

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO DE LA DISOLUCIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE PROVEEDORES DE
MATERIAS PRIMAS: ACIDO ACETIL SALICILICO Y NAPROXENO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

296342

PRESENTA

OSCAR OLIVA ROMO

MÉXICO, D.F.

2001



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Capítulo	Página
I Introducción y objetivos	1
II Generalidades	
2.1 Monografía del ácido acetilsalicílico	2
2.1.1 Pruebas de calidad de materia prima de AAS	3
2.1.2 Pruebas de calidad de tabletas de AAS	4
2.2 Monografía de naproxeno base	5
2.2.1 Pruebas de calidad de materia prima de Naproxeno	6
2.2.2 Pruebas de calidad de tabletas de Naproxeno	7
2.3 Teorías de disolución	8
2.3.1 Teoría de Noyes y Whitney	8
2.3.2 Teoría de Nernst y Brünner	9
2.3.3 Teoría de Dankwerts	12
2.3.4 Teoría de Hixson y Crowell	12
2.4 Métodos para determinar velocidad de disolución intrínseca.	14
2.4.1 Método de la tableta suspendida	14
2.4.2 Método del disco rotatorio	14
2.4.3 Método del disco estático	15
2.4.4 Método de Wood	15
2.4.5 Método oficial de la USP 24	17
2.5 Otros métodos utilizados para determinar velocidades de disolución intrínseca.	19
2.5.1 Método del disco estático modificado	19
2.5.2 Método del disco rotatorio modificado	20

MI PADRE HÉCTOR:

Por que en todos estos años me has apoyado hasta el último momento.

MI MADRE BERTHA:

Por que me has dado todo sin esperar nada a cambio.

MIS HERMANOS HÉCTOR, ROBERTO E ISAÍ:

Por esos buenos momentos que la pasamos juntos.

MIS SOBRINOS: ESLI, JONATHAN, DARA Y ZABDI

Porque me han hecho sentir muy feliz.

MIS AMIGOS MARCO A, IVANN M, GABY M, IREANA J, IVAN G:

Por su inapreciable amistad y hacer grata mi estancia en la facultad.

A LOS M en C. J. MANUEL RODRÍGUEZ Y J. MANUEL MORALES

Por su valioso tiempo invertido en la dirección de este trabajo.

A LAS M. en C. INES Y MARGARITA Y A LA DRA. HELGI.

Por su amable disposición y apoyo en la realización de este trabajo.

A LA FACULTAD DE QUÍMICA:

Por ser mi segunda casa durante todos estos años y su excelente formación.

A DIOS:

Porque sin en Él, nada soy.

GRACIAS...

I

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

II

GENERALIDADES

2.2.1 Pruebas de calidad de materia prima de Naproxeno

- | | |
|------------------------------|--|
| □ Descripción | Polvo cristalino blanco o casi blanco |
| □ Solubilidad | Fácilmente soluble en cloroformo y etanol; soluble en alcohol; poco soluble en éter dietílico; casi insoluble en agua. |
| □ Ensayos de identidad | A. El espectro de IR de la muestra corresponde al espectro IR de la SRef de naproxeno.

B. El espectro UV de una solución (1:40 000) de la muestra en metanol, corresponde a la SRef de naproxeno |
| □ Temperatura de fusión | Funde entre 154 °C y 158°C. |
| □ Rotación específica | Entre +63.0° y +68° |
| □ Sustancias relacionadas | MGA 0241 CCF.

Fase móvil. Tolueno/trahidrofurano/CH ₃ COOH (180:18:6) 6M
Preparación de la muestra. (1) Preparar una solución que contenga 2.0 % de la muestra en metanol. (2) Preparar una solución que contenga 0.01 % de la muestra en metanol.

Cualquier mancha en el cromatograma, obtenida en la solución (1) independiente de la mancha principal no es más intensa que la mancha en el cromatograma, obtenida con la solución (2). |
| □ Bases orgánicas residuales | La absorbancia no es mayor de 0.45 |
| □ Metales pesados | No más de 20 ppm |
| □ Residuo de la ignición | No más de 0.1 % |
| □ Pérdida por secado | No más de 0.5 % |
| □ Valoración | No menos del 98.5 % y no más del 101.5 % de naproxeno |

Entonces al sustituir K en la ecuación (5) se obtiene:

$$C = KS t \quad (6)$$

Esta ecuación es la de una línea recta $y = mx + b$, donde $m = KS$ y el intercepto es igual a cero. Por lo que:

$$K = \frac{m}{S}$$

En base a la ecuación (6), se puede observar que al graficar cantidad disuelta del fármaco contra tiempo, se obtendrá una línea recta, cuya pendiente dividida entre el área superficial constante será la **Constante de Velocidad de Disolución Intrínseca K_{INT}** . Fig. 2

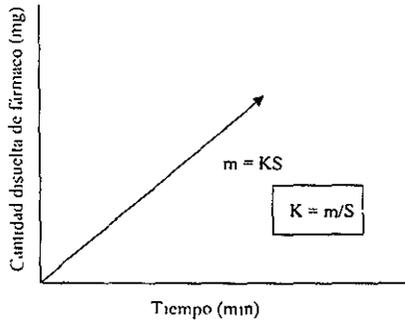


Fig. 2 Forma de determinar gráficamente la constante de velocidad de disolución intrínseca (K_{INT})

Donde:

K = Constante de velocidad de disolución intrínseca

S = Área constante del fármaco comprimido.

m = pendiente de la recta

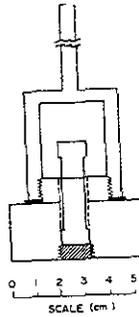


Fig. 3 Aparato de Wood

En 1965 Wood efectuó una serie de estudios en los cuales determinó la K_{INT} de varios fármacos¹⁵. En base a sus resultados se han formulado algunas reglas de manera empírica pueden servir de guía para predecir problemas de absorción de fármacos, principalmente para aquellos que se encuentren en etapa de investigación. Utilizando grandes volúmenes de medios de disolución, pH de 1 a 8 y velocidades de agitación de 50 RPM sugieren que:

1. Fármacos con una K_{INT} menores a $0.1 \text{ mg/cm}^2\text{min}$ generalmente presentan problemas de absorción.
2. Fármacos con K_{INT} mayores a $1 \text{ mg/cm}^2\text{min}$, generalmente NO presentan problemas de absorción.
3. Fármacos con K_{INT} entre 0.1 a $1 \text{ mg/cm}^2\text{min}$, se clasifican como compuestos dudosos y generalmente se requiere de información adicional para asegurar el efecto de la disolución en las características de absorción.

III
PARTE EXPERIMENTAL

mL de la solución estándar de Naproxeno con 200 $\mu\text{g/mL}$	Aforo (mL)	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)
0.5	50	2
1.5	50	6
2.5	50	10
3.5	50	14
4.5	50	18
5.5	50	22

3.3.4 Validación del método analítico para cuantificar AAS en HCl 0.1 N.

3.3.4.1 Linealidad del método.

Se realizaron 3 curvas con 5 concentraciones de AAS de 4, 8, 12,16 y 20 $\mu\text{g/mL}$, y el R promedio debe ser mayor a 0.99 para que el método se considere lineal.

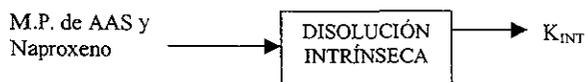
Preparación del medio de disolución

Se procedió como en 3.3.2 con el medio de disolución de HCl 0.1 N.

Preparación de la curva de calibración

Se efectuaron tres pesadas exactas de 20 mg de AAS sustancia de referencia. La pureza del estándar fue de 99.8 %. Cada una de ellas se transfirió a un matraz volumétrico de 200 mL, agregando 1 mL de etanol anhidro, se agitó hasta disolver y se llevó a volumen con medio de disolución, de esta manera se obtuvo una solución estándar con 99.8 $\mu\text{g/mL}$ de AAS. Para preparar la curva de calibración se efectuaron las siguientes diluciones:

La respuesta a medir es la constante de disolución intrínseca (K_{INT}). El proceso de análisis se muestra en la fig. 7 para ambas materias primas.



Factores controlables:
 Proveedor, lote, medio de disolución,
 velocidad de agitación, temperatura y
 volumen de disolución.

Fig. 7 Proceso de análisis

Los datos se compararán estadísticamente mediante un ANOVA y una prueba de F, tanto para proveedores como entre los lotes de un mismo proveedor.

3.4.3 Lotes a evaluar

Se adquirieron tres lotes diferentes de dos proveedores distintos tanto de AAS como de Naproxeno, pesando 150 mg para formar la tableta en el aparato de Wood.

IV
RESULTADOS

4.1.5 Validación del método para cuantificar Naproxeno en buffer de fosfatos pH 7.4.

4.1.5.1 En la tabla 5 y fig. 9 se ilustran los resultados de linealidad del método analítico para la cuantificación de Naproxeno en el medio de disolución.

Tabla 5. Linealidad del método analítico para cuantificación de Naproxeno en buffer de fosfatos pH 7.4.

Absorbancia a 268 nm de longitud de onda				
Conc (µg/mL)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio
7.984	0.178	0.176	0.174	0.176
15.968	0.348	0.343	0.345	0.345
23.952	0.523	0.514	0.516	0.518
31.936	0.693	0.691	0.691	0.692
39.92	0.864	0.854	0.857	0.858
M	0.0215	0.0213	0.0214	0.0214
R	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000
R ²	1.0000	0.9999	0.9999	1.0000

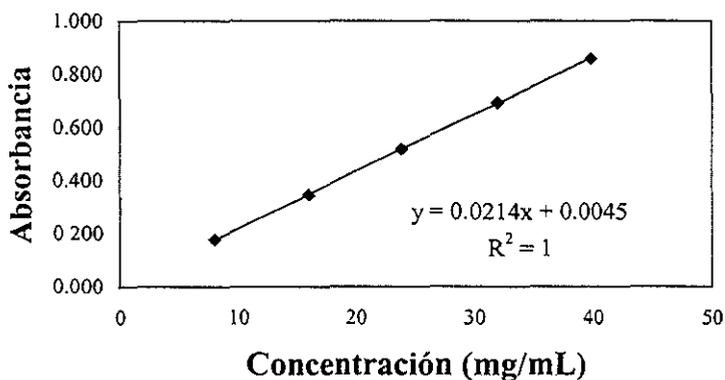


Fig. 9 Linealidad del método para cuantificación de Naproxeno utilizando buffer de fosfatos pH 7.4 como medio de disolución.

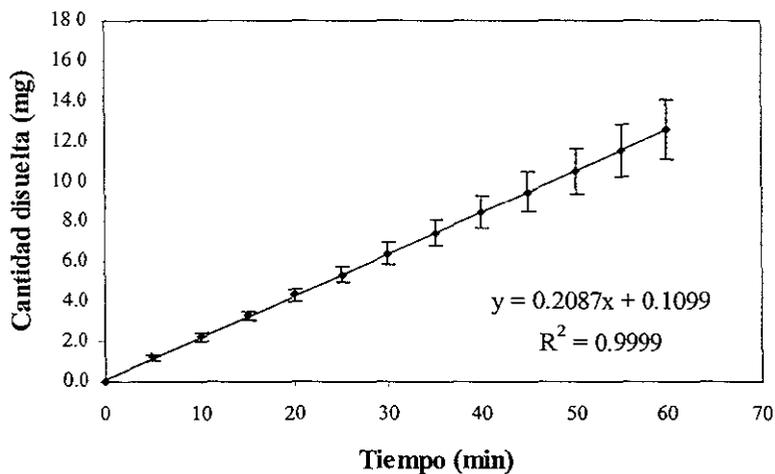


Fig.14 Gráfica de los datos de la disolución intrínseca del proveedor B lote 2 de AAS.

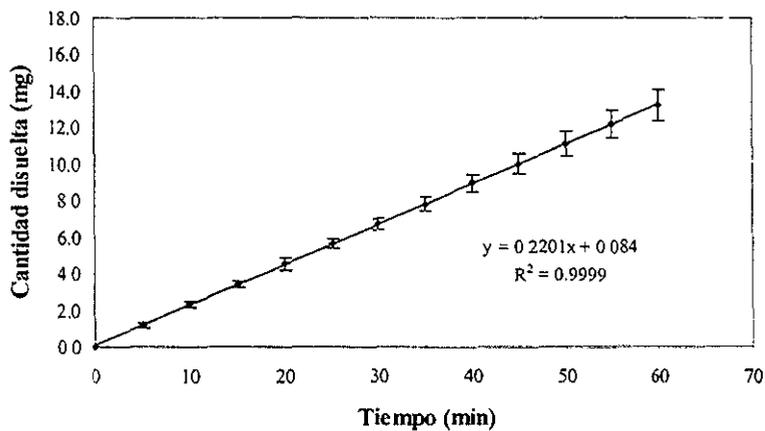


Fig.15 Gráfica de la velocidad de disolución intrínseca promedio del proveedor B lote 3 de AAS.

V

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El ANOVA realizado en forma no anidada, es decir separada por proveedor, para determinar si había diferencias estadísticas significativas en lote por proveedor, se obtuvo un valor de $P = 0.3394$ y una F experimental de 1.13 siendo la F teórica de 3.23 para el proveedor A, lo cual demuestra que entre lotes del mismo proveedor no existen diferencias. En la fig. 23 y 24 también se puede demostrar gráficamente que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre lotes de los proveedores A y B. Ya que en todos los casos los promedios se superponen.

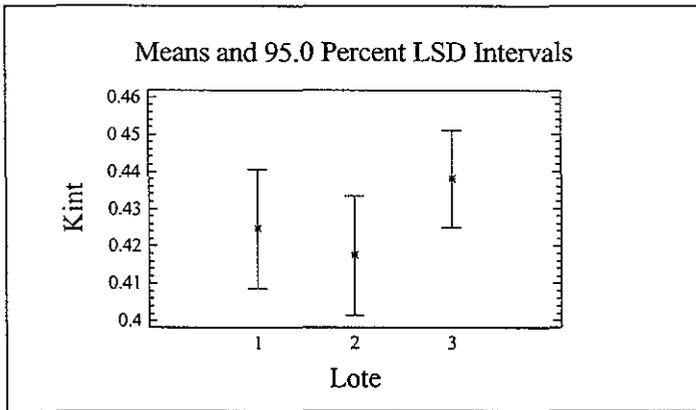


Fig. 23 Gráfica de las medias, lote vs K_{INT} del Proveedor A de AAS

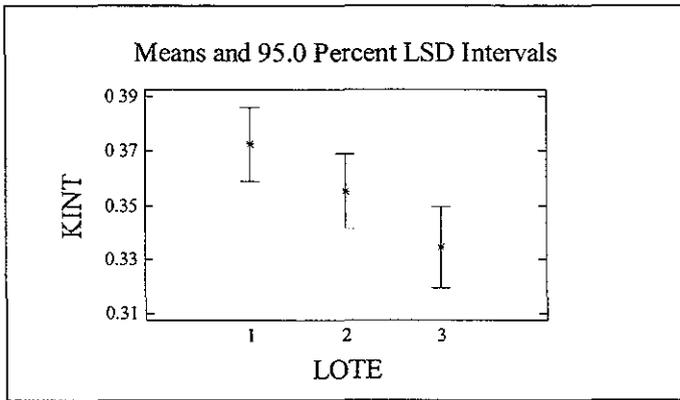


Fig. 27 Gráfica de las medias, lote vs K_{INT} del Proveedor B de Naproxeno.

Con respecto a las materias primas de Naproxeno, el proveedor B tiene K_{INT} menores que el proveedor A. No obstante ambos proveedores de esta materia prima también entran en este tercer criterio para K_{INT} de 0.1 a 1 $\text{mg}/\text{cm}^2\text{min}$.

Por su parte, se puede decir que los proveedores de Naproxeno como materia prima aportan la mayor diferencia estadísticamente significativa, no obstante, se observó una pequeña diferencia entre los lotes del proveedor B.

VI

CONCLUSIONES

VII
BIBLIOGRAFÍA

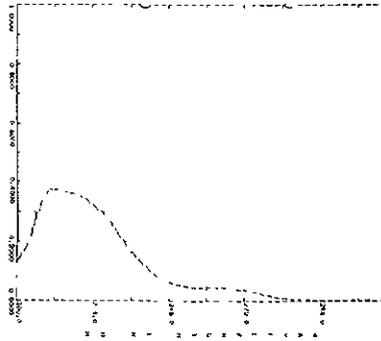


Fig. 29 Espectro de absorción de AAS en buffer de acetatos pH 4.5 a 19.392 µg/mL de concentración.

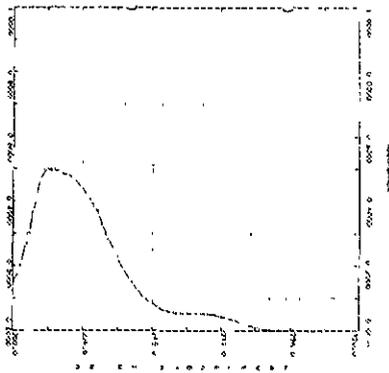


Fig. 30 Espectro de absorción de AAS en buffer de acetatos pH 4.5 a 27.149 µg/mL de concentración.

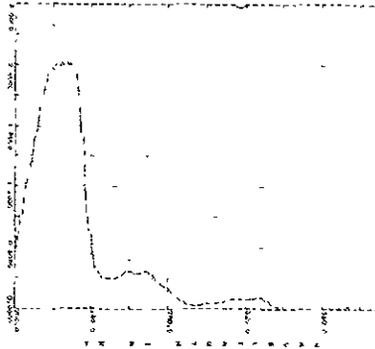


Fig. 39 Espectro de absorción de Naproxeno en buffer de fosfatos pH 7.4 a una concentración de 16.560 $\mu\text{g/mL}$.

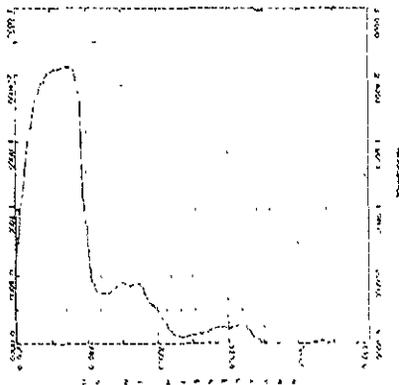


Fig. 40 Espectro de absorción de Naproxeno en buffer de fosfatos pH 7.4 a una concentración de 24.840 $\mu\text{g/mL}$.