 0.5$  °C.

**Otros métodos para formas de dosificación de liberación modificada.** Junto con la proliferación de nuevos y diferentes tipos de sistemas de liberación controlada, se han desarrollado métodos y equipos para ser utilizados en la determinación de las características de liberación de estas preparaciones, debido a que existe una diferencia entre las especificaciones de disolución para las formas de dosificación convencionales, principalmente tabletas y cápsulas, y las características de liberación de los sistemas de liberación controlada. En las primeras, normalmente es suficiente la determinación de la cantidad de fármaco disuelto (80-85%) en un período de tiempo corto, usualmente entre 20-60 minutos y usando agua destilada como medio de disolución. En las formas de dosificación de liberación modificada, sin embargo, es necesario determinar la velocidad de liberación del fármaco con respecto al tiempo y la duración del proceso de liberación



bajo las condiciones del medio ambiente especificadas para el sistema terapéutico; es inútil decir que tal determinación requiere de un proceso de medición más complicado.

La determinación "*in vitro*" de la funcionalidad especificada de un sistema de liberación controlada puede ser significativo desde el punto de vista del control de calidad, solo si este refleja exactamente el comportamiento de liberación "*in vivo*" de tal sistema. No obstante, como estas condiciones pueden variar drásticamente, los organismos oficiales han tomado la posición de que, a menos que se demuestre que los aparatos de disolución oficiales son adecuados para la caracterización de las propiedades de liberación de el producto, los métodos USP especificados para tabletas y cápsulas convencionales pueden ser empleados.

Uno de los métodos más populares en Europa y Estados Unidos de Norteamérica para las formas sólidas de dosificación de liberación modificada es el método de los cilindros reciprocantes (Método No. 3 en la USP XXIII). En este método, un gradiente de pH de ácido a valores más neutrales, se emplea para reflejar las condiciones del micro-medioambiente del tracto gastrointestinal. El aparato consiste de un conjunto de vasos cilindricos calibrados volumétricamente o tarados (6 ó 8) de vidrio con fondo plano, un conjunto de cilindros reciprocantes de vidrio los cuales tienen en la parte superior e inferior una malla de acero inoxidable (tipo 316 o equivalente) ajustada a un anillo de polipropileno, y un motor para mover los cilindros verticalmente dentro de los vasos de vidrio, si se desea el conjunto de cilindros se mueve horizontalmente a una fila diferente de vasos. Los vasos se encuentran inmersos en un baño adecuado para mantener el medio de disolución a  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  durante el ensayo.<sup>50-52</sup>

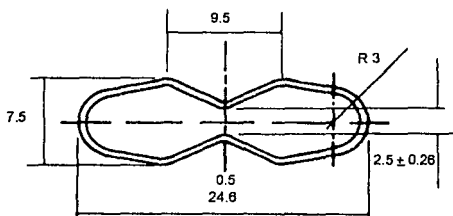
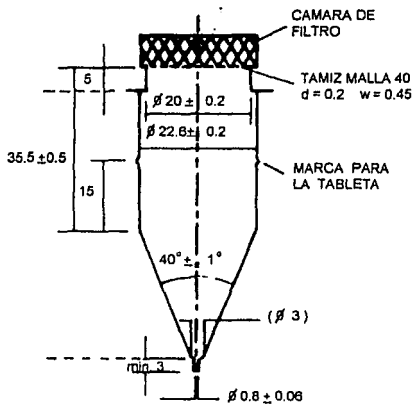
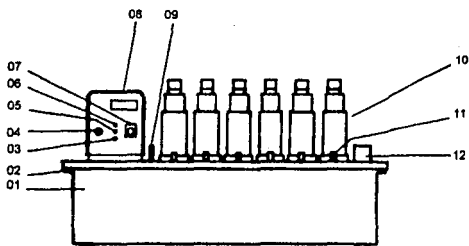


Figura XIV. Celdas de disolución para el método de flujo continuo (Aparato No. 4 USP XXIII).



- 01 BAÑO DE CALENTAMIENTO
- 02 SUJETADOR
- 03 LAMPARA DE ALARMA
- 04 BOTON PARA CONTROL DE TEMPERATURA
- 05 BOTON DE REFERENCIA DE TEMPERATURA
- 06 BOTON DE LAMPARA
- 07 INTERRUPTOR
- 08 TERMOSTATO CIRCULANTE
- 09 INDICADOR DE NIVEL
- 10 UNIDAD DE DISOLUCION
- 11 LLAVE
- 12 BARRA DE CONECCION

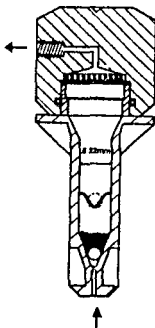


Figura XV. Aparato de disolución de flujo continuo y portacelda.

## 2.3 Sistemas de liberación modificada de fármacos

### Antecedentes.

La idea de modificar la liberación de un fármaco a partir de una forma farmacéutica se inicia a finales del siglo pasado, con el recubrimiento entérico de comprimidos. El concepto de "liberación prolongada" se ha manejado desde los años cuarenta, pero no es sino hasta 1952 cuando la idea se convierte en una amplia realidad, cuando la compañía farmacéutica Smith Kline & French introduce en el mercado norteamericano el sistema "Spansule".<sup>50</sup> En un principio, las formas sólidas de dosificación oral de liberación prolongada fueron recibidas con escepticismo, sin embargo el avance significativo en las metodologías de formulación, así como la mejor comprensión de las ventajas y limitaciones de dichas formas farmacéuticas, proporcionaron el impulso necesario para el rápido avance dado en esta área. El término "liberación prolongada" describió en aquel entonces nuevos conceptos de diseño que incluían generalmente controlar y retardar la disolución del fármaco a partir de la forma farmacéutica, pero con objetivos adicionales a la simple acción sostenida.<sup>50,75,76</sup>

### Teoría de liberación modificada.

El desarrollo de un sistema de liberación modificada de fármacos involucra varias consideraciones importantes relacionadas a las propiedades fisicoquímicas del fármaco, a las propiedades biológicas y a los factores paciente/enfermedad como se muestra en la Tabla III.<sup>7</sup> Una vez que se ha decidido desarrollar un sistema de liberación modificada de fármacos, el formulador debe considerar varias cuestiones importantes, entre las principales, la ruta de administración apropiada y las propiedades del fármaco. La última determina la velocidad de liberación necesaria para obtener una concentración uniforme de fármaco desde el sistema de liberación.

La vía de administración oral es y será por algún tiempo la ruta primaria de elección, debido principalmente a la gran aceptación que existe por parte del paciente. Si se anali-

za sólo esta vía, se puede observar el enorme problema que se tiene que enfrentar, pues el tracto gastrointestinal presenta variables relativas al pH, a la permeabilidad y especificidad de la membrana de absorción, a la biotransformación, al flujo sanguíneo, a la motilidad gastrointestinal, al contenido luminal y a las secreciones gástrica e intestinal. Ante estas barreras, el sistema de liberación debe depositar al fármaco en el sitio de absorción a una velocidad lo más constante posible.<sup>7,71</sup>

FACTOR	CONSIDERACIONES
Propiedades fisicoquímicas del fármaco	Solubilidad acuosa del fármaco Tamaño de la dosis Estabilidad del fármaco Tamaño molecular y difusividad del fármaco Coeficiente de partición $pK_a$ Enlace a proteínas Tipo de forma farmacéutica
Propiedades biológicas del fármaco	Características de absorción del fármaco Vida media biológica Movimiento del cuerpo Características de distribución Duración de la acción del fármaco Margen de seguridad Metabolismo Papel del ritmo cardiaco Estado de enfermedad y tejido dañado Variación diurna Vía de administración Efectos secundarios del fármaco
Factores paciente/enfermedad	Terapia crónica o aguda Edad y estado fisiológico del paciente Paciente hospitalizado o ambulatorio Enfermedad con cambios cardiacos Duración deseada de acción del fármaco Localización del órgano blanco Estado patológico Vía de administración

Tabla III. Factores a considerar en el diseño de sistemas de liberación modificada de fármacos

En esencia, lo que se pretende es un estado en el que la duración del efecto terapéutico se determine fundamentalmente por el tiempo que tarda el fármaco en liberarse de la forma farmacéutica y no por las propiedades farmacocinéticas intrínsecas de la molécula, como sucede con las formas farmacéuticas de liberación rápida.

El tratamiento de un padecimiento con varias dosis de un medicamento administrado en una forma farmacéutica convencional de liberación rápida sigue por lo común, cinéticas de concentración en la sangre contra tiempo, del tipo "dientes de sierra", con picos y valles pronunciados, en las que cada dosis excede el nivel terapéutico deseado y posteriormente cae hasta niveles subterapéuticos.<sup>9,11</sup>

El "índice terapéutico" (IT) puede definirse como la relación entre la concentración máxima del fármaco en la sangre que puede ser tolerada y la concentración mínima que produce una respuesta clínica satisfactoria. Dicho índice, es una función de la vida media del fármaco y de la frecuencia de dosificación, de acuerdo con la siguiente relación matemática:

$$(T) < \frac{t_{1/2}(LnIT)}{0.693} \quad (7)$$

donde ( $T$ ) es el intervalo de tiempo entre cada dosis y  $t_{1/2}$  es la vida media biológica del fármaco.

Si se reduce la velocidad de absorción liberando pequeñas cantidades de fármaco en intervalos frecuentes, se puede incrementar la dosificación con seguridad, pues la amplitud de la oscilación del nivel del fármaco disminuye y el efecto de pico-valle se reduce significativamente.

Siguiendo esta aproximación se ha demostrado que es posible mejorar sustancialmente la relación riesgo/beneficio de varios fármacos, al incrementar sus márgenes de seguridad mientras se mantiene intacta su efectividad terapéutica, debido al hecho de que un sistema de liberación prolongada "redondea" los perfiles de concentración en sangre contra tiempo, sin picos pronunciados, de tal forma que se requieren dosis mucho mayores del fármaco para alcanzar valores tóxicos.<sup>12,14</sup>

La figura XVI ilustra lo anterior al mostrar perfiles típicos de concentración de fármaco en la sangre o los tejidos después de administrar varias dosis de un producto de liberación rápida, o una sola dosis en uno de liberación prolongada.<sup>74</sup>

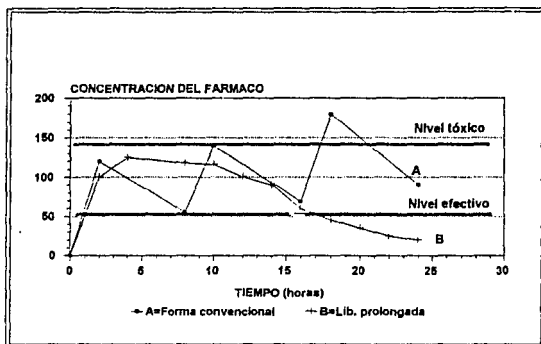


Figura XVI. Perfiles típicos de concentración sanguínea contra tiempo.

Una forma farmacéutica de liberación tradicional simplemente deposita al fármaco en el estómago para conseguir una disolución rápida y una absorción sin control. La habilidad inherente del organismo para absorber al ingrediente activo en un momento específico y la farmacocinética típica del fármaco determinan la forma de la curva de nivel en la sangre o los tejidos, esto depende también de la frecuencia en que se administra el medicamento (curva A).

En el caso de un sistema "ideal" de liberación del fármaco (curva B), la velocidad de liberación se ha optimizado para unirse con las curvas de inactivación o de eliminación del fármaco, con el objetivo de poder mantener niveles constantes en el tejido afectado, mientras el fármaco es absorbido en determinada región del tracto gastrointestinal.<sup>74</sup>

Los propósitos básicos de un sistema de liberación prolongada, en resumen son: disminuir la frecuencia de administración al extender la vida media biológica, y en

consecuencia, obtener un mayor valor terapéutico al minimizar los efectos secundarios que ponen en riesgo la salud del paciente.<sup>13,50</sup>

Lo anterior pone en evidencia las ventajas que ofrecen los productos de liberación realmente prolongada, no solo para fármacos que tienen tiempos cortos de permanencia en el organismo e índices terapéuticos estrechos, sino para todo aquel en que se pretenda individualizar la dosis total diaria y reducir la fluctuación indeseable de los niveles de fármaco en sangre.

### Terminología.

Desafortunadamente, el término liberación sostenida se emplea indistintamente con frecuencia en el lenguaje farmacéutico, incluso en algunos productos que no presentan características reales de acción sostenida en el verdadero sentido de la palabra.

Parte de esta situación se debe a que generalmente los productos se designan con términos que no están basados en la tecnología usada en su formulación o fabricación o en sus características reales de desempeño. La tabla IV enlista varios de los términos que han sido usados en años recientes.<sup>14,50,75</sup>

Liberación constante	Acción prolongada
Acción continua	Liberación prolongada
Liberación lenta	Liberación continua
Acción controlada	Acción repetida
Liberación controlada	Repositorio
Absorción retardada	"Retard"
Acción retardada	Acción lenta
Acción extendida	Liberación espaciada
Liberación extendida	Acción sostenida
Liberación gradual	Liberación sostenida
Liberación programada	Acción alargada
Liberación cronometrada	Acción sostenida

**Tabla IV.** Nombres asociados con las formas de dosificación de liberación modificada.

Un exámen cuidadoso de estos nombres sugiere que no necesariamente los productos poseen características similares. Algunos términos se refieren a la duración de la libera-



ción del fármaco o de su acción; otros sugieren la velocidad de liberación; algunos más reflejan la frecuencia de administración y otros ninguna de estas propiedades.

Generalmente los términos de la tabla IV pueden agruparse en dos grandes categorías:

**Liberación retardada** y **Liberación prolongada**. Mientras que la primera se refiere al retraso del momento y, por lo tanto, del sitio de liberación total del fármaco (y pueden quedar incluidas formas farmacéuticas convencionales como las cápsulas blandas o rígidas, las tabletas recubiertas y, por supuesto, las de capa entérica), la segunda tiene como último objetivo prolongar la acción del medicamento.

Para poder considerar oficialmente una forma farmacéutica como de liberación prolongada, es necesario que por lo menos reduzca a la mitad la frecuencia de administración del medicamento, en comparación con una forma convencional.<sup>14</sup>

Dentro de los métodos para conseguir la liberación prolongada se puede distinguir los tres subgrupos principales que se describen a continuación:

**Liberación sostenida.** Las formas farmacéuticas de liberación sostenida están diseñadas en el caso de productos orales, para liberar con rapidez una fracción predeterminada del fármaco para obtener la respuesta terapéutica normal y, a partir de ese momento, continuar con la liberación para mantener la acción por un período de tiempo prolongado. Estas formulaciones tienen como meta fundamental reducir la frecuencia de administración del medicamento.

**Liberación controlada.** La tendencia actual es distinguir cada vez mejor este término del antes descrito. De esta manera la palabra liberación controlada incluye no solo la idea de descargar al fármaco en una forma más lenta, sino también denota la posibilidad de predicción y mayor reproducibilidad de la cinética de liberación en un período específico, de tal manera que se obtengan niveles más uniformes en la sangre, con la clara ventaja de poder reducir sustancialmente la dosis requerida para obtener un efecto terapéutico y minimizar o eliminar completamente los efectos secundarios. Aquí también pueden incluirse aquellos métodos que pretendan controlar el sitio de liberación y, cuando fuera posible, la combinación de ambos objetivos de control.

Liberación programada. Su objetivo principal es optimizar la terapia por medio de productos que incorporen métodos de diseño basados en la ingeniería biomédica. Mientras que los productos de liberación sostenida o controlada están diseñados por mecanismos que responden ante estímulos del medio ambiente al que se exponen (tales como el pH o la motilidad gástrica), la velocidad de liberación del fármaco en forma programada esta determinada por el mismo sistema, independientemente del medio que lo rodee.

Se han supuesto tres categorías distintas de sistemas terapéuticos<sup>8,8,77</sup>:

- Pasivos pre-programados. Contienen un elemento "lógico", como una membrana, una matriz o laminados plásticos, que se incorpora en el producto durante su fabricación y que programa el modelo de liberación para obtener una cinética esencialmente de orden cero, independientemente de los procesos fisicoquímicos o biológicos que ocurran una vez administrado.

- Activos con control externo. Los que poseen un elemento "lógico" de control y otro que es capaz de recibir una señal externa al organismo (por ejemplo, electromagnética) y convertirla para controlar y modular la liberación del fármaco a partir del sistema.

- Activos auto-programados. Son sistemas terapéuticos que contienen un elemento sensor que responde a un estímulo del medio ambiente biológico (tal como la concentración de azúcar, en el caso de enfermos de diabetes) para modular la liberación del fármaco.

#### Métodos para obtener la liberación modificada

Los métodos disponibles para obtener la liberación modificada de fármacos pueden ser clasificados dentro de tres categorías principales: 1) métodos biológicos, 2) métodos químicos, y 3) métodos farmacéuticos.<sup>13,50,75,76</sup>

1) Métodos biológicos. Estos métodos se basan en la modificación del medio ambiente fisicoquímico o biológico del fármaco. Entre los principales métodos se encuentra la modificación de la vida media biológica y la inhibición enzimática, estos métodos son de aplicación limitada y son restringidos al uso directo sólo bajo prescripción médica.

2) Métodos químicos. Los fármacos se modifican químicamente, las propiedades fisicoquímicas modificadas del nuevo compuesto son semejantes a las de su antecesor al verse influenciado por cambios bioquímicos o farmacológicos. Se han usado dos propuestas para obtener este objetivo: la preparación de un análogo y la preparación de un pro-fármaco.

3) Métodos farmacéuticos. Los métodos farmacéuticos de preparación de sistemas de liberación modificada de fármacos se basan en proveer una liberación lenta del compuesto activo a partir de la forma farmacéutica. Estos métodos reducen la solubilidad del fármaco en la forma de dosificación o la velocidad a la cual el fármaco se libera desde el sistema de entrega. Por lo tanto, pueden involucrar la disolución y/o difusión del fármaco desde la matriz del sistema de entrega.

Pueden usarse una variedad de técnicas para preparar sistemas de liberación modificada de fármacos; en algunos casos el formulador recurre a la combinación de más de una técnica para mejorar las ventajas y minimizar sus desventajas.

La siguiente discusión describe las técnicas principales de formulación para sistemas de liberación modificada de formas farmacéuticas sólidas, particularmente las usadas en la producción de tabletas y cápsulas.<sup>9-12,14,50,75</sup>

Recubrimiento entérico. El recubrimiento entérico es la formulación más vieja para productos no convencionales usada para tabletas y cápsulas. Este tipo de recubrimiento se realiza para impedir la desintegración o disolución en el medio ácido del estómago y hacer que ésta ocurra en el medio básico del intestino. El objetivo principal de este tipo de recubrimientos es evitar la descomposición de los fármacos sensibles al fluido gástrico, o bien impedir la acción irritante sobre la mucosa estomacal.

Gránulos o esferas. Esta forma de dosificación contiene gránulos o esferas pequeños de forma aproximadamente igual, que han sido recubiertos en diversos grados cada uno y mezclados entre sí para ser administrados. La liberación puede ser controlada por el uso de ceras o ácidos grasos de alto peso molecular que se desgastan con el tiempo; por polímeros que se disuelven a un pH particular, o por compuestos que liberan al fármaco por difusión a través de sus poros. La dosis total del fármaco se encuentra repartida

entre 300 ó 1000 esferas que van contenidas por lo general en una cápsula de gelatina dura.

Tabletas de acción repetida. El principio por el cual funciona este tipo de formas farmacéuticas, consiste en formar una tableta poliestratificada, en la cual cada capa o estrato está formado por la compresión de un granulado distinto, que contiene al fármaco junto a otros excipientes que le confieren distintos grados de liberación. La liberación lenta del fármaco se logra al compactar en uno de los estratos de la tableta un granulado de liberación lenta.

Erosión lenta. En este método el componente activo se formula como una tableta no desintegrable que esencialmente mantiene su forma geométrica a lo largo del tracto gastrointestinal. El principio de liberación de la tableta no desintegrable o de erosión lenta está basado en el hecho de que la velocidad de disolución del fármaco desde la tableta es directamente proporcional al producto de la solubilidad y el área superficial de la tableta.

Tabletas de matriz plástica. El término tableta de matriz describe una tableta en la cual el fármaco se incorpora en un esqueleto de polímero o material inerte insoluble que le proporciona una estructura rígida, y otras sustancias empleadas como excipientes para controlar la liberación y que forman una matriz plástica. La liberación del fármaco es relativamente independiente del pH, motilidad gastrointestinal y enzimas; pero puede estar influenciada principalmente por el tipo y concentración de polímero, la presión de compactación (afecta la porosidad de la matriz) y la geometría de la tableta.

Los polímeros empleados pueden ser: copolímero de metacrilato-metil metacrilato, cloruro de polivinilo o copolímero de acetato de polivinilo-cloruro de polivinilo. Otras sustancias empleadas son agentes hidrofílicos que le confieren porosidad a la matriz, permitiendo el ingreso de los líquidos que realizan la extracción del fármaco.

Intercambio iónico. En este tipo de procedimiento, el fármaco se absorbe en una resina de intercambio iónico, posteriormente es desplazado de ésta, por la acción de los fluidos gastrointestinales. Se emplean resinas de intercambio iónico, tanto catiónicas como aniónicas, para fármacos ácidos o básicos respectivamente. Los resinatos y la sales de

las resinas formadas son solubles en agua o en los fluidos gastrointestinales, pero no son digeridos por las enzimas intestinales y debido a que la liberación del fármaco depende del medio iónico, es difícil regular su velocidad de liberación.

Microencapsulación. El uso de la tecnología de microencapsulación es de las más recientes inclusiones en la preparación de sistemas orales de liberación prolongada. El procedimiento más comúnmente empleado es la coacervación que involucra la adición de una sustancia hidrofílica a una solución coloidal. Así mismo, las partículas del fármaco pueden recubrirse con una solución de polímero que proporciona una membrana semipermeable. Las principales ventajas de la microencapsulación son el enmascaramiento de sabores y olores indeseables para uso oral, el control de la velocidad de liberación, prolongar la actividad terapéutica y minimizar la irritación gástrica por el fármaco. Los productos micro-encapsulados pueden incorporarse dentro de cápsulas o tabletas.

Bomba osmótica. La bomba osmótica oral es tal vez la más reciente adición a la tecnología de liberación prolongada de tabletas. Este dispositivo consiste de un núcleo y una cubierta semipermeable con un orificio, producido por rayo láser, a través del cual sale el fármaco. El producto opera bajo el principio de presión osmótica, que se desarrolla con la entrada de los fluidos gastrointestinales a la membrana semipermeable y llega al núcleo. Los fluidos disuelven al fármaco contenido en el núcleo, y la fuerza osmótica (o "bomba") saca la solución del fármaco por el orificio liberador.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La velocidad de absorción de un fármaco administrado en tabletas o en otra forma farmacéutica sólida convencional o de liberación modificada depende, en parte de su velocidad de disolución en los líquidos gastrointestinales. Para producir sus efectos terapéuticos debe estar presente en concentraciones apropiadas en su sitio de acción. Sin embargo las concentraciones alcanzadas dependen de la velocidad de liberación del fármaco desde la forma farmacéutica.

Estudios "*in vitro*" mostraron que la disolución completa de una gragea de liberación prolongada de 100 mg de diclofenaco sódico se presentó en un período de 17 horas. Después de la administración de dicha gragea en voluntarios sanos, no fueron observadas concentraciones plasmáticas evidentes, ya que la concentración en plasma fue 0.09 mg/L dos horas después de la administración del fármaco.<sup>16</sup>

Las grageas de diclofenaco sódico no cuentan con una metodología oficial reportada, que permita identificar formulaciones que presenten problemas de liberación "*in vitro*" del principio activo.

Con base en estos antecedentes se desprende la necesidad de contar con un método de disolución preciso y reproducible que pueda ser empleado como método de rutina en control de calidad y/o ser utilizado en la evaluación y discriminación de nuevas formulaciones farmacéuticas, de grageas de liberación prolongada de diclofenaco sódico elaboradas por diferentes fabricantes proveedores del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

#### **4. OBJETIVOS**

Los objetivos que se persiguen en esta tesis son:

- 4.1 Determinar las condiciones adecuadas en los métodos oficiales de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para realizar la disolución de grageas de liberación prolongada de diclofenaco sódico que proporcione resultados similares a los obtenidos con el método de flujo continuo.
- 4.2 Comparar el comportamiento de liberación en base al perfil de disolución, de las grageas elaboradas por diferentes fabricantes con respecto al producto innovador (elaborado por Ciba-Geigy).

#### **5. HIPOTESIS**

- 5.1 Se encontraran las condiciones experimentales en los métodos de disolución oficiales para determinar la disolución de grageas de liberación prolongada de diclofenaco sódico.
- 5.2 No existen diferencias estadísticamente significativa en los perfiles de disolución obtenidos con el método de flujo continuo y los métodos de disolución propuestos al evaluar al producto innovador.
- 5.3 La liberación del diclofenaco sódico de los lotes de grageas de liberación prolongada elaboradas por diferentes fabricantes es equivalente al comportamiento de las grageas del producto innovador.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 Características de la muestra en estudio

El estudio se realizó con 30 lotes diferentes de grageas de liberación prolongada de diclofenaco sódico de 100 mg, elaboradas por 14 fabricantes; 6 lotes corresponden al producto innovador mexicano. Los lotes fueron identificados como se señala en la tabla V.

	PROVEEDORES	NUMERO DE LOTES
	*A	6
	B	5
	C	3
	D	3
	E	2
	F	2
	G	2
	H	1
	I	1
	J	1
	K	1
	L	1
	M	1
	N	1
TOTAL	14	30

\*PRODUCTO INNOVADOR MEXICANO

**Tabla V.** Lotes de grageas de diclofenaco sódico empleadas en el estudio



## 6.2 Pruebas de control de calidad

Para realizar el estudio de disolución, se determinó previamente si los productos cumplían con las especificaciones de control de calidad indicadas en la Norma IMSS correspondiente a las grageas de diclofenaco, cuyo contenido se encuentra en el Apéndice.

Las pruebas a las que se sometieron cada uno de los productos fueron:

- a) Aspecto
- b) Ensayos de identidad
- c) Uniformidad de contenido
- d) Valoración del principio activo

### a) Aspecto

Conforme a lo indicado en la Norma IMSS en la sección 05.02.1. (ver Apéndice).

### b) Ensayos de identidad

Se procedió como lo indica la Norma IMSS en su sección 05.02.2. en lo que se refiere a espectrofotometría de absorción ultravioleta-visible y cromatografía en capa delgada.

### c) Uniformidad de contenido

Se procedió al análisis individual de 10 grageas empleando el método de valoración del principio activo, como se indica en el Apéndice (sección 05.02.5.), se calculó el contenido del principio activo para cada una de las grageas.

Los resultados de la prueba son satisfactorios si, la cantidad de principio activo en cada una de las 10 grageas, caen dentro del rango del 85 al 115 % y la desviación estándar relativa es igual o menor de 6 %.

### d) Valoración del principio activo

Se procedió como se indica en la Norma IMSS correspondiente, (Apéndice sección 05.02.6.).

### 6.3 Estudio de disolución

#### 6.3.1. Aparatos y reactivos.

- Disolutor Hanson Research modelo QC-72-RLB
- Espectrofotómetro Beckman UV/Vis modelo DU-7
- Potenciómetro Orion Research modelo 701-A
- Balanza analítica Mettler modelo AE 160
- Balanza electrónica Mettler modelo PC 2000
- Diclofenaco sódico, estándar secundario con 100.521 % de pureza
- Acido clorhídrico R.A. (Merck)
- Cloruro de sodio R.A. (Merck)
- Fosfato de potasio monobásico R.A. (J.T. Baker)
- Hidróxido de sodio R.A. (J.T. Baker)
- Agua destilada

#### 6.3.2 Preparación de los medios de disolución.

##### Medio de disolución I

Fluido gástrico simulado sin enzimas, pH = 1.2

Disolver 2 g de cloruro de sodio en 7 ml de ácido clorhídrico y agregar suficiente agua para completar 1000 ml. Esta solución tiene un pH de 1.2.

##### Medio de disolución II

Fluido intestinal simulado sin enzimas, pH = 7.5

Disolver 6.8 g de fosfato de potasio monobásico en 250 ml de agua, mezclar y adicionar 190 ml de hidróxido de sodio 0.2 N y 400 ml de agua. Mezclar y ajustar la solución resultante con hidróxido de sodio 0.2 N a un pH de  $7.5 \pm 0.1$ . Diluir con agua a 1000 ml.

#### 6.3.3 Preparación de la curva de calibración.

Solución A: Se pesaron 12.5 mg de estándar secundario de diclofenaco sódico y se disolvieron en fluido intestinal simulado aforando a 50 ml con el mismo fluido. Cada mililitro de esta solución contiene 250  $\mu\text{g}$  de diclofenaco sódico.

La curva de calibración se preparó transfiriendo alícuotas de la solución A a matraces volumétricos de 50 ml y aforando con medio de disolución II (tabla VI).

Punto	Alícuota de solución A (ml)	Concentración final de diclofenaco sódico ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	0.5	2.5
2	1.0	5.0
3	2.0	10.0
4	3.0	15.0
5	4.0	20.0
6	5.0	25.0

**Tabla VI.** Preparación de la curva de calibración de diclofenaco sódico en fluido intestinal simulado.

De la solución A se tomó una alícuota de 1.0 ml y se diluyó a 100 ml con fluido gástrico simulado, la solución así preparada tiene una concentración de 2.5  $\mu\text{g/ml}$  (Solución B).

La solución B se empleó para cuantificar el diclofenaco disuelto en la primera etapa de la disolución (medio de disolución I).

#### 6.3.4 Evaluación estadística del método de cuantificación.

El método analítico utilizado para cuantificar la cantidad de diclofenaco sódico disuelta fue espectrofotométrico, a una longitud de onda de 273 nm para las muestras en el medio de disolución I y 275 nm para las muestras del medio de disolución II. Estas longitudes de onda fueron las longitudes de máxima absorción encontradas.

Con la finalidad de asegurar la confiabilidad del método de cuantificación se evaluaron los parámetros de linealidad, precisión y repetibilidad.

#### Linealidad

Se determinó, con la preparación de cinco curvas de calibración en el rango de concentraciones especificado en la tabla VI.

La linealidad se obtuvo partir del cálculo de la pendiente, el intercepto y el coeficiente de correlación.

#### Precisión

Se determinó por el análisis sextuplicado de una misma concentración, realizando la dilución correspondiente de la solución A para una concentración de 20 µg/ml (100 %) establecida en la linealidad.

#### Repetibilidad

Con el fin de determinar la repetibilidad bajo las mismas condiciones de análisis, equipo y laboratorio en diferentes días; se elaboraron 5 curvas de calibración (una diaria), determinando el coeficiente de variación de la respuesta obtenida para cada una de las concentraciones preparadas.

El coeficiente de variación debe de ser menor o igual a 2.0.

### 6.3.5 Método de laboratorio

Los métodos de disolución que se aplicaron a los diferentes lotes se resumen en la tabla VII. Estos métodos son el resultado del estudio preliminar realizado a las grageas de diclofenaco sódico (proveedor A) a diferentes velocidades de agitación; en el que se evaluaron los dos aparatos de disolución oficiales en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Se coloca cada gragea en el aparato de canastillas con 600 ml del medio de disolución I a una temperatura de  $37 \pm 0.5$  °C, accionarlo a la velocidad de agitación correspondiente durante 1 hora. Filtrar inmediatamente una porción del medio bajo prueba a través de una membrana Millipore (0.45 µm de diámetro de poro). Drenar del aparato el medio de disolución I y sustituirlo por 600 ml del medio de disolución II a una temperatura de  $37 \pm 0.5$  °C, accionarlo a la velocidad correspondiente durante 8 horas adicionales. Filtrar inmediatamente a través de la membrana una alícuota de 5 ml de la solución de la muestra a las 2, 4, 6, y 8 horas, en cada tiempo de muestreo reponer el volumen tomado

CONDICIONES	METODO I	METODO II
Aparato	Canastillas	Canastillas
Velocidad de agitación (r.p.m.)	45 con cambio a 25 a la 4a. hora	30
Temperatura (°C)	37 ± 0.5	37 ± 0.5
Volumen de medio de disolución (ml)	600	600
Número de unidades ensayadas	6 grageas	6 grageas
Tiempo	Una hora en fluido gástrico simulado sin enzimas (pH=1.2) seguido de 8 horas en fluido intestinal simulado sin enzimas (pH=7.5)	

CONDICIONES	*MÉTODO DE FLUJO CONTINUO
Aparato	Celda de circulación 22 mm $\phi$ (sistema abierto)
Velocidad de flujo (ml/min.)	16 ± 0.3
Temperatura (°C)	37 ± 0.5
Medio de disolución	Fluido intestinal simulado sin enzimas (pH = 7.5)
Tiempo de muestreo (horas.)	2, 4, 6 y 8

**Tabla VII.** Métodos de disolución con los que se evaluaron las grageas de diclofenaco sódico elaboradas por diferentes proveedores. (\*El método de flujo continuo solo se utilizó con el producto innovador).

con medio de disolución II a 37 ± 0.5 °C. De las muestras filtradas se midieron alícuotas de 4 ml y se aforaron a 25 ml con el medio de disolución correspondiente, para su lectura en el espectrofotómetro empleando una celda de 1 cm y medio de disolución como blanco de ajuste. Conocidas las absorbancias, se obtuvo la concentración de las muestras al interpolar los valores de absorbancia en una curva de calibración preparada el mismo día del estudio.

Para cada proveedor y cada metodología de disolución se calculó el porcentaje disuelto de diclofenaco sódico, se construyeron los perfiles de liberación para evaluar el comportamiento de los diferentes proveedores. Para este fin se utilizó un programa de

calculo computarizado desarrollado en la hoja de calculo Lotus 123.

Los límites de aceptación se obtuvieron de los requerimientos establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, para productos de liberación modificada que no cuentan con metodología de disolución (liberación) oficial.<sup>65</sup>

#### 6.3.6 Análisis estadístico de los perfiles de disolución.

Para detectar diferencias estadísticamente significativas entre las tres metodologías empleadas, al ser aplicadas a los seis lotes del producto innovador, se realizó el análisis de varianza para medidas repetidas (diseño split-plot). Se utilizó el porcentaje disuelto como variable de respuesta, a lo largo del período de muestreo.

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Pruebas de control de calidad

En lo correspondiente a los ensayos de identidad y aspecto cada producto cumplió con las especificaciones de control de calidad indicados en el Apéndice.

En la tabla (VIII) se presentan los resultados obtenidos en las pruebas de aspecto, uniformidad de contenido, identificación y valoración del principio activo de los 30 lotes estudiados siguiendo los lineamientos especificados en la norma IMSS.

LOTE	ASPECTO	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	IDENTIF.	VALORACION
A1	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	99.20 mg/grag
A2	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	98.60 mg/grag
A3	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	98.60 mg/grag
A4	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	97.70 mg/grag
A5	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	99.10 mg/grag
A6	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	97.51 mg/grag
B1	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	95.54 mg/grag
B2	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	95.78 mg/grag
B3	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	98.18 mg/grag
B4	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	103.90 mg/grag
B5	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	103.90 mg/grag
C1	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	101.20 mg/grag
C2	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	100.51 mg/grag
C3	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	97.03 mg/grag
D1	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	101.20 mg/grag
D2	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	100.50 mg/grag
D3	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	91.12 mg/grag
E1	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	98.76 mg/grag
E2	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	105.71 mg/grag
F1	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	101.16 mg/grag

Tabla VIII. Resultados del análisis fisicoquímico de las grageas de diclofenaco sódico.

LOTE	ASPECTO	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	IDENTIF.	VALORACION
F2	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	102.38 mg/grag
G1	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	96.47 mg/grag
G2	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	94.88 mg/grag
H	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	105.71 mg/grag
I	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	100.83 mg/grag
J	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	102.40 mg/grag
K	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	98.78 mg/grag
L	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	97.51 mg/grag
M	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	93.58 mg/grag
N	CUMPLE	PASA LA PRUEBA	POSITIVA	96.15 mg/grag

**Tabla VIII.** (Continuación) Resultados del análisis fisicoquímico de las grageas de diclofenaco sódico.

#### 7.2 Evaluación estadística del método analítico para la determinación de diclofenaco sódico.

Linealidad del sistema.

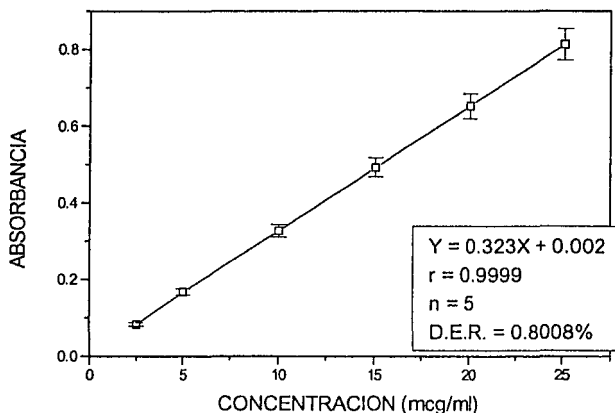
Mediante un análisis de regresión efectuado por el método de mínimos cuadrados se obtuvo el conjunto de parámetros estadísticos correspondientes a la evaluación de la linealidad, mismos que se presentan en la tabla IX. En la figura XVII se muestra la relación lineal que presentó el método espectrofotométrico empleado para la cuantificación del diclofenaco sódico en fluido intestinal simulado sin enzimas.

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	ABSORBANCIA				
	1	2	3	4	5
2.51	0.0823	0.0841	0.0813	0.0800	0.0790
5.02	0.1646	0.1683	0.1673	0.1647	0.1660
10.04	0.3296	0.3273	0.3300	0.3233	0.3237
15.07	0.4896	0.4943	0.4980	0.4910	0.4879
20.09	0.6543	0.6534	0.6530	0.6504	0.6509
25.12	0.8184	0.8127	0.8170	0.8119	0.8136



$r = 0.9999$	$i = 0.0020$	$\%CV = 0.8008$
$r^2 = 0.9998$	$m = 0.0323$	$S_{y/x} = 0.0017$
	$n = 30$	

**Tabla IX.** Parámetros estadísticos obtenidos en la evaluación de la linealidad para la cuantificación de diclofenaco sódico. ( $r$  = coef. de correlación;  $r^2$  = coef. de determinación;  $i$  = intercepto;  $m$  = pendiente;  $S_{y/x}$  = error estándar de regresión y  $n$  = número de muestras).



**Figura XVII.** Curva estándar de diclofenaco sódico en fluido intestinal simulado.

#### Precisión (repetibilidad)

Los resultados de la evaluación de la precisión del método espectrofotométrico se muestran en la tabla X.

	DIA 1 ABSORBANCIA	DIA 2 ABSORBANCIA
	0.4824	0.4827
	0.4824	0.4827
	0.4826	0.4827
	0.4826	0.4826
	0.4826	0.4826
	0.4827	0.4826
PROM.	0.48255	0.48265
D.E.	0.00012	0.00005
D.E.R.	0.02538	0.01134

**Tabla X.** Resultados del análisis de la precisión ( PROM. = promedio; D.E. = desviación estándar y D.E.R. = desviación estándar relativa).

#### Repetibilidad

Los resultados de la evaluación de la repetibilidad del método de cuantificación de diclofenaco sódico se muestran en la tabla XI.

	CONCENTRACION ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	2.51	5.02	10.04	15.07	20.09	25.12
A B S O R B A N C I A S	0.0807	0.1674	0.3246	0.4967	0.6501	0.8137
	0.0791	0.1626	0.3226	0.4934	0.6493	0.8114
	0.0826	0.1674	0.3294	0.5034	0.6257	0.8187
	0.0814	0.1627	0.3210	0.4823	0.6513	0.8767
	0.0794	0.1671	0.3270	0.4893	0.6529	0.8137
PROM.	0.0806	0.1654	0.3249	0.4930	0.6458	0.8148
D.E.	0.0014	0.0025	0.0033	0.0079	0.0113	0.0028
D.E.R.	1.7897	1.5414	1.0351	1.6041	1.7575	0.3513

**Tabla XI.** Resultados de la repetibilidad. (PROM = promedio; D.E. = desviación estándar y D.E.R. = desviación estándar relativa).

### 7.3 Análisis de las muestras y perfiles de disolución.

Para cada velocidad de agitación empleada se calculó el porcentaje disuelto de diclofenaco sódico, y se construyó el perfil de liberación para evaluar su comportamiento.

En la figura XVIII se muestran los perfiles de liberación obtenidos al evaluar el lote No. 4 del proveedor A (producto innovador), a diferentes velocidades de agitación, empleando el método de canastillas (aparato No. 1 FEUM); durante el estudio preliminar que sirvió para establecer las condiciones adecuadas de agitación del método de disolución para obtener resultados similares al método de flujo continuo.

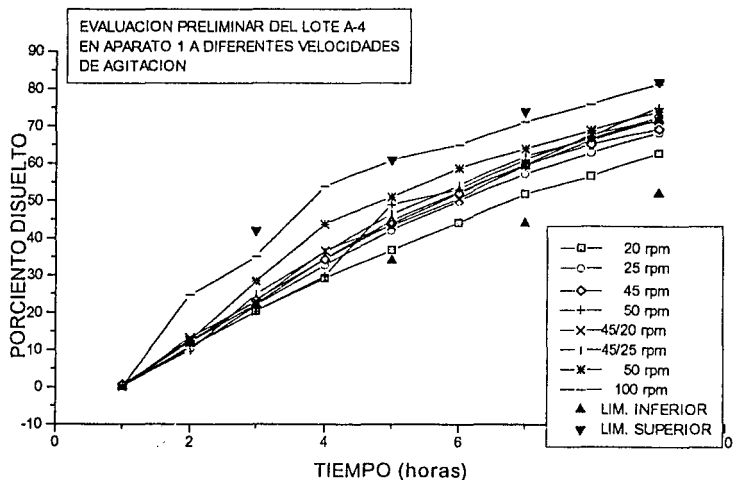


Figura XVIII. Perfiles de liberación de las grageas de diclofenaco sódico, al ser evaluadas a diferentes velocidades de agitación por el método de canastillas (aparato FEUM No 1).

En la figura XIX se muestran los perfiles de liberación obtenidos al evaluar el lote No. 4 del proveedor A; a diferentes velocidades de agitación empleando el método de paletas (aparato No. 2 de la FEUM), la evaluación no se continuo por la dificultad para drenar el medio de disolución I (fluido gástrico simulado) empleado durante la primera hora del estudio.

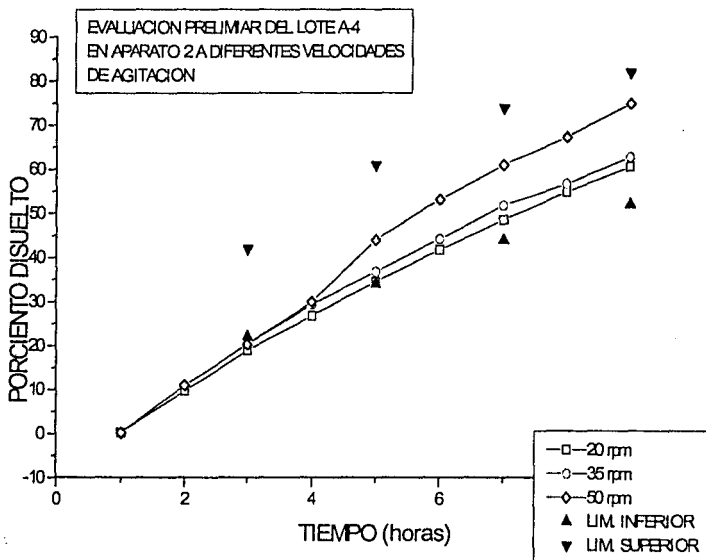
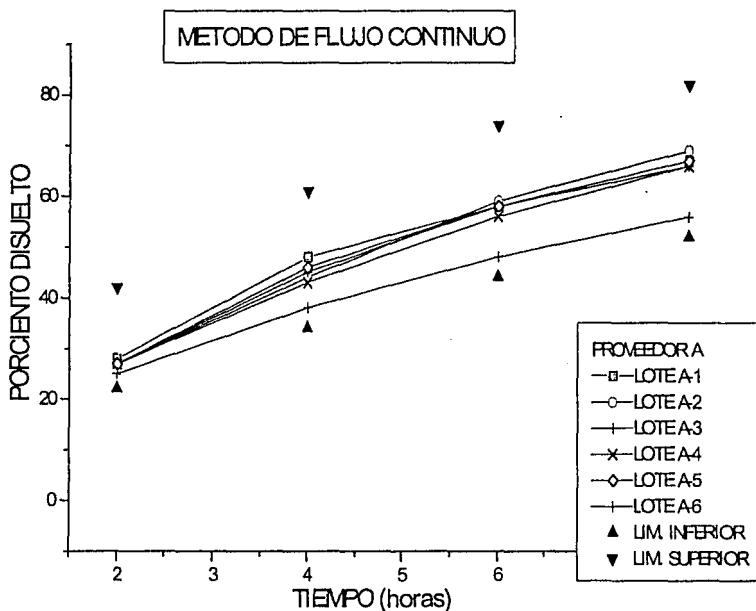


Figura XIX. Perfiles de liberación de las grageas de diclofenaco sódico, al ser evaluadas a diferentes velocidades de agitación con el método de paletas (aparato FEUM No. 2).

A continuación se presentan los perfiles de disolución obtenidos con los 30 lotes estudiados bajo las diferentes metodologías de disolución.

En las tres primeras figuras (XX, XXI y XXII) se muestran los perfiles de liberación de los seis lotes del producto innovador (proveedor A), único proveedor al cual se aplicó el método de flujo continuo.



**Figura XX.** Perfiles de liberación de las grageas de diclofenaco sódico, al ser evaluadas por el método de flujo continuo (Para los 6 lotes del proveedor A).

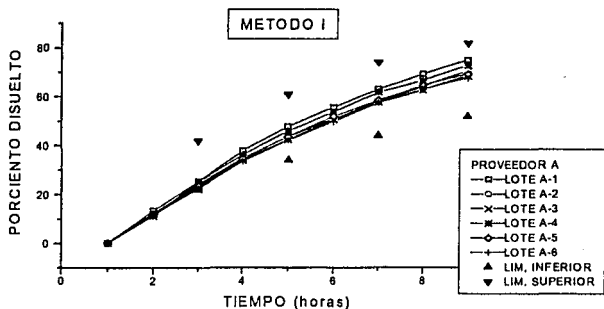


Figura XXI. Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método I (producto innovador).

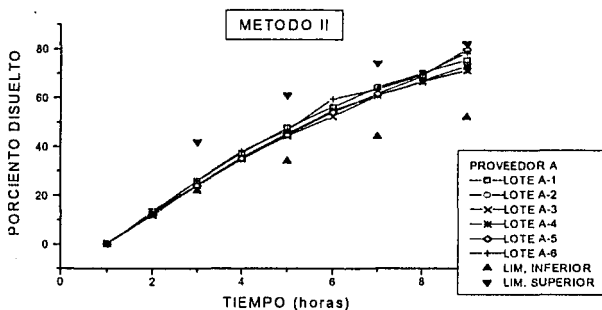
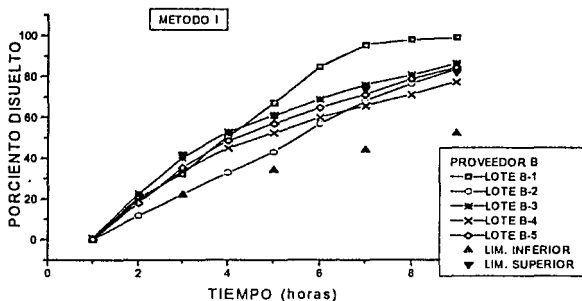
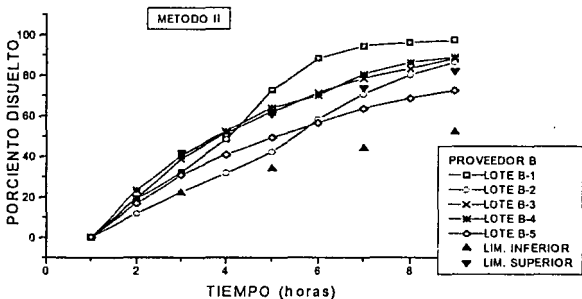


Figura XXII. Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método II (producto innovador).



**Figura XXIII.** Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método I (Para los 5 lotes del proveedor B).



**Figura XXIV.** Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método II (Para los 5 lotes del proveedor B).

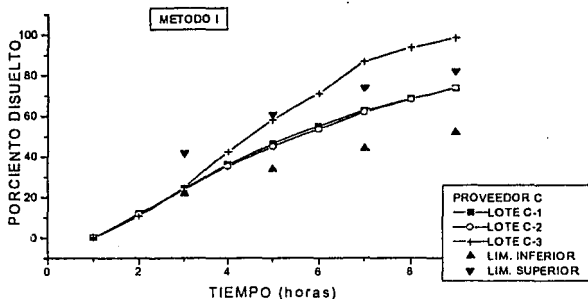


Figura XXV. Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método I (Para los 3 lotes del proveedor C).

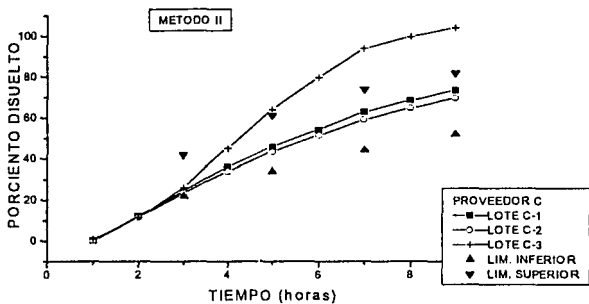


Figura XXVI. Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método II (Para los 3 lotes del proveedor C).



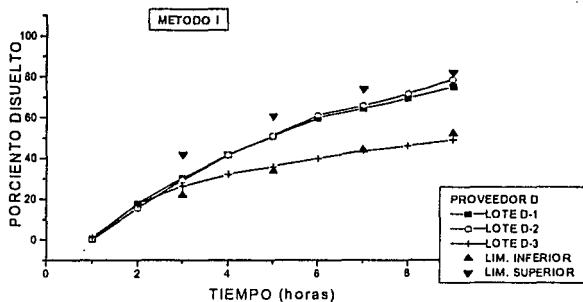


Figura XXVII. Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas con el método I (Para los 3 lotes del proveedor D).

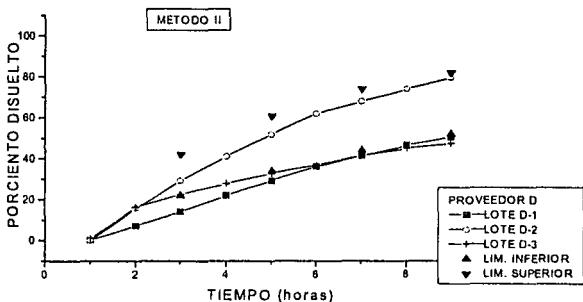
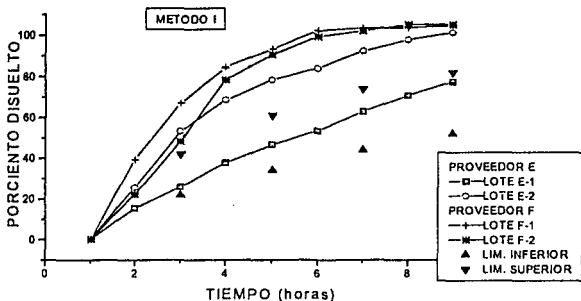
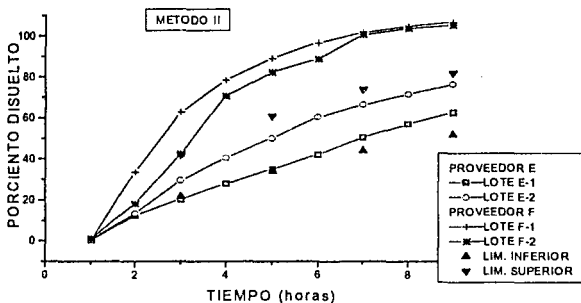


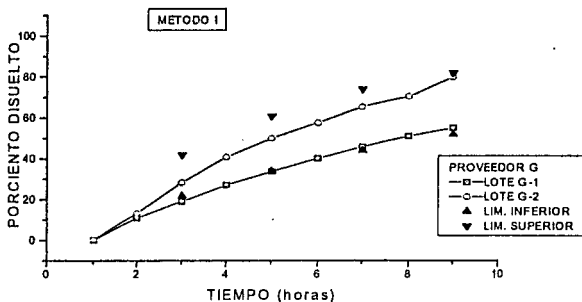
Figura XXVIII. Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método II (Para los 3 lotes del proveedor D).



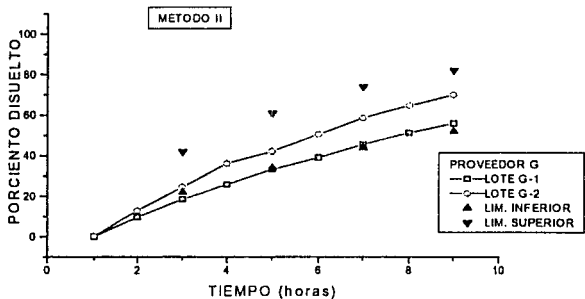
**Figura XXIX.** Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método I (La letra corresponde al proveedor y el número al lote).



**Figura XXX.** Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método II (La letra corresponde al proveedor y el número al lote).



**Figura XXXI.** Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método I (para los dos lotes del proveedor G).



**Figura XXXII.** Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método II (para los dos lotes del proveedor G).

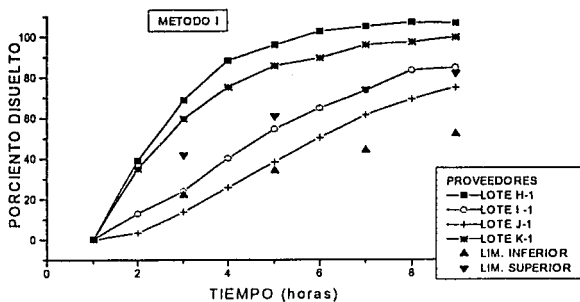


Figura XXXIII. Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método I. (La letra corresponde al proveedor y el número al lote).

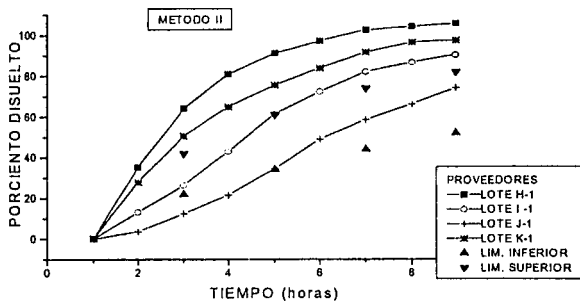


Figura XXXIV. Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método II. (La letra corresponde al proveedor y el número al lote).

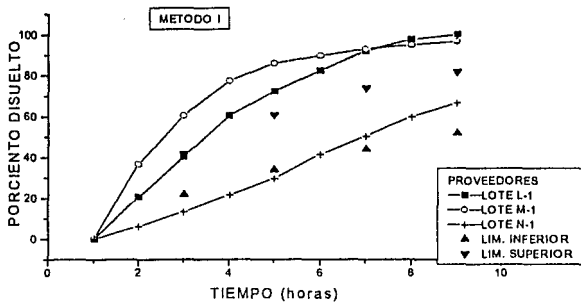


Figura XXXV. Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método I (La letra corresponde al proveedor y el número al lote).

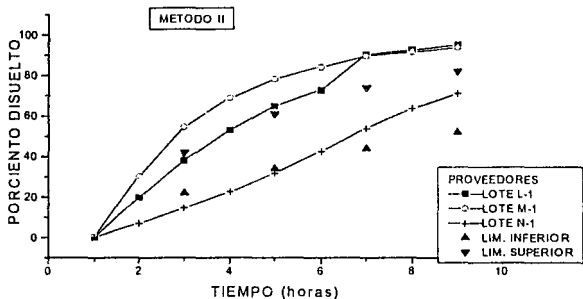


Figura XXXVI. Perfiles de liberación de grageas de diclofenaco sódico al ser evaluadas por el método II (La letra corresponde al proveedor y el número al lote).

En la tabla XII se condensan los resultados de los porcentajes disueltos promedio para el proveedor A, obtenidos con los tres métodos de disolución evaluados.

#### METODO I

	TIEMPO DE MUESTREO (horas)								
	-1*(FG)	1**(F.I)	2	3	4	5	6	7	8
PROM	0.28	12.24	24.15	35.19	44.25	51.12	59.36	65.03	70.58
D.E.	0.053	0.699	1.112	1.575	2.180	2.196	2.392	2.496	2.791
D.E.R.	18.84	5.713	4.607	4.475	4.925	4.213	4.029	3.837	3.955

#### METODO DE FLUJO CONTINUO

	TIEMPO DE MUESTREO (horas)							
	No utiliza*(FG)	2 F.I		4		6		8
PROM		26.83		44.00		56.16		65.16
D.E.		0.983		3.405		4.119		4.622
D.E.R.		3.664		7.740		7.333		7.093

#### METODO II

	TIEMPO DE MUESTREO (horas)								
	-1(F.G)	1 (F.I)	2	3	4	5	6	7	8
PROM	0.31	12.50	24.81	35.91	45.56	55.22	61.87	67.93	70.47
D.E.	0.137	0.517	0.988	1.399	1.338	2.380	1.420	1.619	3.274
D.E.R.	44.10	4.141	3.984	3.987	2.938	4.310	2.295	2.384	4.646

**Tabla XII.** Porcentajes disueltos promedio de los 6 lotes del diclofenaco sódico, comparación de los diferentes métodos evaluados. (PROM = promedio; D.E. = desviación estándar y D.E.R. = desviación estándar relativa; \*F.G = Fluido gástrico, \*\*F.I = Fluido intestinal.)

En la figura XXXVII se muestra la gráfica de los perfiles de disolución para el Lote A obtenidos con los tres métodos de disolución.

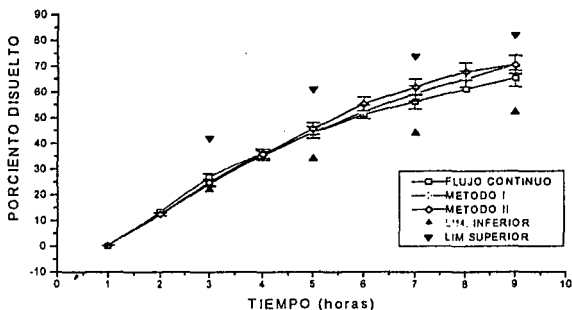


Figura XXXVII. Gráfica del por ciento disuelto promedio de 6 lotes del producto innovador mexicano (proveedor A), con los métodos de estudio propuestos.

En la figura XXXVIII se muestra la correlación entre los métodos I y II contra el método de flujo continuo.

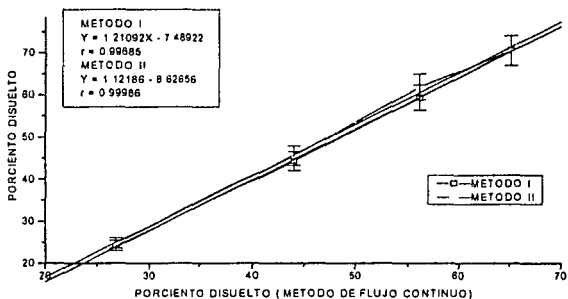


Figura XXXVIII. Comparación de los porcentajes disueltos para ambos Métodos contra el Método de Flujo Continuo.

En la tabla XIII se condensan los resultados promedio de disolución obtenidos al aplicar los métodos I y II a los 24 lotes elaborados por diferentes proveedores.

**METODO I**

	TIEMPO DE MUESTREO (horas)								
	1*(FG)	1**(F.I)	2	3	4	5	6	7	8
PRO.	0.36	19.27	35.32	49.42	58.87	68.04	75.36	80.50	84.65
D.E.	0.280	9.898	16.21	19.53	20.08	19.36	18.95	17.24	15.70
D.E.R.	77.50	51.38	45.90	39.523	34.10	28.45	25.14	21.42	18.55

**METODO II**

	TIEMPO DE MUESTREO (horas)								
	1*(FG)	1**(F.I)	2	3	4	5	6	7	8
PROM	0.37	16.83	32.69	44.41	54.14	64.37	72.77	77.81	81.74
D.E.	0.294	8.261	14.25	17.75	18.67	19.24	19.71	18.62	17.56
D.E.R.	78.15	49.07	43.58	39.96	34.49	29.89	27.08	23.94	21.48

**Tabla XIII.** Porcentaje disuelto promedio de 24 lotes de diclofenaco sódico elaborado por diferentes fabricantes. (PROM = promedio; D.E. = desviación estándar; D.E.R. = desviación estándar relativa; \*F.G. = Fluido gástrico; \*\*F.I. = Fluido intestinal).

**Método de Flujo continuo vs Método I**

	g.l	F <sub>calculada</sub>				F <sub>tablas 0.05</sub>
		2a. hora	4a. hora	6a. hora	8a. hora	
Desviación Estándar	12/30	1.7982	0.2194	0.1646	0.1575	2.09

**Método de Flujo continuo vs Método II**

	g.l	F <sub>calculada</sub>				F <sub>tablas 0.05</sub>
		2a. hora	4a. hora	6a. hora	8a. hora	
Desviación Estándar	12/30	1.5275	0.3431	0.1750	0.1285	2.09

**Método I vs Método II**

	g.l	F <sub>calculada</sub>				F <sub>tablas 0.05</sub>
		2a. hora	4a. hora	6a. hora	8a. hora	
Desviación Estándar	30/30	1.1771	1.5639	1.0636	0.8152	1.84

**Tabla XIV.** Comparación de las variaciones de la desviación estándar, a través de una prueba F, contra la F calculada; para cada tiempo de muestreo y método evaluado para el proveedor A. (g.l = grados de libertad)



En la tabla XV se muestran los resultados del análisis de varianza que se obtuvieron al utilizar el diseño de dos factores completamente aleatorio, empleando los porcentajes disueltos como variable de respuesta; para evaluar la reproducibilidad de los métodos propuestos, alternativos al método de flujo continuo.

Fuente de variación	g.l.	Método I (30 rpm)			Método II (45/25 rpm)			F <sub>tab</sub> 0.95
		F <sub>calculada</sub>			F <sub>calculada</sub>			
		2a. h	4a. h	6a. h	2a. h	4a. h	6a. h	
Días	1	3.136	44.15	22.42	8.276	1.420	3.426	161.4
Analista	1	1.207	0.001	0.190	1.196	0.348	0.0005	161.4
Días/Analista	1	0.992	0.090	0.435	3.913	4.566	3.331	4.55
Error	8							

**Tabla XV.** Reproducibilidad de los métodos desarrollados a diferentes velocidades, empleando el aparato de canastilla rotatoria.

En las tablas XVI se muestran los resultados del análisis de varianza (diseño split-plot) realizados para demostrar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los métodos propuestos y el método de flujo continuo. Los análisis de varianza se realizaron para los seis lotes del producto innovador (proveedor A).

Fuente de variación	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F <sub>calculada</sub>	F <sub>tablas</sub> 0.95
Método	2	152.7846	76.3923	3.303	3.682
Repeticiones	15	346.8626	23.1242	9.319	1.895
Tiempo	3	20257.4312	6752.4771	2721.47	2.813
Método X Tiempo	6	235.9793	39.3299	15.851	2.308
Error	45	111.653	2.48118		
Total	71	21104.7			

**Tabla XVI.** Análisis de varianza para los tres métodos estudiados en este trabajo. Utilizando el método de medidas repetidas (diseño split-plot)

En la tabla XVII se muestran las eficiencias de disolución promedio obtenidas del análisis de los seis lotes del proveedor A

	METODOS		
	FLUJO CONTINUO	I	II
PROM.	40.33	37.00	37.92
D.E.	2.521	1.447	0.886
D.E.R.	6.251	3.911	2.336

**Tabla XVII.** Eficiencia de disolución promedio de diclofenaco sódico para los lotes del producto innovador.

La tabla XVIII muestra los lotes de Diclofenaco Sódico aprobados y rechazados por el resultado de disolución obtenido con el método de disolución propuesto (método II) para ser incluido en la Norma IMSS. Además de encontrarse clasificados en productos de baja, media y alta disolución.

PROVEEDORES	No. DE LOTES	LOTES APROBADOS (productos de disolución media)	LOTES RECHAZADOS
*A	6	6	-
B	5	4	1 (a)
C	3	2	1 (a)
D	3	1	2 (b)
E	2	2	-
F	2	-	2 (a)
G	2	2	-
H	1	-	1 (a)
I	1	1	-
J	1	1	-
K	1	-	1 (a)
L	1	-	1 (a)
M	1	-	1 (a)
N	1	1	-
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>30</b>	<b>10</b>

\*Producto innovador mexicano

**Tabla XVIII.** Lotes de grageas de Diclofenaco Sódico aprobados y rechazados con el Método II (método propuesto a la Norma IMSS). (a)=disolución alta; (b)=disolución baja.

## 8. ANALISIS DE RESULTADOS

Los resultados correspondientes a los ensayos fisicoquímicos de control de calidad realizados a los lotes de diclofenaco sódico incluidos en el estudio de disolución, cumplen con las especificaciones de aceptación para el producto y los parámetros ensayados se resumen en la tabla VIII.

Referente a la evaluación estadística del método de cuantificación empleado en la determinación del porcentaje disuelto de diclofenaco sódico; se observa una adecuada linealidad, con un coeficiente de variación de 0.8008 %, un error estándar de regresión de 0.0017 y un coeficiente de determinación de 0.9998; lo cual determina el alto grado de predicción del modelo (tabla IX). La representación gráfica de la linealidad del método se muestra en la figura XVII. Los resultados de los parámetros de precisión (repetibilidad) se muestran en las tablas X y XI, observando en dichas tablas las desviaciones estándares relativas (coeficiente de variación); cuyos valores se encuentran dentro de los límites establecidos para dichos parámetros.

En las figuras XVIII y XIX se muestran los perfiles de disolución más representativos de la evaluación de un lote del producto innovador (proveedor A), a diferentes velocidades de agitación realizada para establecer las condiciones de la prueba de liberación que proporcionara resultados similares al método de flujo continuo; el método de canastillas resulto ser el más adecuado debido a que facilita el drenado del medio de disolución I, al término de la etapa de gastrorresistencia y las canastillas evitan que las grageas se adhieran a las paredes del vaso de disolución, lo cual dificulta el contacto uniforme de la forma farmacéutica con el medio de disolución.

Los perfiles de liberación para los diferentes lotes evaluados con los dos métodos de disolución propuestos se muestran en las figuras XX a XXXVI. Destacando los tres primeros perfiles (figuras XX, XXI y XXII); debido a que en ellas se gráfica el comportamiento de liberación de los seis lotes del producto innovador (proveedor A), al ser

evaluados por los dos métodos en estudio y el método de flujo continuo. Los porcentajes disueltos promedio para el producto innovador se resumen en la tabla XII.

El análisis de varianza (ANADEV) efectuado a los porcentajes disueltos individuales de los seis lotes del producto innovador para detectar diferencias entre los tres métodos a lo largo de todo el período de muestreo, se realizó utilizando el método para medidas repetidas (diseño split-plot)<sup>90,81</sup>; dicho análisis demostró que no existen diferencias estadísticamente significativas al aplicar cualquiera de los tres métodos a los lotes del producto evaluado (tabla XVI); aun cuando el valor de  $F_{calculada}$  para la interacción Método x Tiempo sea estadísticamente significativo; dicho valor determina que no existe paralelismo entre las curvas de disolución obtenidas; el no paralelismo se presenta cuando las curvas de liberación se cruzan a lo largo del período de muestreo, dicho comportamiento se observa en la gráfica de la figura XXXVII. Cuando se determinó la reproducibilidad del método (tabla XV) utilizando un análisis de varianza de dos factores (modelo aleatorio) se observó que cuando se utiliza el mismo lote y se evalúa bajo diferentes condiciones de analista y día; no existen diferencias estadísticamente significativas (si hay paralelismo de las curvas obtenidas).

La representación gráfica (figura XXXVIII) de la comparación de los porcentajes disueltos promedio para los dos métodos de disolución ensayados contra los porcentajes disueltos promedio del método de flujo continuo, tiene un coeficiente de correlación adecuado para la prueba de disolución, y aun cuando las pendientes son diferentes, éstas no son significativas estadísticamente; esto se confirma con el análisis de varianza realizado para las desviaciones estándares encontradas en los porcentajes disueltos de las unidades probadas de cada lote, para cada método (tabla XIV).

El promedio de la eficiencia de disolución para los seis lotes del proveedor A, obtenida con los tres métodos de disolución ensayados se muestra en la tabla XVII; donde se observa que el valor de la desviación estándar relativa (D.E.R.) para el método II tiene el valor más bajo.

El comportamiento de liberación de los demás proveedores incluidos en el estudio de disolución se muestran de la figura XXIII hasta la figura XXXVI; donde se puede

observar la heterogeneidad de los lotes producidos por un mismo proveedor, notando que ambos métodos evaluados permiten discriminar entre productos de baja, media y alta disolución (tabla XVIII). Los límites marcados como inferior y superior en dichas gráficas se obtuvieron de los requerimientos establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, para productos de liberación modificada que no cuentan con metodología de disolución (liberación) oficial.<sup>65</sup>

- 1) Para un tiempo de ensayo igual a  $0.25D$ : el porcentaje disuelto debe encontrarse entre el intervalo de 20-50 % de la cantidad marbetada
- 2) A un tiempo igual a  $0.50D$ : el porcentaje disuelto debe encontrarse entre el intervalo de 45-74 % de la cantidad marbetada
- 3) Y a un tiempo igual a  $1.0D$ : no menos del 75 % debe encontrarse disuelto de la cantidad marbetada.

Donde  $D$  es el intervalo de dosificación (en unidades de tiempo) de dicho medicamento. Debido a que el porcentaje disuelto en fluido gástrico es insignificante, menor al 1%, para todos los lotes estudiados (tablas XIII) y que a las dos horas en fluido intestinal, puede evaluarse si ocurre el vaciamiento de la dosis, se determinó que no es necesaria esta fase para la evaluación del diclofenaco sódico. Sin embargo se decidió incluir para asegurar que en los análisis posteriores se pueda evaluar esta importante etapa.

## 9. CONCLUSIONES

Las condiciones experimentales obtenidas finalmente y aceptadas en la Norma IMSS fueron: Aparato No. 1 (canastillas); volumen de disolución: 600 ml; velocidad de agitación: 30 rpm; temperatura  $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$ ; medio de disolución: una hora en fluido gástrico simulado seguido de 8 horas en fluido intestinal simulado.

Los resultados obtenidos permiten concluir que los dos métodos desarrollados son adecuados para evaluar y discriminar la liberación de diclofenaco sódico a partir de grageas de liberación prolongada elaboradas por diferentes fabricantes; permitiendo observar productos con baja, media y alta disolución. El método II tiene una ventaja operativa sobre el método I debido a que en el método I se realiza un cambio en la velocidad de agitación.

El análisis estadístico permite aceptar a los métodos desarrollados, debido a que no existe diferencia estadísticamente significativa con respecto al método de flujo continuo. Por lo anterior ambos métodos son adecuados como herramienta de control de calidad; pero se propone que sea el método II, el que forme parte de las determinaciones de la norma IMSS, con el fin de evitar desacuerdos con los proveedores, ya que con el método I se requiere de un cambio en la velocidad de agitación lo que podría producir turbulencias indeseables que alteraran los resultados de la prueba.

Este método (método II) permite evaluar la liberación del diclofenaco sódico a partir de grageas de liberación prolongada, empleando un aparato usual existente en la mayoría de los laboratorios fabricantes, sin tener que realizar una inversión en equipo.

### 9.1 Propuesta para la norma IMSS.

Los resultados obtenidos permitieron proponer las siguientes condiciones para la prueba de liberación para las grageas de diclofenaco sódico, la cual fue aceptada y finalmente incluida en la Norma IMSS.

Aparato: 1 (canastillas)

Velocidad de agitación: 30 r.p.m.

Temperatura:  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}$

Medio de disolución: Fluido gástrico simulado sin enzimas, pH 1.2

Fluido intestinal simulado sin enzimas, pH 7.5

Volumen: 600 ml

Determinación espectrofotométrica:

En fluido gástrico: 273 nm

En fluido intestinal: 275 nm

Medio de disolución	Tiempo de muestreo (hr)	Porcentaje disuelto (%)
Fluido gástrico	1	> 5
Fluido intestinal	2	22 - 42
	4	34 - 61
	6	44 - 74
	8	52 - 82

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Sallmann A.R., *The history of diclofenac*. Am J Med.; 80 (suppl 4B), 1986;29-33.
2. Insel P.A., *Analgesic antipyretics and antiinflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout*. En Goodman A.G., Rall T.W. y Taylor P., (eds) Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 8a. ed., Pergamon Press, Nueva York, 1990, pp 638-681.
3. Todd P.A. y Sorkin E.M. *Diclofenac sodium; a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties, and therapeutic efficacy*. Drugs. 35:1988,244-285
4. Small R.E. *Diclofenac sodium*. Clinical pharmacy, 8, 1989; 545-558.
5. Brogden R.N., Heel R.C., Pakes G.E., Speight T.M. y Avery G.S. *Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin*. Drugs, 20,1980;24-48.
6. Higuchi W.I., Ho N.F.H. y Merkle H.P. *Design of oral drug delivery systems past, present and future*. Drug development and industrial pharmacy. 9(7), 1983;1227-1239.
7. Madan P.L. *Sustained-release drug delivery systems: Part II, Preformulation consideration*. Pharm. Manufac. 2(3), 1985;41-45.
8. Román D.F. *Innovación y Desarrollo Farmacéutico*. Asociación Farmacéutica Mexicana. México 1990., pp 103-162.
9. Longer M.A. y Robinson J.R. *Sistemas de liberación sostenida de drogas*. En Remington, Farmacia. Tomo II, Ed. Panamericana, 17 ed. Buenos Aires 1987. pp. 2240-2264.
10. Robinson M. *Sustained action dosage forms*. En The theory and practice of industrial pharmacy. Lachman L., Lieberman H.A. y Kanig J.L. 2a. ed. Lea and Febiger, 1976. Filadelfia. pp. 439-465.
11. Lordi N.G. *Sustained release dosage forms*. En Lachman L., Lieberman H.A. y Kanig J.L. The theory and practice of industrial pharmacy. 3a. ed. Lea and Febiger. 1986. Filadelfia. pp. 430-456.
12. Ballard B.E. *Prolonged-action pharmaceuticals*. En Remington's pharmaceutical sciences, 16a. ed. Mack Easton, PA. 1980. pp. 1594.



13. Robinson J.R. y Eriksen S.P. *Theoretical formulation of sustained-release dosage forms*. J. Pharm. Sci. 55 (11), 1966; 1254-1263.
14. Madan P.L. *Sustained-release drug delivery systems: Part I, An overview*. Pharm. Manuf. 2 (1), 1985; 23-27.
15. Drug Products, *Bioequivalence requirements and in vivo bioavailability procedures* Federal Register, 42, 1977; 1624-1653.
16. Dittrich P. y Brunner F. *Bioavailability of slow release forms of indomethacin and diclofenac*. Abstract No. 3 Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 316 (Suppl.);1981, R1.
17. Adeyeye C.M. y Li P. *Diclofenac sodium*. Analytical profiles of drug substances. Vol 19. Academic Press Inc. Editado por Klaus Florey. 1990. pp. 123-144.
18. *Cuadro Basico de Medicamentos del Sector Salud*. Comisión Interinstitucional de Cuadro Basico de Insumos del Sector Salud. México 1989. pp. 389.
19. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Publicaciones PLM. 38a. ed., México 1992. pp. 1278-1280.
20. *The Merck Index. An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals*. 11a. ed. Editado por Budavari S. Merck and Co. Inc. Rahway NJ USA. pp. 486.
21. Moffat A.C. (Ed). *Clarke's insolation and identification of drug in pharmaceutical, body fluids and post-mortem material*. 2a. ed. The Pharmaceutical Press. Londres 1986. pp. 533-534.
22. Herzfeldt C.D. y Kümmel R. *Dissociation constants, solubilities and dissolution rates of some selected nonsteroidal anti-inflammatories*. Drug development and Industrial pharmacy, 9 (5), 1983;767-793.
23. Manasse R., Hedwall P.R., y Kraetz J. *Pharmacological properties of diclofenac and its metabolites*. Scand J Rheumatol (suppl) 22:1978;5-16.
24. Ku E.C., Lee W., Kothari H.V. y Scholer D.W. *Effect of diclofenac sodium on the arachidinic acid cascade*. Am J Med. 80, (suppl 4B), 1986;18-35.
25. Curt L y Malmsten DM. *Prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes inflammation*. Am J Med. 80, (suppl 4B), 1986;11-17.
26. Zuckner J. *International experience with diclofenac in rheumatoid arthritis*. Am J Med. 80 (suppl 4B), 1986; 39-42.

27. Caldwell J.R. *Efficacy and safety of diclofenac sodium in rheumatoid arthritis*. Am J Med. 80 (suppl 4B), 1986; 43-47.
28. Altman R. *International experiences with diclofenac in osteoarthritis*. Am J Med 80 (suppl 4B), 1986; 48-52.
29. Ward J.R. *Efficacy of diclofenac in osteoarthritis: experience in the United States*. Am J Med 80, (suppl 4B), 1986; 53-57.
30. Calabro J.J. *Efficacy of diclofenac in Ankylosing spondylitis*. Am J Med 80, (suppl 4B), 1986; 58-63.
31. Haapasaari J., Wuolijoki E. y Ylijoki H. *Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium*. Scan J Rheumatol 12, 1983; 325-330.
32. Kantor T.G. *Use of diclofenac in analgesia*. Am J Med 80, (suppl 4B), 1986; 64-69.
33. Bethlen L. y Dannhorn R. *Results of testing diclofenac sodium in general practice*. Therapiewoche. 26, 1986; 3039-3047.
34. Catalano M.A. *Worldwide safety experience with diclofenac*. Am J Med 80, (suppl 4B), 1986; 81-87.
35. Dietrich W., Scholer M.D. y Ku E.C. *Pharmacology of diclofenac sodium*. Am J Med. 80, (suppl 4B), 1986; 34-38.
36. Needs C.J. y Brooks P.M. *Antirheumatic medication during lactation*. British Journal of Rheumatology 24, 1985; 291-297.
37. O'Brien W.M. *Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Diclofenac compared with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Am J Med 80, (suppl 4B), 1986; 70-80.
38. Müller F.O., Hundt H.K.L. y Müller D.G. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of long-term administration of non-steroidal antiinflammatory agents*. Int J Clin Pharm 15 (9), 1977; 397-402.
39. Netter P., Lambert H. y Larcen A. *Diclofenac sodium-Chlormezanone poisoning*. Eur J Clin Pharmacol. 26, 1984; 535-536.
40. Willis J.V., Jack D.B., Kendall M.J. y John V.A. *The influence of food on the absorption of diclofenac as determined by the urinary excretion of the unchanged drug and its major metabolites during chronic administration*. Eur J of Clin Pharmacol. 19, 1981; 39-44.

41. Fowler P.D. *Diclofenac sodium drug interactions and special senses*. Rheumatol rehabil (suppl 2), 1979; 60-68.
42. Fowler P.D. *Clinics in rheumatic diseases*. Rheumatol rehabil 5 (2), 1979; 427-464 .
43. Chamouard J.M., Barce J. y Urien S. *Diclofenac binding to albumin and lipoprotein in human serum*. Biochem Pharmacol 34, 1985; 1695-1700.
44. Ciba-Geigy, Basle, *Pharmacological chemistry report*. No. 14, 1977.
45. John V.A. *The pharmacokinetics and metabolism of diclofenac sodium in animals and man*. Rheumatology and Rehabilitation (suppl 2), 1979; 22-33.
46. Geiger U.P., Degen P.H. y Sioufi A. *Quantitative assay of diclofenac in biological material by gas-liquid chromatography*. Journal of Chromatography 111, 1975; 293-298.
47. Riess W., Stierlin H. y Degen P. *Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent voltaren*. Scand J Rheumatol suppl. 22, 1978; 17-29.
48. Willis J.V., Kendall M.J. y Flinn R.M. *The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration*. Eur J Clin Pharmacol 16, 1979; 405-410.
49. Fowler P.D., Shadforth M.F., Crook P.R. y John V.A. *Plasma and synovial fluid concentrations of diclofenac sodium and its major hydroxylated metabolites during long-term treatment of rheumatoid arthritis*. Eur J of Clin Pharmacol 25, 1983; 389-394.
50. Abdou H.M. *Dissolution, bioavailability and bioequivalence*. Easton Pennsylvania. Mack Publishing Company, 1989.
51. Hanson William A. *Handbook of dissolution testing*. 2nd Edition, Revised. Aster Publishing Corporation. Eugene Oregon, 1991.
52. Banakar V. Umesh. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Drugs and the pharmaceutical sciences; vol 49. Marcel Dekker, Inc. New York 1992.
53. *The role of dissolution testing in drug quality, bioavailability and bioequivalence testing*. PMAS INT COMMITTEE ON BIOAVAILABILITY. Pharm Techn., Junio 1985; 62-66.
54. Wurster D.E. y Taylor P.W. *Dissolution rates*. J Pharm Sci 54 (2), 1965; 169-175.

55. Román F. y Garzón A. *Disolución (revisión bibliográfica) primera parte*. Rev Soc Quim Mex. 25 (3), 1981; 447-452.
56. Román F. y Garzón A. *Disolución (revisión bibliográfica) segunda parte*. Rev Soc Quim Mex. 26 (2), 1982; 73-78.
57. Román F. y Garzón A. *Disolución (revisión bibliográfica) tercera parte*. Rev Soc Quim Mex. 26 (5), 1982; 223-235.
58. Warner J.G. *Interpretation of percent dissolved-time plot derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules*. J Pharm Sci. 58 (10), 1969; 1253-1257.
59. Higuchi W.I. *Diffusional models useful in biopharmaceutics. Drug release rate processes*. J Pharm Sci. 56 (3), 1967; 315-324.
60. Bavitz J.F. y Shiromani P.K. *Selection of optimum dissolution test methods in dosage form design*. Drug development and industrial pharmacy. 11 (4), 1985; 761-770.
61. Cox D.C., Douglad C.C., Kirchoefer R.D., Myrick J.W. y Well C.E. *Guidelines for dissolution testing*. Pharma Technol. 2 (4), 1978; 41- 53.
62. Cox D.C., Furman W.B., Terry W.M. y Wells C.E. *Guidelines for dissolution testing and addendum*. Pharma Technol. 2 (4), 1984; 42- 46.
63. *Dissolution test*. Preliminary discussion paper on the aspect to an entry in the International Mondiale de la Sante. 1988.
64. Pemarowski M., Woo W. y Searl R. *Continuous flow apparatus for the determination of dissolution characteristics of tablets and capsules*. J Pharm Sci. 56 (5), 1968; 1419-1421.
65. *The United States Pharmacopeia XXIII and National Formulary XVIII*, United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville MD USA 1995; 1791-1794.
66. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Sexta edición. México 1994. Secretaria de Salud. Comisión permanente de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos,
67. Poole J. *Some experiences in the evaluation of formulation variables in the drug availability*. Drug Inform. Bull. (3), 1969; 8-16.
68. Langenbucher F. *In vitro assessment of dissolution kinetics description and evaluation of a column-type method*. J Pharm Sci. 58 (5), 1969; 1265.

69. Nicklasson M. y Langenbucher F. *Description and evaluation of the flow cell dissolution apparatus as an alternative test method for drug release*. En Pharmacopeial Forum. The Journal of Standards Development and Official Compendia Revision. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1990; 532-540.
70. Nedich L.R. y Kildsing O. D. *Mechanism of dissolution I: Mathematical interpretation of concentration gradients developed during dissolution of a solid*. J Pharm Sci. 62, 1972; 214.
71. Welling P.G. *Oral controlled drug administration. Pharmacokinetic considerations*. Drug development and industrial pharmacy. 9 (7), 1983; 1185-1225.
72. Dighe S.V. y Adams W.P. *Bioavailability and bioequivalence of oral controlled-release products: A regulatory perspective. In controlled drug delivery. fundamentals and applications*. Second edition. Robinson JR and Lee VHL (Ed.). Marcel Dekker Inc. Nueva York 1987.
73. Higuchi T. *Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices*. J Pharm. Sci. 2 (12), 1963; 1145-1149.
74. Madan P.L. *Sustained-release drug delivery systems: Part III, Technology*. Pharma Manufac. 2 (4), 1985; 39-42.
75. Madan P.L. *Sustained-release drug delivery systems: Part IV, Oral products*. Pharm Manufac. 2 (7), 1985; 33-37.
76. Murthy K.S., Nesbitt R.U. y Harris M.R. *Solid oral controlled release dosage forms. An overview*. Pharmaceutical Engineering. 1983; 19-22.
77. Chien Y.W. *Potential developments and new approaches in oral controlled-release drug delivery systems*. Drug development and industrial pharmacy. 9 (7) 1983; 1291-1330.
78. Mauger W. J., Chilko D. y Howard S. *On The Analysis of dissolution data*. Drug development and industrial pharmacy. 12 (7), 1986; 969-992.
79. Fariña J.B. y Llabrés M. *Statistical Comparison of the dissolution curves of controlled-release solid oral dosage forms*. Drug development and industrial pharmacy. 13 (6), 1987; 1107-1118.

80. Bolton Sanford. *Pharmaceutical Statistics. Practical and Clinical Applications*. 2a. ed. Drugs and the Pharmaceutical Science. Vol. 48. Marcel Dekker, Inc. New York, 1990.
81. Morrison D. F. *Multivariate Statistical Methods*. 3a. ed. Statistics series, McGraw-Hill International Editions. 1990.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## 11. APENDICE

Norma IMSS generada con el resultado de la investigación, en la cual la prueba de disolución aceptada ya se incluye.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTECIMIENTO**  
**NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

---

### **N O R M A**

#### **010. MEDICINAS**

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GIRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

**CLAVE: 3417**

---

<b>CLAVE</b> 
------------------

<b>FECHA</b> 23-03-93
<b>VIGENCIA</b> 23-06-93

<b>PAGINA</b> No. 1 DE 18
---------------------------



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

**01. OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACION**

Esta norma establece las especificaciones de calidad que deben cumplir las cápsulas c grageas de liberación prolongada de Diclofenaco y señala los métodos de prueba para la verificación de las mismas. Se aplica en el proceso de la adquisición, inclusión, inspección de recepción muestreo y suministro del producto.

**02. DESCRIPCION DEL PRODUCTO**

Cápsulas o grageas conteniendo Diclofenaco Sódico y excipientes adecuados, en presentación de 20 cápsulas ó 20 grageas, para administración oral (08.01).

**02.01. NOMBRE GENERICO ACEPTADO POR EL SECTOR SALUD**

Diclofenaco (08.01).

**02.02. NOMBRE GENERICO ACEPTADO POR LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**

Diclofenaco (08.02).

**02.03. NOMBRE QUIMICO (08.03)**

Sal monosódica del ácido 2 - [(2,6-diclorofenil) amino] bencenacético

**02.04. FORMULA**

Cada cápsula o gragea contiene:

Diclofenaco Sódico	100 mg
Excipiente C.B.P.	1 cápsula o gragea





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS

DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA

03.	ESPECIFICACIONES		
03.01.	DEL PRODUCTO		
	DETERMINACION	ESPECIFICACION	SUBINCISO
	Aspecto	Cápsulas o grageas de forma y color homogéneos, libres de fracturas e imperfecciones. El contenido de las cápsulas debe ser homogéneo y libre de partículas extrañas	05.02.1.
	Identidad Ultravioleta-Visible	Conforme a la referencia	05.02.2.1.
	Identidad Cromatográfica	Conforme a la referencia	05.02.2.2.
	Variación de Peso para Cápsulas	Debe cumplir la especificación *	05.02.3.
	Liberación del Principio Activo	Debe cumplir la especificación	05.02.4.
	Uniformidad de Contenido para Grageas	Debe cumplir la especificación *	05.02.5.
	Valoración del Principio Activo	90.0 mg a 110.0 mg/ cápsula o gragea 90% a 110% de ]-o indicado en la fórmula	05.02.6.

Las especificaciones se establecen en la Norma IMSS correspondiente (07.10, 07.12).

CLAVE

FECHA 24-03-93  
VIGENCIA 23-05-93

PAGINA No. 3 DE 18



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

**03.02. DEL MERCADO EMPAQUE Y EMBALAJE**

**03.02.1. MERCADO**

Cada envase y empaque del producto debe llevar una etiqueta o impresión permanente, visible e indeleble, que cumpla con lo establecido en los Artículos 209 y 210 de la Ley General de Salud (07.01).

La estructura del diseño gráfico debe ser conforme al Instructivo para la Estandarización de los Empaques de los Medicamentos del Sector Salud (07.02).

**03.02.2. EMPAQUE**

Los envases y empaques del producto deben reunir las especificaciones señaladas en el Título XXIV del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios (07.03), debidamente aprobados por la SSA.

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

**03.02.3. EMBALAJE**

Caja de cartón corrugado con una resistencia mínima de 1.07 MPa (11 kg/cm<sup>2</sup>) de forma rectangular baja, la cual debe cumplir las especificaciones establecidas en la Norma IMSS correspondiente (07.04).

---

CLAVE

FECHA 24-03-93  
VIGENCIA 23-05-93

PAGINA No. 4 DE 18



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

**04. INSPECCION DE RECEPCION**

Proceder como se indica en la Guia de Inspección correspondiente (07.05).

**0.5. ANALISIS DE LABORATORIO**

**05.01. SELECCION DE LA MUESTRA**

Para análisis de laboratorio y retención tomar al azar 10 envases de 20 cápsulas o grageas cada uno, de un mismo lote.

**05.02. METODOS DE PRUEBA**

Todas las pruebas deben realizarse empleando disolventes y reactivos grado reactivo, agua destilada y material de vidrio borosilicato de bajo coeficiente de expansión térmica, a menos que se indiquen otras condiciones.

Las soluciones de prueba y volumétricas deben prepararse como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.06, 07.07).

La muestra para cada determinación debe provenir de la mezcla de un mínimo de 3 envases del producto a menos que se, indique otra cosa.

**05.02.1. ASPECTO**

Observar como mínimo de 10 cápsulas o 10 grageas.

Las cápsulas o grageas deben ser de forma y color homogéneos, libres de fracturas e imperfecciones. El contenido de las cápsulas debe ser homogéneo y libre de partículas extrañas.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

05.02.2. ENSAYOS DE IDENTIDAD

05.02.2.1. ESPECTRO DE ABSORCION ULTRAVIOLETA - VISIBLE

Proceder como se indica en el subinciso 05.02.6 de esta Norma. Obtener el espectro de absorción en el rango ultravioleta - visible, de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.08), utilizar celdas de 1 cm y la solución del blanco para ajustar el aparato.

**INTERPRETACION**

Conforme a la referencia

05.02.2.2. CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.09).

**REACTIVOS**

Diclofenaco Sódico de pureza conocida

Cromatoplaça de sílica gel 60

n - Hexano

Metanol

Tolueno

Acido fórmico

Acido sulfúrico

Dicromato de potasio

---

CLAVE

FECHA 24-03-93  
VIGENCIA 23-05-93

PAGINA No. 6 DE 18



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

**SOLUCION REVELADORA**

Pesar 0.5 g de dicromato de potasio, transferir a un matraz Erlenmeyer de 250 ml, adicionar 80 ml de agua, agitar hasta disolución, colocar el matraz en un baño de hielo, agregar cuidadosamente 20 ml de ácido sulfúrico y mezclar.

**PREPARACION DE REFERENCIA**

Pesar exactamente una cantidad de Diclofenaco Sódico de pureza conocida equivalente a alrededor de 10 mg de Diclofenaco Sódico, transferir a un matraz volumétrico de 10 ml, disolver y aforar con metanol, mezclar. Esta solución contiene 1 mg/ml aproximadamente de Diclofenaco Sódico.

**PREPARACION DE LA MUESTRA**

Para cápsulas: Pesar no menos de 10 cápsulas, calcular su contenido neto promedio y mezclar los contenidos.

Para grageas: Eliminar la cubierta de no menos de 10 grageas por un método adecuado, pesar los núcleos y determinar, su peso promedio, triturar hasta polvo fino y pesar exactamente una cantidad de la mezcla de los contenidos o del polvo equivalente a alrededor de 100 mg de Diclofenaco Sódico, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 50 ml, de metanol, calentar ligeramente, agitar, enfriar, aforar con metanol, mezclar y filtrar a través de papel filtro para filtración rápida.

**PROCEDIMIENTO**

Aplicar a la cromatopla, en carriles separados, 10 mcl de la preparación de referencia y 10 mcl de la preparación de la muestra. Emplear como fase móvil una mezcla de 20 volúmenes de tolueno, 3 volúmenes de ácido fórmico y 2 volúmenes de n-hexano.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

Desarrollar el cromatograma como se indica en la Norma IMSS mencionada (07.09), saturando previamente la cámara con revestimiento de papel, durante 30 minutos y dejando correr la fase móvil hasta 3/4 partes arriba de la línea de aplicación. Retirar la cromatopla de la cámara, marcar el frente de la fase móvil y secar con corriente de aire frío, durante 10 minutos aproximadamente. Rocíar la cromatopla con la solución reveladora y observar inmediatamente bajo luz natural.

**INTERPRETACION**

La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, debe corresponder en tamaño, color y  $R_f$  a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

**05.02.3. VARIACION DE PESO PARA CAPSULAS**

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.10).

**05.02.4. LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO**

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.11), utilizar el aparato No. 1.

**REACTIVOS**

Diclofenaco Sódico de pureza conocida medio de disolución 1: Solución de prueba de fluido gástrico simulado sin enzima.

Medio de disolución 2: Solución de prueba de fluido intestinal simulado sin enzima.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

**PREPARACION DE REFERENCIA**

Pesar exactamente una cantidad de Diclofenaco Sódico de pureza conocida equivalente a alrededor de 12.5 mg de Diclofenaco Sódico, transferir a una matraz volumétrico de 50 ml, disolver y aforar con el medio de disolución 2, mezclar. Esta solución contiene 250 mcg/ml de Diclofenaco Sódico (09.01)

**SOLUCION DE TRABAJO EN MEDIO DE DISOLUCION 1**

Transferir una alícuota de 4 ml de la preparación de referencia a un matraz volumétrico de 25 ml, aforar con el medio de disolución 1, mezclar. Transferir una alícuota de 10 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con el medio de disolución 1 y mezclar. Esta solución contiene 8 mcg/ml aproximadamente de Diclofenaco Sódico (09.01).

**SOLUCIONES DE TRABAJO EN MEDIO DE DISOLUCION 2**

Transferir por separado a matraces volumétricos de 50 ml, alícuotas de 0.5 ml, 1.0 ml, 2.0 ml, 3.0 ml, 4.0 ml y 5.0 ml respectivamente de la preparación de referencia, aforar con el medio de disolución 2 y mezclar. Estas soluciones contienen aproximadamente 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0 y 25.0 mcg/ml de Diclofenaco Sódico respectivamente (09.01).

**PROCEDIMIENTO**

Colocar cada cápsula o gragea en el aparato con 600 ml del medio de disolución 1 a una temperatura de 310 K (37°C)  $\pm$  0.5° C, accionarlo a 30 R.P.M. durante 1 hora. Filtrar inmediatamente una porción del medio bajo prueba a través de un filtro inerte con un tamaño de poro no mayor de 1 micrómetro. Drenar del aparato el medio de disolución 1

---

CLAVE

FECHA 24-03-93  
VIGENCIA 23-05-93

PAGINA No. 9 DE 18



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

y sustituirlo por 600 ml del medio de disolución 2 a una temperatura de 310 K (37 °C)  $\pm$  0.5 °C accionarlo a 30 R.P.M. durante 8 horas adicionales. Filtrar inmediatamente a través de un filtro inerte con un tamaño de poro no mayor de 1 micrómetro una alícuota de 5 ml de la solución de la muestra a las 2, 4, 6 y 8 horas, en cada tiempo de muestreo reponer el volumen tomado con medio de disolución 2 a 310 K (37 °C)  $\pm$  0.5 C. Transferir una alícuota de 4 ml de cada filtrado a un matraz volumétrico de 25 ml, aforar con el medio de disolución 2 y mezclar (09.01).

Obtener la absorbancia de la solución de trabajo y de la solución de la muestra en medio de disolución 1 como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.08), a la longitud de onda de máxima absorbancia de 273 nm. De manera similar obtener la absorbancia de las soluciones de trabajo y de las soluciones de la muestra en medio de disolución 2 como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.08), a la longitud de onda de máxima absorbancia de 275 nm, empleando celdas de 1 cm y como blanco de ajuste medio de disolución 1, y medio de disolución 2 respectivamente (09.01).

Calcular el porcentaje de Diclofenaco Sódico disuelto en el medio de disolución 1, empleando la siguiente fórmula:

$$0.6 C (Au/As)$$

donde:

C = concentración en microgramos por mililitro de la solución de trabajo en medio de disolución 1 (8 mcg/ml aproximadamente)

Au = absorbancia obtenida con la solución de la muestra en medio de disolución 1





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

As = absorbancia obtenida con la solución de trabajo en medio de disolución 1

Calcular el porcentaje de Diclofenaco Sódico disuelto en el medio de disolución 2, por medio del siguiente procedimiento

Corregir las absorbancias de las muestras por medio de los siguientes factores:

Factor 1 = (Au 2 horas) 5/600

Factor 2 = (Au 2 horas + Au 4 horas) 5/600

Factor 3 = (Au 2 horas + Au 4 horas + Au 6 horas)5/600

**ABSORBANCIAS CORREGIDAS**

Au 2 horas

Au 4 horas + Factor 1

Au 6 horas + Factor 2

Au 8 horas + Factor 3

donde:

Au = absorbancia obtenidas a las 2, 4, 6 y 8 horas.

Graficar las absorbancias de las soluciones de trabajo en el eje de las ordenadas y la concentración en el eje de las abcisas. Interpolar las absorbancias corregidas de las soluciones de la muestra (09.01).

---

CLAVE

FECHA 24-03-93  
VIGENCIA 23-05-93

PAGINA No. 11 DE 18



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

Calcular el porcentaje de Diclofenaco Sódico disuelto a cada tiempo de muestreo.

(09.01).

**ESPECIFICACION**

**MEDIO DE DISOLUCION 1**

El porcentaje de Diclofenaco Sódico disuelto no debe ser mayor del 5.0 %

**MEDIO DE DISOLUCION 2**

<b>TIEMPO DE MUESTREO</b>	<b>PORCENTAJE DISUELTO</b>
2 horas	22% a 42 %
4 horas	34% a 61 %
6 horas	44% a 74 %
8 horas	52 % a 82 %

Los valores obtenidos de porcentaje disuelto deben de situarse dentro del rango especificado a cada tiempo de muestreo, de acuerdo a los siguientes criterios de aceptación

**ETAPA 1**

Ningún valor individual de las 6 cápsulas o grageas probadas, quedará fuera de cada uno de los límites establecido (08.04).

---

**CLAVE**

**FECHA** 24-03-93  
**VIGENCIA** 23-05-93

**PAGINA** No. 12 DE 18



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

**ETAPA 2**

El valor promedio de las 12 cápsulas o grageas probadas quedará dentro de cada uno de los límites establecidos y ningún valor será mayor al 10 % del contenido etiquetado en cada uno de los límites establecidos (08.04).

**ETAPA 3**

El valor promedio de las 24 cápsulas o grageas probadas que dará dentro de cada uno de los límites establecidos; no más de 2 de las 24 unidades podrán ser mayores que el 10 % del contenido etiquetado en cada uno de los límites establecidos y ninguna de las unidades será mayor que el 20 % del contenido etiquetado en cada uno de los límites establecidos (08.04).

05.02.5.

**UNIFORMIDAD DE CONTENIDO PARA GRAGEAS**

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.12), emplear el método de valoración del principio activo de esta Norma. Analizar individualmente cada gragea y hacer los ajustes necesarios para obtener la concentración final requerida.

05.02.6.

**VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO**

Proceder como se indica en la Norma IMSS correspondiente (07.08).

**REACTIVOS**

Diclofenaco Sódico de pureza conocida

Metanol

---

CLAVE

FECHA 24-03-93  
VIGENCIA 23-05-93

PAGINA No. 13 DE 18



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

Solución de hidróxido de sodio 1 *N*

Solución de hidróxido de sodio 0.01 *N*

Solución de ácido nítrico 5 *N*

**PREPARACION DE REFERENCIA**

Pesar exactamente una cantidad de Diclofenaco Sódico de pureza conocida equivalente a alrededor de 100 mg de Diclofenaco Sódico, transferir a un matraz volumétrico de 200 ml, adicionar 40 ml de metanol, agitar hasta disolución, agregar 2 ml de la solución de hidróxido de sodio 1 *N*, aforar con agua y mezclar. Transferir una alícuota de 10 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar con la solución de hidróxido de sodio 0.01 *N* y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 50 mcg/ml de Diclofenaco Sódico.

**PREPARACION DE LA MUESTRA**

Para cápsulas: Pesar no menos de 20 cápsulas, calcular su contenido neto promedio y mezclar los contenidos.

Para grageas: Eliminar la cubierta de no menos de 20 grageas por un método adecuado, pesar los núcleos y determinar su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar exactamente una cantidad de la mezcla de los contenidos o del polvo equivalente a alrededor de 100 mg de Diclofenaco Sódico, transferir a un matraz volumétrico de 200 ml, adicionar 40 ml de metanol y 2 ml de la solución de hidróxido de sodio 1 *N*, calentar a 313 K (40 °C) durante 15 minutos con agitación constante, inmediatamente agregar agua en porciones, agitar después de cada adición, enfriar, aforar con agua y mezclar. Filtrar a través de papel filtro desechando los primeros 30 ml del filtrado. Transferir una alícuota

---

CLAVE

FECHA 24-03-93  
VIGENCIA 23-05-93

PAGINA No. 14 DE 18



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

de 10 ml del filtrado anterior a un matraz volumétrico de 100 ml, aforar la solución de hidróxido de sodio 0.01 N y mezclar.

**BLANCO**

Transferir una alícuota de 1 ml de metanol a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con la solución de hidróxido de sodio 0.01 N y mezclar.

**PROCEDIMIENTO**

Transferir por separado, a correspondientes matraces Erlenmeyer de 25 ml, alícuotas de 5 ml de la preparación de referencia, 5 ml de la preparación de la muestra y 5 ml del blanco, adicionar 10 ml de la solución de ácido nítrico, mezclar y dejar reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Determinar la absorbancia de la solución de referencia y de la solución de la muestra, en el intervalo de 10 minutos como se indica en la Norma IMSS mencionada (07.08), a la longitud de onda de máxima absorbancia de 380 nm aproximadamente, emplear celdas de 1 cm y la solución del blanco para ajustar el aparato.

Calcular los miligramos de Diclofenaco Sódico en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:

$$2 C (Au/As)$$

donde:

C = concentración en microgramos por mililitro de la preparación de referencia (50 mcg/ml aproximadamente)

Au = absorbancia obtenida con la solución de la muestra

As = absorbancia obtenida con la solución de referencia



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

Relacionar el valor obtenido con el contenido neto promedio por cápsula o con el peso promedio por núcleo calculado al principio de la valoración.

Cada cápsula o gragea debe contener de 90.0 mg a 110.0 mg de Diclofenaco Sódico.

**06. ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION**

Las cápsulas o grageas de liberación prolongada de Diclofenaco, deben conservarse en envases bien cerrados, que garanticen la estabilidad del producto en las condiciones atmosféricas (temperatura y humedad), imperantes en las regiones del país, durante la vida útil expresada en el marbete, dato que de no existir se sobreentiende que es de 5 años.

Almacenar en locales cubiertos, protegidos de la lluvia y de la exposición directa a los rayos del sol, así como de fuentes de calor y/o vapores.

**07. REFERENCIAS NORMATIVAS**

- 07.01. Ley General de Salud. Título Decimosegundo, Capítulo 1 Artículos 209 y 210.
- 07.02. Instructivo para la Estandarización de los Empaques de los Medicamentos del Sector Salud.
- 07.03. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios. Título Vigésimocuarto - Envasado de los Productos.
- 07.04. Norma IMSS - JCC Requisitos para Empaques Colectivos de Artículos de Consumo.

---

CLAVE

FECHA 24-03-93  
VIGENCIA 23-05-93

PAGINA No. 16 DE 18



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

- 07.05. Guía de Inspección JCC - 01 - I - 001. Cápsulas, Tabletas Comprimidos, Grageas, Ovulos o Supositorios. Fascículo 01 Medicamentos.
- 07.06. Norma IMSS - JCC - 01/M5.902 Indicadores y Soluciones de Prueba.
- 07.07. Norma IMSS - JCC - 01/M5.901 Soluciones Volumétricas.
- 07.08. Norma IMSS - JCC - 01/M5.360 Espectrofotometría de Absorción Ultravioleta - Visible.
- 07.09. Norma IMSS - JCC - 01/MS.516 Cromatografía en Capa Delgada.
- 07.1.0. Norma IMSS - JCC Variación de Peso.
- 07.11. Norma IMSS - JCC Prueba de Disolución.
- 07.12. Norma IMSS - JCC Uniformidad de Contenido.
08. BIBLIOGRAFIA
- 08.01. Segunda Actualización del Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud 1991. Diario Oficial de la Federación, Tomo CDLVIII No. 12, 18 de noviembre de 1991, pp. 38 y 39.
- 08.02. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, World Health Organization, Geneve, 1988, p. 138.
- 08.03. The Merck Index, 11th Ed., Merck and Co., Rahway, N.J., 1989, p. 486.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE ABASTESIMIENTO  
NORMAS Y PROCEDIMIENTOS**

---

**DICLOFENACO, CAPSULAS O GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA**

---

- 08.04.                    Seventh Supplement USP XXII - NFXVII, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1992, p. 3137.
09.                      ASESORIA
- 09.01.                    Departamento de Análisis de Medicamentos y Productos Biológicos de la Jefatura de Control de Calidad del Instituto Mexicano del Seguro Social.

---

CLAVE

FECHA

24-03-93

PAGINA No. 18 DE 18

VIGENCIA 23-05-93