

53
2j.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAD. DE QUIMICA

ESTUDIOS DE DISOLUCION DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS DE LIBERACION PROLONGADA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
ALICIA LUNA GONZALEZ



MEXICO, D. E.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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

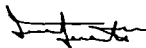
Presidente: M. en C. Inés Fuentes Noriega.
Vocal: Q.F.B. María Teresa Buentello Rodríguez.
Secretario: Q.F.B. Georgina Margarita Maya Ruiz.
1º Suplente: M. en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado.
2º Suplente: Q.F.B. María del Socorro Alpizar Ramos.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

Laboratorio de Biofarmacia, Departamento de Farmacia, Conjunto E,
Facultad de Química.

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. Inés Fuentes Noriega.



SUSTENTANTE:

Alicia Luna González.



DEDICATORIA

A mis Padres

Por brindarme confianza y apoyo
durante todos estos años.
Paula y Rubén

A mis Hermanos

Por su ayuda y confianza.
Martha, Rubén y Rosa

Al personal del

Laboratorio de Biofarmacia

Por la colaboración brindada para
la realización de este trabajo,
en especial a Lore, Laio y Manuel.

A La Profa. Inés Fuentes

Por el apoyo brindado para la
realización de este trabajo.

Al Jurado Asignado para la revisión del presente trabajo

Por su tiempo y dedicación.

A todas aquellas personas a
quienes aprecio, por los momentos
compartidos: Nelly, Lore, Elena,
Elsa, Rita, Lupita, Graciela.

Agradezco a la Facultad de Química
por brindarme la formación y el apoyo
que permitieron éste logro.

ÍNDICE

	Pág.
Lista de Figuras.	I
Lista de Tablas.	III
I INTRODUCCIÓN	1
II GENERALIDADES	3
2.1 GENERALIDADES DE LIBERACIÓN PROLONGADA.	3
2.1.1. Velocidad de Liberación.	5
2.1.2. Ventajas y desventajas del uso de medicamentos de Liberación Prolongada.	5
2.1.3. Diseño de Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada.	6
2.1.3.1. Propiedades del Fármaco a considerar en una formulación de Liberación Prolongada.	6
2.1.3.1.1. Propiedades fisicoquímicas.	7
2.1.3.1.2. Propiedades biológicas.	10
2.1.3.2. Sistemas que se utilizan en el Diseño de Medicamentos de Liberación Prolongada para vía oral.	11
2.1.3.2.1. Sistemas difusionales.	11
2.1.3.2.2. Sistemas que utilizan disolución.	12
2.1.3.2.3. Sistemas osmóticos.	12
2.1.3.2.4. Resinas de intercambio iónico.	12
2.1.3.2.5. Formulaciones pH-Independientes.	13
2.1.3.2.6. Sistemas que regulan el tiempo de tránsito en el tracto gastrointestinal.	14
2.1.4. Estudios in vitro de Medicamentos de Liberación Prolongada.	14
2.1.4.1. Procedimientos para determinar la cesión del fármaco en Medicamentos de Liberación Prolongada.	15

2.1.4.2. Reglamentación en la Evaluación de Liberación de Fármacos.	18
2.2 MONOGRAFÍAS DE LOS FÁRMACOS.	20
2.2.1. Diclofenaco sódico.	20
2.2.1.1. Propiedades Físicoquímicas.	20
2.2.1.2. Indicaciones Terapéuticas.	21
2.2.1.3. Propiedades Farmacológicas.	21
2.2.1.4. Farmacocinética.	22
2.2.1.5. Precauciones para su uso.	23
2.2.1.6. Reacciones Adversas.	23
2.2.1.7. Interacciones Medicamentosas.	24
2.2.2. Nifedipina.	25
2.2.2.1. Propiedades Físicoquímicas.	25
2.2.2.2. Indicaciones Terapéuticas.	26
2.2.2.3. Propiedades Farmacológicas.	26
2.2.2.4. Farmacocinética.	27
2.2.2.5. Precauciones para su uso.	28
2.2.2.6. Reacciones Adversas.	28
2.2.2.7. Interacciones Medicamentosas.	29
2.2.3. Clorhidrato de verapamilo.	30
2.2.3.1. Propiedades Físicoquímicas.	30
2.2.3.2. Indicaciones Terapéuticas.	31
2.2.3.3. Propiedades Farmacológicas.	31
2.2.3.4. Farmacocinética.	32
2.2.3.5. Precauciones para su uso.	33
2.2.3.6. Reacciones Adversas.	33
2.2.3.7. Interacciones Medicamentosas.	33
III PARTE EXPERIMENTAL	35
3.1. SELECCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.	35
3.2. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.	35
3.2.1. Dureza.	36
3.2.2. Friabilidad.	37

3.2.3.	Identidad.	37
3.2.4.	Peso Promedio.	37
3.2.5.	Uniformidad de dosis por Uniformidad de Contenido.	37
3.2.6.	Valoración.	39
3.2.7.	Uniformidad de dosis por Variación de Masa.	41
3.3.	LINEALIDAD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.	41
3.3.1.	Linealidad.	41
3.3.2.	Repetibilidad.	41
3.4.	ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.	42
3.4.1.	Equipo e Instrumentos.	42
3.4.2.	Reactivos y Sustancias de Referencia.	42
3.4.3.	Preparación de los Medios de Disolución.	43
3.4.4.	Metodología del Estudio de Disolución.	43
IV	RESULTADOS	47
4.1.	PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.	47
4.1.1.	Identidad.	47
4.2.	LINEALIDAD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.	47
4.3.	ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.	55
4.4.	CINÉTICA DE DISOLUCIÓN.	63
V	ANÁLISIS DE RESULTADOS	66
5.1.	PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.	66
5.2.	LINEALIDAD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.	67
5.2.1.	Linealidad.	67
5.2.2.	Repetibilidad.	67
5.3.	ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.	68

VI CONCLUSIONES

70

VII BIBLIOGRAFÍA

71

APÉNDICE

74

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 2.1. Diferentes Formas de Liberación de un Fármaco.	4
Figura 4.1. Espectrograma de Absorción Ultravioleta de Diclofenaco Sódico.	48
Figura 4.2. Espectrograma de Absorción Ultravioleta de Nifedipina.	49
Figura 4.3. Espectrograma de Absorción Ultravioleta de Clorhidrato de Verapamilo.	50
Figura 4.4. Linealidad para la cuantificación de diclofenaco sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.	51
Figura 4.5. Linealidad para la cuantificación de diclofenaco sódico en fluido intestinal simulado sin enzima.	52
Figura 4.6. Linealidad para la cuantificación de nifedipina en lauril sulfato de sodio al 0.54 %.	53
Figura 4.7. Linealidad para la cuantificación de clorhidrato de verapamilo en fluido gástrico simulado sin enzima.	54
Figura 4.8. Perfil de disolución de diclofenaco sódico de D-1, Prueba I (con dev. est. entre las muestras).	56
Figura 4.9. Perfil de disolución de diclofenaco sódico de D-2, Prueba I (con dev. est. entre las muestras).	56
Figura 4.10. Perfil de disolución de diclofenaco sódico de D-1, Prueba II (con dev. est. entre las muestras).	57
Figura 4.11. Perfil de disolución de diclofenaco sódico de D-2, Prueba II (con dev. est. entre las muestras).	57
Figura 4.12. Perfil de Disolución para diclofenaco sódico liberación prolongada, utilizando las condiciones establecidas en la Tabla 3.4.	58
Figura 4.13. Perfil de Disolución para nifedipina liberación prolongada, utilizando las condiciones establecidas en la Sección 3.4.4.	60

Figura 4.14. Perfil de Disolución para clorhidrato de verapamilo liberación prolongada, utilizando las condiciones establecidas en la Sección 3.4.4.

62

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 3.1. Productos estudiados y claves asignadas a cada uno de ellos.	35
Tabla 3.2. Pruebas de Control de Calidad.	36
Tabla 3.3. Curvas de calibración para la cuantificación del % disuelto.	42
Tabla 3.4. Métodos para el estudio de disolución de diclofenaco sódico.	44
Tabla 3.5. Método para el estudio de disolución de nifedipina.	45
Tabla 3.6. Método para el estudio de disolución de clorhidrato de verapamilo.	46
Tabla 4.1. Pruebas de control de calidad.	47
Tabla 4.2. Valores de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de diclofenaco sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.	51
Tabla 4.3. Valores de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de diclofenaco sódico en fluido intestinal simulado sin enzima.	52
Tabla 4.4. Valores de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de nifedipina en lauril sulfato de sodio al 0.54%.	53
Tabla 4.5. Valores de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de clorhidrato de verapamilo en fluido gástrico simulado sin enzima.	54
Tabla 4.6. Porcentajes de diclofenaco sódico disueltos.	55
Tabla 4.7. Porcentajes de nifedipina disueltos.	59
Tabla 4.8. Porcentajes de clorhidrato de verapamilo disueltos.	61
Tabla 4.9. Resultados de los coeficientes de correlación y pendiente para cada uno de los modelos de disolución de diclofenaco sódico.	64
Tabla 4.10. Resultados de los coeficientes de correlación y pendiente para cada uno de los modelos de disolución de nifedipina.	64

Tabla 4.11. Resultados de los coeficientes de correlación y pendiente para cada uno de los modelos de disolución de clorhidrato de verapamilo.	64
Tabla 4.12. Parámetros de disolución para la cinética a la cual se ajustan los datos.	65

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha puesto atención especial a los productos de liberación prolongada. Esto se debe a que son capaces de superar a las formas convencionales, permitiendo mantener la actividad durante un periodo de tiempo mayor y en forma más eficiente que estas.

Un preparado de acción prolongada debe ser evaluado de manera cuidadosa en la liberación del fármaco que contiene, en relación con el tiempo. La investigación farmacéutica ha realizado un amplio esfuerzo para desarrollar procedimientos que permitan efectuar este tipo de control.

Se han propuesto varios métodos para pruebas de disolución in vitro empleando diferentes equipos. En la USP 23, se reportan 7 aparatos para determinar la liberación de fármacos: 4 para formas farmacéuticas sólidas para administración oral, 2 para sistemas transdérmicos y uno más que se emplea en formas farmacéuticas sólidas para administración oral y en sistemas transdérmicos.

Los 2 aparatos de uso más generalizado para formas farmacéuticas orales sólidas son: aparato 1 (canastillas) y aparato 2 (paletas). Dichos equipos fueron los que se emplearon en este trabajo para determinar los perfiles de disolución.

Entre los fármacos que más se han estudiado para este tipo de sistemas, se encuentran: el diclofenaco sódico, un antirreumático, antiinflamatorio y analgésico; la nifedipina y el clorhidrato de verapamilo, ambos bloqueantes de los canales de calcio, el primero con acción antihipertensiva y antianginosa, y el segundo además de estas dos acciones, presenta una acción antiarrítmica.

El presente trabajo tiene como finalidad:

•Realizar una investigación bibliográfica de productos farmacéuticos de liberación prolongada.

•Determinar en base a estudios in vitro, los perfiles de liberación para diclofenaco sódico, nifedipina y clorhidrato de verapamilo en formas de liberación prolongada, observando el comportamiento que presentan bajo determinadas condiciones de disolución, empleando los aparatos 1 y 2 de la USP 23.

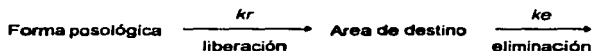
•Determinar la cinética de disolución a la que se ajustan los perfiles de disolución en los diferentes productos farmacéuticos bajo estudio.

II. GENERALIDADES

2.1 GENERALIDADES DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

El objetivo de todo sistema de suministro de fármacos es, proveer una cantidad terapéutica de fármaco en el sitio adecuado del cuerpo para conseguir rápidamente el efecto deseado y, mantener la concentración de fármaco que se desea. Este objetivo idealizado señala los dos aspectos más importantes del suministro de fármacos, *la ubicación espacial y la distribución temporal* de un fármaco. La ubicación espacial se relaciona con la orientación de un fármaco hacia un órgano o tejido específico, en tanto que la distribución temporal se relaciona con la cesión del fármaco con respecto al tiempo, con el que se suministra el activo al órgano destinado a recibirlo. El sistema de suministro de fármacos de liberación prolongada debidamente estructurado, puede contribuir mucho a resolver estos dos problemas. Por ese motivo la ciencia y la tecnología responsables del desarrollo de productos farmacéuticos de liberación prolongada han sido y siguen siendo un foco de atención en los laboratorios industriales y académicos. La mayor parte de las investigaciones se encaminaron hacia las formas posológicas orales que satisfacen el aspecto temporal del suministro del fármaco.

Para las formas posológicas de liberación no inmediata, $K_r \lll K_a$, en donde K_r y K_a son constantes de velocidad para liberación y absorción del fármaco, respectivamente; o sea que el paso limitante es la liberación del fármaco a partir de la forma posológica.



El esfuerzo por desarrollar un sistema de liberación no inmediata debe encaminarse en particular a alterar la velocidad de liberación modificando el valor de K_r .

Los sistemas de *liberación sostenida* comprenden aquellos fármacos que liberen con rapidez una fracción predeterminada del fármaco, para obtener la respuesta terapéutica deseada y posteriormente continuar con la liberación para mantener la acción por un periodo de tiempo prolongado. Si el sistema consigue mantener niveles de fármaco constantes en la sangre o en el tejido de destino, se le considera un sistema de *liberación controlada*, pero si no logra esto pero prolonga la duración de la acción en comparación con el suministro convencional, se le considera un sistema de *liberación prolongada* ^(90,32) (Figura 1).

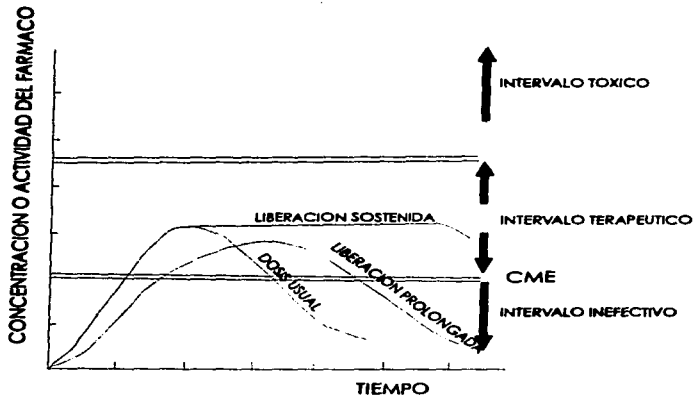


Figura 2.1. Diferentes formas de liberación de fármacos.
CME: Concentración Mínima Efectiva.

2.1.1. VELOCIDAD DE LIBERACIÓN. ⁽²⁰⁾

El objetivo de idear un sistema de liberación sostenida es suministrar el fármaco a una velocidad necesaria para conseguir y mantener un nivel sanguíneo de fármaco constante. Esta velocidad debe de ser análoga a la que se consigue mediante infusión intravenosa continua, en que el fármaco se administra a una velocidad constante justo igual a su velocidad de eliminación. Esto significa que la velocidad de suministro tiene que ser independiente de la cantidad de fármaco que queda en la forma farmacéutica dosificada y debe mantenerse constante en función del tiempo. Es decir, la liberación de la forma farmacéutica dosificada debe de seguir una cinética de *orden cero*, como vemos en la siguiente ecuación:

$$k_r = \text{Velocidad de entrada} = \text{Velocidad de salida} = k_e \cdot C_d \cdot V_d \quad (1)$$

donde k_r = constante de velocidad de liberación del fármaco de orden cero; k_e = constante de velocidad de eliminación; C_d = concentración de fármaco en sangre o tejido a un tiempo t ; V_d = volumen aparente de distribución. La ecuación 1 proporciona el método para calcular la constante de velocidad de liberación de orden cero necesaria para mantener un nivel constante de fármaco en la sangre o los tejidos, para el caso más sencillo en que el fármaco se elimina mediante cinética de primer orden.

Para alcanzar pronto un nivel terapéutico y mantenerlo por un lapso dado, la forma farmacéutica dosificada suele consistir en dos partes, una dosis de carga inicial D_i , que libera fármaco inmediatamente, y una dosis de mantenimiento o sostenida D_m . Por lo tanto la dosis total W que se requiere para el sistema es:

$$W = D_i + D_m \quad (2)$$

2.1.2. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA. ^(17,30,32)

A continuación se mencionan las principales ventajas del uso de formas farmacéuticas de liberación prolongada:

- ◆ Mayor aceptación por parte del paciente.
- ◆ Se reduce a un mínimo o elimina el incumplimiento del paciente por olvido.
- ◆ Reducción del número de las dosis, ya que, la administración se hace a intervalos más largos.
- ◆ Al entregarse el medicamento exactamente en la cantidad requerida, se emplea una cantidad menor de fármaco en el tratamiento.
- ◆ Disminución o eliminación de efectos locales y efectos sistémicos.
- ◆ Se reduce a un mínimo la acumulación de fármaco en terapia de uso crónico.
- ◆ Se mejora la eficiencia del tratamiento.
- ◆ Se mejora el control de la enfermedad porque se reduce la fluctuación del nivel sanguíneo del fármaco.
- ◆ Se mejora la biodisponibilidad de algunos fármacos.
- ◆ Economía (el costo medio del tratamiento prolongado puede ser menor).

A continuación se mencionan algunas de las desventajas del uso de formas farmacéuticas de liberación prolongada.

- ◆ Pérdida de flexibilidad en la dosificación. Esto debido a que el patrón de liberación no puede ser alterado para acomodarse a las necesidades individuales de cada paciente.
- ◆ Existen productos donde el costo es mayor, debido a la tecnología que se involucra en la producción de la formulación y sólo se elegirán aquellos candidatos apropiados para formas de dosificación de liberación prolongada.

2.1.3. DISEÑO DE FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Existen ciertas limitaciones para el diseño de éste tipo de formas farmacéuticas. Entre estas se encuentran principalmente, las propiedades fisicoquímicas y biológicas de cada fármaco, así como el desarrollo tecnológico adecuado para fabricar tales formas farmacéuticas.

Para controlar la liberación del fármaco se pueden emplear una variedad de métodos, tales como la disolución, la difusión, el intercambio de iones, etc., cuyas características unidas a las propiedades fisicoquímicas y biológicas del fármaco, determinan los perfiles de liberación.

2.1.3.1. PROPIEDADES DEL FÁRMACO A CONSIDERAR EN UNA FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

La planeación de sistemas de liberación prolongada está sujeto a diversas variables de considerable importancia, como vía de suministro del fármaco, tipo de sistema de suministro, enfermedad que se debe tratar, el paciente, duración del tratamiento y propiedades del fármaco. Estas últimas,

son las que más influyen sobre el comportamiento del fármaco en el sistema de suministro y en el cuerpo. A continuación se describen dichas propiedades.

2.1.3.1.1. Propiedades fisicoquímicas. ^(12,30)

Estas propiedades pueden a veces limitar el diseño de una forma farmacéutica de liberación prolongada, restringir la ruta de administración y determinar o incluso modificar el proceso de elaboración de un medicamento.

Dos de las propiedades fisicoquímicas más importantes de un fármaco que influyen sobre su absorción son su solubilidad en agua y su pKa. Estas propiedades desempeñan un papel muy importante en los sistemas de liberación prolongada.

◆ Solubilidad acuosa

La solubilidad acuosa de un fármaco influye sobre su velocidad de disolución, que a su vez establece su concentración en la solución y, por ende, la fuerza propulsora para la difusión a través de las membranas. El tiempo de disolución se relaciona con la solubilidad acuosa, como indica la ecuación de Noyes-Whitney,

$$dc/dt = k_0 A C_s \quad (3)$$

donde dc/dt es la velocidad de disolución, k_0 la constante de disolución, A la superficie total de las partículas de fármaco y C_s la solubilidad de saturación acuosa del fármaco. La solubilidad acuosa de un fármaco puede usarse como primera aproximación de su velocidad de disolución. La baja solubilidad limita la velocidad de disolución y, por ende, la absorción de muchos fármacos.

Para el desarrollo de formas farmacéuticas de acción prolongada, los fármacos ligeramente solubles en agua, son los más adecuados. La baja solubilidad acuosa de un fármaco formulado en un producto de liberación prolongada, puede restringir el mecanismo de sostenimiento a utilizar.

◆ pKa

Como se sabe, la teoría del pH de partición establece que la forma no iónica del fármaco será preferentemente absorbida a través de las membranas del cuerpo. Y puesto que la relación de la especie iónica con la no iónica está generalmente referida al pH, existe una significativa influencia de la formulación y el pH fisiológico sobre la absorción del fármaco.

Teóricamente, la liberación de un fármaco ionizable de un producto de liberación prolongada, debe ser programada de acuerdo con las variantes que hay de pH en los diferentes segmentos del tracto gastrointestinal, de modo que

la cantidad de fármaco no ionizado sea mayor, obteniendo así una concentración plasmática, aproximadamente constante, durante un periodo de tiempo prolongado.

Otras propiedades que deben considerarse son:

◆ Coeficiente de partición

Entre el momento en que se le administra y el momento en que se elimina del organismo, el fármaco debe difundirse a través de una variedad de membranas biológicas que actúan principalmente como barreras de tipo lipídico. Un importante criterio en la evaluación de la capacidad de un fármaco para penetrar en estas membranas lipídicas es su coeficiente de partición aparente aceite/agua, que se define como:

$$K = C_o / C_w \quad (4)$$

donde C_o es la concentración total de fármaco, es decir, la forma ionizada y la no ionizada, en alguna fase orgánica en equilibrio, y C_w es la concentración total en una fase acuosa en equilibrio. En general, los fármacos con valores extremadamente grandes de K son muy liposolubles y se difunden dentro de las membranas con mucha facilidad. La relación entre la penetración en el tejido y el coeficiente de partición para el principio activo se conoce como *correlación de Hansch*. Existe un coeficiente de partición óptimo para un fármaco, en el cual penetra a través de las membranas con mayor eficiencia y despliega así su máxima actividad. El valor de K en el cual se observa la actividad máxima es más o menos 1000/1 en 1-octanol/agua. Los fármacos con un coeficiente de partición mucho más alto o más bajo que el óptimo suelen ser malos candidatos para formular en formas farmacéuticas dosificadas de liberación prolongada.

◆ Estabilidad del fármaco

En los preparados farmacéuticos, en general, deben tomarse precauciones para asegurar que el producto mantenga, a través del tiempo, la estabilidad del principio activo que contiene. En las formas farmacéuticas de acción prolongada, puede presentarse además, un problema de estabilidad adicional, originado por el tipo de excipientes o coadyuvantes que se incluyen en algunas formulaciones. Por ejemplo, en diversos productos se emplean diferentes tipos de sustancias grasas o ceras, que pueden presentar problemas en relación con su estabilidad, produciéndose cambios en sus características físicas a través del tiempo.

Es de gran importancia para las formas farmacéuticas dosificadas orales la pérdida de principio activo por hidrólisis ácida y/o metabolismo en el tracto

gastrointestinal. La mayoría de los sistemas de liberación prolongada que se usan en la actualidad liberan su contenido a todo lo largo del mismo. En consecuencia, los fármacos que tienen problemas de estabilidad importantes en cualquier región del tracto en particular, se prestan menos para formularse en sistemas de liberación prolongada que los que suministran su contenido con uniformidad a todo lo largo de éste.

Además de la degradación química, las enzimas metabolizadoras en los sitios de administración juegan un papel muy importante en la biodisponibilidad del fármaco. Si el fármaco está en una forma farmacéutica de acción prolongada, solamente una pequeña porción de ésta estará en solución para una eventual degradación. De aquí que, utilizando formas farmacéuticas de acción prolongada, es posible mejorar significativamente la biodisponibilidad del fármaco.

• Tamaño molecular y Coeficiente de Difusión

Esta propiedad es de gran importancia para sistemas de liberación prolongada, ya que el fármaco además de difundir a través de una variedad de membranas biológicas durante su permanencia en el cuerpo, muchos de ellos deben pasar a través de una membrana o matriz polimérica que se usa para controlar su cinética de liberación. La capacidad de un fármaco para difundir a través de las membranas poliméricas está en función de su coeficiente de difusión. Una influencia importante sobre el valor de este coeficiente en los polímeros, es el tamaño molecular de la especie difusora, sobre todo en el caso del uso de membranas poliméricas. En consecuencia, los fármacos de alto peso molecular y/o los fármacos poliméricos despliegan una cinética de liberación muy lenta en los preparados de liberación prolongada que utilizan como mecanismo liberador la difusión a través de membranas o matrices poliméricas.

• Unión a proteínas

Es bien sabido que muchos fármacos se unen a proteínas plasmáticas, teniendo una consecuencia en la duración de la acción terapéutica. Puesto que dichas proteínas son recirculadas y no eliminadas, la unión fármaco-proteína puede servir como un depósito para el fármaco, pudiendo producirse así un mecanismo de liberación prolongada, pero sólo para los fármacos que exhiben un alto grado de fijación.

Las fuerzas principales de atracción responsables de la fijación son las fuerzas de Van der Waals, las uniones hidrógeno y las fuerzas electrostáticas. En general, los compuestos con carga eléctrica tienen mayor tendencia a fijar una proteína que los compuestos sin carga a causa de los efectos electrostáticos. La presencia de un núcleo hidrófobo en la molécula del fármaco también aumenta el potencial de fijación.

2.1.3.1.2. Propiedades biológicas. ^(12,20)

El diseño de medicamentos de liberación controlada debe basarse en el sistema farmacocinético que determina los pasos que tienen lugar durante el recorrido del fármaco en el organismo. A dicho sistema se le conoce con el nombre de LADME —liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación—.

Cada propiedad farmacocinética y biológica es un parámetro útil a considerar en el diseño de productos de liberación prolongada, de tal manera que su estudio e investigación nos permitan conocer detalles importantes y necesarios para el mejor desarrollo y elaboración de medicamentos de acción prolongada.

• **Margen de seguridad**

La medida que más se usa para el margen de seguridad de un fármaco es su índice terapéutico IT, que se define con la siguiente ecuación:

$$IT = DT_{50} / DE_{50} \quad (5)$$

donde DT_{50} es la dosis tóxica media y DE_{50} la dosis efectiva media. En general, cuanto más alto es el IT más inocuo es el fármaco. Con valores de IT muy bajos suelen ser malos candidatos para formular en productos de liberación prolongada, en particular por las limitaciones tecnológicas para controlar con exactitud las velocidades de liberación.

La decisión sobre el margen de seguridad de un fármaco, puede llevarse a cabo en base a una combinación entre el índice terapéutico y el intervalo de concentración plasmática en la cual el fármaco se considera terapéuticamente seguro y efectivo. Es concebible que un índice terapéutico desfavorable pueda ser superado por la manipulación adecuada del mecanismo de prolongación de la acción.

• **Efectos colaterales del fármaco**

Para algunos fármacos la incidencia de efectos colaterales, además de la toxicidad, se relacionan con su concentración plasmática. A veces un efecto de liberación prolongada puede reducir a un mínimo los efectos colaterales de un determinado fármaco controlando su concentración plasmática y utilizando menos cantidad total de fármaco en el curso del tratamiento.

Así pues, fármacos que pueden causar irritaciones gastrointestinales, pueden ser considerados candidatos para incorporarse a un sistema de

liberación prolongada, en el cual la velocidad de liberación es muy baja y por lo tanto la probabilidad de irritación se verá disminuida, debido a que la mucosa gastrointestinal es expuesta a una cantidad menor de fármaco, a un tiempo dado. El mecanismo específico de liberación prolongada a seleccionar, depende de las propiedades del fármaco que inducen los efectos colaterales.

• Magnitud de la dosis

Un problema frecuente en el desarrollo de productos de acción prolongada es la cantidad de fármaco (dosis) que debe ser administrada.

Dado que el sistema de liberación prolongada tiene la finalidad de repetir menos las dosis, es natural que contenga mayor cantidad de fármaco que la respectiva forma convencional. Para fármacos que requieren grandes dosis en la forma convencional, el volumen de la dosis sostenida podría ser tan grande que no resultaría ser práctico o aceptable. Este volumen depende de la densidad del fármaco, de la duración de la dosis y del tipo de mecanismo ideado para mantener constante la concentración.

Otros factores que influyen en el tamaño de la dosis pueden ser la actividad intrínseca del fármaco y la vida media biológica del mismo; estos se encuentran relacionados con el proceso de eliminación, que es de suma importancia, pues conociéndolo es factible evitar acumulaciones que pueden dar origen a concentraciones tóxicas, sobre todo cuando se trata de tamaños de dosis muy grandes. Además deben considerarse la intensidad y duración del efecto farmacológico, así como la pérdida de fármaco que tiene lugar antes de que se alcance la biodisponibilidad sistémica.

La dosis total, está dada por la suma de la dosis inicial más la dosis de mantenimiento (ecuación 2):

$$W = D_i + D_m$$

2.1.3.2. SISTEMAS QUE SE UTILIZAN EN EL DISEÑO DE MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA PARA VÍA ORAL.

2.1.3.2.1. Sistemas difusionales.

En los sistemas difusionales la velocidad de liberación del fármaco está dada por su difusión a través de un polímero insoluble en agua. Hay dos tipos de dispositivos difusionales, los *dispositivos de reservorio*, en que un centro de fármaco está rodeado por una membrana polimérica, y los *dispositivos de matriz*, en que el fármaco disuelto o disperso se distribuye con uniformidad a través de una matriz polimérica inerte. Muchos dispositivos basados en la

difusión también dependen en cierta medida de la disolución para determinar la velocidad de liberación. ^(27,30,32,33)

2.1.3.2.2. Sistemas que utilizan disolución.

El fármaco que se disuelve con lentitud produce de por sí un nivel sanguíneo sostenido. En principio, sería posible preparar productos de liberación prolongada reduciendo la velocidad de disolución de los fármacos que son muy solubles en agua. Esto puede hacerse preparando una sal o derivados apropiados, revistiendo el fármaco con un material que se disuelve con lentitud o incorporándolo en una tableta que tenga un vehículo que tarda en disolverse (matriz polimérica).

Los sistemas de disolución encapsulados se pueden preparar revistiendo partículas o gránulos de fármacos con espesores diversos de polímeros que se disuelven con lentitud o mediante microencapsulación. El método más común de microencapsulación es la coacervación que entraña la adición de una sustancia hidrófila a una dispersión coloidal. ^(27,30,32,33)

2.1.3.2.3. Sistemas osmóticos.

La presión osmótica puede emplearse como fuerza propulsora para generar la liberación constante de un fármaco, siempre que se mantenga una presión osmótica constante y que se restrinjan algunos otros rasgos del sistema físico. Consideremos una tableta que consiste en un núcleo de fármaco rodeado por una membrana semipermeable que presenta un pequeño orificio. La membrana permitirá la libre difusión del agua, pero no del fármaco. Al exponerse la tableta al agua, o cualquier líquido del cuerpo, entrará agua en la tableta por la diferencia de presión osmótica. Así, la magnitud del flujo de agua que entra en la tableta está dada por la permeabilidad, el área y el espesor de la membrana. El fármaco será bombeado hacia el exterior de la tableta por el orificio a una velocidad controlada dM/dt , igual al volumen de agua que entra en la tableta multiplicado por la concentración del fármaco C_s . ^(27,30,32,33)

$$dM/dt = (dV/dt)C_s \quad (6)$$

2.1.3.2.4. Resinas de intercambio iónico.

Las resinas de intercambio iónico son unos polímeros con enlaces cruzados insolubles en agua que contienen grupos formadores de sales en posiciones repetidas de la cadena del polímero. El fármaco se fija a la resina mediante exposición repetida de la resina al fármaco en una columna

cromatográfica o mediante contacto prolongado de la resina con la solución del fármaco. La liberación de fármaco a partir del complejo fármaco-resina depende del medio iónico, es decir, del pH y de la concentración electrolítica, dentro del tracto gastrointestinal, así como de las propiedades de la resina.

La mayoría de las resinas de intercambio iónico que se emplean en la actualidad en productos de liberación prolongada, contienen grupos de ácido sulfónico que intercambian fármacos catiónicos como los que tienen la función amina.

Este, es un método atractivo para la liberación prolongada de fármacos porque, en teoría, las características de liberación del fármaco dependen solamente del medio ambiente iónico de la resina que contiene al fármaco y sería por lo tanto menos susceptible a las condiciones ambientales, tales como contenido de enzimas y pH, en el sitio de absorción. Aunque dicha aseveración debe considerarse con cuidado, pues la resina puede sufrir biodegradación, con lo que se alteraría la velocidad de liberación aparentemente "pre-programada".
(17,27,30,32,33)

2.1.3.2.5. Formulaciones pH-Independientes.

El tracto gastrointestinal presenta algunas características que no son encontradas en otras rutas de administración de fármacos. El tiempo de tránsito relativamente breve a través del tracto restringe la duración de prolongación. La naturaleza variable del medio ambiente químico a lo largo de todo el tracto es una restricción más del diseño de la forma farmacéutica. Ya que más fármacos son ácidos o bases débiles, su liberación de formulaciones de liberación prolongada es dependiente del pH.

La dependencia del pH de liberación de fármacos de formulaciones de liberación prolongada ha sido demostrada. Los amortiguadores pueden ser añadidos a las formulaciones para ayudar a mantener un pH constante. Para este fin, sales de aminoácidos, ácido cítrico, ácido fosfórico o ácido tartárico son comúnmente empleados por su aceptabilidad fisiológica.

Otros refinamientos de esta aproximación, son ejemplificados por los llamados gránulos de liberación prolongada pH-independientes. Los gránulos son diseñados para fármacos ácidos o básicos orales de liberación prolongada en una cinética que es independiente del pH en el tracto gastrointestinal. Ellos son preparados mezclando un fármaco ácido o básico con uno o más agentes amortiguadores, granulando con excipientes apropiados, y finalmente cubriendo con un polímero, formando una película permeable al fluido gastrointestinal.
(32,33)

2.1.3.2.6. Sistemas que regulan el tiempo de tránsito en el tracto gastrointestinal. ^(12,13)

Han sido desarrollados algunos sistemas para prolongar el tiempo de residencia del fármaco en el tracto. A continuación se mencionan los dos principales:

> **Bioadhesión**

La bioadhesión puede ser definida como la habilidad de un material para adherirse a un sustrato biológico (la mucosa de un tejido del organismo) durante un tiempo prolongado.

Desde el punto de vista teórico, la bioadhesión puede llevar a la solución de problemas de biodisponibilidad, resultantes de tiempos de permanencia muy cortos de las formas farmacéuticas en los sitios de absorción del ingrediente activo.

Un fármaco en un sistema bioadhesivo puede ser activado en el tracto digestivo y unirse específicamente a las moléculas de mucina, permaneciendo en la superficie del epitelio y extendiendo por tanto el tiempo de tránsito gastrointestinal del fármaco, el cual entonces es liberado en forma lenta y continua a partir del polímero, para ser directamente absorbido hacia la circulación.

> **Sistemas flotantes**

Un concepto que promete ciertas posibilidades de éxito es el de mantener el medicamento "flotando" en el contenido luminal. A partir de él se han desarrollado diversos sistemas en forma de tabletas o cápsulas balanceadas en forma hidrodinámica. La formulación de tabletas es preparada granulando simplemente una mezcla de activo, excipientes, y 20-75% de hidrocoloides. Estos gránulos son entonces comprimidos a una dureza de 3.5-4.2 Kp. En contacto con el fluido gástrico, la tableta forma una barrera coloidal impermeable al agua alrededor de su superficie manteniendo una densidad menor de uno, y de esta manera puede permanecer como una "boya" hasta que la dosis completa sea liberada.

2.1.4. ESTUDIOS IN VITRO DE MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Los preparados de acción prolongada deben someterse a controles para evaluar sus características. Un medicamento de acción prolongada debe ser evaluado en forma cuidadosa en la liberación del principio activo que contiene, en relación con el tiempo. La investigación farmacéutica ha efectuado un amplio

esfuerzo para desarrollar procedimientos que permitan efectuar este tipo de control.

Para controlar y evaluar las características de cesión de los preparados de acción prolongada de uso oral, se efectúan controles *in vitro* e *in vivo*. Las pruebas *in vitro* son de gran utilidad durante la etapa de desarrollo y diseño de la formulación; además tienen importancia, como control de fabricación, para asegurar que las diferentes partidas de un mismo producto responden efectivamente a los requisitos de cesión que se han programado para esta forma farmacéutica, una vez que se ha establecido una correspondencia adecuada entre un método de control específico y el comportamiento del preparado en el organismo. ⁽¹⁷⁾

2.1.4.1. PROCEDIMIENTOS PARA DETERMINAR LA CESIÓN DEL FÁRMACO EN MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Los procedimientos consisten, en general, en mantener la forma farmacéutica durante un tiempo determinado en un medio líquido con características especiales de pH. El producto se mantiene en movimiento, mediante la introducción de un sistema apropiado de agitación, y a una temperatura igual a la del organismo. Durante el transcurso de la prueba se toman muestras a intervalos convenientes de tiempo, para efectuar una evaluación de la velocidad de liberación del principio activo desde la forma farmacéutica.

No existe un procedimiento universal que sea aplicable a cualquier tipo de forma farmacéutica de acción prolongada. Esto se debe a la gran diversidad de mecanismos en que se basa la cesión de los principios activos desde las diferentes formas farmacéuticas. Es poco probable, que se llegue a un procedimiento que sea de aplicación universal. En este sentido, es importante enfatizar que, el sistema de control para un producto deberá ser determinado específicamente para esa forma farmacéutica y en correlación con un procedimiento *in vivo*, que efectivamente refleje la liberación del medicamento en el tubo gastrointestinal, y la efectividad terapéutica del preparado. ⁽¹⁷⁾

En la USP 23 se mencionan, en el capítulo general <724> los aparatos y procedimientos para determinar la liberación de fármacos.

La elección del aparato se basa en el conocimiento del diseño de la formulación y en el desempeño de la forma farmacéutica en el sistema de prueba *in vitro*. El Aparato 1 (canastillas) o Aparato 2 (paletas) pueden ser más útiles en frecuencias de rotación más altas. El Aparato 3 (cilindros recíprocos) es, especialmente útil para formas farmacéuticas de liberación modificada que requieren cambios de medio durante la prueba. El Aparato 4 (celda de flujo) puede ofrecer ventajas para formas farmacéuticas de liberación modificada, que contengan ingredientes activos con solubilidad muy limitada. El

Aparato 7 (disco reciprocante) ha mostrado tener aplicación en formas farmacéuticas de liberación modificada no desintegrantes, así como para sistemas transdérmicos. El Aparato 5 (paletas sobre disco) y Aparato 6 (cilindros) son empleados también para la evaluación de sistemas transdérmicos.

Para los fines de éste trabajo, se da a continuación una breve explicación de los aparatos 1, 2, 3, y 4. ⁽²⁸⁾

>Aparatos 1 y 2 (canastillas y paletas).

La USP-NF *Joint Panel on Physiological Availability* formado en 1967, recomendaron en 1968 la adopción del aparato de canastillas (aparato 1) para determinar la disolución de formas farmacéuticas sólidas orales. En agosto de 1978 se hizo oficial la introducción del aparato de paletas, para complementar el ya existente de canastillas.

El aparato 1 consta de los siguientes dispositivos: un recipiente de un litro de capacidad, un agitador de velocidad regulable y un cestillo cilíndrico de acero inoxidable fijado en el extremo del agitador.

El aparato 2, de paletas giratorias, consta del mismo tipo de sistema que el aparato 1, con la diferencia que el agitador tiene en su extremo un dispositivo en forma de paleta.

Generalmente los estudios de disolución se realizan usando los aparatos 1 ó 2. Tales estudios requieren monitoreo de la liberación del fármaco desde un producto particular, usando un medio recomendado, en un volumen, generalmente entre 500-1000 mL, a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, a un tiempo y velocidad sugeridas.

En la actualidad la mayoría de los artículos reportan los estudios de disolución basados en estos dos métodos. ^(1,3,9,30)

>Aparato 3 (cilindros reciprocantes).

Este aparato ha sido elegido para pruebas en productos de liberación prolongada o cualquier forma farmacéutica que requiera el perfil en múltiples niveles de pH; esto, debido a que se introducen en 6 filas de vasos, medios diferentes. El dispositivo, transporta entonces las muestras de un medio al siguiente automáticamente, sin intervención del operador.

El dispositivo consiste de una serie de vasos cilíndricos de vidrio de fondo plano, una serie de cilindros reciprocantes de vidrio, unas mallas de acero inoxidable, y un dispositivo que conduce los cilindros verticalmente al interior de los vasos y, si se desea, indicar a los cilindros reciprocantes moverse horizontalmente a una fila diferente de vasos. Los vasos son inmersos en un baño de agua a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ durante la prueba. ⁽²⁸⁾

>Aparato 4 (celda de flujo continuo).

El primer dispositivo de este género fue propuesto por Wiley en 1960.

Su principio general es el siguiente: el recipiente de disolución consta de una columna de vidrio, de longitud y diámetro definidos, provista en sus extremos de dispositivos filtrantes desmontables. Por su interior circula, en sentido ascendente, un flujo de líquido de disolución de caudal regulable. El bombeo tiene un intervalo de entrega entre 240 y 260 ml por hora. La muestra introducida en la columna, reposa sobre el sistema filtrante inferior.

Las modificaciones existentes entre los distintos aparatos de este tipo son:

- La naturaleza del sistema filtrante.
- La dimensión de las columnas.
- El caudal.
- La posibilidad de fijar la muestra en el interior de la columna.
- El empleo de pequeñas perlas de vidrio en la base.

Los resultados de un estudio mostraron que, comparando el método de disolución usando los aparatos USP 1 o 2 y el sistema de disolución de flujo continuo, éste ofrece una alternativa potencialmente mejor para evaluar las características de liberación del fármaco para diferentes tipos de formulaciones, especialmente para fármacos de una solubilidad acuosa baja como la nifedipina. (13)

>Frascos giratorios.

Este método fue originalmente desarrollado por Souder y Ellenbogen y aparece descrito en el N.F. XIII para el estudio de la liberación de los principios activos a partir de formas farmacéuticas de liberación prolongada. Consiste en colocar las muestras en varios frascos de 90 ml, conteniendo 60 ml de solución. Estos frascos se fijan perpendicularmente a un eje horizontal dotado de un movimiento de rotación, que mantiene rotando los frascos a una velocidad entre 6 y 50 rpm. Los frascos miden aproximadamente 150 mm de largo y 30 mm de ancho. Para efectuar la extracción del principio activo, emplea líquidos a pH 1,2, 2,5, 4,5, 7,0, y 7,5, que se obtienen con mezclas de fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado en diferentes proporciones. Los frascos se encuentran dentro de un baño termoregulado para mantener la temperatura a 37°C. Cada frasco contiene una muestra y, a intervalos apropiados se extrae, se filtra y valora el contenido de ellos.

Este método es el propuesto oficialmente en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6ª edición, para medicamentos de liberación prolongada. ^(1,2,23)

2.1.4.2. REGLAMENTACIÓN EN LA EVALUACIÓN DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS.

En septiembre de 1962 los subcomités de la USP desarrollaron y presentaron una propuesta para la reglamentación de la prueba de disolución en formas farmacéuticas de liberación modificada (en la USP 23 las formas de liberación modificada se clasifican en formas farmacéuticas de liberación prolongada y de liberación disminuida).

Las formas farmacéuticas de liberación modificada fueron desarrolladas como una forma de lograr los objetivos terapéuticos o conveniencia en su uso, que no eran ofrecidos por las formas farmacéuticas convencionales, principalmente en cuanto al tiempo de liberación del fármaco.

La reglamentación describió tres casos generales en el desarrollo inicial de liberación de fármacos. Los aparatos USP son definidos en el capítulo general sobre Disolución <711> y liberación de fármacos <724>. Las monografías individuales designan el tipo de liberación, y pueden definir las condiciones de las pruebas in vitro. El criterio de aceptación está definido en términos del intervalo de dosis "D" indicado en el marbete. Por ejemplo, un producto para administrarse cada 8 a 12 horas tendría una "D" de 8, y el tiempo de prueba de 0.50D representa 4 horas del tiempo de prueba.

Los tres casos generales descritos por la USP para fármacos de liberación prolongada, son los siguientes:

El Caso Uno, describe las formas farmacéuticas que se adaptan a los siguientes criterios:

- La prueba de liberación del fármaco in vitro utiliza el aparato I a 100rpm o aparato II a 50rpm.
- El volumen del medio de disolución será 500 ó 900 ml, siendo el más común éste último.
- El medio de disolución y el pH del mismo, dependerá de cada fármaco.
- El criterio de aceptación es el siguiente:

0.25D-entre 20 y 50% disuelto.

0.50D-entre 45 y 75% disuelto.

1.00D-no menos de 75% disuelto.

El Caso Dos aplica cuando las propiedades físicas del fármaco o la formulación no permiten la aplicación del Caso Uno, principalmente cuando se trata de fármacos con vidas medias largas ó fármacos que actúan en intervalos

de tiempo cortos. En éste caso la monografía individual contendrá las condiciones para la liberación del fármaco.

El Caso Tres es aplicable cuando las propiedades físicas o químicas de las formulaciones de diferentes procesos de manufactura difieren de una formulación a otra, de tal forma que una única prueba de liberación del fármaco no es factible. En este caso la monografía contendrá múltiples pruebas *in vitro* de liberación del fármaco. ^(3.3)

2.2 MONOGRAFÍAS DE LOS FÁRMACOS

2.2.1. DICLOFENACO SÓDICO

2.2.1.1. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS. ^{8,10,19}

Nombre Químico

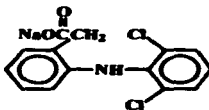
1) 2-[(2,6-Diclorofenil)amino]ácido benzoico, sal monosódica.

2) [o-(2,6-dicloroanilina)fenil]ácido acético, sal sódica.

Nombre Genérico

Diclofenaco sódico.

Fórmula



Fórmula condensada

C₁₄H₁₀Cl₂NO₂Na

Masa Molecular

318.13

Descripción

Es un polvo blanco, cristalino e inodoro, ligeramente higroscópico.

Solubilidad

La solubilidad del diclofenaco sódico en varios solventes se indica a continuación:

Solvente	Solubilidad (mg/mL)
Agua desionizada (pH 5.2)	> 9
Metanol	>24
Acetona	6
Acetonitrilo	< 1
Sol. amortiguadora de fosfatos (pH 7.2)	6

pKa y coeficiente de partición

El pKa del diclofenaco sódico en agua es 4 y el coeficiente de partición en n-octanol / solución amortiguadora acuosa es 13.4.

Estabilidad

Tabletas de diclofenaco sódico con polímeros como acrilato hidroxipropilcelulosa fueron estables después de almacenarlas por una semana a 30°C con una humedad relativa de 80%. Formulación de supositorios fueron también analizadas, encontrándose que son estables por 24 meses a temperatura ambiente. La estabilidad en fluido biológico (suero) demostró que el diclofenaco sódico puede ser refrigerado al menos por dos semanas sin sufrir degradación.

2.2.1.2. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Antirreumático, antiinflamatorio y analgésico.
- Formas inflamatorias y degenerativas de reumatismo: Artritis reumatoide, espondilartrosis anquilopoyética; artrosis y espondilartrosis.
- Síndromes dolorosos de la columna vertebral.
- Reumatismo extraarticular.
- Inflamación y tumefacción dolorosa postraumática y postoperatoria.
- Estados dolorosos y/o inflamatorios en ginecología. (6)

2.2.1.3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

El diclofenaco posee actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria. El mecanismo exacto no ha sido claramente establecido, pero muchas de las acciones parecen estar asociadas principalmente con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Estas, desempeñan un papel esencial en la aparición de la inflamación, el dolor y la fiebre. El diclofenaco puede inhibir la síntesis de prostaglandinas en el tejido del cuerpo por inhibición de la ciclooxigenasa, una enzima que cataliza la formación de precursores de prostaglandina (endoperoxidos) del ácido araquidónico. (7,8)

2.2.1.4. FARMACOCINÉTICA ^{9,8,10}**Absorción**

El diclofenaco ácido es rápidamente y casi completamente absorbido desde el tracto gastrointestinal después de una administración oral.

Siguiendo una administración oral de una dosis única de 50, 75 o 150 mg como tabletas de diclofenaco con cubierta entérica en adultos sanos, en promedio la concentración máxima del principio activo es 1-1.5, 2 y 2.5 µg/ml respectivamente, ocurriendo en un intervalo de 1.5-3 horas. Se alcanza una concentración máxima promedio de 0.5 µg/ml unas cuatro horas después de haber ingerido una gragea de liberación lenta de 100 mg o 0.4 µg/ml al ingerir una gragea de 75 mg.

La ingestión del diclofenaco con alimentos disminuye la velocidad de absorción, resultando una disminución de la concentración máxima en plasma, sin embargo la absorción no se afecta sustancialmente. Los antiácidos también pueden disminuir la velocidad pero no el grado de absorción del diclofenaco.

Distribución

La distribución de diclofenaco en el tejido corporal y fluidos en humanos no ha sido completamente caracterizado.

El diclofenaco y sus metabolitos atraviezan la placenta en conejos y ratas. La distribución sustancial del fármaco en la leche de mujeres lactando no se ha detectado con una dosis de 100 mg de diclofenaco sódico diariamente.

El diclofenaco es distribuido dentro del líquido sinovial, alcanzándose el pico de las concentraciones en dicho líquido sobre 60-70%, que las alcanzadas en plasma siguiendo una administración oral. Las concentraciones en el líquido sinovial del principio activo y sus metabolitos exceden sustancialmente a las concentraciones plasmáticas después de 3-6 horas.

En una administración en adultos sanos, el volumen aparente total de distribución de diclofenaco es 0.12-0.55 L/kg, el volumen de distribución del compartimento central es aproximadamente 0.04 L/kg.

El diclofenaco se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina en un 99-99.8%.

Metabolismo

Hay un efecto principal de primer paso en el hígado, de modo que sólo alrededor del 50% del diclofenaco está disponible en forma sistémica. Se metaboliza en el hígado a 4-hidroxiciclofenaco (principal metabolito) y a otras formas hidroxiladas; después de la glucuronidación y la sulfatación los metabolitos se excretan por la orina y en la bilis.

Estudios en animales indicaron que el 4-hidroxiciclofenaco y el 3-hidroxiciclofenaco tienen alguna actividad antiinflamatoria, pero otros metabolitos del fármaco parecen ser farmacológicamente inactivos. El 4-hidroxiciclofenaco es el único metabolito con efecto antipirético.

Eliminación

Alrededor del 60% de la dosis administrada se excreta en la orina en forma de metabolitos; menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos por la bilis en las heces.

Siguiendo una administración oral de ciclofenaco en individuos sanos o en pacientes con artritis reumatoide, la vida media de eliminación del fármaco fue de 1-2 horas, sin embargo, la vida media puede prolongarse en casos de se severos daños renales.

2.2.1.5. PRECAUCIONES PARA SU USO.

Se debe tener una estrecha vigilancia médica en los pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales, con antecedentes que sugieran úlcera gastrointestinal, con colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn, así como en los que tengan una disminución significativa de la función hepática.

Las hemorragias gastrointestinales o las úlceras y perforaciones suelen ser de consecuencias más graves en las personas de edad avanzada y pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento con o sin síntomas premonitores o antecedentes.

Debido a la importancia que revisten las prostaglandinas para mantener la irrigación renal, se tendrá particular precaución en los sujetos con función cardíaca o renal restringida, en las personas de edad avanzada, en los que son tratados con diuréticos y en los que tengan depleción del volumen extracelular de cualquier causa.

El ciclofenaco no ha mostrado efectos mutágenos, cancerígenos o teratogénicos en los estudios llevados a cabo. ⁽⁷⁾

2.2.1.6. REACCIONES ADVERSAS.

El ciclofenaco produce efectos colaterales en alrededor del 20% de los pacientes y cerca del 2% debe suspender el tratamiento debido a ello. Las más comunes son las acciones gastrointestinales y se han observado hemorragia y ulceración o perforación de la pared intestinal. En un 15% de los enfermos se produce aumento de la actividad plasmática de las transaminasas hepáticas. Otras respuestas indeseables del ciclofenaco incluyen efectos sobre el SNC, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas, retención hídrica y edema, y rara vez, deterioro de la función renal. ^(7,8)

2.2.1.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

La toma simultánea de diclofenaco y preparados a base de litio o digoxina puede elevar el nivel plasmático de los mismos.

Es posible que diversos antiinflamatorios no esteroides inhiban el efecto de los diuréticos. En pacientes con hipertensión, el efecto antihipertensivo de hidrocortiacida fue atenuado por el diclofenaco. La administración concomitante de diclofenaco con diuréticos que ahorran potasio tiene relación con una hiperpotasemia, lo cual obliga a vigilar los niveles séricos del potasio.

La administración al mismo tiempo de diversos antiinflamatorios no esteroides puede favorecer la aparición de efectos colaterales.

Aunque los estudios clínicos parecen indicar que el diclofenaco no influye sobre el efecto de los anticoagulantes, hay algunos informes de que el peligro de hemorragia es mayor durante el empleo combinado de diclofenaco y anticoagulantes. Al igual que otros antiinflamatorios no esteroides, es posible que el diclofenaco a dosis altas inhiba temporalmente la agregación plaquetaria.

Los estudios clínicos han mostrado que el diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. No obstante, hay informes aislados de que se producen efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos en presencia de diclofenaco.

Se debe tener precaución cuando se empleen los antiinflamatorios no esteroides menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que pueden elevar la concentración sanguínea del metotrexato y aumentar la toxicidad del mismo.

Puede ser que la nefrotoxicidad de la ciclosporina sea mayor a través de los efectos antiinflamatorios no esteroides sobre las prostaglandinas renales.

Siguiendo una administración concomitante de diclofenaco y aspirina en individuos sanos, la unión a proteínas se disminuye, la excreción biliar de diclofenaco se incrementa y la concentración máxima en plasma y el área bajo la curva (AUC) del principio activo disminuyen. (7,8,10)

2.2.2. NIFEDIPINA

2.2.2.1. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS. ^(10,16,18)

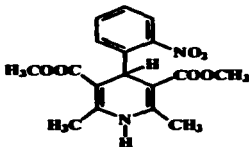
Nombre Químico

3,5-Acido piridindicarboxílico, 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-, dimetil éster.

Nombre Genérico

Nifedipina.

Fórmula



Fórmula condensada

$C_{17} H_{18} N_2 O_6$.

Masa Molecular

346.34.

Descripción

La nifedipina es un polvo cristalino amarillo e inodoro, no higroscópico.

Solubilidad

La nifedipina es libremente soluble a 20°C en acetona (250 g/L), en cloruro de metileno (160 g/L), en cloroformo (140 g/L), ligeramente soluble en metanol (26 g/L) y etanol (17 g/L), y prácticamente insoluble en agua.

pKa y Coeficiente de partición

El pKa es determinado con hidróxido de tetrabutilamonio en dimetil formamida como solvente, obteniéndose un valor de pKa >13.

El coeficiente de partición en octanol-agua es 10000:1.

Estabilidad

La nifedipina es un compuesto relativamente sensible. La exposición a la luz, altas temperaturas y presencia de agentes oxidantes produce predominantemente dos productos de degradación: dimetil-4-(2-nitrosifenil)-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato; y dimetil-4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato (Figura 2).

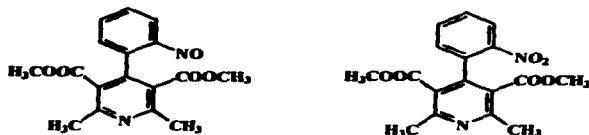


Figura 2.2. Compuestos de degradación de la nifedipina.

Las soluciones de nifedipina son extremadamente fotosensibles. Bajo la influencia de la luz visible y ultravioleta la nifedipina en solución es convertida a un compuesto nitroso, después de 6 horas. Una exposición a la luz del día su espectro UV-VIS cambia rápidamente.

2.2.2.2. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Antihipertensivo: Hipertensión arterial esencial leve, moderada y severa. Hipertensión arterial secundaria, como coadyuvante en el tratamiento etiológico.

Antianginoso: Tratamiento de afecciones coronarias, especialmente insuficiencia coronaria de la angina de pecho y después de infarto al miocardio.

2.2.2.3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

La nifedipina es un inhibidor de la entrada de los iones de calcio (bloqueante de los canales lentos). Aunque su mecanismo no está completamente claro, se piensa que inhibe la entrada del ion calcio, a lo largo de unas zonas seleccionadas sensibles al voltaje, denominadas "canales

lentos", a través de las membranas celulares del músculo liso cardíaco y vascular. Al reducir la concentración de calcio intracelular, dilata las arterias coronarias y las arterias y arteriolas periféricas y puede provocar un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca en respuesta a su acción vasodilatadora; disminuir la contractilidad miocárdica (efecto inotrópico negativo) y la conducción nodal auriculoventricular (AV) se hace más lenta. Las concentraciones de calcio sérico permanecen inalteradas.

Después de la administración oral de nifedipina, la dilatación arterial aumenta el flujo sanguíneo periférico; el tono venoso no varía. El aumento del gasto cardíaco se debe a la disminución de la resistencia arteriolar acoplada con el efecto inotrópico positivo que resulta de la mayor respuesta refleja simpática.

La reducción de la poscarga y la reducción subsecuente del consumo de oxígeno por el miocardio, probablemente contribuyen para el valor de la nifedipina en el tratamiento de la angina crónica estable. En la angina de Prinzmetal, inhibe el espasmo coronario, aumentando el aporte de oxígeno al miocardio. (9, 10, 20)

2.2.2.4. FARMACOCINÉTICA. (9, 10, 9, 10, 20, 29)

Absorción

La nifedipina como sustancia activa se absorbe en forma rápida y casi completa (aproximadamente un 90%) desde el tracto gastrointestinal después de una administración oral del fármaco. Solamente cerca de un 45-75% de una dosis oral alcanza la circulación sistémica como fármaco inalterado debido a un importante efecto de primer paso en el hígado. Las concentraciones plasmáticas y séricas máximas se alcanzan después de 0.5-2 horas de la administración oral. Los alimentos parecen disminuir la velocidad, pero no el grado de absorción de nifedipina.

Siguiendo una administración oral de una dosis única de tabletas de liberación prolongada, las concentraciones en plasma de nifedipina se incrementan gradualmente, alcanzándose un pico aproximadamente a las 6 horas y la biodisponibilidad es aproximadamente 55-65% de la alcanzada con la misma dosis administrada como cápsulas convencionales por vía oral.

Con una formulación de tabletas de liberación prolongada, la velocidad y grado de absorción de nifedipina fueron incrementados debido a la administración con alimentos. Una reducción sustancial del tiempo de retención gastrointestinal por periodos prolongados puede originar una disminución de la absorción de nifedipina de tabletas de liberación prolongada.

Distribución

La nifedipina se une a proteínas plasmáticas (albúmina) en un 92-98%. La unión a proteínas puede ser reducida en pacientes con daño renal o hepático.

El volumen de distribución de la nifedipina es de 0.78 ± 0.22 L/kg.

Metabolismo

La sustancia activa se metaboliza casi completamente en el hígado a metabolitos inactivos. La nifedipina es metabolizada a un lactato ácido.

Eliminación

Aproximadamente del 70-80% y 15% de una dosis oral de nifedipina son excretados como metabolitos en orina y heces, respectivamente. Su vida media de eliminación es de 2 a 5 horas. La duración del efecto varía desde 4 hasta 12 horas. En pacientes con daño hepático, la eliminación del fármaco puede ser alterada, incrementándose la vida media hasta 7 horas en pacientes con cirrosis hepática.

2.2.2.5. PRECAUCIONES PARA SU USO.

Se usará con precaución cuando se administre en casos con insuficiencia cardiaca congestiva o de estenosis aórtica, porque el medicamento puede precipitar o empeorar la insuficiencia cardiaca y causar hipotensión excesiva (por sus efectos vasodilatadores periféricos), posiblemente exacerbando los síntomas de angina cuando comienza el tratamiento o se aumenta la dosis.

Embarazo: No se han realizado estudios adecuados y controlados en humanos. Sin embargo, se ha demostrado que la nifedipina es teratogena en roedores y embriotóxico en roedores y conejos con dosis 30 veces y de 3 a 10 veces superiores, respectivamente, a la dosis máxima humana recomendada. (16,29)

2.2.2.6. REACCIONES ADVERSAS.

Los bloqueadores de los canales del calcio son muy tolerados y sólo una pequeña fracción de pacientes suspende el fármaco debido a una reacción adversa. Aproximadamente un 10% de los pacientes desarrollan cefalea, rubor, mareos y edema periférico. Sin embargo, el edema no está relacionado claramente con la retención hídrica, es probable que sea el resultado de una mayor presión hidrostática en las extremidades inferiores debida a la dilatación precapilar y a la constricción poscapilar refleja.

Se ha observado agravamiento de la isquemia de miocardio, causada posiblemente por una hipotensión excesiva y disminución de la perfusión coronaria, vasodilatación coronaria selectiva en regiones no isquémicas del

miocardio o un aumento de la demanda de oxígeno debido a una taquicardia excesiva.⁶⁹

2.2.2.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

El efecto hipotensor de la nifedipina puede ser potenciado por otros medicamentos antihipertensivos. El uso concomitante de nifedipina con bloqueadores beta pueden exacerbar la angina, la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipotensión y las arritmias. La administración simultánea de nifedipina y digoxina pueden conducir a la disminución de la depuración de digoxina y el consecuente aumento en los niveles plasmáticos de esta sustancia. La administración concomitante de nifedipina con quinidina conducen a la disminución en los niveles de esta última, así como a un aumento de quinidina consecutivo a la discontinuación de nifedipina. La cimetidina y ranitidina elevan los niveles plasmáticos de nifedipina y pueden por lo tanto potenciar su efecto antihipertensivo.⁷⁰

2.2.3. VERAPAMILO CLORHIDRATO

2.2.3.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS. ^(10,18)

Nombre Químico

- a) 5-[(3,4-Dimetoxifenil)metilamino]-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropilvaleronitrilo Clorhidrato.
 b) α-[3-[[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-metilamino]propil]-3,4-dimetoxi-(1-metiletil) benceno-acetonitrilo Clorhidrato.

Nombre Genérico

Clorhidrato de verapamilo

Fórmula



Fórmula Condensada

$C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$.

Masa Molecular

491.07.

Descripción

El clorhidrato de verapamilo es un polvo blanco cristalino. Prácticamente inodoro.

Solubilidad

Los siguientes datos de solubilidad para clorhidrato de verapamilo determinados a temperatura ambiente son:

Solvente	Solubilidad (mg/mL)
Agua	83
Etanol	26
Propilenglicol	93
Metanol	>100
Dimetilformamida	>100

pKa

La titulación de clorhidrato de verapamilo con KOH 0.1N en metanol usando como solvente metanol-agua presenta un valor de pKa de 8.6.

Estabilidad

En el estado sólido, el clorhidrato de verapamilo es muy estable bajo condiciones de degradación térmicas y fotoquímicas. Es también muy estable bajo condiciones de reflujo neutras, ácidas y básicas. Sin embargo, el compuesto cuando fue disuelto en metanol y sujeto a la luz UV por dos horas mostró una rápida degradación (52%).

2.2.3.2. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Tratamiento de la hipertensión arterial leve, moderada o grave.

Es un antagonista de calcio, el cual mediante una inhibición del influjo de los iones de calcio (a través de los canales lentos de calcio) produce un efecto antihipertensivo gradual y sostenido. ⁽¹⁸⁾

2.2.3.3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

Acción antianginosa: El clorhidrato de verapamilo trata la angina inestable y la crónica estable al reducir la poscarga, tanto en reposo como con el ejercicio, y así disminuye el consumo de oxígeno. También reduce la necesidad de oxígeno del miocardio y el trabajo cardíaco porque ejerce un efecto inotrópico negativo, reduciendo la frecuencia cardíaca, aliviando el espasmo de la arteria coronaria (por vasodilatación de la arteria coronaria) y dilatando los vasos periféricos. El resultado neto de estos efectos es el alivio de la isquemia y el dolor relacionado con la angina. En pacientes con la angina variante de Prinzmetal, el clorhidrato de verapamilo inhibe el espasmo de la arteria coronaria, resultando en aumento del aporte de oxígeno para el miocardio. ⁽⁹⁾

Acción antihipertensiva: Reduce la presión arterial principalmente al dilatar los vasos periféricos. Su efecto inotrópico negativo bloquea los mecanismos reflejos que aumentan la presión arterial.

Acción antiarrítmica: Los efectos combinados del clorhidrato de verapamilo sobre los nodos SA (senoauriculares) y AV (auriculoventriculares) ayudan a tratar las arritmias. Su efecto principal es sobre el nodo AV; la lentitud de la conducción reduce la frecuencia ventricular en las taquiarritmias auriculares y bloquea las vías de reingreso en las arritmias supraventriculares paroxísticas.

2.2.3.4. FARMACOCINÉTICA. (7,8,10,18,29)

Absorción

De la dosis administrada de clorhidrato de verapamilo, alrededor del 90% se absorbe rápidamente conforme se va liberando el principio activo de la tableta, obteniéndose concentraciones en plasma tanto para la sustancia inalterada como para los metabolitos totales dentro de la 1a. - 2a. hora con las tabletas convencionales y dentro de 4 - 8 horas con los preparados de liberación prolongada. Solamente alrededor del 20-35% de la dosis oral alcanza la circulación sistémica como fármaco inalterado debido al metabolismo intenso de primer paso. La biodisponibilidad oral del fármaco puede ser sustancialmente incrementada en pacientes con disfunción hepática.

Distribución

En adultos sanos el volumen de distribución varía desde unos 4.5 hasta 7 L/kg, aunque puede aumentar a 12 L/kg en pacientes con cirrosis hepática. Aproximadamente el 90% del clorhidrato de verapamilo se une a las proteínas plasmáticas. El clorhidrato de verapamilo atraviesa la placenta y es distribuido en la leche.

Metabolismo

La N-dealquilación es la principal ruta metabólica del clorhidrato de verapamilo. El producto N-desmetilado, norverapamilo, es biológicamente activo (tiene efectos vasodilatadores) pero mucho menos potente que el compuesto original; su vida media es de unas 10 horas. Los productos o-desmetilados representan alrededor de 16-17% de la dosis administrada y son excretados exclusivamente como conjugados inactivos.

Eliminación

El clorhidrato de verapamilo tiene una vida media de 2-8 horas. Después de 1-2 días de administración oral del fármaco, la vida media puede incrementarse a 4.5-12 horas, presumiblemente porque hay saturación de

enzimas hepáticas. En pacientes con cirrosis hepática la vida media del fármaco se incrementa de 14-16 horas.

La eliminación del clorhidrato de verapamilo se presenta de la siguiente forma: a las 24 horas se elimina por vía renal un 50% de la dosis, después de 48 horas un 55% a 60% y después de 5 días un 70%; con las heces se elimina hasta un 16%.

2.2.3.5. PRECAUCIONES PARA SU USO.

El clorhidrato de verapamilo está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, bloqueo AV (auriculoventricular), disfunción ventricular izquierda grave, choque cardiogénico, enfermedad del nudo sinusal e hipotensión grave. Utilizar con precaución en pacientes con infarto del miocardio seguida de oclusión coronaria, síndrome del seno enfermo, deterioro de la conducción AV (auriculoventricular) e insuficiencia cardíaca con taquiarritmia auricular. En pacientes con deterioro grave de la función cardíaca o en quienes reciben bloqueadores beta, las dosis de clorhidrato de verapamilo deben ser más bajas. ^(13,14)

Carcinogenicidad/Mutagenicidad

En un estudio de 2 años en ratas con dosis de clorhidrato de verapamilo hasta 12 veces superiores a la dosis diaria máxima humana recomendada, no mostró ninguna prueba de carcinogenicidad. No hubo ninguna respuesta mutagénica en la prueba de Ames.

Reproducción/Embarazo

No se han efectuado estudios adecuados y controlados en humanos. Sin embargo, los estudios en ratas, empleando dosis de clorhidrato de verapamilo hasta 6 veces superiores a la dosis diaria recomendada para humanos, dieron lugar a muertes de los embriones y crecimiento retardado.

2.2.3.6. REACCIONES ADVERSAS.

Son raras si se administra a las dosis recomendadas. Ocasionalmente suele presentarse: constipación intestinal, mareos, náuseas y cefalea. ⁽²⁶⁾

2.2.3.7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

El clorhidrato de verapamilo con bloqueadores beta pueden causar efectos aditivos que conducen a insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos de conducción, arritmias, e hipotensión, en especial si se usan dosis altas del bloqueador beta, o si el paciente tiene insuficiencia cardíaca congestiva moderadamente intensa a intensa, cardiomiopatía grave o infarto del miocardio reciente.

El clorhidrato de verapamilo oral con digoxina puede aumentar la concentración sérica de digoxina en 50 a 75% durante la primera semana de tratamiento. Su uso junto con antihipertensivos puede producir efectos antihipertensivos combinados, resultando en hipotensión clínicamente importante.

El clorhidrato de verapamilo con medicamentos que atenúan la respuesta adrenérgica alfa puede causar reducción excesiva de la presión arterial; con disopiramida puede causar efectos inotrópicos negativos combinados; con quinidina para tratar cardiomiopatía hipertrófica, puede causar hipotensión excesiva; con carbamecepina, puede causar aumento de los valores séricos de ésta y toxicidad subsecuente; con rifampicina, puede reducir de manera importante la biodisponibilidad oral del clorhidrato de verapamilo.²⁹⁹

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. SELECCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Para este estudio se trabajaron tres principios activos: diclofenaco sódico, nifedipina y clorhidrato de verapamilo, empleándose para los 2 primeros, dos lotes, provenientes de 2 diferentes laboratorios y para el último, dos lotes provenientes del mismo laboratorio.

En la Tabla 3.1 se muestran los productos estudiados, las claves asignadas y la forma como se obtuvieron cada uno de ellos.

Tabla 3.1. Productos estudiados y claves asignadas a cada uno de ellos.

Laboratorio	Clave	Forma Farmacéutica	Dosis del Activo (mg)	Adquisición
1	D-1	Grageas	100	Donación
2	D-2	Grageas	100	Donación
3	N-1	Comprimidos	20	Donación
4	N-2	Tabletas	20	Compra
5	V-1	Grageas	180	Donación
5	V-2	Grageas	180	Donación

Los productos asignados con las claves D-1 y D-2 pertenecen a diclofenaco sódico, N-1 y N-2 a Nifedipina y, V-1 y V-2 a clorhidrato de verapamilo.

3.2. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Las pruebas de control de calidad que se realizaron a cada uno de los lotes se muestran en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2. Pruebas de Control de Calidad.

PRUEBA	METODO
Dureza	1), 2) y 3) Remington 18ª ed.
Friabilidad	1), 2) y 3) USP 23
Identidad	1) Norma IMSS, 2) FEUM 6ª ed., 3) USP 23
Peso Promedio	1), 2) y 3) Remington
Uniformidad de dosis por Uniformidad de Contenido	1) Norma IMSS, 2) FEUM 5ª ed., 3) USP 23.
Valoración	1) Norma IMSS, 2) FEUM 5ª ed., 3) USP 23.
Uniformidad de dosis por Variación de Masa	1) Norma IMSS, 3) USP 23.

(1) diclofenaco sódico, (2) nifedipina, (3) clorhidrato de verapamilo.

3.2.1. DUREZA.

Esta prueba permite conocer la resistencia que ofrece la forma farmacéutica al astillamiento, picadura, agrietamiento o ruptura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación.

La prueba se realizó con 10 unidades de dosificación.

Equipo: Durómetro STOKES Warminster.

Criterio de aceptación: Se propone un intervalo de 4-10 kg/cm².

3.2.2. FRIABILIDAD.

Es una prueba de resistencia al desgaste. Evalúa la capacidad que tienen las tabletas de resistir las fuerzas tangenciales sin perder parte de su composición por formación de polvos, despostillamiento en los bordes, rompimiento y decapado de su estructura.

La prueba indica 100 caídas a una velocidad de rotación de 25 rpm. El número de tabletas depende del peso de las mismas. En este caso se realizó con 10 unidades de dosificación.

Equipo:

Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p.
Friabilizador ELECSA Mod. FE 30 A.

Criterio de aceptación: La pérdida de masa no debe ser mayor al 1%.

3.2.3. IDENTIDAD.

La prueba de identidad del principio activo para cada uno de los medicamentos bajo estudio, se determinó de acuerdo a su valoración (ver sección 3.2.6.).

3.2.4. PESO PROMEDIO.

Se realizó con 10 unidades de dosificación.

3.2.5. UNIFORMIDAD DE DOSIS POR UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de Variación de Masa o el de Uniformidad de Contenido.

La Uniformidad de Contenido está basada en el ensayo de los contenidos individuales del ingrediente activo, se debe aplicar cuando el principio activo constituya menos del 50% de la masa total del preparado o cuando el producto por analizar contenga menos de 50 mg del principio activo, se puede aplicar en todos los casos y es exigida para tabletas recubiertas.

Criterio de aceptación: La cantidad del principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis, estará dentro del rango de 85.0 a 115.0% de la cantidad indicada en el marbete y la desviación estándar relativa será $\leq 6.0\%$.

>Diclofenaco sódico

Dado que el ingrediente activo constituye menos de 50% en masa de la unidad de dosificación, se determinó la uniformidad de dosis por el método de uniformidad de contenido.

El diclofenaco sódico no aparece en las últimas ediciones de la USP, Farmacopea Británica (BP) y FEUM, por lo tanto, la prueba de uniformidad de contenido se realizó de acuerdo a la Norma IMSS, empleando el método de valoración del principio activo como indica la norma (Sección 3.2.6.). Se analizaron individualmente 10 grageas haciendo los ajustes necesarios para obtener la concentración final requerida.

>Nifedipina

Dado que la unidad de dosificación contiene menos de 50 mg del principio activo, se realizó la prueba de uniformidad de dosis por el método de uniformidad de contenido. Esta se llevó a cabo de acuerdo a lo indicado para Nifedipina cápsulas en la FEUM 5a. edición.

Reactivos:

Nifedipina, sustancia de referencia, pureza 99.6%.

Metanol R.A.

Procedimiento:

Preparar una solución de nifedipina Sref en metanol, que contenga 50 µg/mL de nifedipina.

Analizar individualmente el contenido de cada unidad, haciendo las diluciones necesarias en metanol, para obtener una concentración similar a la de la solución de referencia.

Determinar la absorbancia de la solución de la muestra y de la solución de referencia, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 350 nm aproximadamente, en celdas de 1 cm y usando metanol como blanco de ajuste.

>Clorhidrato de verapamilo

Como el porcentaje de principio activo es menor al 50% de la masa total de la gragea, se realizó la uniformidad de dosis por el método de uniformidad de contenido, de acuerdo a lo indicado en la USP 23.

Se analizaron 10 unidades individualmente, de acuerdo al siguiente procedimiento:

Reactivos:

Clorhidrato de verapamilo, sustancia de referencia 100.1%.
Ácido clorhídrico 0.01N.

Preparación de la solución de referencia:

Disolver una cantidad exacta de clorhidrato de verapamilo en ácido clorhídrico 0.01N obteniendo una solución de referencia con una concentración aproximada de 48 µg/mL.

Preparación de la solución problema:

Colocar una gragea en un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de ácido clorhídrico 0.01N, calentar durante 50 min. en baño maría. Sonicar la solución calentada durante 10 min., enfriar, diluir con ácido clorhídrico hasta el aforo, mezclar y filtrar. Diluir una porción exacta del filtrado cuantitativamente con ácido clorhídrico 0.01N, para obtener una solución prueba que contenga aproximadamente 48 µg/mL de clorhidrato de verapamilo.

Procedimiento:

Determinar las absorbancias de la solución de referencia y de la solución problema en una celda de 1 cm y a una absorbancia de 278 nm, usando ácido clorhídrico 0.01N como blanco.

3.2.6. VALORACIÓN.

> Diclofenaco sódico

Se realizó de acuerdo a la Norma IMSS, como se indica a continuación:

Reactivos:

Diclofenaco sódico, sustancia referencia, pureza 100.0%.
Metanol R.A.
Solución de NaOH 1N.
Solución de NaOH 0.01N.
Solución de HNO₃ 5N.

Preparación de la solución de referencia:

Pesar exactamente una cantidad de diclofenaco sódico de pureza conocida equivalente a 100 mg, transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 40 mL de metanol, agitar hasta disolución, agregar 2 mL de la solución de NaOH 1N, 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 NaOH 0.01N y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 50 µg/mL de diclofenaco sódico.

Preparación de la solución problema:

Para grageas: Eliminar la cubierta de no menos de 20 grageas, pesar los núcleos y determinar su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar exactamente una cantidad de la mezcla del polvo equivalente a alrededor de 100 mg de diclofenaco sódico, transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 40 mL de MeOH y 2 mL de la solución de NaOH 1N, calentar durante 15 min con agitación constante, y lentamente agregar agua en porciones, agitar después de cada adición, enfriar, aforar con agua y mezclar. Filtrar. Transferir una alícuota de 10 mL del filtrado anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con la solución de NaOH 0.01N, mezclar.

Blanco:

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

Procedimiento:

Transferir por separado, a los matraces Erlenmeyer correspondientes, alícuotas de 5 mL de la solución de referencia, 5 mL de la solución problema y 5 mL del blanco, adicionar 10 mL de la solución de ácido nítrico, mezclar y dejar reposar durante 30 min a temperatura ambiente. Determinar la absorbancia de la solución de referencia y de la solución de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 280 nm aproximadamente, emplear celdas de 1 cm y la solución del blanco para ajustar el aparato.

Criterio de aceptación:

El porcentaje de principio activo deberá estar en el intervalo de 90.0-110.0% de la cantidad de diclofenaco sódico indicada en el marbete.

> Nifedipina

Pesar no menos de 20 unidades de dosificación, calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino. Seguir el procedimiento que se llevó a cabo para uniformidad de contenido (Sección 3.2.5.).

Criterio de aceptación: No existe un criterio oficial en la forma de liberación prolongada, cada fabricante tiene su propio criterio de aceptación.

> Clorhidrato de verapamilo

Pesar no menos de 20 grageas, calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino. Seguir el método de uniformidad de contenido (Sección 3.2.5.).

Criterio de aceptación: No existe un criterio oficial en la forma de liberación prolongada, cada fabricante tiene su propio criterio de aceptación.

3.2.7. UNIFORMIDAD DE DOSIS POR VARIACION DE MASA.

Los requerimientos de variación de masa deben aplicarse, si el producto por analizar contiene 50 mg o más de un principio activo, incluyendo los productos en los cuales el principio activo constituya el 50% o más de la masa total del preparado farmacéutico.

Para la realización de esta prueba, se calculó el contenido de principio activo a cada una de 10 unidades, a partir del valor obtenido en la valoración y tomando los pesos individuales de cada unidad.

Esta prueba se realizó para diclofenaco sódico y clorhidrato de verapamilo, en los cuales el preparado contiene mas de 50 mg del principio activo.

Criterio de aceptación: La cantidad del principio activo en cada una de las 10 unidades de dosis, estará dentro del rango de 85.0 a 115.0% de la cantidad indicada en el marbete y la desviación estándar relativa será $\leq 6.0\%$.

3.3. LINEALIDAD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO EMPLEADO EN EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

Los parámetros que se validaron fueron los siguientes:

3.3.1. LINEALIDAD.

Se determinó construyendo 3 curvas de calibración independientes y se leyeron a la longitud de onda correspondiente para cada uno de los productos farmacéuticos, como se indica en la Tabla 3.3.

Para cada una de las curvas se determinó el coeficiente de correlación (r), la pendiente (m) y la ordenada al origen (b).

El criterio de aceptación para la linealidad es el siguiente:

$$b \approx 0, r \approx 1$$

3.3.2. REPETIBILIDAD.

Se determinó preparando 3 curvas de calibración independientes, a las mismas concentraciones que las indicadas para la linealidad durante dos días consecutivos.

Se calculó promedio (\bar{x}), desviación estándar (s) y coeficiente de variación (C.V.), para cada nivel de concentración.

El criterio de aceptación es el siguiente:
Métodos espectrofotométricos C.V. \leq 3%.

Tabla 3.3 Curvas de calibración para la cuantificación del % disuelto.

FARMACO	CONCENTRACIONES ($\mu\text{g/mL}$)	LONGITUD DE ONDA (nm)
Diclofenaco sódico	10,20,30,40,50	277 y 275
Nifedipina	5,10,15,20,25	340
Clorhidrato de verapamilo	10,20,40,60,90,120	278

3.4. ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

3.4.1. EQUIPO E INSTRUMENTOS.

- Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p.
- Disolutor Hanson-Research Mod. SR6.
- Espectrofotómetro BECKMAN UV/VIS Mod. DU68.
- Muestradores Millipore de 9.0 cm de longitud.
- Swinnex Millipore de 25 mm de diámetro.
- Ultrasonido Mettler Electronica Mod. ME 4.6.

3.4.2. REACTIVOS Y SUSTANCIAS DE REFERENCIA.

- Diclofenaco sódico, sustancia de referencia, pureza 100.0%.
- Nifedipina, sustancia de referencia, pureza 99.6%.
- Clorhidrato de verapamilo, sustancia de referencia, pureza 100.1%.
- Acido clorhídrico R.A. (37.5%); Baker.
- Cloruro de sodio R.A. (100.0%); Baker.
- Fosfato de potasio monobásico R.A. (99.0%); Baker.
- Hidróxido de sodio R.A. (98.6%); Mallinckrodt.
- Lauril sulfato de sodio.

3.4.3. PREPARACIÓN DE LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN.

•Solución reguladora de fosfatos pH 7.4.

Colocar 50 mL de solución 0.2M de fosfato monopotásico en un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 39.1 mL de NaOH 0.2M y llevar a volumen con agua.

•Fluido gástrico simulado sin enzima.

Transferir 2 g de NaCl a un matraz volumétrico de 1000 mL, adicionar 900 mL de agua destilada y 7 mL de HCl concentrado, homogenizar, aforar con agua destilada y ajustar el pH a 1.2 ± 0.05 .

•Fluido intestinal simulado sin enzima.

Transferir 6.8 g de KH_2PO_4 y 1.52 g de NaOH a un matraz volumétrico de 1000 mL, disolver, llevar al aforo con agua destilada, mezclar. Ajustar con solución 0.2N de NaOH a pH 7.5 ± 0.1 .

•Solución de Lauril sulfato de sodio al 0.54%.

Transferir a un matraz volumétrico de 1000 mL, 5.4 g de lauril sulfato de sodio y llevar a volumen con agua destilada.

3.4.4. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.

Dado que no aparecen métodos de disolución para los productos bajo estudio en formas de liberación prolongada, en Farmacopeas (USP, FEUM y BP), las pruebas de disolución se hicieron de acuerdo a la metodología reportada en artículos anteriores y en Norma IMSS (diclofenaco). Los métodos para diclofenaco sódico^(26,42), nifedipina⁽⁴⁾ y clorhidrato de verapamilo⁽²¹⁾ se indican a continuación:

► Diclofenaco sódico

Se probaron 2 métodos uno reportado en la bibliografía⁽²⁶⁾ y otro Norma IMSS.

Se colocó una unidad de dosificación en cada uno de los seis vasos del disolutor (en el caso de paletas) y en cada una de las 6 canastillas del disolutor. Se tomaron muestras de 5 mL a los siguientes tiempos: 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0 y 11.0 horas. En cada toma de muestra fue recuperado el volumen extraído con medio de disolución previamente calentado a 37°C.

Las diluciones necesarias se hicieron con el medio de disolución respectivo y, las muestras se leyeron a una longitud de onda de 277 nm en la prueba I y, a 273 y 275 nm en fluido gástrico y fluido intestinal, respectivamente en la prueba II. Los resultados se interpolaron en una curva patrón de la sustancia de referencia, la cual fue preparada el mismo día del estudio.

Las condiciones para el estudio de disolución se indican en la Tabla 3.4.

El Criterio de aceptación según Norma IMSS es el siguiente:

Tiempo	% Disuelto
2 Hrs.	22 a 42%
4 Hrs.	34 a 61%
6 Hrs.	44 a 74%
8 Hrs.	52 a 82%

Tabla 3.4. Métodos para el estudio de disolución de diclofenaco sódico.

CONDICIONES	PRUEBA I	PRUEBA II
Aparato	Paletas	Canastillas
Medio de disolución	Solución amortiguadora de fosfatos (pH 7.4)	Fluido gástrico sin enzima la 1ª hora. Posteriormente se sustituye por fluido intestinal sin enzima.
Velocidad de agitación	100 rpm	30 rpm
Volumen del medio	500 mL	600 mL
Temperatura	37°C ± 0.5°C	37°C ± 0.5°C

>Nifedipina

Se colocó una unidad de dosificación en cada uno de los vasos del disolutor. Se tomaron muestras de 5 mL a los siguientes tiempos: 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0 y 10.0 horas, recuperando el volumen extraído con medio de disolución previamente calentado a 37°C.

Las muestras se leyeron a una longitud de onda de 340 nm y los resultados se interpolaron en una curva de calibración de la sustancia de referencia, la cual fue preparada el mismo día del estudio.

Las condiciones de trabajo se muestran en la **Tabla 3.5.**

Criterio de aceptación: No existe un criterio oficial para Nifedipina liberación prolongada, éste lo establece el fabricante.

Tabla 3.5. Método para el estudio de disolución de nifedipina.

PARÁMETROS	CONDICIONES
Aparato	Paletas
Medio de disolución	Lauril sulfato de sodio al 0.54%
Velocidad de agitación	70 rpm
Volumen del medio	500 mL
Temperatura	37°C ± 0.5°C

>Clorhidrato de verapamilo

Fue colocada una unidad de dosificación en cada una de las 6 canastillas del disolutor y se tomaron muestras de 5 mL a las 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 10.0 y 12.0 horas. El volumen extraído fue recuperado en cada toma de muestra con medio de disolución.

Las diluciones necesarias se hicieron con el medio de disolución y las muestras se leyeron a una longitud de onda de 278 nm. Los resultados fueron interpolados en una curva patrón preparada el mismo día del estudio.

Las condiciones de trabajo se muestran en la **Tabla 3.6.**

Criterio de aceptación: No existe un criterio oficial para Clorhidrato de Verapamilo liberación prolongada, éste lo establece el fabricante.

Tabla 3.6. Método para el estudio de disolución de clorhidrato de verapamilo.

PARÁMETROS	CONDICIONES
Aparato	Canastillas
Medio de disolución	Fluido gástrico sin enzima
Velocidad de agitación	50 rpm
Volumen del medio	900 mL
Temperatura	37°C ± 0.5°C

IV. RESULTADOS

4.1. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Los resultados de las pruebas de control de calidad se muestran en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Pruebas de control de calidad.

Clave	Dureza (kg/cm ²)	Friabilidad (%)	Peso Promedio (mg)	Valoración (%)	Uniformidad de dosis por	
					Uniformidad de Contenido (%)	Variación de Masa (%)
D-1	11.2 (4.5)	0.04	301.5 (0.6)	98.4	97.4 DER=1.3 e(95.7 - 98.9)	98.4 DER=0.7 e(97.7 - 99.2)
D-2	8.7 (11.9)	0.08	204.5 (1.8)	94.6	97.3 DER=1.9 e(94.2 - 99.1)	94.6 DER=2.9 e(90.4 - 97.4)
N-1	10.1 (4.9)	0.0	83.3 (1.2)	97.7	100.7 DER=5.3 e(93.2 - 105.5)	•
N-2	10.6 (11.4)	0.05	215.2 (0.8)	91.5	99.5 DER=5.7 e(82.7 - 105.2)	•
V-1	12.0 (13.7)	0.03	900.3 (2.7)	97.5	98.9 DER=3.7 e(92.8 - 102.4)	97.5 DER=1.1 e(95.8 - 99.1)
V-2	12.3 (10.8)	0.04	563.7 (1.3)	98.3	97.2 DER=3.5 e(93.0 - 102.8)	98.3 DER=0.5 e(97.6 - 99.1)

• No se realizó esta prueba.

Los valores entre () indican la desv. est.

•(MIN - MAX.)

4.1.1. IDENTIDAD.

El espectrograma de absorción ultravioleta de cada producto presentó los mismos máximos y mínimos que su respectiva solución de referencia (diclofenaco sódico, nifedipina y clorhidrato de verapamilo), Figuras 4.1., 4.2. y 4.3.

4.2. LINEALIDAD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO EMPLEADO EN EL ESTUDIO DE DISOLUCION PARA LA CUANTIFICACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.

Los resultados correspondientes a linealidad y repetibilidad del método analítico empleado para el estudio de disolución de acuerdo a lo descrito en la sección 3.3.1. y 3.3.2. se presentan en las Tablas 4.2. y 4.3. para diclofenaco sódico, 4.4. para nifedipina, y 4.5. para clorhidrato de verapamilo.

En las Figuras 4.1., 4.2., 4.3., y 4.4., se observan las gráficas obtenidas para la linealidad del método.

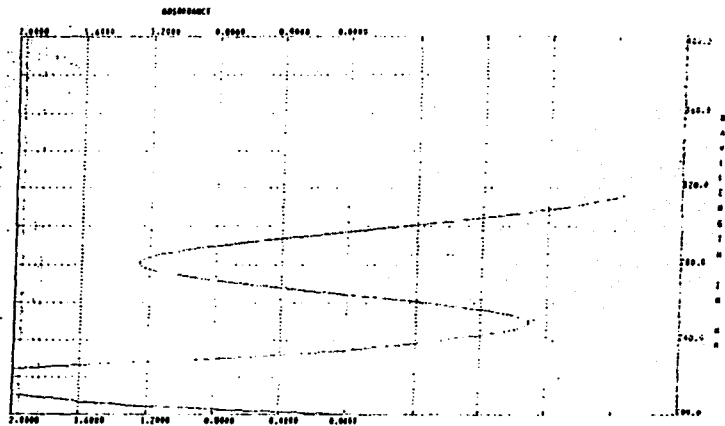


Figura 4.1. Espectrograma de Absorción Ultravioleta de Diclofenaco Sódico.

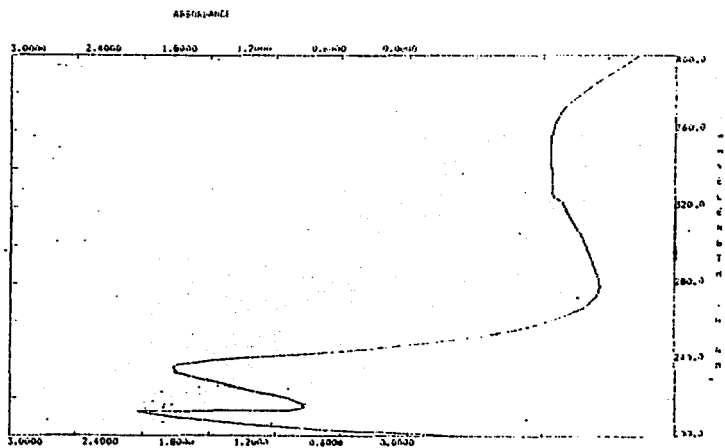


Figura 4.2. Espectrograma de Absorción Ultravioleta de Nifedipina.

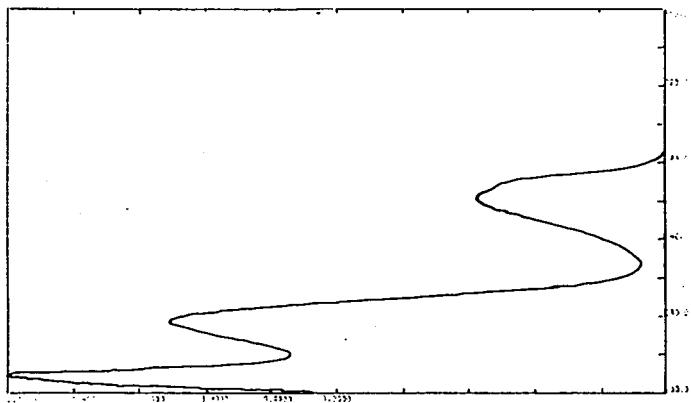


Figura 4.3. Espectrograma de Absorción Ultravioleta de Clorhidrato de Verapamilo.

Tabla 4.2. Valores de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de diclofenaco sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.

CONC. (µg/ml)	10	20	30	40	50	r	b	m
Abs. 1er. día	0.324	0.641	0.963	1.273	1.588	0.9999	0.0098	0.0316
	0.328	0.650	0.979	1.293	1.604	0.9999	0.0123	0.0319
	0.335	0.662	0.999	1.320	1.631	0.9999	0.0144	0.0325
Promedio	0.329	0.651	0.980	1.295	1.608			
% C. V.	1.69	1.32	1.64	1.62	1.35			
Abs. 2o. día	0.328	0.655	0.974	1.290	1.609	0.9999	0.0121	0.0319
	0.325	0.658	0.979	1.312	1.641	0.9999	-0.003	0.0329
	0.326	0.630	0.992	1.314	1.642	0.9997	-0.014	0.0332
Promedio	0.326	0.648	0.982	1.305	1.631			
% C. V.	0.47	2.37	0.95	1.02	1.15			

Criterio de aceptación: $b \cong 0$, $r \cong 1$

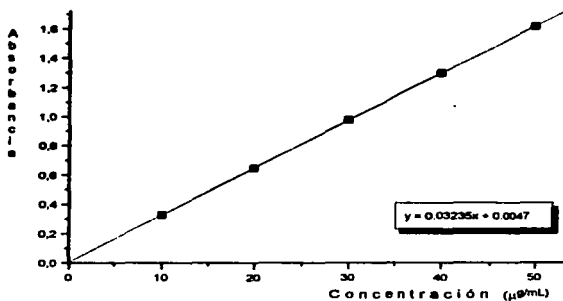


Figura 4.4. Linealidad para la cuantificación de diclofenaco sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.

Tabla 4.3. Valores de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de diclofenaco sódico en fluido intestinal simulado sin enzimas.

CONC. ($\mu\text{g/ml}$)	10	20	30	40	50	r	b	m
Abs. 1er. día	0.327	0.652	0.979	1.295	1.616	0.9999	0.0075	0.0322
	0.321	0.643	0.975	1.262	1.612	0.9999	0.0003	0.0322
	0.329	0.664	0.983	1.304	1.616	0.9999	0.015	0.0321
Promedio	0.326	0.653	0.979	1.294	1.615			
% C. V.	1.278	1.613	0.408	0.655	0.143			
Abs. 2o. día	0.326	0.653	0.975	1.267	1.619	0.9999	0.0060	0.0322
	0.324	0.652	0.971	1.269	1.602	0.9999	0.0097	0.0319
	0.325	0.647	0.978	1.295	1.616	0.9999	0.0032	0.0323
Promedio	0.325	0.651	0.975	1.290	1.612			
% C. V.	0.306	0.494	0.360	0.323	0.563			

Criterio de aceptación: $b \approx 0$, $r \approx 1$

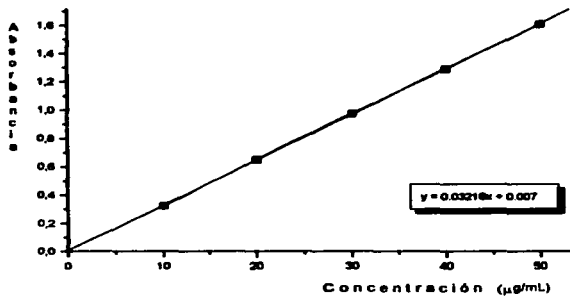


Figura 4.6. Linealidad para la cuantificación de diclofenaco sódico en fluido intestinal simulado sin enzimas.

Tabla 4.4. Valores de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de nifedipina en lauril sulfato de sodio al 0.54%.

CONC. ($\mu\text{g/ml}$)	5	10	15	20	25	r	b	m
Abs. 1er. día	0.075	0.145	0.219	0.293	0.371	0.9998	-0.001	0.0148
	0.078	0.145	0.219	0.291	0.369	0.9998	0.0004	0.0146
	0.076	0.148	0.218	0.291	0.365	0.9999	0.0029	0.0144
Promedio	0.076	0.146	0.218	0.292	0.368			
% C. V.	0.763	1.188	0.794	0.396	0.629			
Abs. 2o. día	0.075	0.145	0.217	0.284	0.362	0.9998	0.0027	0.0143
	0.074	0.142	0.219	0.285	0.355	0.9998	0.0035	0.0141
	0.075	0.144	0.219	0.292	0.368	0.9999	-0.001	0.0147
Promedio	0.075	0.144	0.218	0.287	0.362			
% C. V.	0.773	1.063	0.529	1.519	1.799			

Criterio de aceptación: $b \cong 0$, $r \cong 1$

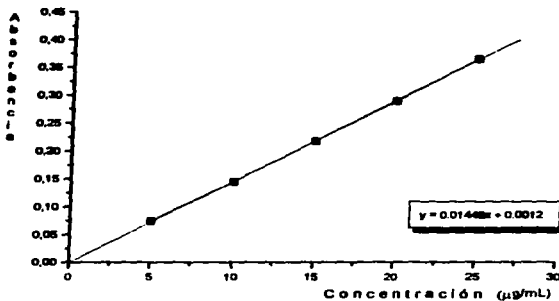


Figura 4.6. Linealidad para la cuantificación de nifedipina en lauril sulfato de sodio al 0.54%.

Tabla 4.6. Valores de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de clorhidrato de verapamilo en fluido gástrico simulado sin enzima.

CONC ($\mu\text{g/ml}$)	10	20	40	60	80	120	r	b	m
Abs 1er día.	0.116	0.229	0.455	0.667	1.023	1.372	0.9999	0.0007	0.0114
	0.115	0.230	0.463	0.694	1.030	1.365	0.9999	0.0050	0.0114
	0.116	0.229	0.456	0.692	1.027	1.374	0.9999	0.0010	0.0114
Promedio	0.116	0.229	0.456	0.691	1.026	1.370			
% C.V.	0.499	0.262	0.952	0.522	0.342	0.345			
Abs. 2o día	0.117	0.232	0.457	0.690	1.025	1.366	0.9999	0.0050	0.0113
	0.113	0.226	0.457	0.695	1.032	1.378	0.9999	-0.002	0.0115
	0.119	0.234	0.463	0.697	1.035	1.368	0.9999	0.0080	0.0114
Promedio	0.116	0.231	0.459	0.694	1.031	1.370			
%C.V.	2.626	1.605	0.755	0.519	0.499	0.497			

Criterio de aceptación: $b \cong 0$, $r \cong 1$

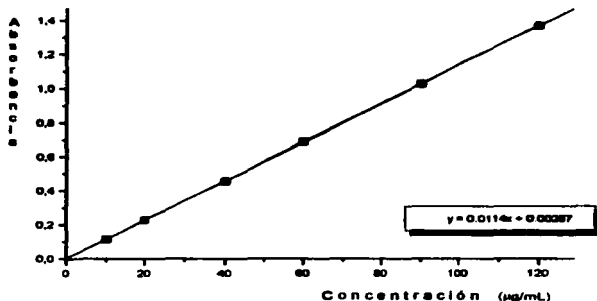


Figura 4.7. Linealidad para la cuantificación de clorhidrato de verapamilo en fluido gástrico simulado sin enzima.

4.3. ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

En las Tablas 4.6., 4.7., y 4.8. se muestran los porcentajes de los principios activos disueltos a los diferentes tiempos de muestreo, bajo las condiciones descritas en la sección 3.4.4.

En las Figuras 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14 se muestran los perfiles de disolución.

Tabla 4.6. Porcentajes de diclofenaco sódico disueltos.

Tiempo (Hrs.)	PRUEBA I		PRUEBA II	
	Lot# D-1 (%)	Lot# D-2 (%)	Lot# D-1 (%)	Lot# D-2 (%)
0.25	9.1 (0.5)			
0.5	11.5 (0.7)			
1.0	16.5 (0.7)	0.4 (0.1)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)
1.5	20.2 (0.7)	0.7 (0.3)	5.2 (0.2)	3.5 (0.3)
2.0	23.9 (0.8)	1.5 (0.3)	11.4 (0.6)	7.0 (0.5)
3.0	35.1 (8.3)	7.6 (4.1)	23.9 (1.0)	15.6 (1.1)
4.0	51.2 (19.8)	40.7 (14.5)	36.2 (1.4)	24.4 (1.9)
5.0	66.5 (22.4)	78.7 (7.5)	46.3 (1.2)	31.5 (2.5)
6.0	76.6 (21.1)	88.1 (5.8)	54.6 (1.3)	37.2 (2.7)
7.0	79.2 (18.0)	88.8 (4.5)	60.8 (1.2)	42.7 (3.0)
8.0	87.3 (16.0)	88.3 (4.9)	65.6 (1.2)	47.6 (3.1)
9.0	•	•	70.3 (1.4)	•
10.0	89.9 (10.4)	87.1 (5.0)	73.6 (1.2)	55.8 (3.5)
11.0	•	•	75.7 (1.0)	•

Los valores entre () indican la desv. est.
(•) no se tomaron muestras en estos tiempos.

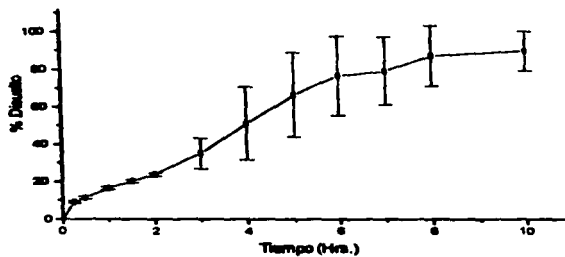


Figura 4.8. Perfil de dissolução de diclofenaco sódico de D-1, Prueba I (con dev. est. entre las 6 muestras).

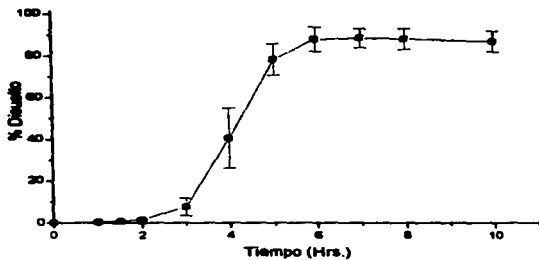


Figura 4.9. Perfil de dissolução de diclofenaco sódico de D-2, Prueba I (con dev. est. entre las 6 muestras).

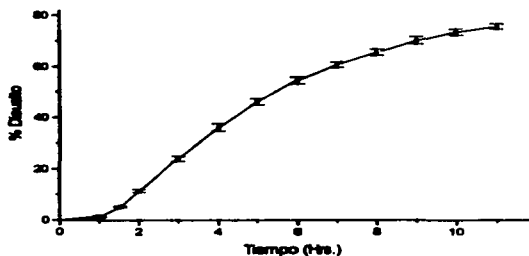


Figura 4.10. Perfil de disolución de diclofenaco sódico de D-1, Prueba II (con dev. est. entre las 6 muestras).

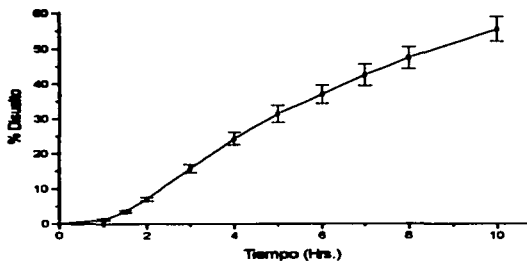


Figura 4.11. Perfil de disolución de diclofenaco sódico de D-2, Prueba II (con dev. est. entre las 6 muestras).

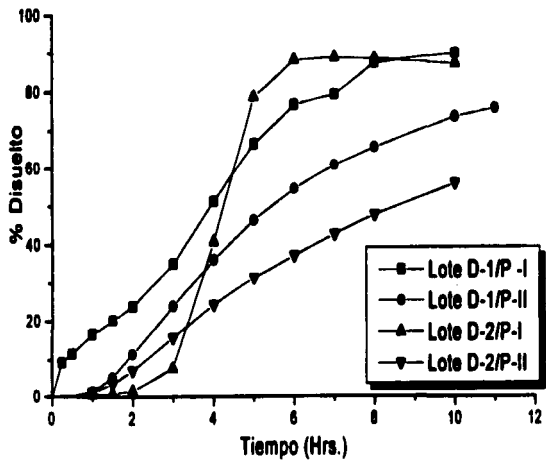


Figura 4.12. Perfil de Disolución in vitro para diclofenaco sódico liberación prolongada, utilizando las condiciones establecidas en la Tabla 3.4.

Tabla 4.7. Porcentajes disueltos de nifedipina.

Tiempo (Hrs.)	Lote N-1 (%)	Lote N-2 (%)
0.25	50.4 (2.1)	22.4 (1.2)
0.5	63.0 (1.2)	23.4 (1.9)
1.0	76.2 (0.7)	33.3 (2.5)
1.5	83.1 (1.2)	41.0 (2.9)
2.0	86.7 (1.0)	45.8 (3.3)
3.0	91.7 (0.7)	61.0 (3.8)
4.0	94.3 (1.6)	67.7 (4.7)
5.0	94.0 (1.0)	71.9 (5.1)
6.0	94.5 (0.5)	76.1 (5.4)
8.0	95.5 (1.4)	82.5 (5.3)
10.0	96.0 (1.2)	86.2 (5.3)

Los valores entre () indican la desv. est.

En la Figura 4.13 se muestra el perfil de disolución para nifedipina.

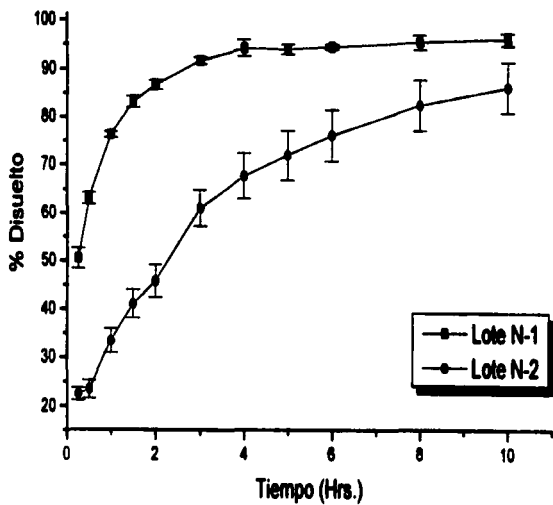


Figura 4.13. Perfil de Disolución in vitro para nifedipina liberación prolongada, utilizando las condiciones establecidas en la Sección 3.4.4.

Tabla 4.6. Porcentajes disueltos de clorhidrato de verapamilo.

tiempo	Lote V-1	Lote V-2	Promedio de V-1 y V-2
0.25	4.8 (0.4)	4.3 (0.5)	4.5 (0.3)
0.5	7.1 (0.4)	6.5 (0.5)	6.8 (0.4)
1.0	12.7 (0.5)	11.7 (0.7)	12.2 (0.7)
1.5	16.1 (0.6)	17.0 (0.7)	17.6 (0.6)
2.0	23.1 (0.5)	21.7 (0.6)	22.4 (0.9)
3.0	31.8 (0.4)	29.6 (0.5)	30.7 (1.5)
4.0	38.9 (0.3)	36.7 (0.5)	37.8 (1.5)
5.0	44.6 (0.3)	42.4 (0.6)	43.5 (1.6)
6.0	49.5 (0.3)	46.8 (0.6)	48.1 (1.9)
7.0	53.3 (0.5)	50.7 (0.6)	52 (1.9)
8.0	56.7 (0.5)	54.3 (1.0)	55.5 (1.7)
10.0	63.1 (1.0)	59.9 (1.0)	61.4 (2.3)
12.0	67.7 (0.9)	64.8 (1.4)	66.3 (2.0)

Los valores entre () indican la desv. est

En la Figura 4.14 se muestran los perfiles de disolución para clorhidrato de verapamilo.

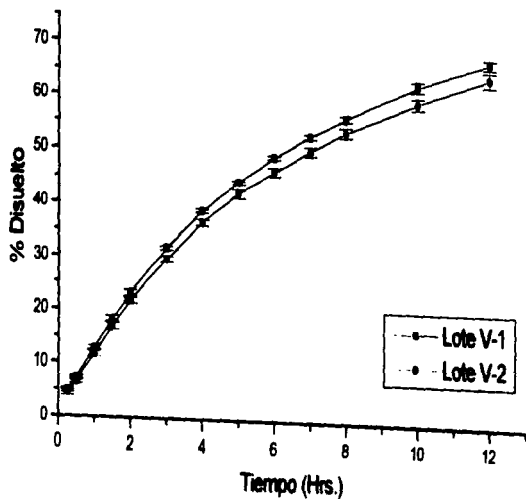


Figura 4.14. Perfil de Disolución para clorhidrato de verapamilo liberación prolongada, utilizando las condiciones establecidas en la Sección 3.4.4.

4.4. CINÉTICA DE DISOLUCIÓN

Las cinéticas del proceso de liberación fueron estudiadas, aplicando las siguientes ecuaciones: orden cero, primer orden, raíz cuadrada, raíz cúbica y dos tercios.

Los resultados fueron graficados de acuerdo a cada modelo de disolución para establecer a cual de ellos se ajustan mejor. A partir de las gráficas se obtuvieron los valores de la pendiente (m), y del coeficiente de correlación (r) por el método de mínimos cuadrados.

El tiempo medio de disolución (TMD), se determinó según el método descrito por Yamaoka. Este, es aplicable para perfiles en los cuáles el porcentaje mínimo disuelto de fármaco es de 63.2%.

El TMD es calculado por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{TMD} = \frac{t (d\text{Adis}/dt)dt}{\text{Adis. inf.}}$$

En donde t= tiempo de muestreo, Adis = cantidad disuelta al tiempo t, Adis inf.= cantidad disuelta a tiempo infinito.

Los resultados correspondientes a las cinéticas de disolución se presentan en las Tablas 4.9., 4.10., y 4.11.

Lote	Prueba	Orden Cero		Primer Orden		Raiz Cuadrada		Raiz Cúbica		Dos Tercios	
		r	m	r	m	r	m	r	m	r	m
D-1	P-I	0.9841	-10.8608	0.9858	-0.2504	0.9858	0.8021	0.9818	0.2861	0.9872	2.0116
	P-II	0.9833	-8.4404	0.9976	-0.1529	0.9863	0.5604	0.9915	0.1917	0.9707	1.4602
D-2	P-I	0.9211	-18.0271	0.9032	-0.4259	0.9174	1.3276	0.9139	0.4761	0.9197	3.3221
	P-II	0.9827	-6.4113	0.9964	-0.0823	0.9834	0.3827	0.9957	0.1259	0.9904	1.0351

Tabla 4.9. Resultados de los coeficientes de correlación y pendiente para cada uno de los modelos de disolución de diclofenaco sódico.

Lote	Orden Cero		Primer Orden		Raiz Cuadrada		Raiz Cúbica		Dos Tercios	
	r	m	r	m	r	m	r	m	r	m
N-1	0.7848	-10.4274	0.9848	-0.5598	0.8859	1.1632	0.9180	0.4782	0.8533	2.5384
N-2	0.9135	-8.2239	0.9848	-0.2007	0.9550	0.6319	0.9988	0.2272	0.9422	1.5687

Tabla 4.10. Resultados de los coeficientes de correlación y pendiente para cada uno de los modelos de disolución de nifedipina.

Lote	Orden Cero		Primer Orden		Raiz Cuadrada		Raiz Cúbica		Dos Tercios	
	r	m	r	m	r	m	r	m	r	m
V-1	0.9537	-8.1848	0.9908	-0.0894	0.9753	0.3888	0.9812	0.1308	0.9687	1.0348
V-2	0.9553	-5.8200	0.9894	-0.0919	0.9749	0.3888	0.9803	0.1222	0.9689	0.9798

Tabla 4.11. Resultados de los coeficientes de correlación y pendiente para cada uno de los modelos de disolución de clorhidrato de verapamilo.

Tabla 4.12. Parámetros de disolución para la cinética a la cual se ajustan los datos.

LOTE	PRUEBA	K_{obs} (Hrs. ⁻¹)	$t_{1/2}$ (Hrs.)	TMD (Hrs.)
P-1	D-1	0.2504	2.768	4.064
P-2		0.1529	4.533	5.111
P-1	D-2	0.4259	1.627	4.640
P-2		0.0923	7.510	*
	N-1	0.5596	1.239	0.937
	N-2	0.2007	3.454	2.834
	V-1	0.0994	6.973	4.603
	V-2	0.0919	7.542	4.674

*No se calculó TMD (Tiempo Medio de Disolución) por tener menos de 63.2 % disuelto.

V. ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Los resultados para las pruebas de control de calidad se muestran en la **Tabla 4.1.**

En general las pruebas de Control de Calidad, fueron aceptables para todos los lotes.

Todos los lotes, de los 3 productos farmacéuticos presentaron una dureza alta (superior a 10 Kg/cm²), excepto el Lote D-2 cuya dureza fué de 8.7 Kg/cm²; sin embargo, los límites para este parámetro no son estrictos, ya que éste depende más bien del proceso de manufactura y de la formulación de cada producto.

La friabilidad para todos los lotes cumple con las especificaciones.

La prueba de identidad fue positiva para los lotes de los 3 fármacos (diclofenaco sódico, nifedipina y clorhidrato de verapamilo), el espectro de absorción ultravioleta para cada producto presentó los mismos máximos y mínimos que su respectiva sustancia de referencia (Figuras 4.1, 4.2, y 4.3).

Para la prueba de uniformidad de dosis el límite establecido es de 85.0-115.0 % y una desviación estándar relativa (DER) menor o igual al 6.0 %, de acuerdo con los resultados obtenidos (Tabla 4.1.), se demuestra que todos los lotes cumplen con las especificaciones.

En cuanto a la Valoración, todos los lotes caen dentro del límite de 90.0-110.0 %.

5.2 LINEALIDAD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

Se determinó la linealidad y repetibilidad para la cuantificación de cada uno de los fármacos bajo estudio en los diferentes medios de disolución como se indica en la sección 3.3. Los resultados que se encontraron fueron los siguientes:

5.2.1. Linealidad

Los resultados para la linealidad del sistema para cada uno de los fármacos se muestran en las Tablas 4.2, 4.3, 4.4 y 4.5.

> Diclofenaco sódico

En solución amortiguadora de fosfatos, el coeficiente de correlación promedio fue de 0.9998, una pendiente de 0.0323 y una ordenada al origen de 0.0053, por lo que se consideró al método lineal en el intervalo de 10-50 µg/ml.

En fluido intestinal simulado el coeficiente de correlación promedio fue 0.9999, la pendiente 0.0322 y la ordenada al origen 0.0069, considerándose al método lineal en el intervalo de 10-50 µg/ml.

> Nifedipina

La Nifedipina en el medio de Lauril sulfato de sodio presentó un coeficiente de correlación de 0.9998, una pendiente de 0.0145 y una ordenada al origen de 0.00125, por lo que se consideró al método lineal en el intervalo de 5-25 µg/ml.

> Clorhidrato de verapamilo

La validación se hizo en fluido gástrico simulado presentando un coeficiente de correlación promedio de 0.9999, una pendiente de 0.0114 y una ordenada al origen de 0.0029, considerándose por lo tanto al método lineal en el intervalo de 10-120 µg/ml.

5.2.2. Repetibilidad

Los resultados para la repetibilidad se muestran en las Tablas 4.2, 4.3, 4.4 y 4.5. Como se observa los valores de los coeficientes de variación obtenidos para cada nivel de concentración de cada fármaco, son menores al límite establecido para métodos espectrofotométricos, éste es $\leq 3.0\%$.

En base a los resultados obtenidos, se consideró que la linealidad y repetibilidad del método analítico para cada uno de los fármacos bajo estudio, son aceptables para los fines de este trabajo.

5.3. ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

>Diclofenaco sódico

La formulación D-1 para diclofenaco sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 y 100 rpm (prueba I) presentó un comportamiento heterogéneo (desintegración y disolución de la tableta) entre los 6 vasos, aproximadamente después de 3:00 hrs. del inicio de la disolución; mientras que con la prueba II, a pH 7.5 (después de 1 hr.) y 30 rpm presentó menores desviaciones que la primera (Figuras 4.8 y 4.10). Como se observa el comportamiento es parecido en uno y otro método, teniéndose en la prueba I un 89.9 % liberado a las 10:00 hrs., mientras que para la prueba II se tuvo un 75.7 % a las 11:00 hrs. del tiempo de disolución.

En la prueba I la cinética de orden cero presentó una correlación de 0.9841 adecuada para el producto de liberación prolongada, sin embargo la cinética de dos tercios presentó una correlación de 0.9870 un poco mayor que la de orden cero, el tiempo de vida media es de 2.77 y tiempo medio de disolución (TMD) = 4.06. En la prueba II se ajustó mejor a una cinética de primer orden, presentando una correlación de 0.9976, el tiempo de vida media fue de 4.53 y el TMD = 5.11.

En el caso de la formulación D-2 (solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 y 100 rpm), presentó menores desviaciones entre los 6 vasos que la formulación D-1; sin embargo, entre las 4:00 y las 5:00 hrs. se presentó una desviación estándar muy marcada entre las muestras. En las condiciones de disolución a pH 7.5 (después de 1 hr.) y 30 rpm, se presentó una desviación estándar más pequeña entre las 6 muestras. En la prueba I el máximo de porcentaje que se tuvo fue de 88.8 % a las 7.0 hrs., mientras que para la prueba II a las 10.0 hrs. se tuvo un 55.8 % liberado, comprobándose la influencia que tienen las condiciones de disolución en el comportamiento de las grageas, particularmente en medicamentos de liberación prolongada en donde además influye el mecanismo por el cual se libera el fármaco desde la forma farmacéutica.

En la prueba I la cinética de orden cero presentó una correlación de 0.9211 adecuado para el producto de liberación prolongada. Para la prueba II se ajustó mejor a una cinética de primer orden presentando un coeficiente de correlación de 0.9984.

Como puede observarse en las Figuras 4.8., 4.9., 4.10., 4.11., y 4.12. el comportamiento difiere entre un método y otro debido a las condiciones de disolución (pH y rpm), comportándose mejor como una liberación prolongada en la prueba I, en donde se ajustó mejor a una cinética de orden cero, sin embargo las desviaciones son grandes entre las muestras comparando con la prueba II.

>Nifedipina

Como puede observarse en la Figura 4.13., el comportamiento difiere considerablemente entre una y otra formulación, ya que para la formulación N-1 a las 0.25 hrs. se tiene disuelto un 50 %, mientras que para la formulación N-2, éste mismo porcentaje se alcanza entre las 2 y las 3 hrs. , es decir, en N-1 se libera una cantidad de activo considerable desde los primeros minutos y después se mantiene constante la liberación, mientras que para N-2 se va liberando poco a poco después de haberse liberado una cierta cantidad.

La Nifedipina para ambas formulaciones se ajustó más a una cinética de primer orden, presentando una correlación de 0.9648 para N-1 y 0.9848 para N-2. Los valores de tiempo de vida media y TMD (Tiempo Medio de Disolución) son 1.239 y 0.937 hrs., respectivamente, para N-1; y 3.454 y 2.834 para N-2 (Tabla 4.12.).

>Clorhidrato de Verapamilo

Como puede observarse en la Figura 4.14., el % disuelto de los lotes bajo estudio es muy similar, como se esperaba por ser ambos lotes del mismo fabricante. El principio activo se va liberando paulatinamente de la forma farmacéutica, presentando aproximadamente 65% liberado a las 12 hrs. de disolución.

La cinética a la cual se ajustaron mejor los datos fue la de primer orden, presentando una correlación de 0.9908 para el lote V-1 y 0.9894 para el lote V-2. Los valores de tiempo de vida media y TMD se muestran en la Tabla 4.12., en donde el primero ($t_{1/2}$) se acerca más a los valores encontrados en la gráfica.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

VI. CONCLUSIONES

Las pruebas de Control de Calidad realizadas a los fármacos bajo estudio (diclofenaco sódico, nifedipina y clorhidrato de verapamilo), demostraron que cumplen con algunos de los requerimientos farmacopéicos.

Los resultados de algunos parámetros del proceso de validación (linealidad y repetibilidad), fueron satisfactorios, por lo que se consideró a los métodos analíticos confiables para la cuantificación de los principios activos en los diferentes medios de disolución utilizados para cada uno de ellos.

En los estudios de disolución para los medicamentos bajo estudio se encontró que la formulación de los medicamentos y las condiciones de disolución influyen en la liberación del principio activo, además del mecanismo de liberación utilizado por el fabricante para este fin. Esto se observa principalmente en diclofenaco sódico en donde la velocidad de disolución depende del pH del medio y de las rpm.

En general el proceso de disolución se ajustó mejor a una cinética de primer orden, observándose que la liberación del fármaco aumenta de manera paulatina y por un periodo prolongado, como se esperaba para este tipo de formas farmacéuticas.

La gran diversidad de métodos de disolución descritos en la bibliografía, así como la variedad de mecanismos de liberación empleados para permitir la liberación lenta del principio activo desde la forma farmacéutica, son una limitante para poder reproducir las condiciones fisiológicas, por lo que es necesario realizar estudios in vivo para poder determinar el rendimiento de la liberación de estas formas farmacéuticas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Aiache, J.M. Biofarmacia. México, Ed. El Manual Moderno, 1983. p. 280-320.
2. Bowman W. and Rand M. Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas, 2a. edición; México, Ed. Interamericana, 1984.
3. Cid Cárcamo, Edison. Cinética de Disolución de Medicamentos. Secretaría General de la Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos. Estados Unidos de América, 1981. p. 1-31, 45-60.
4. Chaudhary, R. S.; Gangwal, S. S.; et al. "Dissolution System for Nifedipine Sustained Release Formulations." Drug Development and Industrial Pharmacy, 1994, 20 (7), 1267-1274
5. Cohen, J., Hubert, B., et al. "The Development of USP Dissolution and Drug Release Standards". Pharm. Research, Vol. 7, No. 10, 1990, p.983-987.
6. Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación. Colegio Nacional de Q.F.B. A.C. Requisitos Mínimos para la Validación de Métodos Analíticos. México, 1986.
7. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. p. 17-18, 354, 442-444, 1556-1557.
8. Drug Information American Hospital Formulary Service. American Society of Hospital Pharmacists, U.S.A., 1992. p. 905-909, 932-939, 1066-1071.
9. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos., 6ª edición. Secretaría de Salud, México, 1994.
10. Fiorey, Klaus. Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 19, Academic Press, Inc., San Diego, California, Vol. 18, 1989. p. 222-288; Vol. 19, 1990. Pág. 123-144.
11. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8a edición, Ed. México, Ed. Médica Panamericana, S.A. de C.V., 1991, p. 652, 756-762, 786, 846.
12. Guerrero, Raymundo. "Estudio de Disolución de TNPE en Medicamentos de Acción Controlada" Tesis UNAM, Fac. de Química (1981).
13. Guía Profesional de Medicamentos. 2a. edición, México, Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V., 1987. p. 170, 175, 178.
14. Gupta, A., Garg, S, Khar, R. K. "Interpolymer Complexation and its Effect on Bioadhesive Strength & Dissolution Characteristics of Buccal Drug Delivery Systems." Drug Development and Industrial Pharmacy, 1994, 20 (3), p. 315-325.

15. Hasan, M., Najib, N., et al. "In vitro and in vivo Evaluation of Sustained-release and Enteric-coated Microcapsules of Diclofenac sodium". Drug Development and Industrial Pharmacy. 1994, 20 (11), p. 1869-1882.
16. Hayase, N., Itagaki, Y. "Newly Discovered Photodegradation Products of Nifedipine in Hospital Prescriptions", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 83, No. 4, 1994 p. 532-538.
17. Heiman, José. Farmacotecnia Teórica y Práctica Tomo VII. México, Compañía Editorial Continental, S.A., 1981. p. 2137-2157.
18. Información de Medicamentos, Tomo I, Ministerio de Sanidad y Consumo. España, 1989, p. 476-483.
19. Katzung, Bertram. Farmacología Básica y Clínica, cuarta edición. México, Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V., 1991, p. 150-153.
20. Keithley M. Erwin y Schreiner J. Philip Manual para la elaboración de Tesis, Monografías e Informes. (E.U.A., South-Western Publishing Co., 1980).
21. Kennedy, Ross; Roberts, Jennifer. "Studies on the Complexation of Some Drugs with Sodium polyphosphate". Drug Development and Industrial Pharmacy, 1991 17 (5), p. 649-664
22. Kroemer, H.K., Echizen, H.; et al. "Predictability of the in vivo Metabolism of Verapamil from in vitro. Data: Contribution of individual Metabolic Pathways and Stereoselective Aspects. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1992., p. 1052-1056.
23. Lachmann, León Lieberman, H. A. Kanig, J. L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Ed. Lea & Febiger Philadelphia. Segunda edición, 1976. p. 439-465.
24. Lieberman H. Pharmaceutical dosage forms tablets, Vol. 3 Marcel Dekker Inc. New York 1982, p. 149-211.
25. Martindale, The Extra Pharmacopoeia 29a. edición, The Pharmaceutical Press, 1989
26. Norma de Medicamentos Diclofenaco, Cápsulas o Grageas de Liberación Prolongada. Instituto Mexicano del Seguro Social; México, 1996.
27. Orduña, S. Aspectos Biofarmacéuticos sobre Liberación Sostenida de Aminofilina, Tesis UNAM, Fac. de Química, 1993.

28. Qureshi, S.A.; Cailé, G., et al. "Application of flow-through dissolution method for the evaluation of oral formulations of nifedipine" Drug Development and Industrial Pharmacy, 1994, 20 (11), p. 1869-1882.
29. Referencias Farmacéuticas, Bárbara Mc. Van, RN., Ed. El Manual Moderno, 1995. p. 1180,1181, 1592-1595.
30. Remington, Farmacía 2, Ed. Médica Panamericana , 17a. edición; Buenos Aires, 1992.
31. Remington's, Pharmaceutical Sciences, 18a. edición, Mack Publishing Co. Phil. USA, 1990, p. 1676-1686.
32. Robinson, J., Lee V. Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications Vol. 29, 2a. edición, Marcel Dekker Inc. New York, 1987.
33. Román, F. Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990.
34. Román, Fernando y Garzón, Alfredo. Disolución (Revisión Bibliográfica) Primera Parte. Rev. Soc. Quím. Mex. 1981, 5 (25) p. 447-452.
35. Román, Fernando y Garzón, Alfredo. Disolución (Revisión Bibliográfica) Segunda Parte. Rev. Soc. Quím. Mex. 1982, 5 (26) p. 73 - 78.
36. Román, Fernando y Garzón, Alfredo. Disolución (Revisión Bibliográfica) Tercera Parte. Rev. Soc. Quím. Mex. 1982, 5 (26) p. 228-235.
37. Sarisuta, Narong, Mahahpant, Pilawan "Effects of Compression Force and Type of Fillers on Release of Diclofenac Sodium from Matrix Tablets". Drug Development and Industrial Pharmacy, 1994, 20 (6), p. 1049-1061.
38. USP 23- The National Formulary, E.U.A., 1995. p. 1791-1799, 1924-1926.
39. Wang, Zheng; Horikawa, Takashi; et al. "Design and In-vitro Evaluation of a Modified-release Oral Dosage Form of Nifedipine by Hybridization of Hydroxypropyl- β -cyclodextrin and Hydroxypropylcellulose". J. Pharm. Pharmacol. 1993, p. 45; 942-946.
40. Wilder, Ph. Van; Detaevemier, M. R.; Michotte, Y. "In vitro Dissolution of Two Oral Controlled Release Preparations of Diclofenac Sodium." Drug Development and Industrial Pharmacy, 17 (1), 1991, p. 141-148.
41. The Merk Index. Eleventh edition. Published Merck an Co. Inc. USA, 1988.

APENDICE

1.-Cálculos para determinar la linealidad del método.

a) Pendiente (m)

$$m = \frac{N(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)}{N(\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

b) Ordenada al origen (b)

$$b = \frac{\sum y - m(\sum x)}{N}$$

c) Coeficiente de correlación lineal (r)

$$r^2 = \frac{[N(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)]^2}{[N(\sum x^2) - (\sum x)^2][N(\sum y^2) - (\sum y)^2]}$$

2.-Cálculos para determinar la repetibilidad del método.

a) Valor promedio (x)

$$x = \frac{\sum xi}{n}$$

b) Desviación estándar (s)

$$s = \frac{\sum (xi - x)^2}{n-1}$$

c) Coeficiente de variación

$$C.V. = \frac{s \cdot 100}{x}$$

3.- Cálculos para determinar los porcentajes de los principios activos bajo estudio.

- Interpolan las absorbancias en la curva estándar para obtener las respectivas concentraciones

$$y = mx + b$$

En donde:

x = concentración del principio activo

y = absorbancia obtenida

b = ordenada al origen de la curva estándar

m = pendiente de la curva estándar

- Corrección de los valores con el factor de dilución

Conc. del principio activo correg. ($\mu\text{g}/\text{ml}$) = F.D. \times conc. del principio activo obtenida de la interpolación.

- Corrección de los valores con el volumen del medio de disolución y pureza de la sustancia de referencia.

mg de p. activo por tableta = Conc. del p. activo ($\mu\text{g}/\text{ml}$) \times Vol. (ml) \times pureza \times 1mg/1000 μg

- Porcentaje disuelto

% disuelto = (mg p. activo por tableta) \times 100 / mg de p. activo indicados en el marbete