



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO DE GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA DE DICLOFENACO SODICO.

T E S I S

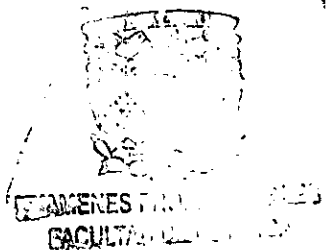
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A:
MA. YESENIA CONTRERAS SANTIAGO

Contreras



MEXICO, D. F.



2000.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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

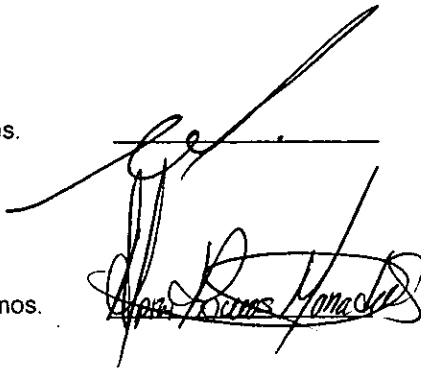
Presidente: Q.F.B. Georgina Margarita Maya Ruiz.
Vocal: M. en C. Maria del Socorro Ramos Alpizar.
Secretario: Q.F.B. Antonio Torres Tello de Meneses.
1^{er}. Suplente: I.Q. Hector Marcelino Gómez Velasco.
2^{do}. Suplente: Q.F.B. Eduardo Jiménez Leyva.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorios KALVET S.A de C.V.

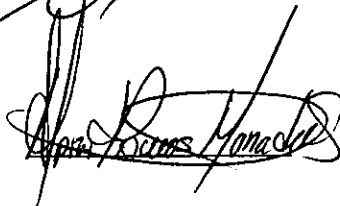
Asesor del tema:

Q.F.B. Antonio Torres Tello de Meneses.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Antonio Torres Tello de Meneses', is written over a horizontal line. The signature is stylized and cursive.

Supervisor técnico:

M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'María del Socorro Alpizar Ramos', is written over a horizontal line. The signature is cursive and somewhat stylized.

Sustentante:

María Yesenia Contreras Santiago.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'María Yesenia Contreras Santiago', is written over a horizontal line. The signature is cursive and stylized.

DEDICATORIA

A Dios.

Porque en cada momento de mi vida he conocido su grandeza.

A mis padres

Por su gran amor, confianza y apoyo incondicional. Les agradezco infinitamente, los amo.

A mis amigos

Por su amistad y agradable compañía.

A Laboratorios Kalvet S.A de C.V

En especial a Rosalba Zavala por su amistad y apoyo en la elaboración de este trabajo.

A los profesores

Antonio Torres Tello, Socorro Alpizar y Georgina Maya por su colaboración en la realización de este trabajo, por su amistad y por su tiempo.

A la UNAM

Por darme la formación profesional.

CONTENIDO

	Página
1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVO	3
3. GENERALIDADES	5
3.1 SISTEMAS DE LIBERACION SOSTENIDA DE FARMACOS	6
3.2 MONOGRAFIA DEL PRINCIPIO ACTIVO	10
3.2.1 Propiedades fisicoquímicas	10
3.2.2 Farmacología	13
3.3 FORMA FARMACEUTICA	16
3.3.1 Métodos de formulación de liberación sostenida	16
3.3.2 Componentes de grageas de liberación prolongada	17
3.3.3 Cobertura tipo film coating	21
3.3.4 Acondicionamiento	25
3.4 ETAPAS EN EL DESARROLLO FARMACEUTICO	27
3.4.1 Diagrama de etapas de desarrollo farmacéutico	27
3.4.2 Revisión bibliográfica	28
3.4.3 Preformulación	28
3.4.4 Formulación	29
3.4.5 Escalación y caracterización del proceso	30
3.5 VALIDACION DE METODOS ANALITICOS	31
4. PARTE EXPERIMENTAL	35
4.1 ANALISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO	39
4.2 FORMULACION	39
4.2.1 Desarrollo de la formulación	39
4.2.2 Técnica de análisis de producto terminado	41
4.3 DESARROLLO DEL METODO ANALITICO Y VALIDACION	49
4.3.1 Validación del método analítico	49
4.3.2 Validación del sistema	51
4.3.3 Validación del método	54

5. PARTE EXPERIMENTAL	59
5.1 RESULTADO DE ANALISIS DE MATERIA PRIMA	60
5.2 RESULTADO DE ANALISIS DE PRODUCTO FINAL	61
5.3 RESULTADO DE ESTABILIDAD	62
5.4 RESULTADO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN	63
5.5 RESULTADOS DE VALIDACIÓN DEL METODO ANALÍTICO	65
5.5.1 Linearidad del sistema	65
5.5.2 Precisión del sistema	68
5.5.3 Exactitud del método y repetibilidad	70
5.5.4 Linearidad del método	72
5.5.5 Precisión del método	76
5.5.6 Especificidad del método	78
5.5.7 Estabilidad de la muestra analítica	80
6. CONCLUSIONES	82
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	84

CAPITULO 1

INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

Los agentes antiinflamatorios no esteroidales (AINES) constituyen uno de los grupos terapéuticos que, en los últimos años, han introducido una mayor cantidad de nuevas moléculas con acción farmacológica similar.⁽¹⁾

Todos los AINES tienen una eficacia terapéutica parecida, son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, pero hay diferencias importantes en sus actividades; algunos no son apropiados para el uso de rutina o prolongado debido a su toxicidad y ninguno de ellos está exento de efectos adversos, el más frecuente es una propensión a inducir ulceraciones gástricas o intestinales, que se acompañan a veces por anemia resultante de la pérdida de sangre.⁽¹⁾

Debido a que las enfermedades reumáticas ocupan un lugar importante dentro de los índices de morbilidad (1.4% de la población en México), estos medicamentos constituyen una parte importante del mercado farmacéutico mexicano, tanto del sector público como del sector privado.

De acuerdo con la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica en 1991, del total de medicamentos existentes en el mercado mexicano (aproximadamente 450), quince representaron el 40% del total consumido en el sector público, y entre esos quince productos ocupa el noveno lugar el diclofenaco sódico.⁽¹⁾

La forma farmacéutica de elección para el diclofenaco sódico es la de gragea de liberación prolongada, ésta se utiliza para tratamientos largos, ya que ofrece muchas ventajas respecto a otras formas farmacéuticas, algunas de estas son: reducir la frecuencia en el número de dosis, reduce la incidencia de efectos indeseados y el costo promedio del tratamiento a lo largo de un período prolongado es menor.

En este trabajo se desarrollaron los estudios de preformulación y formulación para obtener diclofenaco sódico en grageas de liberación prolongada con la finalidad de obtener un producto de calidad, así como también el desarrollo y la validación de un método analítico indicativo de control de calidad para evaluar el contenido del principio activo en el perfil de disolución de la forma farmacéutica desarrollada.

CAPITULO 2

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar una formulación de grageas de liberación prolongada de diclofenaco sódico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Efectuar los estudios de preformulación y formulación necesarios para desarrollar grageas de liberación prolongada de diclofenaco sódico.
- Controlar la liberación del principio activo desde la matriz y aplicar a la misma una cubierta tipo film coating.
- Determinar en base a estudios in vitro, los perfiles de disolución del diclofenaco sódico de acuerdo a la Norma 010 Medicinas. Diclofenaco, cápsulas o grageas de liberación prolongada clave 3417 del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Validar el método analítico para el perfil de disolución.

CAPITULO 3

GENERALIDADES

3.0 GENERALIDADES

3.1 SISTEMAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE FÁRMACOS.⁽²⁾

El objetivo de todo sistema de suministro de fármacos es hacer llegar una cantidad terapéutica del mismo al sitio correspondiente del organismo, para alcanzar con rapidez la concentración buscada del agente y después mantenerla. Es decir, el sistema debe suministrar el medicamento a un ritmo impuesto por las necesidades del organismo a lo largo del tratamiento.

En los últimos años han aparecido cambios en los métodos para liberar los fármacos, algunos de estos son: sistemas de liberación de velocidad preprolongada (los parches transdérmicos), como sistemas de liberación de actividad modulada (el fármaco se libera por acción del pH, presión osmótica, pulsaciones eléctricas, fuerzas electromagnéticas), sistemas de liberación regulados por retroalimentación (implante a base de insulina), sistemas de liberación en un sitio específico (inmunoliposomas antígeno-anticuerpo) entre otros. El objetivo más ambicioso de la investigación actual es la incorporación de la ingeniería biomédica a este tipo de sistemas, para conseguir la llegada del fármaco al sitio de acción, permaneciendo el resto del organismo, libre de sustancia activa.

Por esta razón la ciencia y la tecnología responsables del desarrollo de productos farmacéuticos de liberación sostenida siguen siendo áreas de mucha atención en los laboratorios industriales y académicos.

Existe controversia respecto a los términos utilizados en los sistemas de liberación de fármacos ya que reciben diferentes denominaciones entre los cuales se encuentran: liberación sostenida, liberación controlada, liberación prolongada y liberación retardada.

Liberación Sostenida:

Los sistemas de liberación sostenida comprenden cualquier sistema de suministro de fármacos que logre la liberación lenta del agente a lo largo de un período prolongado.

Liberación Controlada:

Son sistemas que pueden ejercer cierto control, ya sea de carácter temporal o espacial, o ambos, sobre la liberación del fármaco en el organismo. La liberación controlada incluye no sólo la idea de descargar al fármaco en una forma más lenta, sino también denota la posibilidad de predicción y mayor reproducibilidad de su cinética de liberación en un período específico, de tal manera que se obtengan niveles más uniformes en la sangre.

Liberación Prolongada:

Son sistemas diseñados en el caso de productos orales, para liberar con rapidez una fracción predeterminada del fármaco para obtener la respuesta terapéutica normal, y a partir de ese momento, continuar la liberación para mantener la acción por un período de tiempo prolongado.

Liberación Retardada:

Son los que utilizan dosificaciones repetitivas, intermitentes, de uno o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola forma farmacéutica. Los ejemplos de este sistema son los comprimidos y cápsulas de acción repetida, y las tabletas con cubierta entérica.

En la fig. 1 se ilustra la liberación retardada, controlada, prolongada y convencional.

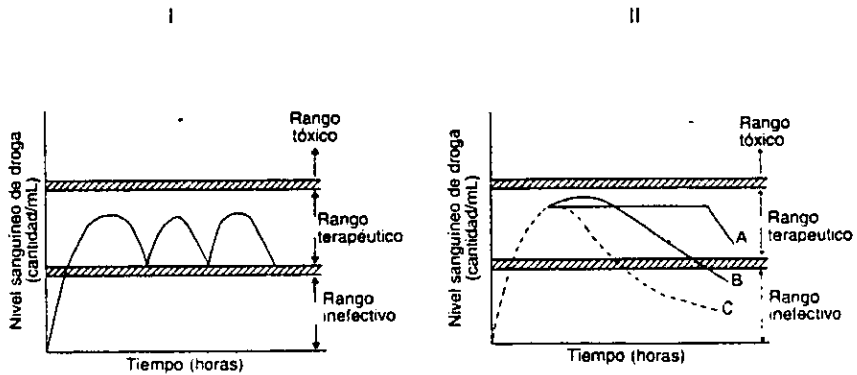


Fig. I Perfiles típicos del nivel sanguíneo de fármaco en función del tiempo, para el suministro de fármaco de liberación retardada mediante una forma farmacéutica de acción repetida.

Fig. II Perfiles típicos del nivel sanguíneo de fármaco en función del tiempo, que muestran la relación entre liberación controlada (A), liberación prolongada (B) y liberación convencional (C) del fármaco.

La preferencia a este tipo de sistema se debe principalmente a las ventajas que representan en comparación con las formas convencionales las cuales se mencionan a continuación:⁽²⁾

- Mantiene el efecto terapéutico por un tiempo más prolongado.
- Reducción en el número de frecuencia de la dosis administrada.
- Elimina máximos y mínimos en las concentraciones de fármaco en la sangre.
- Disminuye la incidencia de efectos indeseados.
- Disminuye la posibilidad de olvido por parte del paciente, además del inconveniente de administraciones nocturnas.
- El costo promedio del tratamiento a lo largo de un período prolongado puede ser más económico.

Así como este tipo de formulaciones ofrecen muchas ventajas, también es conveniente considerar las desventajas que presentan:⁽²⁾

- No es utilizable para fármacos en dosis precisas.
- No es utilizable para fármacos con márgenes de seguridad estrechas.
- No se debe aplicar en fármacos que requieren efecto inmediato.
- No es recomendable para fármacos con tiempo de vida media prolongados (pueden tener un efecto de acumulación del fármaco).
- En cuanto a la forma farmacéutica, es probable que el tamaño de la misma sea más grande que el de un medicamento de liberación convencional.
- El proceso para esta formulación es lento y la tecnología costosa.

3.2 MONOGRAFIA DEL PRINCIPIO ACTIVO

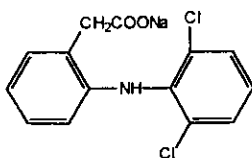
3.2.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS: ^(3,4,5)

Nombre común: Diclofenaco sódico

Nombres químicos: Sal monosódica del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]-bencenacético.
[o-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil]acetato de sodio.

Fórmula condensada: C₁₄H₁₀Cl₂NO₂Na

Fórmula desarrollada:



Masa molecular: 318.13 g/mol

Descripción: El diclofenaco sódico es un polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo, higroscópico, no presenta olor.

Punto de fusión: 283° C – 285° C

pKa: 4

Coefficiente de partición (n-octanol/agua): 13.4

Solubilidad: Muy soluble en metanol, etanol, soluble en agua, ligeramente soluble en acetona, acetonitrilo, ciclohexano, amortiguador de fosfatos (pH=7.2).

Espectroscopía de IR: El diclofenaco sódico en pastilla de bromuro de potasio, presenta los principales picos a : 1572, 756, 1504, 775, 1286, 1308 cm^{-1} .

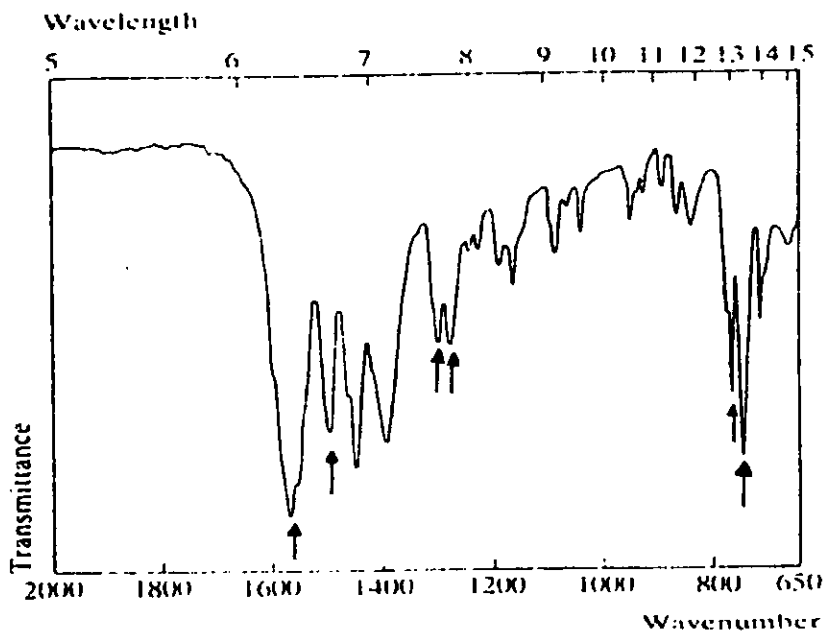
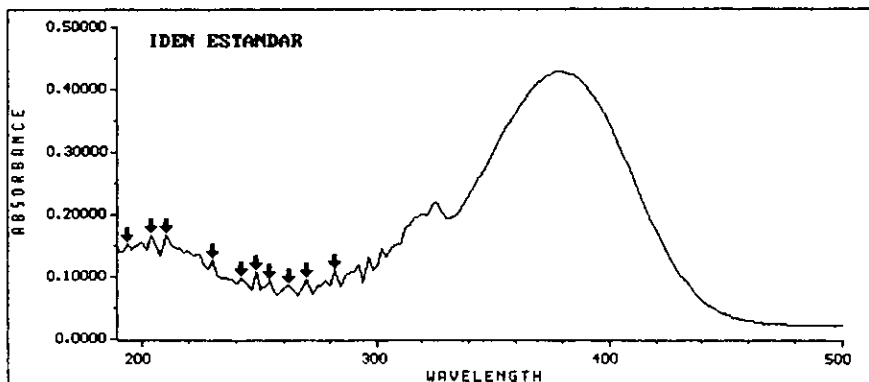


Tabla 1. Coeficiente de absorptividad del diclofenaco sódico en diferentes solventes:

Medio Disolvente	Máximo de Absorbancia (nm)	$E^{1\%}_{1\text{cm}}$	ϵ
Metanol	283		$1.05 \times 10^5 \text{ L/mol-cm}$
Amortiguador de fosfatos pH= 7.2	276		$1.01 \times 10^5 \text{ L/mol-cm}$

Espectroscopia de U.V. de diclofenaco sódico sustancia de referencia en metanol.



3.2.2 FARMACOLOGÍA: ^(5,6,7,8)

El diclofenaco sódico es un potente agente antiinflamatorio no esterooidal que actúa inhibiendo la biosíntesis de prostaglandinas. Se piensa que el aspecto más importante del mecanismo de acción de este principio activo es la inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa. La ciclo-oxigenasa participa en el metabolismo del ácido araquinódico a prostaglandinas, el ácido araquinódico se libera de las membranas fosfolípidas en respuesta al estímulo inflamatorio, las prostaglandinas formadas perpetúan la respuesta inflamatoria. Este agente también presenta efectos analgésicos y antipirético. La acción antipirética se debe parcialmente a la inhibición de las prostaglandinas PGE₂, PGD₂, PGE, Y PGI₂. El diclofenaco sódico encuentra su principal aplicación clínica en:

- Trastornos musculoesqueléticos, como artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante.
- Reumatismo extraarticular.
- Ataque agudo de gota.
- Inflamación y tumefacción dolorosa postraumática y post-operatoria.

Farmacocinética

Absorción:

El diclofenaco se absorbe perfectamente por todas las vías: la absorción por el tracto digestivo se efectúa en el estómago y principalmente en el intestino, en plasma se alcanzan concentraciones máximas en término de dos a tres horas. La administración simultánea con los alimentos toma lento el ritmo de absorción, pero no la magnitud de la misma, se advierte un notable efecto de primer paso, de tal manera que a nivel sistémico se detecta sólo el 50% del fármaco, aproximadamente.

Distribución:

El 99.7% del diclofenaco se fija a las proteínas séricas, sobre todo a la albúmina (99.4%). El volumen aparente de distribución calculado es de 0.12 a 0.17 L/Kg. El diclofenaco pasa al líquido sinovial, donde se miden las concentraciones máximas de 2 a 4 horas una vez que se haya alcanzado el pico de los valores en plasma. La vida media aparente de eliminación desde el líquido sinovial es de 3 a 6 horas. Una vez transcurridas dos horas desde que se alcanza el pico en los valores en plasma, las concentraciones de la sustancia activa son ya mayores en el líquido sinovial que en el plasma, manteniéndose así hasta un máximo de 12 horas.

Metabolismo y eliminación:

En cuanto a la biotransformación, el diclofenaco sódico se metaboliza en un 50% y sufre una hidrólisis y conjugación con el ácido glucurónico, alrededor del 60% de la dosis administrada se excreta con la orina en forma del conjugado glucurónico de la molécula intacta, menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina como metabolitos por la bilis en las heces.

Farmacodinamia

Las propiedades antiinflamatorias y analgésicas del diclofenaco dan lugar en las afecciones reumáticas a una respuesta clínica caracterizada por una clara mejoría de las molestias, como dolor en reposo, dolor al hacer movimientos, rigidez matinal, tumefacción articular, así como por un aumento de la capacidad funcional.

Interacciones medicamentosas:

La administración conjunta de diclofenaco y preparados a base de litio o digoxina pueden elevar el nivel plasmático de los mismos debido a un desplazamiento de proteínas, por parte del diclofenaco, lo cual puede favorecer la presencia de efectos colaterales. El peligro de hemorragia es mayor durante el empleo combinado de diclofenaco y anticoagulantes. El diclofenaco sódico puede administrarse con agentes hipoglucemiantes o antidiabéticos orales sin que influya en su efecto clínico.

Efectos indeseables:

El diclofenaco produce efectos adversos en 20% de los pacientes. Los efectos en vías gastrointestinales son los más habituales, puede provocar ulceraciones hemorrágicas, ardor epigástrico, náuseas, vómito y diarrea. Otras respuestas adversas a él son erupciones cutáneas, reacciones alérgicas, retención de líquidos y edema. No se recomienda usarlo en niños, ni en mujeres que amamantan o embarazadas, ni en pacientes con úlcera gastroduodenal, tampoco en pacientes que han padecido ataque de asma, urticaria o rinitis tras la administración de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que inhiben la prostaglandina sintetas.

3.3 FORMA FARMACEUTICA: GRAGEAS DE LIBERACION PROLONGADA.

Gragea es la variedad de comprimido que contiene él o los principios activos y excipientes, generalmente de superficie convexa, recubierta con uno o más capas de mezclas de diversas sustancias tales como: azúcares, resinas naturales o sintéticas, gomas, agentes plastificantes, alcoholes polihídricos, ceras, polímeros, colorantes autorizados y, en algunas ocasiones, agentes saborizantes. La cubierta puede tener también los principios activos. ⁽⁹⁾

3.3.1 ALGUNOS METODOS DE FORMULACION PARA OBTENER LAS FORMAS FARMACEUTICAS DE LIBERACION SOSTENIDA. ⁽²⁾

Los métodos más comunes que se emplean para conseguir la liberación sostenida de los fármacos son los siguientes:

- 1) Embebiendo al fármaco en una matriz. Es común considerar una matriz como una disposición uniforme de un fármaco en un sólido que sea menos soluble que el fármaco en el fluido de depósito, donde la fase externa de la dispersión dificulta el paso del fármaco a este fluido.
- 2) Recubriendo al fármaco o al excipiente que lo contiene. Las propiedades fisicoquímicas del material del recubrimiento y las proporciones en que se aplica son las variables determinantes en la formulación así como el método de recubrimiento.
- 3) Haciendo reaccionar químicamente al fármaco con materiales como una resina de intercambio iónico.
- 4) Controlando los mecanismos fisiológicos que intervienen en el curso del fármaco en el organismo. Algunos de los factores que son susceptibles de controlar son los siguientes: grado y velocidad de unión a proteínas o tejido, grado de localización en órganos y tejidos, grado y velocidad de reabsorción, grado y velocidad de metabolismo, velocidad de excreción.

3.3.2 COMPONENTES DE GRAGEAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Componentes de las tabletas:⁽¹⁰⁾

Además del componente activo o terapéutico, las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes. Estos últimos se conocen como aditivos o excipientes y se les puede clasificar de acuerdo con la función que cumplen en la tableta terminada. El primer grupo contiene los materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación. Estos materiales son: diluyentes, cohesivos, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo de sustancias añadidas contribuye a impartir características físicas deseables a la tableta terminada y comprende: desintegrantes, colores, sabores y agentes edulcorantes.

Diluyentes:

Son utilizados para aumentar el tamaño de la tableta de tal manera que obtenga un tamaño práctico para comprimirla. Los diluyentes que se utilizan para este fin comprenden fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, almidón seco y azúcar en polvo, celulosa microcristalina.

Cohesivos:

Estos materiales imparten a la tableta una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez mediante la formulación de gránulos de la dureza y tamaño que se desean. Los materiales que se suelen utilizar como cohesivos son: almidón, gelatina, sacarosa, glucosa, dextrosa, melasa y lactosa, goma de acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, entre otros.

Lubricantes:

Impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación de las tabletas. Los lubricantes de uso común comprenden: talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Deslizantes:

Sustancias que mejoran las características de fluidez de una mezcla de polvos. Los deslizantes de uso común son: dióxido de silicón coloidal y talco.

Desintegrantes:

Sustancia o mezcla de sustancias que se añaden a una tableta para facilitar su disgregación después de administrarla. Los materiales que sirven como desintegrantes han sido clasificados como almidones, arcillas, celulosa, alginas, gomas, y polímeros con enlaces cruzados. metilcelulosa, carboximetilcelulosa, así como también un grupo conocido como superdesintegrantes como: son la croscarmelosa, crospividona y el glicolato sódico de almidón, entre otros.

Agentes colorantes:

Los colores de las tabletas cumplen con otras funciones, además de mejorar el aspecto de la forma farmacéutica. El color sirve como identificación por parte tanto del fabricante como del consumidor.

Componentes para cubierta tipo film coating: (2,11,12)

La cobertura con película fue introducida a principios de la década de 1950 para combatir las desventajas del proceso de revestimiento con azúcar que predominaba en esa época.

El recubrimiento en comprimidos incluye diversas razones que van desde la estética hasta el deseo de controlar la biodisponibilidad del principio activo las cuales comprenden:

- Proteger el principio activo del medio ambiente (aire, humedad y luz) con miras a mejorar su estabilidad.
- Enmascarar un sabor o un olor desagradables.
- Facilitar la ingestión del producto por el paciente.
- Mejorar la identidad del producto, desde la planta de fabricación hasta el paciente, pasando por los intermediarios.
- Reducción de contaminación cruzada.
- Mejorar el aspecto del producto.
- Mejorar la integridad mecánica del producto.
- Modificar la liberación del fármaco.

Los componentes del recubrimiento van a depender del tipo de polímero que se requiere, ya que no necesariamente se incorporan todos los componentes en la mezcla de recubrimiento.

Agente filmógeno:

Da flexibilidad a la formulación, capacidad para producir coberturas con propiedades mecánicas adecuadas y solubilidad apropiada en líquidos gastrointestinales. Se utilizan polímeros como: derivados de celulosa (hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropil-celulosa y metilcelulosa), acrílicos (copolímeros de metacrilato y metilmetacrilato) y vinilos (PVP).

Antiespumantes:

Se utilizan para evitar la producción de espuma en el líquido para el recubrimiento, el más apropiado es una emulsión de simeticona.

Pigmentos:

Se utilizan para resaltar el aspecto del producto, para facilitar su identificación, como barrera contra la humedad, los más utilizados son: óxidos de hierro e hidróxido de aluminio (lacas aluminicas).

Estabilizantes:

(Agentes emulsificantes y humectantes) Tween 80, carboximetilcelulosa de baja viscosidad, polivinilpirrolidona.

Plastificantes:

Son sustancias no volátiles de alto punto de ebullición con la propiedad de cambiar ciertas características físicas y mecánicas de un polímero. Se encargan de impartir flexibilidad a la película, reducen el riesgo de agrietamiento de la película, mejoran el flujo del polímero. Estos plastificantes son: trietilcitrate, polietilenglicol, propilenglicol, dibutilftalato, aceite de castor, glicerina, dietilftalato, entre otros.

En los últimos años ha crecido el interés sobre los métodos de recubrimiento acuoso ya que presenta ventajas sobre los métodos de recubrimiento con disolventes orgánicos y el método convencional con azúcar.

3.3.3 COBERTURA TIPO FILM COATING.

El film coating es un proceso el cual involucra el depósito de una membrana consistente de polímero, plastificante, colorante y otros aditivos, sobre la superficie de una forma farmacéutica, comúnmente una tableta o un gránulo. ⁽¹⁾

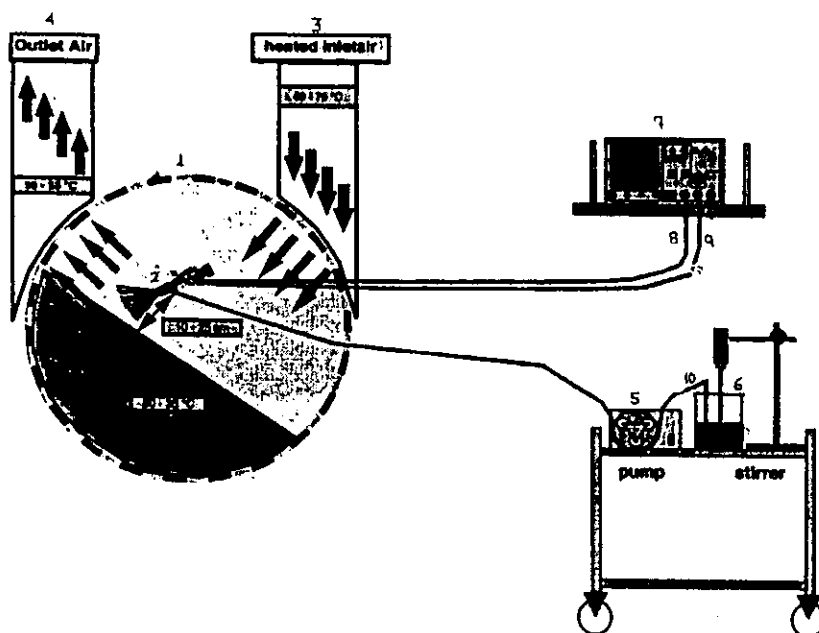
El recubrimiento en película fina consiste en la aplicación de una película delgada (20-200 micras) sobre un sustrato adecuado (polvos, tabletas, pellets) que permitan optimizar la calidad visual y funcional del producto final.

Procedimiento y equipo:

El proceso de cobertura tipo film coating consiste en colocar las tabletas dentro de un bombo con sus respectivos baffles y con una entrada y salida de aire así como un aplicador del líquido de recubrimiento. El bombo debe girar a una cierta velocidad para que las tabletas reciban una cantidad suficiente del líquido de recubrimiento, un secado adecuado, así como también evitar la fractura de éstas. La pistola de aspersión, aplicador o rociador de líquido permiten suministrar mediante gotitas finamente atomizadas de una solución de cobertura a la masa de comprimidos en movimiento, de un modo tal que asegure la cobertura uniforme previniendo que las unidades adyacentes se adhieran entre sí mientras la solución de revestimiento se seca con rapidez. La velocidad y temperatura de aire suministrados deben ser los adecuados para permitir un secado ideal de las tabletas. ⁽²⁾

En la figura 2 se esquematiza un proceso de recubrimiento tipo film coating.

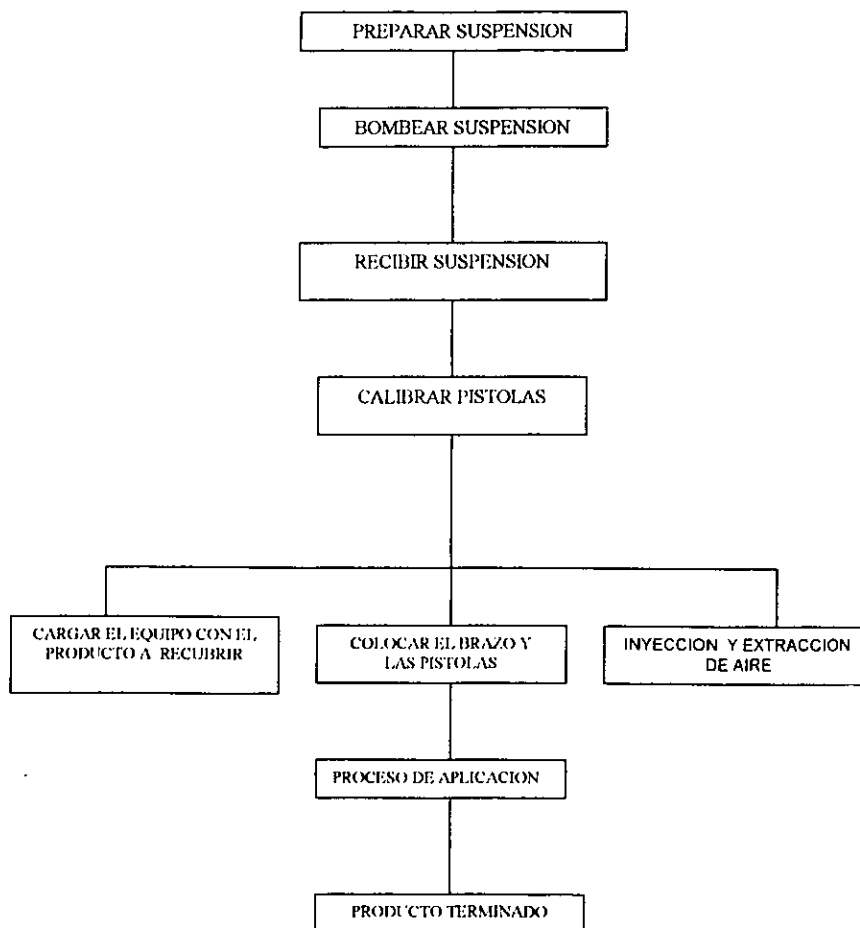
Fig. 2 Equipo de recubrimiento tipo film coating.



- 1 Bombo
- 2 Pistola neumática de aspersión
- 3 Inyección de aire
- 4 Extracción de aire
- 5 Bomba peristáltica

- 6 Suspensión de recubrimiento
- 7 Kit neumático
- 8 Presión de trabajo
- 9 Presión de aspersión
- 10 Alimentación de la suspensión

En el siguiente diagrama se simplifica el proceso de recubrimiento. ⁽¹³⁾



Problemas de la cobertura con película: ⁽²⁾

Durante o después del proceso de cobertura, pueden aparecer dificultades con el producto terminado como pueden ser:

Laminación: Esto ocurre cuando los comprimidos no son lo suficientemente fuertes como para soportar el golpeo durante el proceso de recubrimiento.

Picado: Es consecuencia del suministro del líquido a una velocidad que supera la capacidad de secado del proceso, esto hace que los comprimidos se adhieran entre sí ocasionando desprendimiento del recubrimiento.

Piel de naranja o aspereza: Suele obedecer al secado prematuro de gotitas atomizadas de solución o haber rociado una solución de revestimiento demasiado viscosa, que dificulta la atomización efectiva.

Moteado: Puede deberse a la distribución despareja del color en la cubierta, un problema relacionado a menudo con el uso de tinturas solubles en un película acuosa, cuando el color puede migrar por evolución del solvente residual en la película, o por migración del plastificante en el cual el colorante puede ser soluble.

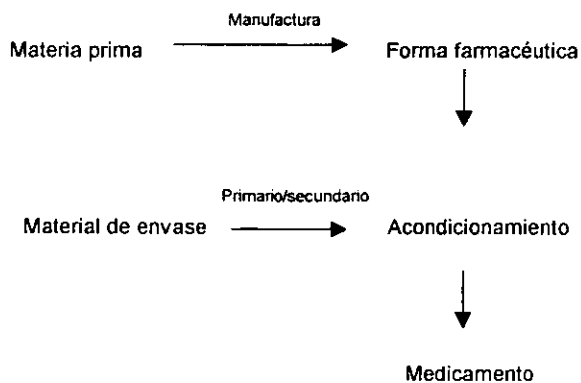
Agrietamiento: Es el resultado de la tensión interna que se genera dentro de la película a medida que ésta se seca, cuando ésta tensión supera la fuerza de la película se produce este problema.

El conocimiento de las propiedades de los diversos componentes usados en la formulación de la película, y de sus interacciones, permite evitar muchos de estos inconvenientes.

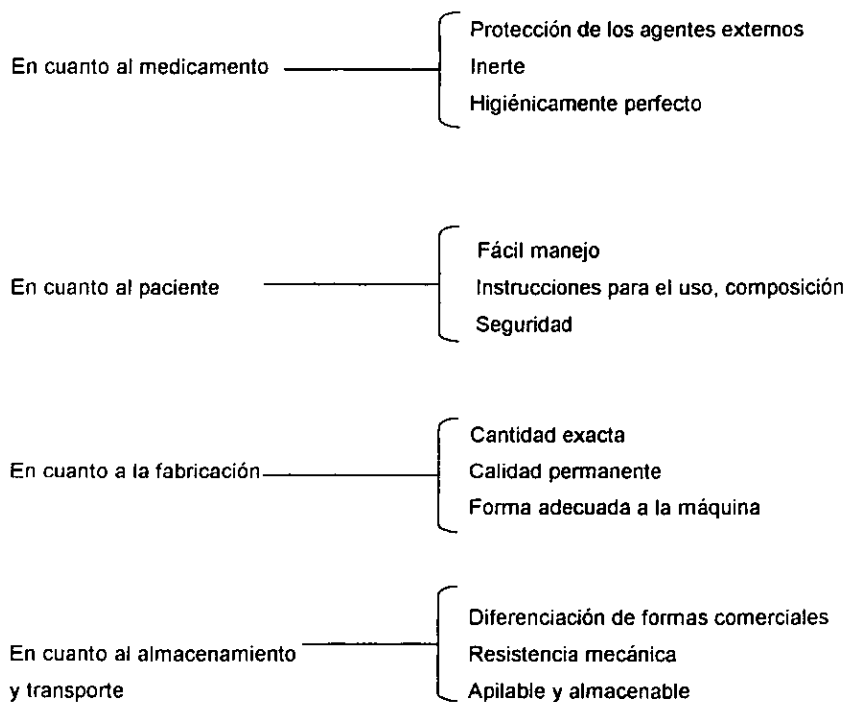
A pesar de los avances tecnológicos en el área de cobertura y de los diversos equipos automatizados actuales, la técnica del grageado no deja de ser un arte.

3.3.4 Acondicionamiento. ⁽¹⁴⁾

En farmacia se entiende por acondicionamiento el empaquetado de un medicamento. El lugar del acondicionamiento en el proceso de fabricación de un medicamento tiene el siguiente esquema.



Los materiales de envasado deben cumplir con las siguientes características: ⁽¹⁴⁾



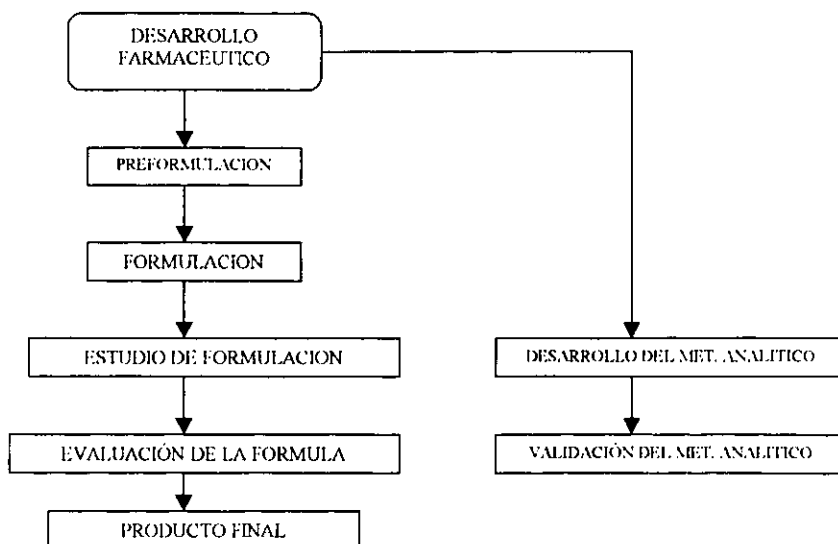
3.4 ETAPAS EN EL DESARROLLO FARMACEUTICO.

Desarrollo farmacéutico: ⁽¹⁵⁾

El desarrollo farmacéutico es un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo de aprovechamiento de un medicamento.

3.4.1 Diagrama de etapas de desarrollo farmacéutico de un producto.

El siguiente diagrama muestra las fases del desarrollo farmacéutico que abarca el presente trabajo.



3.4.2 Revisión bibliográfica: ⁽¹⁵⁾

Antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión de la literatura referente al ingrediente activo, a los excipientes, a la posible forma farmacéutica y proceso, a los métodos de evaluación y al objetivo terapéutico y de mercado a conseguir.

3.4.3 Preformulación: ⁽¹⁵⁾

La preformulación es el proceso ubicado dentro de la investigación farmacéutica y que consiste en reunir y generar toda la información sobre un principio activo en estudio que facilite el desarrollo de una formulación, asegurando su estabilidad, seguridad y calidad desde su fabricación hasta el momento de su administración. De igual forma la preformulación es una serie de estudios que preceden al establecimiento de la fórmula final y los instrumentos de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer los estándares de calidad.

Durante el desarrollo de un medicamento es importante conocer en forma profunda las propiedades fisicoquímicas, farmacodinámicas y farmacocinéticas del principio activo, características que nos permiten iniciar un proyecto de calidad.

Como primer paso, se procede a la búsqueda bibliográfica. En ésta se pretende conocer todas las propiedades físicas, químicas, biológicas, farmacológicas, incompatibilidades, estabilidades, etc., tanto del principio activo como de los excipientes, dicha información será de gran utilidad para continuar con el desarrollo.

Como segundo paso, se efectúan estudios de preformulación los cuales ayudan a comprobar todas las propiedades fisicoquímicas del compuesto y de ser posible ampliar la información encontrada en la búsqueda bibliográfica.

Los estudios de preformulación son esenciales y realizados en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada, lo que permite anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento.

3.4.4 Formulación: ⁽¹⁵⁾

Se deben seleccionar los posibles excipientes, sus concentraciones y las etapas de proceso que hemos obtenido en preformulación con el objeto de obtener una o más formulaciones óptimas.

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de tamaño regular en los que se varían los niveles de los excipientes dentro de intervalos estrechos, con el fin de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener así un mejor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad.

Si bien la experimentación inicial sirve, además de muchas otras cosas, para seleccionar el menor número posible de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva, de esta manera se pueden no sólo optimizar algunas características de calidad, sino también el tiempo de proceso y costo del producto.

3.4.5 Escalación y caracterización del proceso: ^(14,15)

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto. Los objetivos básicos de los estudios piloto son:

- Comprobar que el proceso desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones no se pueden realizar en una planta de fabricación, simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o la fórmula.
- Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
- Asegurar la regularidad de la calidad y el rendimiento del medicamento conforme a pautas establecidas, disminuir costos sin modificar la calidad del producto, así como, protegerlo de todo error de fabricación.

Existe una relación directa entre la calidad, la actividad terapéutica de un medicamento y el procedimiento de fabricación, por lo que el laboratorio piloto es la piedra angular entre los departamentos de desarrollo y producción.⁽¹⁷⁾

3.5 VALIDACION DE METODOS ANALITICOS:

La validación de un método analítico se define como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. ⁽¹⁶⁾

Para realizar una validación adecuada se debe seguir el siguiente planteamiento: ^(19,20,21)

- Tipo de respuesta que se requiere
- Modelo de regresión a emplear
- Intervalo de curva estándar aceptable
- Evaluación de la eficiencia de recobro
- Estabilidad del sistema

1) *Requerimientos de validación.*

La validación de un método analítico debe cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad. ⁽¹⁸⁾

Linealidad del sistema: Es la variación de la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito, este se realiza para determinar la proporcionalidad sobre el intervalo de trabajo establecido.

Precisión del sistema: Es una medida de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo condiciones normales de operación.

Linealidad y exactitud del método: Es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia . Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les han adicionado cantidades conocidas del analito.

Precisión del sistema: Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto.

Repetibilidad: Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc)

Reproducibilidad: Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios utilizando el mismo y/o diferentes equipos).

Especificidad del método: Es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

Límite de detección: Es la mínima concentración del analito que puede ser detectada aunque no cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas.

Límite de cuantificación: Es la mínima concentración del analito que puede ser determinada con una precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones experimentales establecidas.

2) *Ensayo de validación y documentación.*

En esta etapa se ubica la parte experimental del estudio de validación describiendo.

- Equipos e instrumentos
- Materiales
- Muestras probadas
- Resultados de cada prueba de validación
- Comparación de los resultados contra criterios de aceptación

3) *Cambios y revalidación.*

En esta etapa se ven los aspectos relacionados con:

- Instrumentación
- Producto
- Método
- Analista

Durante el proceso de validación se deben utilizar equipos y materiales calibrados para garantizar la exactitud y precisión de los análisis.

CAPITULO 4

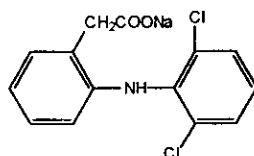
PARTE EXPERIMENTAL

4.0 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 ANALISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO ⁽²²⁾

El principio activo se analizó de acuerdo a la farmacopea británica que incluye las siguientes determinaciones:

Diclofenaco sódico:



$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

M.M = 318.1

El diclofenaco sódico contiene no menos de 99.0% y no más de 101.0% de sodio 2[(2, 6 diclorofenil) amino] fenilacetato, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, calculado con referencia a la sustancia seca.

Características:

Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento; ligeramente higroscópico; poco soluble en agua; libremente soluble en metanol; soluble en etanol (96%); ligeramente soluble en acetona; prácticamente insoluble en éter.

Funde alrededor de 280°C, con descomposición.

Identificación:

Las pruebas de identificación B y C pueden ser omitidas si se efectuaron las pruebas A y D. La prueba A puede ser omitida si se realizan las pruebas B, C y D.

A. Examinar por espectroscopia de infrarrojo, apéndice II A. La absorción máxima en el espectro obtenido con la sustancia examinada, corresponde en posición e intensidad relativa a aquellos en el espectro obtenido con diclofenaco sódico EPCRS. Examina la sustancia preparada como discos.

B. Examinar por cromatografía en capa fina, apéndice III A, usando sílica gel GF₂₅₄ como fase estacionaria.

Solución (1) Disolver 25 mg de la sustancia a examinarse en metanol y diluir a 5 mL con el mismo solvente.

Solución (2) Disolver 25 mg de de diclofenaco sódico EPCRS en metanol y diluir a 5 mL con el mismo solvente.

Solución (3) Disolver 10 mg de indometacina EPCRS en solución (2) y diluir a 2 mL con la misma solución.

Aplicar a la placa separadamente 5 μ L de cada solución.

Desarrollar sobre un soporte de 10 cm usando una mezcla de 10 volúmenes de 13.5 M de amonio, 10 volúmenes de metanol y 80 volúmenes de acetato de etilo. Dejar secar la placa en el aire. Examinar la placa en luz ultravioleta (240 nm). La mancha principal obtenida en el cromatograma obtenido con la solución (1), es similar en posición y tamaño a la mancha principal en el cromatograma obtenido con la solución (2). La prueba no es válida a menos que el cromatograma obtenido con la solución (3) muestre claramente dos manchas separadas.

C. Disolver aproximadamente 10 mg en 10 mL de etanol (96%). A 1 mL de la solución adicionar 0.2 mL de una mezcla, preparada recientemente antes de usar, de volúmenes iguales de una solución 0.6% w/v de hexacianoferrato de potasio (III) y una solución 0.9% w/v de cloruro de hierro (III) hexahidratado. Reposar protegida de la luz por 5 minutos. Adicionar 3 mL de una solución al 1.0% w/v de ácido clorhídrico. Reposar protegida de la luz por 15 minutos. Se presenta un color azul y la formación de un precipitado.

D. Disolver 60 mg en 0.5 mL de metanol y adicionar 0.5 mL de agua. La solución resultante da reacción positiva a las pruebas de identidad para sales de sodio. Apéndice VI.

Apariencia de la solución:

Disolver 1.25 g en metanol y diluir a 25 mL con el mismo solvente, la solución es clara, apéndice IV A. La absorbancia determinada a 440 nm, apéndice II B, no es mayor que 0.05.

Sustancias relacionadas:

Examinar por HPLC. Apéndice III D.

Solución (1) Disolver 50.0 mg de la sustancia a examinar en metanol y diluir a 50 mL con el mismo solvente.

Solvente (2) Diluir 2 mL de la solución (1) a 100 mL con metanol. Diluir 1 mL de la solución a 10 mL con metanol.

Solución (3) Disolver 1.0 mg de diclofenaco impureza A EPCRS en metanol, adicionar 1 mL de la solución (1) y diluir a 200 mL con metanol.

El procedimiento cromatográfico puede llevarse a cabo usando:

(a) una columna de acero inoxidable (0.25 mm x 4.6 mm) empaquetado con octasilil silica gel para cromatografía (5 μ m) (Zorbax C8 es conveniente)

(b) como fase móvil con un flujo de 1 mL por minuto, una mezcla de 34 volúmenes, de una mezcla de volúmenes iguales de 0.1% w/v de solución de ácido ortofosfórico y 0.16% w/v de solución de ortofosfato de sodio dihidrogenado ajustado a pH 2.5 y 66 volúmenes de metanol.

© como un detector, un espectrofotómetro determinado a 254 nm.

Inyectar 20 μ L de solución (3) . Cuando los cromatogramas son registrados en las condiciones prescritas, los tiempos de retención son cerca de 25 minutos para diclofenaco y cerca de 12 minutos para diclofenaco impuro A. Ajustar la sensibilidad del sistema de modo que la altura de los picos en el cromatograma obtenido con la solución (3) es no menos que el 50% de la amplia escala que el registrado. Continuar la cromatografía por 1.5 tiempos el tiempo de retención de diclofenaco sódico. La prueba no es válida a menos que en el cromatograma obtenido con la solución (3) el factor de resolución entre el pico correspondiente al diclofenaco y diclofenaco impureza A es menor a 6.5.

Inyectar 20 μL de solución (1) y 20 μL de solución (2). En el cromatograma obtenido con la solución (1) el área de algún pico secundario no es más grande que el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (2) (0.2%) y la suma de las áreas de todos los picos secundarios no es más grande que 2.5 tiempos que el del pico principal obtenido en el cromatograma con la solución (2) (0.5%). Pasar por alto algún pico con un área menor que 0.25 tiempos de área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (2) (0.05%).

Metales pesados:

2.0 g cumplen con la prueba límite c para metales pesados, apéndice VII (10 ppm). Preparar el estándar usando 2 mL de solución estándar de plomo (10 ppm Pb).

Pérdida por secado:

No más de 0.5% determinado en 1 g por secado en un rango de 100 – 105°C, durante 3 horas.

Valoración:

Disolver 0.25 g en 30 mL de ácido acético glacial. Titular con ácido perclórico 0.1 M determinando el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0.1 M es equivalente a 31.81 mg de $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NNaO}_2$.

Almacenaje:

Almacenar en un contenedor hermético, protegido de la luz.

Acción y uso:

Analgésico; antiinflamatorio.

4.2 FORMULACION

4.2.1 Desarrollo de la formulación:

Se partió de la siguiente formulación tentativa:

Para la matriz

Diclofenaco sódico.....100 mg.
Eudragit RSPO
Fosfato de calcio dihidratado
Eudragit RS 30D
Estearato de magnesio

Grageado

Eudragit L
Eudracolor verde

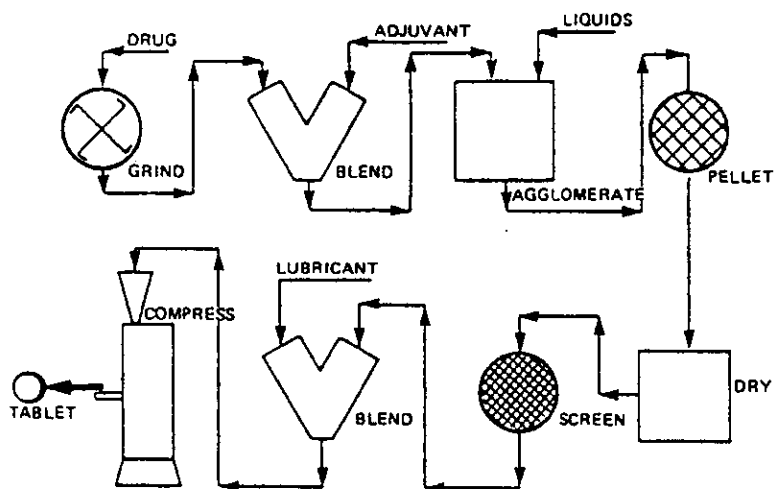
Se procedió a realizar la granulación vía húmeda, controlando cada paso del proceso en donde se tuvieron varias desviaciones hasta lograr el proceso óptimo.

Se realizó el grageado con la finalidad de proteger el principio activo de la luz, sin embargo esta cubierta influyó a que disminuyera la cantidad de principio activo disuelto en el fluido gástrico sin afectar la disolución en el fluido intestinal.

Se hizo una suspensión preparada de color estándar para acelerar el desarrollo de la formulación ya que al realizar éste, implicaría la adición de otras materias primas, además de que el patrón de color no sería un cien por ciento uniforme en cada lote.

En la figura 3 se muestra las operaciones unitarias en la manufactura de las tabletas por el método de granulación vía húmeda.

Fig. 3



(a)

4.2.2 TÉCNICA DE ANÁLISIS PRODUCTO TERMINADO ^(23,24)

MÉTODOS DE PRUEBA

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

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

Aspecto

Observar un mínimo de 10 grageas.

Las grageas deben ser de forma y color homogéneos libres de fracturas e imperfecciones.

Ensayos de Identidad

Obtener el espectro de absorción en el rango ultravioleta –visible, de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Utilizar celdas de 1 cm y la solución de blanco para ajustar el aparato.

Ensayos de Identidad

Cromatografía en capa delgada.

REACTIVOS

Diclofenaco sódico sustancia de referencia

Cromatoplaque de sílica gel 60

n-Hexano

Metanol

Tolueno

Acido fórmico

Acido sulfúrico

Dicromato de potasio

Solución reveladora.

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

Preparación de referencia.

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

Preparación de la muestra:

Eliminar la cubierta cuando sea posible de no menos de 10 grageas por un método adecuado, pesar los núcleos y determinar su peso promedio, triturar hasta polvo fino y pesar exactamente una cantidad equivalente a alrededor de 100 mg de diclofenaco sódico, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de metanol, calentar ligeramente, agitar, enfriar, aforar con metanol, mezclar y filtrar a través de papel filtro para filtración rápida.

Procedimiento.

Aplicar a la cromatoplaça en carriles separados, 10 μ L de la preparación de referencia y 10 μ L de la preparación muestra. Emplear como fase móvil una mezcla de 20 volúmenes de tolueno, 3 volúmenes de ácido fórmico y 2 volúmenes de n - hexano. Revestir la cámara con papel y saturarla con fase móvil durante 30 minutos. Dejar correr la fase móvil hasta 3/4 partes arriba de la línea de aplicación. Retirar la cromatoplaça de la cámara marcar el frente de la fase móvil y secar con corriente de aire frío durante 10 minutos aproximadamente. Rociar la cromatoplaça con la solución reveladora y observar inmediatamente.

Interpretación.

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

Liberación del Principio Activo⁽²³⁾

Proceder como se indica en la norma IMSS correspondiente.

Utilizar el aparato No. 1

Reactivos.

Diclofenaco Sódico de pureza conocida

Medio de disolución 1: Solución de prueba de fluido gástrico simulado sin enzima

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

Preparación de la referencia.

Pesar exactamente una cantidad de diclofenaco sódico de pureza conocida equivalente a alrededor de 12.5 mg de diclofenaco sódico, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y aforar con el medio de disolución 2, mezclar. Esta solución contiene 250 µg/ml aproximadamente de diclofenaco sódico.

Solución de trabajo en medio de disolución 1.

Transferir una alícuota de 4 mL de la preparación de referencia a un matraz volumétrico de 25 mL, aforar con el medio de disolución 1 mezclar. Transferir una alícuota de 10 mL de la solución anterior en un matraz volumétrico de 50 mL aforar con el medio de disolución 1 y mezclar. Esta solución contiene 8 µg/mL aproximadamente de diclofenaco sódico.

Solución de trabajo en medio de disolución 2.

Transferir por separado a matraces volumétricos de 50 mL, alícuota de 0.5 mL, 1.0 mL, 2.0 mL, 3.0 mL, 4.0 mL y 5.0 mL respectivamente de la preparación de referencia, aforar con el medio de disolución 2 y mezclar. Estas soluciones contienen aproximadamente 2.5, 5.0, 10.0, 15.0 20.0 y 25.0 µg/mL de diclofenaco sódico respectivamente.

Procedimiento.

Colocar cada gragea en el aparato con 600 mL del medio de disolución a una temperatura de $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$, accionado a 30 rpm durante 1 hora. Filtrar inmediatamente una porción del medio bajo prueba a través de un filtro inerte con un tamaño de poro no mayor de 1 micrómetro.

Drenar del aparato el medio de disolución 1 y sustituirlo por 600 mL del medio de disolución 2 a una temperatura de $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$ accionando a 30 rpm durante 8 horas adicionales. Filtrar inmediatamente a través de un filtro inerte con un tamaño de poro no mayor de 1 micrómetro una alícuota de 5 mL de solución de la muestra a las 2, 4, 6 y 8 horas, en cada tiempo de muestra reponer el volumen tomado con medio de disolución 2 a $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$. Transferir una alícuota de 4 mL de cada filtrado a un matraz volumétrico de 25 mL aforar con el medio de disolución 2 y mezclar.

Obtener la absorbancia de la solución de trabajo y de la solución de la muestra en medio de disolución 1, a una longitud de onda de máxima absorbancia de 273 nm.

De manera similar obtener la absorbancia de las soluciones de trabajo y de las soluciones de la muestra en medio de disolución 2, a longitud de onda de máxima absorbancia de 275 nm, empleando celdas de 1 cm. y como blanco de ajuste medio de disolución 1, y medio de disolución 2 respectivamente.

Calcular el porcentaje de diclofenaco sódico disuelto en el medio de disolución 1 empleando la siguiente fórmula: $0.6 C (Au/As)$

Donde:

C = Concentración en microgramos por mililitro de solución de trabajo en un medio de disolución 1 (8 $\mu\text{g/mL}$ aproximadamente)

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

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

Calcular el porcentaje de diclofenaco sódico disuelto en el medio de disolución 2 por medio del siguiente procedimiento:

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

Factor 1: (Au 2 horas) 5 / 600

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

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

ABSORBANCIAS CORREGIDAS

Au 2 horas

Au 4 horas + factor 1

Au 6 horas + factor 2

Au 8 horas + factor 3

Donde: Au= Absorbancias obtenidas a las 2,4,6 y 8 horas.

Realizar una gráfica colocando las absorbancias de las soluciones de trabajo en el eje de las ordenadas y la concentración en el eje de las abscisas. Interpolarse las absorbancias corregidas de las soluciones de la muestra.

Calcular el porcentaje de diclofenaco sódico disuelto a cada tiempo de muestreo $3.75 \times$ concentración interpolada + % obtenido en el medio de disolución 1.

ESPECIFICACIONES**Medio de disolución 1**

El porcentaje de diclofenaco sódico disuelto no debe ser mayor del 5.0%

Medio de disolución 2

Tiempo de muestreo	Porcentaje disuelto
2 horas	22% a 42%
4 horas	34% a 61%
6 horas	44% a 74%
8 horas	52 % a 82%

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

ETAPA 1

Realizar la prueba con 6 unidades. Ningún valor individual de las 6 unidades probadas debe quedar fuera de los límites establecidos.

ETAPA 2

Si lo anterior no se cumple repetir con 6 unidades adicionales. El valor promedio de las 12 unidades probadas (6+6) debe quedar dentro de cada uno de los límites establecidos y ningún valor será mayor que el 10% del contenido etiquetado fuera de los límites establecidos.

ETAPA 3

Si lo anterior no se cumple probar otras 12 unidades. El valor promedio de las 24 unidades probadas (6+6+12) debe quedar dentro de cada uno de los límites establecidos, no más de dos de las 24 unidades podrán ser mayores que el 10% del contenido etiquetado fuera de cada uno de los límites establecidos y ninguna de las unidades será mayor que el 20 % del contenido etiquetado fuera de cada uno de los límites establecidos.

Uniformidad de contenido^(9,23)

Analizar 10 unidades individualmente. Emplear el método de valoración del principio activo de esta norma . Analizar individualmente cada gragea y hacer los ajustes necesarios para obtener la concentración final requerida.

Interpretación.

Los requisitos para uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad del ingrediente activo en cada una de las 10 unidades está dentro del rango de 85.0% a 115.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la desviación estándar relativa (DER) es menor o igual al 6.0%. Si la unidad está fuera del rango de 85.0% a 115.0% de la cantidad etiquetada y ninguna unidad está fuera del rango 75.0% a 125.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete, o si la DER es mayor al 6.0%, o si se presentan ambas situaciones, probar 20 unidades más. Los requisitos se cumplen, si no más de una unidad de las 30 está fuera del rango de 85.0 % a 115.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete y ninguna unidad está fuera del rango de 75.0% a 125.0% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la DER de las 30 unidades de dosis no es mayor de 7.8 por ciento.

Valoración de principio activo ⁽²³⁾

90.0 mg. a 110.0 mg / gragea

90.0% a 110.0% de lo indicado en la fórmula.

Eliminar la cubierta de las grageas únicamente cuando sea posible o interfiera con el análisis.

Reactivos.

Diclofenaco Sódico de pureza conocida

Metanol

Solución de hidróxido de sodio 1 N

Solución de hidróxido de sodio 0.01 N

Solución de ácido nítrico 5 N

Preparación de referencia.

Pesar exactamente una cantidad de diclofenaco sódico de pureza conocida equivalente a alrededor de 12.5 mg de diclofenaco sódico, transferir a un matraz volumétrico de 25 mL adicionar 5 mL de metanol, agitar hasta disolución, agregar 0.5 mL de la solución de hidróxido de sodio 1 N, aforar con agua y mezclar.

Transferir una alícuota de 10 mL de solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con la solución de hidróxido de sodio 0.01 N y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 50 µg/ml de diclofenaco sódico.

Preparación de la muestra.

Eliminar la cubierta de no menos de 20 grageas por un método adecuado, pesar los núcleos y determinar su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar exactamente una cantidad equivalente alrededor de 100 mg de diclofenaco sódico, transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 40 mL de metanol y 2 mL de solución de hidróxido de sodio 1 N calentar a 40°C durante 15 minutos con agitación constante, inmediatamente agregar agua en porciones, agitar después de cada adición, enfriar, aforar con agua y mezclar. Filtrar a través de papel filtro desechando los 30 mL del filtrado. Transferir una alícuota de 10 mL del filtrado anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con la solución de hidróxido de sodio 0.01 N y mezclar.

Blanco.

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

Procedimiento.

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

Calcular los miligramos de diclofenaco sódico en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:

$$2 C (Au/As)$$

Donde:

C = Concentración en microgramos por mililitro de la preparación de referencia (50 µg/mL aproximadamente)

Au = Absorbancia obtenida con la solución muestra.

As = Absorbancia obtenida con la solución de referencia.

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

Cada gragea debe contener de 90.0 mg a 110.0 mg de diclofenaco sódico.

4.3 DESARROLLO DEL METODO ANALITICO Y VALIDACION ⁽²⁰⁾

Método Analítico:

Se desarrolló un método analítico para cuantificar el diclofenaco sódico en grageas de liberación prolongada.

4.3.1 Validación del método analítico:

La validación del método analítico para la determinación de diclofenaco sódico en grageas de liberación prolongada por espectroscopía ultravioleta, integró la evaluación de los siguientes parámetros:

Sistema

- Linearidad
- Precisión

Método

- Exactitud
- Linearidad
- Precisión (reproducibilidad)
- Especificidad
- Estabilidad de la muestra

Reactivos, material e instrumentos:

Reactivos:

- Solución de prueba de fluido gástrico simulado sin enzima.
- Solución de prueba de fluido intestinal simulado sin enzima.
- Diclofenaco sódico, sustancia de referencia interna de trabajo.
- Placebo.
- Agua bidestilada para uso farmacéutico.

Material:

- Pipetas volumétricas de 1ml, 2ml,3ml,4ml y 5ml.
- Matraces volumétricos de 25ml, 50ml y 100ml.
- Probetas graduadas.
- Mortero

Instrumentos:

- Balanza analítica.
- Espectrofotómetro U.V. Visible.

Preparación del placebo:**Materiales:**

- Diluyente
- Cohesivo
- Lubricante
- Polímero sólido
- Polímero líquido

Mezclar todos los materiales con excepción del polímero líquido (este se adiciona después del principio activo).

Preparación del fluido gástrico simulado sin enzima:

Pesar 2 g de NaCl, pasar a un matraz volumétrico de 1000 mL, agregar agua bidestilada hasta su disolución, adicionar 7 mL de HCl concentrado, llevar al aforo con agua bidestilada.

Preparación del fluido intestinal simulado sin enzima:

Pesar 6.8 g de KH_2PO_4 , pasar a un matraz volumétrico de 1000 mL, adicionar 250 mL de agua bidestilada hasta disolución, agregar 190 mL de solución NaOH 0.2 N y 400 mL de agua bidestilada, ajustar la solución resultante con solución NaOH 0.2 N hasta llegar a un pH de 7.5 ± 0.1 , llevar al aforo con agua bidestilada.

4.3.2 Validación del Sistema:

Linealidad

> Fluido gástrico

Procedimiento:

Pesar 12.5 mg de diclofenaco sódico estándar secundario y transferirlo a un matraz volumétrico de 50 mL (Dilución Patrón). Realizar por triplicado de manera independiente las diluciones necesarias para obtener las concentraciones de la siguiente tabla, aforar con fluido gástrico.

Leer en el equipo a 274 nm.

No.	Porcentaje	Conc. de análisis	Diluciones a partir de la dilución patron.
1	37.5	3.0 µg/mL	3/25 X 5/50
2	62.5	5.0 µg/mL	5/50 X 5/25
3	75	6.0 µg/mL	5/25 X 3/25
4	100	8.0 µg/mL	5/25 X 4/25
5	125	10 µg/mL	5/25 X 5/25

Promediar cada nivel de concentración y construir una gráfica evaluando sus parámetros.

Criterio C.V \leq 1.5%
 r \geq 0.99

> Fluido intestinal

Procedimiento:

Pesar 12.5 mg de diclofenaco sódico estándar secundario y transferirlo a un matraz volumétrico de 50 mL (Dilución patrón). Realizar por triplicado de manera independiente las diluciones necesarias para obtener las concentraciones de la siguiente tabla, aforar con fluido intestinal. Leer en el equipo a 276 nm.

No.	Porcentaje	Conc. de análisis	Diluciones a partir de la dilución patrón
1	20	5 µg/mL	5/50 X 5/25
2	40	10 µg/mL	5/25 X 5/25
3	60	15 µg/mL	3/50
4	80	20 µg/mL	4/50
5	100	25 µg/mL	5/50
6	120	30 µg/mL	3/25

Promediar cada nivel de concentración y construir una gráfica calculando sus parámetros.

CRITERIO:

$$CV \leq 1.5\%$$

$$r \geq 0.99$$

Precisión

Pesar por sextuplicado el estándar de manera independiente para obtener una concentración correspondiente al 100%, de la curva de linealidad del sistema, realizando una determinación para cada pesada.

➤ Fluido gástrico

Procedimiento:

Pesar 12.5 mg de estándar de diclofenaco sódico, realizar las diluciones necesarias para llegar a una concentración de 8 µg/mL. Realizar este procedimiento para cada pesada aforando con fluido gástrico.

Diluciones: $12.5 \text{ mg}/50 \times 4/25 \times 5/25 = 8 \text{ µg/mL}$

Leer en el equipo a 274 nm.

➤ Fluido intestinal

Procedimiento:

Pesar 12.5 mg de estándar de diclofenaco sódico, realizar las diluciones necesarias para llegar a una concentración de 25 µg/mL. Realizar este procedimiento para cada pesada aforando con fluido intestinal.

Diluciones: $12.5 \text{ mg}/50 \times 5/50 = 25 \text{ µg/mL}$

Leer en el equipo a 276 nm.

CRITERIO: $CV \leq 1.5\%$

$r \geq 0.99$

4.3.3 Validación del Método

Exactitud:

Elaborar 6 placebos cargados al 100% de manera independiente; utilizando el método propuesto y realizar su evaluación por duplicado.

➤ Fluido gástrico

Procedimiento:

Preparar una mezcla de placebo, cargar de manera independiente 6 placebos con el 100% de principio activo; de cada placebo realizar 2 pesadas independientes de 37.5 mg diluir a 50 mL, tomar una alícuota de 4 mL y aforar a 25 mL, tomar otra alícuota de 10 mL y aforar a 50 mL (Aforar todas las diluciones con fluido gástrico) leer en el equipo a 274 nm.

(Conc. de lectura 8 µg/mL).

Leer contra un estándar de 8 ml.

Placebo		Principio activo
2 g	+	1 g
2 g	+	1 g
2 g	+	1 g
2 g	+	1 g
2 g	+	1 g
2 g	+	1 g

Realizar dos pesadas de 37.5 mg de cada placebo cargado.

> **Fluido intestinal**

Procedimiento:

Preparar una mezcla de placebo, cargar de manera independiente 6 placebos con el 100% de principio activo; de cada placebo realizar 2 pesadas independientes de 37.5 mg diluir a 50 mL, tomar una alícuota de 5 mL y aforar a 50 mL. (Aforar todas las diluciones con fluido intestinal), leer en el equipo a 276 nm. (conc. de lectura 25 µg/mL).

Leer contra un estándar de diclofenaco sódico de 25 µg/mL.

Placebo		Principio activo
2 g	+	1 g
2 g	+	1 g
2 g	+	1 g
2 g	+	1 g
2 g	+	1 g
2 g	+	1 g

Realizar dos pesadas de 37.5 mg de cada placebo cargado.

CRITERIO:

Graficar cantidad adicionada contra cantidad recuperada

$$m \approx 1$$

$$b \approx 0$$

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

Linealidad

Evaluar con respecto a la curva estándar de diclofenaco sódico.

Realizar 6 placebos cargados de manera independiente para cada nivel de concentración (30 placebos), todas las muestras se deberán diluir a 50 mL de esta 1 era. dilución realizar las indicadas en la tabla correspondiente para llegar a la concentración de análisis.

Leer en el equipo a 274 nm.

Preparación de placebos cargados:

Nivel de conc.	Diclofenaco Na (g)	Placebo (g)	Peso muestra (mg) equivalente a 12.5 mg de Diclofenaco Na
37.5	0.3750	2.6250	100.0
62.5	0.6249	2.3751	60.0
75	0.7499	2.2501	50.0
100	0.9999	2.0001	37.5
125	1.2499	1.7501	30.0

No.	%	Conc. de análisis	Diluciones a partir de la 1 era. dilución
1	125	10.0 µg/mL	5/25 X 5/25
2	100	8.0 µg/mL	5/25 X 4/25
3	75	6.0 µg/mL	5/25 X 3/25
4	62.5	5.0 µg/mL	5/50 X 5/25
5	37.5	3.0 µg/mL	3/25 X 5/50

Leer en el equipo a 276 nm.

➤ **Fluido intestinal**

Procedimiento:

Realizar 6 placebos cargados de manera independiente para cada nivel de concentración (36 placebos), todas las muestras se deberán diluir a 50 mL, de esta 1 era. dilución realizar las indicadas en la tabla correspondiente para llegar a la concentración de análisis.

Leer en el equipo a 276 nm.

Preparación de placebos cargados:

Nivel de conc.	Diclofenaco Na (g)	Placebo (g)	Peso muestra (mg) equiv alente a 12.5 mg de Diclofenaco Na
20 %	0.1999	2.8001	187.6
40 %	0.3999	2.6001	93.7
60 %	0.5999	2.4001	62.5
80 %	0.7999	2.2001	46.9
100 %	0.9999	2.0001	37.5
120 %	1.1998	1.8002	31.3

No.	%	Conc. de análisis	Diluciones a partir de la 1era. dilución.
1	120	30 µg/mL	3/25
2	100	25 µg/mL	5/50
3	80	20 µg/mL	4/50
4	60	15 µg/mL	3/50
5	40	10 µg/mL	5/25 X 5/25
6	20	5 µg/mL	5/50 X 5/25

Leer en el equipo a 276 nm.

CRITERIO $CV \leq 1.5\%$, $r \geq 0.99$

Reproducibilidad (precisión)

Analizar un placebo cargado al 100% por 2 analistas, en 2 días diferentes y por triplicado, siguiendo el procedimiento establecido para exactitud del método.

Especificidad

Realizar el análisis por duplicado para un placebo, determinando si existe en el alguna respuesta que interfiera con el análisis.

Estabilidad de la muestra

Determinar el análisis de 3 muestras recientemente preparadas y a un intervalo de tiempo de 12 horas y 24 horas conservándolas bajo las siguientes condiciones:

- Temperatura ambiente y expuestas a la luz.
- Refrigeración y protegidas de la luz.

CAPITULO 5

RESULTADOS Y ANALISIS
DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

5.1 RESULTADO DE ANALISIS DE ALGUNOS PARAMETROS DE MATERIA PRIMA.

RESULTADO DE ANALISIS DE DICLOFENACO SODICO COMO MATERIA PRIMA

<u>DETERMINACION</u>	<u>ESPECIFICACION</u>	<u>RESULTADO</u>
Descripción	Polvo blanco higroscópico	Conforme
Identificación	Conforme	Conforme
Pureza	99.0% -101.0%	100.2%
Metales pesados	Máx. 10 ppm	Conforme
pH	6.5 - 8.5	7.3
Solubilidad	Conforme	Conforme
Pérdida al secado	Máx. 0.5%	0.2%

5.2 RESULTADO DE ANALISIS DE PRODUCTO FINAL

GRAGEAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE DICLOFENACO SODICO

DETERMINACION	ESPECIFICACION	RESULTADO																		
Aspecto	Grageas, de forma y color verde homogéneas, libres de partículas extrañas.	Conforme																		
Identidad UV-Vis.	El espectro de absorción en la región UV-Vis, de la muestra exhibe la máxima absorbancia a la misma longitud de onda (380 nm) que la solución del estándar.	Conforme																		
Identidad cromatográfica.	La mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra debe --- corresponder en tamaño, color y Rf a la mancha obtenida con la preparación de referencia.	Conforme																		
Liberación del principio activo	<table border="0"> <tr> <td>t de muestreo</td> <td>% disuelto</td> <td>% disuelto</td> </tr> <tr> <td>1 hr. a pH ácido</td> <td>no mayor 5%</td> <td>< 3%</td> </tr> <tr> <td>2 hr. a pH básico</td> <td>22% - 42%</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>4 hr. "</td> <td>34% - 61%</td> <td>45%</td> </tr> <tr> <td>6 hr. "</td> <td>44% - 74%</td> <td>63%</td> </tr> <tr> <td>8 hr. "</td> <td>52% - 82%</td> <td>75%</td> </tr> </table>	t de muestreo	% disuelto	% disuelto	1 hr. a pH ácido	no mayor 5%	< 3%	2 hr. a pH básico	22% - 42%	31%	4 hr. "	34% - 61%	45%	6 hr. "	44% - 74%	63%	8 hr. "	52% - 82%	75%	
t de muestreo	% disuelto	% disuelto																		
1 hr. a pH ácido	no mayor 5%	< 3%																		
2 hr. a pH básico	22% - 42%	31%																		
4 hr. "	34% - 61%	45%																		
6 hr. "	44% - 74%	63%																		
8 hr. "	52% - 82%	75%																		
Uniformidad de contenido	85.0% - 115.0% para cada unidad y DER ≤ 6 %	105.6 % 102.5 % 105.3 % 101.7 % 104.9% 105.9 % 109.0 % 105.6 % 98.9 % 107.9 %																		
Valoración del principio activo	90.0% -110.0%	101.8%																		

5.3 ESTABILIDAD

Resultados de estabilidad acelerada en grageas de liberación prolongada de diclofenaco sódico.

Presentación: Frascos de plástico.

CONDICIONES DE PRUEBA

30°C ± 2°C

Humedad ambiente

DETERMINACIÓN	ASPECTO	VALORACION	PERFIL DE DISOLUCIÓN				
			1 h	2 hrs	4 hrs	6 hrs	8 hrs
ESPECIFICACIÓN	Grageas de forma y color homogéneas	90.0 - 110.0%	1 h <5%	2 hrs 22-42%	4 hrs 34-61%	6 hrs 44-74%	8 hrs 52-82%
INICIAL	Conforme	101.8	<3	31	45	63	75
90 DIAS	Conforme	101.5	<3	30	47	64	76

CONDICIONES DE PRUEBA

40°C ± 2°C

Humedad relativa= 75% ± 5%

DETERMINACIÓN	ASPECTO	VALORACION	PERFIL DE DISOLUCIÓN				
			1 h	2 hrs	4 hrs	6 hrs	8 hrs
ESPECIFICACIÓN	Grageas de forma y color homogéneas	90.0 - 110.0%	1 h <5%	2 hrs 22-42%	4 hrs 34-61%	6 hrs 44-74%	8 hrs 52-82%
30 DIAS	Conforme	101.5	<3	30	46	61	77
60 DIAS	Conforme	101.7	<3	32	46	63	78
90 DIAS	Conforme	101.3	<3	33	48	65	78

5.4 Resultados de los perfiles de disolución de la tableta sin el recubrimiento y con el recubrimiento.

Resultados de perfil de disolución de núcleos diclofenaco sódico de liberación prolongada sin el recubrimiento.

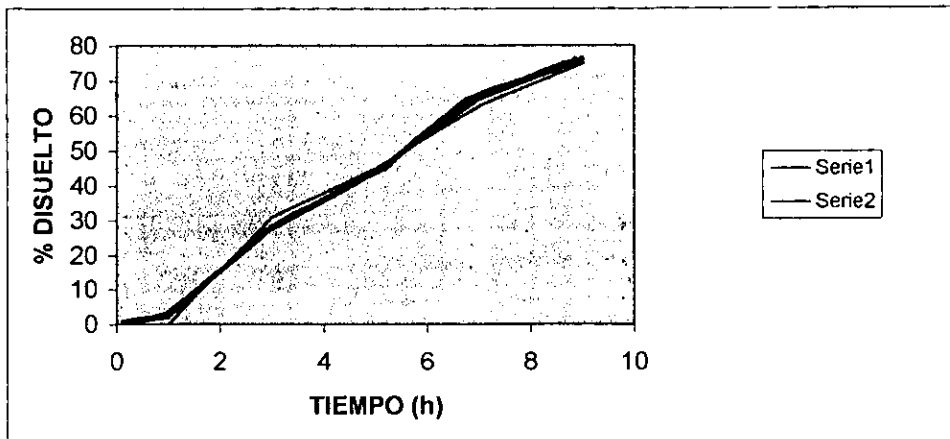
	PERFIL DE DISOLUCIÓN				
ESPECIFICACIÓN	1 h. < 5%	2 hrs. 22%-42%	4 hrs 34%-61%	6 hrs. 44%-74%	8 hrs. 52%-82%
EXPERIMENTAL	3	28	44	65	76

Resultados de perfil de disolución de núcleos de diclofenaco sódico de liberación prolongada con el recubrimiento.

	PERFIL DE DISOLUCIÓN				
ESPECIFICACIÓN	1 h. < 5%	2 hrs. 22%-42%	4 hrs 34%-61%	6 hrs. 44%-74%	8 hrs. 52%-82%
EXPERIMENTAL	<3	31	45	63	75

Comparación de los perfiles de disolución del núcleo de diclofenaco sódico sin recubrimiento y con recubrimiento.

Gráfica de perfiles de disolución de los núcleos.



— Serie1
— Serie2

_____ con recubrimiento
_____ sin recubrimiento

Existe una diferencia en el porcentaje disuélto en el fluido gástrico debido a que el recubrimiento que se utilizó es dependiente de pH por lo que resiste en el estómago, sin embargo no existe diferencia significativa en el porcentaje disuélto en el fluido intestinal en ninguna de las dos formas, cumpliendo así con los perfiles de disolución correspondientes.

5.5 Resultados de validación del método analítico.

5.5.1 Linealidad del sistema:

Los resultados de linealidad del sistema se resume en la tabla 1 y 2.

<i>Sustancia de referencia:</i> Diclofenaco sodico	<i>Niveles de concentración:</i> 5
<i>Medio de disolución:</i> Fluido gástrico	<i>Unidad de respuesta:</i> Absorbancia

Tabla 1

NIVEL %	CONCENTRACIÓN µg/mL	REPLICA No.	RESPUESTA ABS	X	DESV. STD. s	C.V %
37.5	3.00	1	.0380	.036	.00034	.95
		2	.0379			
		3	.0367			
62.5	5.00	1	.0634	.063	.00045	.71
		2	.0629			
		3	.0638			
75.0	6.00	1	.0756	.075	.00036	.48
		2	.0751			
		3	.0758			
100.0	8.00	1	.1006	.101	.00035	.35
		2	.1013			
		3	.1009			
125.0	10.00	1	.1265	.126	.00025	.20
		2	.1260			
		3	.1263			

Comparación de resultados experimentales de acuerdo al criterio para la linealidad del sistema.

PARAMETRO EVALUADO	SIMBOLOGIA	EXPERIMENTAL	CRITERIO
Coefficiente de Correlación	r	.99979	$r \geq .99$
Coefficiente de Determinación	r ²	.99590	$r^2 \geq .98$
Coefficiente de variación	% C.V.	< 1.5% para cada nivel	< 1.5%

Sustancia de referencia: Diclofenaco sódico	Niveles de concentración: 6
Medio de disolución: Fluido intestinal	Unidad de respuesta: Absorbancia

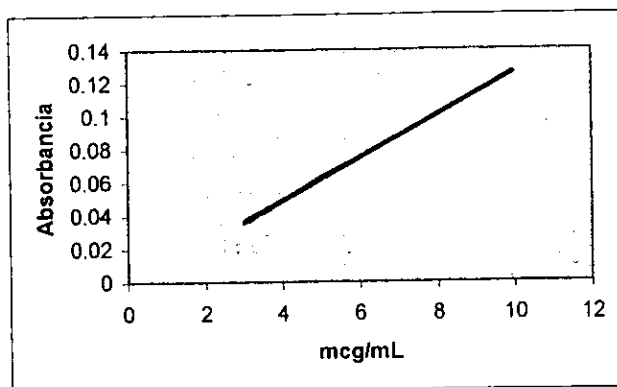
Tabla 2

NIVEL %	CONCENTRACIÓN µg/mL	REPLICA No.	RESPUESTA ABS	X	DESV. STD. δ	C.V %
20	5.0	1	.1597	.160	.00091	.57
		2	.1608			
		3	.1590			
40	10.0	1	.3180	.219	.00109	.34
		2	.3199			
		3	.3194			
60	15.0	1	.4762	.478	.00185	.39
		2	.4798			
		3	.4772			
80	20.0	1	.6379	.639	.00165	.25
		2	.6376			
		3	.6405			
100	25.0	1	.7979	.798	.00165	.21
		2	.7965			
		3	.7998			
120	30.0	1	.9571	.957	.00120	.12
		2	.9584			
		3	.9560			

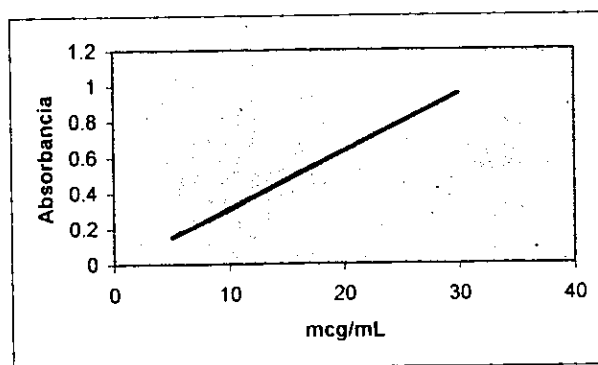
Comparación de resultados experimentales de acuerdo al criterio para la linealidad del sistema.

PARAMETRO EVALUADO	SIMBOLOGIA	EXPERIMENTAL	CRITERIO
Coefficiente de Correlación	r	.99999	$r \geq .99$
Coefficiente de Determinación	r ²	.99999	$r^2 \geq .98$
Coefficiente de variación	% C.V.	< 1.5% para cada nivel	< 1.5%

Gráfica de linealidad del sistema para diclofenaco sódico en fluido gástrico.



Gráfica de linealidad del sistema para diclofenaco sódico en fluido intestinal.



5.5.2 Precisión del sistema:

Los resultados de precisión del sistema se resumen en la tabla 3 y 4.

<i>Sustancia de referencia:</i> Diclofenaco sódico	<i>Unidad de respuesta:</i> Absorbancia
<i>Medio de disolución:</i> Fluido gástrico	

Tabla 3

REPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA
1	0.1011
2	0.1009
3	0.1020
4	0.1018
5	0.1005
6	0.1010

$$X = 0.1012$$

$$\delta = 0.00057$$

$$C.V. = 0.56 \%$$

Comparación de resultados experimentales de acuerdo al criterio para la precisión del sistema.

PARÁMETRO EVALUADO	EXPERIMENTAL	CRITERIO
% C.V.	0.56 %	< 1.5 %

<i>Sustancia de referencia:</i> Diclofenaco sódico	<i>Unidad de respuesta:</i> Absorbancia
<i>Medio de disolución:</i> Fluido Intestinal	

Tabla 4

REPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA
1	0.7982
2	0.8012
3	0.7999
4	0.8007
5	0.7993
6	0.8001

$$X = 0.7999$$

$$\delta = 0.00106$$

$$C.V. = 0.13 \%$$

Comparación de resultados experimentales de acuerdo al criterio para la precisión del sistema.

PARAMETRO EVALUADO	EXPERIMENTAL	CRITERIO
% C.V.	0.13 %	< 1.5 %

5.5.3 Exactitud del método y repetibilidad al 100% :

Los resultados de exactitud del método se resumen en la tabla 5 y 6.

<i>Sustancia de referencia:</i> Diclofenaco sódico	<i>Concentración del principio activo:</i> µg/ mL
<i>Medio de disolución:</i> Fluido gástrico	

Tabla 5

NIVEL %	CANT.ADICIONADA g	CANT.RECUPERADA g	% RECUPERADO	δ	C.V. %
100	1.0000	1.0003	100.03	0.9004	0.9
100	1.0000	1.0205	102.5		
100	1.0008	1.0001	99.93		
100	1.0010	1.0077	100.67		
100	1.0003	1.0024	100.21		
100	1.0015	0.9962	99.47		

Comparación de resultados experimentales de acuerdo al criterio para exactitud del método.

PARÁMETRO EVALUADO	EXPERIMENTAL	CRITERIO
% C.V.	0.9 %	< 1.5 %

<i>Sustancia de referencia:</i> Diclofenaco sódico	<i>Concentración del principio activo:</i> µg/ mL
<i>Medio de disolución:</i> Fluido intestinal	

Tabla 6

NIVEL %	CANT.ADICIONADA g	CANT.RECUPERADA g	% RECUPERADO	δ	C.V. %
100	1.0042	0.9989	99.47	0.3548	0.4
100	1.0070	1.0071	100.01		
100	1.0005	1.0065	100.59		
100	1.0000	1.0001	100.01		
100	1.0001	0.9999	99.98		
100	1.0000	0.9898	99.98		

Comparación de resultados experimentales de acuerdo al criterio para exactitud del método.

PARÁMETRO EVALUADO	EXPERIMENTAL	CRITERIO
% C.V.	0.4 %	< 1.5 %

5.5.4 Linealidad del método:

Los resultados de linealidad del método se resumen en la tabla 7 y 8.

<i>Sustancia de referencia:</i> Diclofenaco sódico	<i>Nivel de concentración:</i> 5
<i>Medio de Disolución:</i> Fluido gástrico	

Tabla 7

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA g	CANTIDAD RECUPERADA g	% RECUPERADO	Promedio Cantidad adicionada	Promedio cantidad recuperada	s	C.V. %
37.5	1	0.3753	0.3700	98.58	0.3751	0.3753	0.7762	0.8
	2	0.3750	0.3760	100.26				
	3	0.3750	0.3769	100.50				
	4	0.3751	0.3751	100.00				
	5	0.3752	0.3709	98.85				
	6	0.3751	0.3733	99.52				
62.5	1	0.6250	0.6290	100.70	0.6250	0.6240	0.7600	0.8
	2	0.6249	0.6255	100.09				
	3	0.6250	0.6232	99.71				
	4	0.6251	0.6260	100.14				
	5	0.6249	0.6270	100.48				
	6	0.6252	0.6160	98.56				
75.0	1	0.7510	0.7511	100.01	0.7505	0.7518	0.5356	0.5
	2	0.7508	0.7445	99.56				
	3	0.7500	0.7585	101.13				
	4	0.7506	0.7499	99.90				
	5	0.7500	0.7529	100.38				
	6	0.7510	0.7513	100.04				
100.0	1	1.0062	1.0000	99.38	1.0017	1.0017	0.4420	0.4
	2	1.0009	1.0015	100.56				
	3	1.0003	1.0029	100.26				
	4	1.0010	1.0056	100.46				
	5	1.0022	1.0063	100.04				
	6	1.0000	0.9980	99.80				
125.0	1	1.2009	1.2000	100.16	1.2007	1.1980	0.9629	1.0
	2	1.2001	1.2090	100.75				
	3	1.2025	1.2000	99.83				
	4	1.2007	1.2020	100.09				
	5	1.2002	1.2024	100.18				
	6	1.2001	1.1750	97.91				

Comparación de resultados experimentales de acuerdo al criterio de linealidad del método.

PARAMETRO EVALUADO	SIMBOLOGIA	EXPERIMENTAL	CRITERIO
Pendiente	m	1.0002	Aprox. 1
Intercepto	b	0.000385	Aprox. 0
Coefficiente de Correlación	r	0.99999	$r \geq 0.99$
Coefficiente de Determinación	r^2	0.99999	$r^2 \geq 0.98$
Promedio de Recobro	% Recuperado	99.9 %	98.0% – 102.0%
Coefficiente de variación	C.V.	0.7 %	< 2.0%

Sustancia de referencia: Diclofenaco sódico	Nivel de concentración: 6
Medio de Disolución: Fluido intestinal	

Tabla 8

NIVEL %	REPLICA No.	CANTIDAD ADICIONADA g	CANTIDAD RECUPERADA g	% RECUPERADO	Promedio Cantidad adicionada	Promedio cantidad recuperada	δ	C.V. %
20	1	0.2004	0.2014	100.49	0.2005	0.2002	1.122	1.1
	2	0.2001	0.1956	97.75				
	3	0.2012	0.2000	99.40				
	4	0.2016	0.2027	100.54				
	5	0.2001	0.1999	99.90				
	6	0.2001	0.2016	100.75				
40	1	0.4049	0.4009	101.22	0.4001	0.4015	1.26	1.3
	2	0.4003	0.4001	99.95				
	3	0.4001	0.3990	99.72				
	4	0.4003	0.3945	98.55				
	5	0.4001	0.4022	100.52				
	6	0.4000	0.4068	102.20				
60	1	0.6020	0.6028	100.13	0.6007	0.5996	0.9790	1.0
	2	0.6009	0.5880	97.85				
	3	0.6000	0.5992	99.86				
	4	0.6001	0.6017	100.26				
	5	0.6000	0.6028	100.46				
	6	0.6017	0.6034	100.28				
80	1	0.8000	0.8014	100.17	0.8004	0.8009	0.4554	0.5
	2	0.8000	0.8032	100.40				
	3	0.8013	0.7950	99.21				
	4	0.8011	0.8006	99.93				
	5	0.8001	0.8019	100.22				
	6	0.8000	0.8035	100.44				
100	1	1.0005	1.0047	100.42	1.0002	0.9977	0.9276	0.9
	2	1.0002	0.9994	99.92				
	3	1.0004	1.0000	99.96				
	4	1.0001	1.0019	100.17				
	5	1.0000	0.9789	97.89				
	6	1.0001	1.0015	100.13				
120	1	1.2004	1.2021	100.14	1.2004	1.2005	0.3906	0.4
	2	1.2009	1.1993	99.86				
	3	1.2001	1.2009	100.06				
	4	1.2009	1.2057	100.39				
	5	1.2000	1.1916	99.30				
	6	1.2005	1.2039	100.28				

Comparación de resultados experimentales de acuerdo al criterio de linealidad del método.

PARÁMETRO EVALUADO	SIMBOLOGIA	EXPERIMENTAL	CRITERIO
Pendiente	m	1.0005	Aprox. 1
Intercepto	b	-0.00037	Aprox. 0
Coefficiente de Correlación	r	0.99999	$r \geq 0.99$
Coefficiente de Determinación	r^2	0.99999	$r^2 \geq 0.98$
Promedio de Recobro	% Recuperado	99.96	98.0% – 102.0%
Coefficiente de variación	C.V.	0.9 %	< 2.0%

5.5.5 Precisión del método (Reproducibilidad)

Los resultados de precisión del método se muestran en la tabla 9 y 10.

Sustancia de referencia: Diclofenaco Sódico	No. Réplicas: 3
	No. Analistas: 2
	No. Días: 2

Tabla 9

		ANALISTA	
		1	2
D	1	99.7	100.2
		100.1	99.9
A	2	99.1	100.3
		99.4	100.1
		99.8	99.9
		100.1	100.2

Comparación de resultados experimentales de acuerdo al criterio para reproducibilidad del método.

PARÁMETRO EVALUADO	EXPERIMENTAL	CRITERIO
C.V _T	0.36 %	< 2.0 %

Tabla 10. Análisis de varianza para reproducibilidad del método.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F _{CALCULADA}	F _{TABLAS}
Analista	1	-1.9425	-1.9425	-1.9506	38.51
Día	2	1.9916	0.9958	0.00123	6.06
Error	8	6456.12	807.015	-----	-----
Total	11	106456.17	-----	-----	-----

Ya que $F_a < F_{gla, gld; 0.05}$

El método analítico es reproducible por los analistas.

Ya que $F_d < F_{gld, gld; 0.05}$

El método analítico es reproducible en distintos días por un mismo analista.

5.5.6 Especificidad del método:

Los resultados de especificidad del método se resumen en la tabla 11 y 12.

<i>Sustancia de referencia:</i> Diclofenaco Sódico	<i>Unidad de respuesta:</i> Absorbancia
<i>Medio de disolución:</i> Fluido Gástrico	

Tabla 11

REPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA
1	0.0061
2	0.0030
3	0.0055
4	0.0042
5	0.0029
6	0.0013

$$\bar{X} = 0.0038$$

$$\delta = 0.0018$$

Comparación de los resultados experimentales de acuerdo al criterio para la especificidad del método.

PARÁMETRO EVALUADO	EXPERIMENTAL	CRITERIO
Interferencia	Los aditivos de la fórmula no interfieren en la cuantificación del principio activo.	Los aditivos de la fórmula no deben interferir en la cuantificación del principio activo.

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

UNAM

<i>Sustancia de referencia:</i> Diclofenaco Sódico	<i>Unidad de respuesta:</i> Absorbancia
<i>Medio de disolución:</i> Fluido Intestinal	

Tabla 12

REPLICA No.	RESPUESTA ABSORBANCIA
1	0.0050
2	0.0073
3	0.0028
4	0.0036
5	0.0064
6	0.0019

$$\bar{X} = 0.0045$$

$$\delta = 0.0021$$

Comparación de los resultados experimentales de acuerdo al criterio para la especificidad del método.

PARÁMETRO EVALUADO	EXPERIMENTAL	CRITERIO
Interferencia	Los aditivos de la fórmula no interfieren en la cuantificación del principio activo.	Los aditivos de la fórmula no deben interferir en la cuantificación del principio activo.

5.5.7 Estabilidad de la muestra analítica:

Los resultados de estabilidad del método en fluido gástrico se encuentran en la tabla 13.

Tabla 13

	Tiempo inicial mg diclofenaco sódico	Temperatura ambiente y luz/ 12 horas	Refrigeración y protegido de la luz/ 12 horas
Muestra 1	100.02	99.99	100.05
Muestra 2	100.15	100.17	100.00
Muestra 3	100.10	100.09	100.12
X	100.09	100.08	100.05
Varianza	0.0043	0.00813	0.00363

Comparación de resultados experimentales de acuerdo al criterio para la estabilidad de método.

	Temperatura ambiente y luz/ 12 horas	Refrigeración y protegido de la luz/ 12 horas	Criterio
* IC	-0.01 a 0.1504	-0.16006 a 0.080058	Incluye el valor de 0
Prom. Factor I	99.99 %	99.96 %	± 3 %

- La muestra es estable a condiciones de temperatura ambiente por 12 horas y a refrigeración y protegido de la luz durante 12 horas, ya que en el IC se incluye el valor de cero.
- La muestra es estable a condiciones de temperatura ambiente por 12 horas y a refrigeración y protegido de la luz durante 12 horas, ya que el valor de la media para el factor I se encuentra entre 98% a 102 %.

* Intervalo de Confianza.

Los resultados de estabilidad del método en fluido intestinal se encuentran en la tabla 14.

Tabla 14

	Tiempo inicial mg diclogénaco sódico	Temperatura ambiente y luz/ 12 horas	Refrigeración y protegido de la luz/ 12 horas
Muestra 1	99.00	99.20	99.40
Muestra 2	100.10	100.00	99.80
Muestra 3	100.03	100.10	100.00
X	100.01	99.76	99.73
Varianza	0.0103	0.2433	0.0933

Comparación de resultados experimentales de acuerdo al criterio para la estabilidad de método.

	Temperatura ambiente y luz/ 12 horas	Refrigeración y protegido de la luz/ 12 horas	Criterio
* IC	-0.9289 a 0.4289	-0.7139 a 0.1539	Incluye el valor de 0
Prom. Factor I	99.73 %	99.72 %	± 3 %

- La muestra es estable a condiciones de temperatura ambiente por 12 horas y a refrigeración y protegido de la luz durante 12 horas, ya que en el IC se incluye el valor de cero.
- La muestra es estable a condiciones de temperatura ambiente por 12 horas y a refrigeración y protegido de la luz durante 12 horas, ya que el valor de la media para el factor I se encuentra entre 98% a 102 %.

* Intervalo de Confianza

CAPITULO 6

CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

Se logró diseñar un medicamento de diclofenaco sódico en grageas de liberación prolongada que se consideró aceptable ya que se obtuvieron resultados satisfactorios en todas las pruebas realizadas como producto terminado de acuerdo a la norma 010 de Medicinas. Diclofenaco, cápsulas o grageas de liberación prolongada clave 3417 del Instituto Mexicano del Seguro Social, además se logró la liberación prolongada del principio activo basándonos en los resultados del perfil de disolución.

Así como también mediante el análisis del perfil de disolución tanto del núcleo sin cobertura como el análisis del núcleo con cobertura, se comparó que durante la disolución del principio activo en el fluido gástrico, la cobertura ayudó a evitar la liberación del principio activo menos del 3% respecto al que presentaron los núcleos no recubiertos, esto sin afectar la disolución del principio activo en el fluido intestinal.

Por otra parte se desarrolló y validó el método analítico por el método espectrofotométrico para determinar diclofenaco sódico en grageas de liberación prolongada, con los resultados obtenidos se puede concluir que cumple con los parámetros de la validación.

CAPITULO 7

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

7.0 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Krauzou J. Jame "Situación de los agentes antiinflamatorios no esteroideos en México" Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. Vol. 28 No.4. 1997. Págs. 14-20
2. Remington "Farmacia" Tomo II. 19ª edición Ed. Médica panamericana (1998) Págs. 25-56.
3. Adeyeye, M.C. "Florey's Analytical Profiles of Drug Substances" Ed. Academic Press. 1990. Vol. 19 Págs. 123-144.
4. "The Merck Index" Twelfth edition. Ed. Merck & Co. USA, 1996. Pág. 521.
5. Martindale "The Extra Pharmacopoeia" Thirtieth edition. The Pharmaceutical Press. 1993. Pág. 34.
6. Goodman L. and Gilman. "Las Bases farmacológicas de la terapéutica". 9ª Edición. Vol.1 Editorial Panamericana USA 1996 Págs. 601-684.
7. Litter, M. "Farmacología Experimental y clínica" 7ª edición. Ed. El Ateneo. Buenos Aires. 1998. Págs. 630-632.
8. Rosenstein S.E. " Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM)". 45ª Edición. 1999. Págs. 2265-2267.
9. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª edición. Vol. 1. 2000. Págs. 114, 249-251.

-
10. Helman José "Farmacotecnia Teoría y Práctica" Tomo 6. Compañía Editorial Continental. México. 1981. Págs. 2178-2211
 11. Florence A.T "Materials used in pharmaceutical formulation" Vol. 6. 1984. Págs. 1-35
 12. Florence "Polimeric materials used in drug delivery systems" 1989 .Vol. 6 Pág. 71-117.
 13. Enrique Mosqueira Heredia. "Revisión de la películas de recubrimiento acuoso para el revestimiento de sólidos farmacéuticos" Tesis 1995. Fac. Química. Pág. 16
 14. Darr, A; "Tecnología farmacéutica" Editorial Acribia, Barcelona, 1982. Pág. 329
 15. Roman, F. D. "Innovación y desarrollo farmacéutico" Asociación farmacéutica Mexicana. 1990. Págs. 118-135, 241-287.
 16. Lachman, L; Lieberman H. "The theory and practice of industrial pharmacy" 3ª edición; Ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1986. Págs. 1-3
 17. Jeannin C., Mangeot A. "Ingeniería farmacéutica" Ed. El manual moderno. México. 1986. Pág. 449-451.
 18. NOM-073-SSA1-1993. estabilidad de medicamentos.
 19. Donald H. Weed., Jr. "Una aproximación estadísticamente integrado a la validación del método analítico" *Rev. Pharmaceutical Technology* .Vol. 4 No. 9
 20. Comité de elaboración de guías oficiales de validación. " Validación de métodos analíticos". Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. México. 1989. Págs. 1-69.

21. Hokanson, G.C; "A life cycle approach to the validation of analytical methods during pharmaceutical product development" Part 1: The initial method validation process; *Pharmaceutical technology*. 1994:IX Págs. 118-130.

22. BP 1993. Addendum 1996. Pág. 1759-1760

23. Norma 010 Medicinas. Diclofenaco, cápsulas o grageas de liberación prolongada clave 3417 del Instituto Mexicano del Seguro Social. 1996. Págs. 1-15

24. Pharmacopeia Forum, Vol. 21, Núm. 2, marzo-abril 1995. Págs. 304-310. Revisión en proceso.