



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EVALUACION *in vitro* POR MEDIO DE PERFILES DE
DISOLUCION DE PRODUCTOS COMERCIALES DE
LIBERACION PROLONGADA DE DICLOFANACO
SODICO

TESIS MANCOMUNADA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A N :
GERARDO GOMEZ GARCIA
TAMARA NATHAREN ALCANTARA



MEXICO, D. F.



2005

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

m. 347314



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUIMICA

EVALUACION *in vitro* POR MEDIO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS
COMERCIALES DE LIBERACIÓN PROLONGADA DE DICLOFANACO SODICO

TESIS MANCOMUNADA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTAN
GERARDO GOMEZ GARCIA
TAMARA NATHAREN ALCANTARA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Tamara Natharen
Alcantara

FECHA: 30 - Agosto - 2005

FIRMA: [Firma]

MEXICO, D.F

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Gerardo Gomez Garcia

FECHA: 30/08/05

FIRMA: [Firma]

2005

JURADO

PRESIDENTE:

M. en C INES FUENTES NORIEGA

VOCAL:

Dra. HELGI HELEN JUNG COOK

SECRETARIO:

M. en C LAURO MISAEL DEL RIVERO RAMIREZ

1ER SUPLENTE:

M en C LIZ JANNET MEDINA REYES

2º SUPLENTE

M. en C LUIS JESUS GARCIA AGUIRRE

SITIO EN DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIO 113 DE BIOFARMACIA, DEPARTAMENTO DE FARMACIA, EDIFICIO E FAC QUIMICA, CIUDAD UNIVERSITARIA, U.N.A.M.

**NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL ASESOR DEL TEMA
M. en C. INES FUENTES NORIEGA**



**NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL SUPERVISOR TECNICO
M. en C SOFIA MARGARITA RODRÍGUEZ ALVARADO**

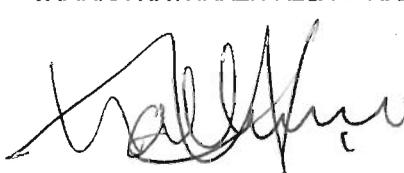


NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DE LOS SUSTENTANTES

GERARDO GOMEZ GARCIA



TAMARA NATHAREN ALCANTARA



Dedicatoria

A Dios

Porque en cada momento de mi vida
He conocido tu grandeza y tu amor.

A mis padres

Por brindarme incondicionalmente
Su amor, confianza, paciencia y
apoyo, con todo cariño les dedico
este trabajo a ustedes:

Rebeca e Ignacio.

A mis hermanos

Por el apoyo incondicional, consejos
y el cariño que nos hemos tenido.

A mis sobrinos

Memo, Mary, Pepe, Emilio,
Andrés, Andrea, Karla,
Sebastián, Nirvis, Aura,
Rodri, échenle ganas.

A ti Tama

Por estar conmigo y compartir esta tesis

Y como dices tu: “... *juntos hasta la muerte.*”

*Y en especial a ti Paulita
aunque físicamente no
estés conmigo. Gracias.*

Dedicatoria

A mis abuelos

Por sus valiosas enseñanzas.

A mis padres, Maria Teresa y Juan Manuel

Por su infinito confianza, apoyo y entrega

A mis hermanos

Por su ejemplo.

A mi familia

Por su gran amor hacia mí.

A Gerardo

Por su inmensa paciencia y apoyo incondicional.

A nuestros amigos:

Ely, Miris, Memo, Gabriela

A nuestra asesora

Por su confianza y paciencia
y sus valiosas aportaciones
para el presente trabajo

Al jurado asignado para la
revisión de este trabajo, por
su tiempo y dedicación

A nuestros profesores de la facultad

Por su experiencia y enseñanza,
especialmente a nuestra *Profra. Sofía Margarita*,
por compartir su experiencia y guiarnos amorosamente en la
realización de este trabajo. Mil gracias a todos ellos

A nuestra querida facultad de química

A la *Universidad Nacional Autónoma de México*

Por acogernos en su seno, formado en sus aulas y
habernos investido con toda su grandeza. Muchas
gracias.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO



Biofarmacia

I. INTRODUCCION

INTRODUCCIÓN

Desde hace más de tres décadas, varias complicaciones han envuelto la comercialización de nuevos fármacos, sin embargo se han reconocido las ventajas terapéuticas de los productos de liberación prolongada, y se ha puesto gran atención en el desarrollo de este tipo de sistemas, ya que se ven reducidos la frecuencia de administración, así como los efectos secundarios en general.

Entre los fármacos que se han estudiado e introducido en éstos nuevos sistemas es el diclofenaco sódico, un analgésico no esteroide, ampliamente usado en los padecimientos crónicos, teniendo en cuenta que el diclofenaco sódico posee características de importancia hablando en términos de efectos no deseables, cuando se administra de manera convencional.

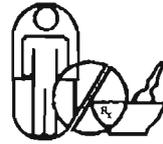
Es por esta razón que es necesario tener la seguridad de que se está liberando la cantidad necesaria de fármaco para alcanzar el efecto terapéutico, ya que anomalías en la entrega del fármaco puede ocasionar que no se llegue a alcanzar las concentraciones para presentar un efecto terapéutico o que las concentraciones sean tan altas que se lleguen a presentar efectos tóxicos.

Sin embargo, la amplia variedad de matrices que son utilizados para elaborar productos de liberación prolongada conteniendo diclofenaco sódico hace difícil su estudio, ya que se proponen pruebas en las cuales se involucra equipos y metodologías distintas entre sí.

Además hay que resaltar que la prueba de biodisponibilidad no es una prueba oficial para el registro de medicamentos, es necesario que las pruebas oficiales que se reportan en la USP XXIV y FEUM séptima edición ofrezcan un panorama amplio en cuanto a la evaluación de los medicamentos que circulan en el mercado nacional.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO



Biofarmacia

II. GENERALIDADES

2.1 NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

7. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata

7.1. Verificación y calibración del equipo de disolución.

7.1.1. El equipo de disolución utilizado debe cumplir con las dimensiones y especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la FEUM, así como con la normatividad aplicable.

7.1.2. Se deben realizar las pruebas de confiabilidad del equipo con tabletas calibradoras cuya certificación sea trazable y los resultados de estas pruebas deben estar dentro de los límites de aceptación.

7.1.3. Se debe evaluar la magnitud de la vibración del equipo de disolución en condiciones estáticas, y dicha vibración no debe ser mayor que 0.1 mils (aproximadamente 0.025 mm).

7.2. Perfil de disolución.

7.2.1. Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.

7.2.2. El método de evaluación del perfil de disolución se debe registrar por escrito antes de realizar el estudio, incluyendo las condiciones experimentales como medio de disolución, aparato utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempo de muestreo, forma de muestreo y fórmula de cálculo.

7.2.3. Las condiciones experimentales para realizar la comparación del perfil de disolución deben ser las establecidas por la FEUM. En caso de que las condiciones no existan en ésta, se aceptan las descritas en las farmacopeas reconocidas internacionalmente. En caso de que no exista información se deberá realizar la prueba de bioequivalencia.

7.2.4. Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.

7.2.5. Durante la realización del perfil de disolución, los muestreos deben realizarse, dentro de los tiempos establecidos en el método de evaluación (7.2.2) con una variación que no afecte los resultados de la prueba. Utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.

7.2.6. El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.

7.3. Validación del método analítico.

7.3.1. El método analítico que se utilice para realizar el perfil de disolución debe estar debidamente validado, y cumplir al menos con los siguientes parámetros:

7.3.1.1. Parámetros de validación del sistema.

7.3.1.1.1. Linealidad. Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos cinco puntos (excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

7.3.1.1.2. Precisión. De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

7.3.1.2. Parámetros de validación del método.

Validar el método analítico para los medicamentos de prueba y de referencia. Si se tienen disponibles los placebos de los medicamentos, realizar la validación mediante el porcentaje de recuperación; cuando no sea posible obtener los placebos del medicamento de prueba o del de referencia, realizar la validación mediante el método de estándar adicionado, esto es, agregar a cada medicamento cantidades conocidas del fármaco y determinar:

7.3.1.2.1. Linealidad.

El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%.

7.3.1.2.2. Exactitud.

El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto.

7.3.1.2.3. Precisión.

7.3.1.2.3.1. Repetibilidad. El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%.

7.3.1.2.3.2. Reproducibilidad. Evaluar el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como los días, los analistas o los equipos. Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición. El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%.

7.3.1.2.4. Estabilidad de la muestra.

Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable.

7.3.1.2.5. Selectividad.

Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

7.4. Evaluación de perfiles de disolución.

7.4.1. El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.

7.4.2. Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

7.4.3. Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

7.4.4. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f) definido en la siguiente ecuación:

$$f = 50 \log \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Rt - Pt)^2 \right]^{-0.5} * 100$$

Donde: }

n = número de tiempos de muestreo.

Rt = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

Pt = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.

7.4.5. Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en el medicamento de referencia es mayor que el establecido en el numeral 7.4.4., utilizar una prueba estadística científicamente sustentable.

7.5. Informe.

Elaborar un informe de la comparación de perfiles de disolución, que incluya lo siguiente:

7.5.1. Descripción de los medicamentos: denominación común internacional (DCI), denominación genérica, denominación distintiva, forma farmacéutica, dosis, número de lote, fecha de caducidad y fabricante.

7.5.2. Condiciones de prueba: aparato utilizado, medio de disolución, velocidad de agitación, temperatura del medio, tiempos de muestreo, volumen de la alícuota tomada, indicando si hubo o no reposición del medio de disolución.

7.5.3. Breve descripción del método analítico para la disolución.

7.5.4. Resumen de los métodos para la valoración y uniformidad de contenido.

7.5.5. Resumen de la validación del método analítico.

7.5.6. Resultados analíticos como se describe en los numerales 6.1.14., 6.1.15. y 7.4.

7.5.7. Dictamen.

2.2. CRONOLOGIA DE LA NOM-177-SSA1-1998

7 de mayo de 1997

Decreto por el que se reforma la ley general de salud.

4 de febrero de 1998

Reglamento de insumos para la salud.

19 de marzo de 1998

Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles.

25 de marzo de 1998

Norma oficial mexicana de emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998. Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados.

26 de marzo de 1998

Convocatoria dirigida a las personas físicas o morales interesadas en operar como terceros autorizados para realizar pruebas de intercambiabilidad de medicamentos y emitir los dictámenes correspondientes.

22 de junio de 1998

Acuerdo por el que se establecen los comités técnicos para la autorización de terceros autorizados.

14 de agosto de 1998

Acuerdo por el que se adiciona la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

17 de agosto de 1998

Catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

4 de septiembre de 1998

Relación de terceros autorizados ante esta secretaria.

6 de octubre de 1998

Acuerdo por el que se adiciona la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

8 de octubre de 1998

Primera adición a la relación de terceros autorizados ante esta secretaria.

12 de octubre de 1998

Primera actualización del catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

30 de octubre de 1998

Segunda adición a la relación de terceros autorizados ante esta secretaria.

11 de noviembre de 1998

Acuerdo por el que se adiciona la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

26 de noviembre de 1998

Segunda actualización del catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

19 de enero de 1999

Tercera adición a la relación de terceros autorizados ante esta secretaria.

26 de enero de 1999

Proyecto de norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.

16 de febrero de 1999

Acuerdo por el que se adiciona la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

10 de marzo de 1999

Tercera actualización del catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

20 de abril de 1999

Respuesta a los comentarios recibidos al proyecto de norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, publicado el 26 de enero de 1999.

7 de mayo de 1999

Norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

2 de junio de 1999

Acuerdo por el que se adiciona la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables

22 de junio de 1999

Cuarta edición a la relación de terceros autorizados ante esta secretaría.

20 de septiembre de 1999

Acuerdo por el que se adiciona la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables

20 de septiembre de 1999

Cuarta actualización del catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

11 de noviembre de 1999

Quinta adición a la relación de terceros autorizados ante esta secretaria.

30 de noviembre de 1999

Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

20 de diciembre de 1999

Quinta actualización del catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

14 de marzo de 2000

Acuerdo por el que se adiciona la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

23 de marzo de 2000

Aclaración a la norma oficial mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas, publicada el 7 de mayo de 1999.

5 de abril de 2000

Sexta actualización del catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

10 de abril de 2000

Norma oficial mexicana NOM-072-SSA1-1993, etiquetado de medicamentos.

4 de mayo de 2000

Reglamento a la ley general de salud en materia de publicidad.

8 de noviembre de 2000

Acuerdo por que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catalogo de medicamentos genéricos intercambiables.

19 de febrero de 2001

Séptima actualización del catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

4 abril de 2001

Sexta adición a la relación de terceros autorizados ante la secretaría de salud

23 de julio de 2001

Séptima adición a la relación de terceros autorizados ante la secretaría de salud.

23 de agosto de 2001

Acuerdo que modifica el similar por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se adiciona la relación contenida en el artículo segundo del mencionado acuerdo.

23 de abril de 2002

Acuerdo que modifica al similar publicado el 23 de agosto de 2001 por el que se adicionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

6 de junio de 2002

Doceava adición a la relación de terceros autorizados ante esta secretaría.

7 de junio de 2002

Acuerdo por el que se establece que las instituciones públicas del sistema nacional de salud, deberán comprar medicamentos genéricos intercambiables.

29 de julio de 2002

Octava actualización del catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

30 de julio de 2002

Novena actualización del catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

23 de junio de 2003

Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

Marco legislativo del programa de medicamentos genéricos intercambiables en México.

El desarrollo e implementación del programa de medicamentos genéricos intercambiables introducido en nuestro país ha sido desarrollado bajo los lineamientos del programa de reforma del sector salud 1995-2001, que a su vez está contemplado en el plan nacional de desarrollo 1995-2001. El programa incluye un conjunto de reformas integrables de cambios formulados para alcanzar los objetivos de universalidad u equidad en el acceso, calidad y eficiencia en los servicios de salud en México. Dicho programa se ha desarrollado de acuerdo a las necesidades del sector salud en vista de los cambios ocurridos en nuestro país en los aspectos epidemiológico y demográfico, principalmente. El principio fundamental al que dicho programa de reforma se adhiere es que el acceso a servicios de salud de calidad es un derecho de todos los individuos.²⁷

2.3 PERFILES DE DISOLUCION

2. 3.1DISOLUCION

La disolución de acuerdo a Noyes y Whithey, sugiere que es el proceso por el cual un sólido con ciertas características de solubilidad entra en solución, es decir la velocidad de disolución de una sustancia se determina por la velocidad de difusión de la capa muy delgada de solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. Desarrollaron la ecuación matemática que relaciona la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad de un sólido. Esta ecuación es la fórmula básica de los tratamientos matemáticos del fenómeno de disolución.

$$dc/dt = kA (C_s - C_t)$$

Donde:

dc/dt : velocidad de disolución de la sustancia

A: área superficial del fármaco expuesto al medio de disolución

C_s : concentración de saturación

C_t : concentración del fármaco en el medio de disolución al tiempo t

K: es una constante de disolución

2.3.2 TEORIAS DE DISOLUCION

Existen varias teorías que tratan de explicar el fenómeno de disolución.

Nerst enunció la teoría de la película de difusión en la cual se asume que existe una capa líquida de longitud h, en la cual la velocidad en dirección x (perpendicular a la superficie del sólido) es insignificante; a distancias mayores de h, dado que existe un rápido movimiento del disolvente, no existe un gradiente de concentración en esta región, por lo tanto la velocidad de disolución está determinada por un movimiento de difusión de las moléculas en la capa líquida.

Brunner, utilizando la primera ley de Fick y la teoría de la película de Nerst incluyó en su ecuación el coeficiente de disolución D, el espesor de la capa de disolución h, el volumen del medio de disolución V, con ello formuló la siguiente ecuación:

$$dc/dt = K_2 D_s / Vh (C_s - C_t)$$

En donde la constante de proporcionalidad K_2 es conocida como la constante de disolución intrínseca y es característica de cada sustancia química.

La velocidad de disolución intrínseca se puede definir como la velocidad de disolución de sustancias puras bajo condiciones constantes de área superficial. Una definición más específica que describe la velocidad "verdadera" y no la velocidad

“aparente” de disolución intrínseca puede ser expresada como la velocidad de transferencia de masa de la superficie de un sólido a la fase líquida

2.3.3 CONDICIONES SINK

El termino “sink” se origino por el hecho, ya que conocido desde hace mucho tiempo, de que la concentración de una sustancia en ambos lados de la capa epitelial de la pared del intestino lograra el equilibrio en un tiempo corto ya que el tracto gastrointestinal actuaba como un inmersor natural, provocando que la sustancia se absorbiera instantáneamente al momento en que se disuelve. Por lo tanto, bajo condiciones “in vivo”, no hay concentraciones remanente y el efecto retardante del gradiente de concentración sobre la velocidad de disolución no existe.

Para simular la condición “sink” in vivo, las pruebas de disolución in vitro se hacen utilizando un gran volumen de medio de disolución se refluja constantemente con disolvente fresco a una velocidad específica, de tal manera que la concentración del soluto nunca alcanza más de 10 a 15 % de su máxima solubilidad. Si tal parámetro se mantiene, se dice que la prueba de disolución se lleva a cabo en condiciones sink sin influencia del gradiente de concentración

2.3.4 FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.

Los factores que pueden afectar la velocidad de disolución de las formas farmacéuticas se clasifican de la siguiente forma:

- Factores fisicoquímicos de las sustancias: solubilidad, tamaño de partícula, forma cristalina.
- Factores relacionados a la forma farmacéutica: Formulación, diluentes y desintegrantes, lubricantes, método de granulación, fuerza de compresión.
- Factores relacionados con el equipo de disolución: Diseño, velocidad de agitación, medio de disolución, alineamiento, centrado, automatización, calibración. Con respecto al medio de disolución son el pH, tensión superficial, viscosidad, desgasificación y fuerza iónica son factores que afectan a la velocidad de disolución.

Las propiedades fisicoquímicas de la sustancia son de gran importancia. La solubilidad acuosa de la sustancia es el principal factor que determina la velocidad de agitación. El área superficial de una sustancia se aumenta al reducir el tamaño de partícula, por lo que, reduciendo el tamaño de partícula se logran mejores resultados de disolución. La cristalinidad, estado amorfo, estado de hidratación y estructuras polimórficas también influyen en la velocidad de disolución.

La formulación de una forma farmacéutica puede alterar significativamente la disolución. La concentración y tipo de excipientes utilizados en la elaboración de una forma farmacéutica puede cambiar los resultados; los aglutinantes, desintegrantes y lubricantes utilizados pueden aumentar o disminuir la disolución de un producto.

Se ha demostrado que el proceso de fabricación de una forma farmacéutica influye en la disolución de los ingredientes activos. El método de granulación, tamaño de partícula, densidad, contenido de humedad y fuerza de compresión utilizada en un proceso de tableteo contribuyen a cambiar las características de velocidad de disolución de un producto final.

El diseño de equipo de disolución también afectan los resultados de disolución. Entre los factores que influyen se encuentran la geometría y estructura del contenedor, el tipo e intensidad de agitación, así como, la composición y volumen del medio de disolución, los cuales influyen en la dispersión de partículas desintegrables, la homogeneidad del fluido de disolución y la reproducibilidad del sistema de corrida en corrida. Los equipos más utilizados actualmente son los equipos USP de canastilla y paletas y el sistema abierto ó flujo continuo.

2.3.5 EFECTOS DE LOS PARÁMETROS DE PRUEBA SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

La relación entre la intensidad de agitación y la velocidad de disolución varía de acuerdo al tipo de agitación utilizada, el flujo laminar o turbulento en el sistema, la forma y diseño del agitador y las propiedades fisicoquímicas del sólido. Cuando se utiliza un dispositivo de agitación como en los equipos de canastilla, paletas, filtros giratorios, la velocidad de agitación genera un flujo que cambia continuamente la interfase líquido-sólido entre el disolvente y la sustancia.

Dado que la solubilidad es dependiente de la temperatura debe mantenerse un control cuidadoso, dentro de un rango de ± 0.5 °C.

La selección de un fluido apropiado para las pruebas de disolución depende en mayor parte de la solubilidad de la sustancia, así como razones prácticas y económicas, para simular las condiciones in vivo. Debe mantenerse condiciones de pH, tensión superficial, viscosidad y condiciones "sink". Debe elegirse un pH apropiado para cada sustancia, y de ser necesario tenso activos y agentes humectantes que disminuyan el ángulo de contacto y mejoren el proceso de penetración del medio de disolución en la matriz. En el caso de procesos de difusión controlada, la velocidad de disolución disminuye al aumentar la viscosidad.

2.3.6 APLICACIONES DE UNA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

La prueba de disolución es útil para garantizar la reproducibilidad de lote a lote de la forma farmacéutica y la uniformidad de un producto final.

Como prueba fisicoquímica de control de calidad puede indicar, si la materia prima o proceso de producción está fuera de especificaciones.

Como indicador durante los estudios de desarrollo de un fármaco, de la forma farmacéutica tradicional, o de un sistema de liberación novedoso.

Los perfiles de disolución obtenidos durante los estudios de desarrollo del medicamento son particularmente útiles para intentar establecer correlación de parámetros de disolución "in vitro" con resultados de biodisponibilidad a efecto de establecer la bioequivalencia de productos genéricos.

2.3.7 EQUIPOS DE DISOLUCIÓN.

En la actualidad existen 8 equipos de disolución oficiales los cuales están diseñados para evaluar diferentes formas farmacéuticas.

Los equipos de disolución generalmente se clasifican de acuerdo a su hidrodinámica, entre los que se encuentran el de matriz cubierto, los sistemas compartimentales de celda de flujo continuo abierto y los basados en el concepto de diálisis.

Dentro de los equipos oficiales para realizar pruebas farmacopeicas oficiales se encuentran:

- a) Canastilla giratoria. Aparato N° 1 USP. Oficial (FEUM 7ª.Ed., USP, BP)
- b) Equipo de paletas. Aparato N° 2 USP. Oficial (FEUM 7ª.Ed, USP, BP)
- c) Cilindro reciprocante, Aparato N° 3 UPS. Oficial (USP)
- d) Celda de flujo continuo. Aparato N° 4 USP. Oficial (USP.BP)
- e) Paleta sobre disco. Aparato N° 5 USP. Oficial (USP)
- f) Cilindro giratorio Aparato N° 6 USP. Oficial (USP)
- g) Disco reciproco. Aparato N° 7 USP. Oficial (USP)
- h) Frasco giratorio. Aparato (s/n). Oficial (FEUM 7ª. Ed)

A continuación se describen las características. Ventajas y desventajas de los equipos 1, 2 y 3, los cuales son los más utilizados.

2.3.7.1 Canastilla Giratorio (Aparato N° 1).

El equipo utiliza una canastilla de acero inoxidable malla 40, en la cual se coloca la forma farmacéutica y que gira dentro de un vaso conteniendo el medio de disolución. El vaso es de vidrio cilíndrico, de fondo hemisférico, tiene capacidad para 1000 mL de medio de disolución, esta equipado con una tapa que retarda la evaporación del medio y tiene un orificio para introducir el termómetro, la altura del vaso es de 16 a 17.5 cm. de altura, y de 9.8 a 10.6 cm. de diámetro interno y, sumergido en un baño de agua para mantener el medio de disolución a 37 °C +/- 0.5 °C. La canastilla está dividida en dos partes, la parte superior está unida a eje de movimiento y la parte inferior es el cilindro de acero inoxidable malla 40, unido a la parte superior por 3 grapas. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla debe ser 25 +/- 2 mm. También consta de un eje transmisor un regulador de velocidad variable.

Ventajas:

- Es fácil de utilizar.
- La forma farmacéutica se mantiene confinada en un área limitada.
- Es útil en tabletas o cápsulas que tienden a flotar
- Se cuenta con calibradores USP para este equipo.
- Pueden efectuarse estudios de formas farmacéuticas de liberación sostenida.
- La forma farmacéutica esta completamente inmersa en el medio de disolución la cual es esencial para el intercambio entre la fase sólido-líquido para producir resultados reproducibles.
- Es útil en el estudio de mecanismos de liberación de fármacos en matrices poliméricas.
- Existe poca interferencia mecánica de la forma farmacéutica.
- La temperatura se controla fácilmente.
- Se puede automatizar
- El sitio de muestreo está definido.

Desventajas.

- Algunas formas farmacéuticas pueden generar gránulos o agregados que pueden ocluir la malla alterando los resultados.
- Las partículas que han pasado la malla tienden a agruparse en el perímetro de la canastilla.
- El material del que está hecho puede ser atacado por el ácido clorhídrico 0.1N
- Se forma una cámara de aire en la parte superior de la canastilla.
- Cuando se combina una alta velocidad de agitación y un polvo de baja densidad se genera un patrón turbulento que da lugar a una mala reproducibilidad en los resultados.
- La diferencia en tamaños de varilla ocasiona resultados poco reproducibles.

- No presenta buena inspección visual para observar el proceso de disolución de la forma farmacéutica.
- La exactitud y la precisión de los resultados, están influenciados por factores instrumentales como la vibración, velocidad de disolución, temperatura y excentricidad de la canastilla.
- El aire disuelto en el medio de disolución, provoca que las burbujas que se forman, tiendan a rodear la canastilla impidiendo que el medio de disolución esté en contacto con la forma farmacéutica.

2.3.7.2 EQUIPO DE PALETAS (Equipo 2)

Este equipo utiliza el mismo principio que el equipo 1, vasos cilíndricos de vidrio de fondo hemisférico, tapas, eje transmisor, excepto que sustituye la canastilla de acero inoxidable por una paleta de material inerte que sirve como elemento de agitación. La paleta se coloca de manera tal que su eje no este a más de 2 mm de cualquier punto del eje del vaso y gire suavemente sin vibraciones. Se mantiene la misma distancia de 25 mm +/- 2 mm de la paleta al fondo del vaso con la temperatura del medio de disolución a 37°C +/- 0.5 °C.

VENTAJAS

- El material de las paletas es completamente inerte, por lo que no presenta problemas de interferencia con los métodos analíticos.
- Presenta buena inspección visual para observar el proceso de disolución de las formas farmacéuticas.
- Es útil para varios tipos de formas farmacéuticas como son: cápsulas, tabletas, suspensiones orales.
- Se cuenta con calibradores tipo desintegrantes.
- Fácil de usar, facilidad para colocar las muestras.
- Poca interferencia mecánica de la forma farmacéutica.
- La temperatura es fácil de controlar.
- El sitio de muestreo está definido.

Existen algunos estudios relacionados con este equipo donde se menciona:

Las concentraciones de gases aceptable de gases disueltos en el medio de disolución no están bien definidas en las pruebas oficiales. La USP reconoce que los gases disueltos pueden influenciar los resultados de las pruebas de disolución. Se han realizado estudios para establecer que tanto afectan los gases disueltos en el medio de disolución utilizando para ello tabletas de 10 mg de prednisona en el equipo 2 (15) encontrando que los resultados no sólo pueden ser alterados por la concentración de gases que excede el punto de saturación, sino concentraciones por debajo de éste, los cambios señalados pueden dar lugar a resultados altos o bajos, dependiendo del tiempo de condiciones en que se efectúan las pruebas, por lo que se recomienda utilizar un medio desgasificado para obtener un método reproducible.

En un estudio de disolución con tabletas de prednisona, se demostró que la geometría de los vasos de disolución puede afectar los resultados: al utilizar vasos de plásticos, cuya curvatura en el fondo demostró semejarse más a una esfera se obtuvieron resultados con menor variabilidad, a diferencia de los vasos de vidrio los cuales mostraron una curvatura más llana, en donde los resultados presentaron mayor variabilidad.

2.3.7.3 CILINDRO RECIPROCANTE (BIO-DIS) (equipo 3)

Este equipo consta de 6 tubos cilíndricos de vidrio que suben y bajan verticalmente los tubos cilíndricos de vidrio que contiene la forma farmacéutica a ser analizada la cual se coloca entre dos mallas.

Durante la prueba, los tubos cilíndricos se sumergen en los vasos que contienen el medio de disolución, suben y bajan a una frecuencia de 5 a 40 ciclos por minuto, a una temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Los tubos cilíndricos se sumergen en las filas sucesivas de vasos durante la prueba con un corto tiempo de drenado después de cada fila y antes de la inmersión en la siguiente. Las muestras pueden colocarse manualmente o bien en forma automática.

Las mallas están diseñadas para ensamblar perfectamente en la parte superior e inferior de los cilindros, están hechas de material no absorbente y no reactivo. Ninguna parte del equipo incluye el medio ambiente el que se coloque. Debe contribuir a movimientos, vibraciones, debe permitir que la velocidad de alternancia se cumpla con un $\pm 5\%$ de variación.

El diseño de este equipo lo hace especialmente aplicable para pruebas con forma farmacéutica de liberación controlada y prolongada, ya que se puede realizar las pruebas a diferentes pH's y de esta forma se visualiza la influencia de pH en la liberación del fármaco.

Ventajas.

- Facilita los cambios de pH en el medio de disolución.
- El medio de disolución se puede cambiar fácilmente, incorporando gradientes de pH a estos sistemas.
- El diseño del equipo la hace útil para formas de dosis de liberación prolongada.
- La forma farmacéutica dentro de los tubos puede moverse libremente y no está en contacto con las partes de los tubos
- Se usan volúmenes pequeños, de aproximadamente 250 mL para cada cilindro.
- Se eliminan los problemas de vibración y centrado que tienen los equipos 1 y 2, se elimina el problema de formación de cono por algunas formas farmacéuticas que se presentan en el equipo 2.
- La velocidad de disolución no se ve afectada por los gases disueltos en el medio.
- El control de temperatura es sencillo.
- El sistema se puede automatizar.
- Se cuenta con calibradores.

Desventajas:

- Sólo se puede utilizar para evaluar formas de liberación sostenida.
- Los cambios en la velocidad de agitación pueden alterar los resultados de disolución.
- El cambio de los tubos es un poco laborioso y no está especificado en el tiempo de drenado.
- La preparación de medios de disolución lleva mucho tiempo.
- Los filtros son costosos.

2.3.8 GARANTÍA DE CALIDAD

INTRODUCCIÓN

Dentro de las estrategias para la promoción de un programa de medicamentos genéricos, el tema de la calidad es de vital importancia. Una calidad garantizada nos da la certeza de que lo que usamos va a cumplir las expectativas de un funcionamiento eficaz y seguro, de manera que promueve la confianza en los productos o servicios que adquirimos.

La norma NMX-CC-1 define la calidad como el conjunto de características de un elemento que le confiere la aptitud para satisfacer necesidades explícitas e implícitas

En los mercados no informados, los consumidores pueden usar el precio, las características de envasado y las marcas comerciales como indicadores de la calidad ante la carencia de medios suficientes para tomar decisiones sobre los productos. Para los productos farmacéuticos esto se traduce en un criterio de que los equivalentes farmacéuticos de precio inferior, en particular aquellos vendidos exclusivamente por el nombre genérico, son necesariamente de una calidad inferior a la de los productos de marca comercial vendidos por compañías grandes conocidas. Sin embargo, se ha visto con ejemplos en otros países, que no sólo pueden los fabricantes pequeños producir productos de calidad, sino que varias compañías multinacionales producen versiones genéricas a los productos originales de la marca comercial.

El primer paso y el más importante para disipar la idea de que los productos vendidos por nombre genérico son de calidad inferior, es asegurar inequívocamente la calidad y eficacia de todos los productos farmacéuticos en el mercado.

Para los equivalentes farmacéuticos, es esencial demostrar que son en verdad equivalentes. El ideal es poder asegurar la equivalencia clínica mediante pruebas in vivo, sin embargo, muchos países carecen de los recursos y establecimientos para llevar a cabo estos estudios. Una opción para esto es un enfoque progresivo en el cual los organismos normativos se concentran primero en asegurar la equivalencia en composición, pureza y disponibilidad física según lo determinado por las pruebas sobre la desintegración, dispersión y disolución. Con el transcurso del tiempo, y a medida que se consiguen los recursos, los organismos trabajan para asegurar la bioequivalencia mediante pruebas in vivo.

2.4 GARANTÍA DE CALIDAD PARA LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES EN MÉXICO

La Secretaría de Salud ha realizado un gran esfuerzo por garantizar la calidad de los Medicamentos y ha encontrado soluciones a los problemas técnicos y de recursos con los que se ha enfrentado. Se ha dicho que estos medicamentos son los que más se han vigilado en cuanto a su calidad y la normatividad emitida al respecto. Incluyendo la creación de la figura del Tercero Autorizado, parece confirmarlo.

De acuerdo al artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud, los medicamentos que se incorporarán al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, deberán ser únicamente las especialidades farmacéuticas que cumplan con los siguientes requisitos:

- I. Que cuenten con registro sanitario vigente.
- II. Que respecto del medicamento innovador o producto de referencia, tengan la misma sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, utilicen la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comprobables.
- III. Que cumplan con las pruebas determinadas por el Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud.
- IV. Que comprueben que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a los del medicamento innovador o producto de referencia.
- V. Que estén incluidos en el Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel y en el Catálogo de Insumos para el segundo y tercer nivel.

De esta manera, los Medicamentos Genéricos Intercambiables, deben cumplir las mismas condiciones que cualquier medicamento, que es contar con el registro sanitario otorgado por la Secretaría de Salud, pero además, cubrir los requisitos marcados en los puntos II, III y IV, que tienen como finalidad principal demostrar la intercambialidad del medicamento de prueba con respecto al de referencia o innovador.

Para obtener el registro sanitario de cualquier medicamento, se debe presentar, de acuerdo al artículo 167 del Reglamento de Insumos para la Salud en vigor:

- I. La información técnica y científica que demuestre:
 - a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos;

- b. La estabilidad del producto terminado conforme a las Normas correspondiente;
- c. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda;

II. La Información para prescribir, en sus versiones amplias y reducidas.

III. El proyecto de etiqueta.

Además, de acuerdo al artículo 168 del mismo reglamento, se requiere contar con licencia sanitaria de fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano, lo que implica cumplir con otra serie de requisitos sanitarios de operación y con la normas correspondientes, además de someterse a las vistas de verificación cuando la Secretaría de Salud lo considere pertinente.

2.4.1 PRUEBAS QUE SE REALIZAN A LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES

El jueves 19 de marzo de 1998 se emitió en el Diario Oficial de la Federación el Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genérico Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles.

De acuerdo con el Artículo primero, los criterios que deberán tomarse en cuenta para determinar el tiempo de prueba que deberá aplicarse para considerar a un medicamento como genérico intercambiable, son los siguientes:

- 1) Los medicamentos que **no requieren** someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia, son:
 - a. Las soluciones acuosas para uso parenteral, en las que se mantengan las condiciones del medicamento innovador.
 - b. Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos.
 - c. Los gases;
 - d. Los medicamentos tópicos de uso no-sistemático, cuya absorción no implique riesgo;
 - e. Los medicamentos para la inhalación en soluciones acuosas, y

f. Los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de la partícula es equivalente con el innovador.

II. Todos los medicamentos sólidos orales, con excepción de los que se encuentren en alguno o más de los supuestos señalados en la siguiente fracción, deberán someterse a **pruebas de perfiles de disolución**.

III. Los medicamentos que deberán someterse a pruebas de **bioequivalencia** son:

- a. Los medicamentos sólidos orales, con fármacos que requieran para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho;
- b. Los medicamentos empleados para enfermos graves;
- c. Los medicamentos de los cuales se tenga conocimiento. Por reportes previos, que tienen problemas de biodisponibilidad, como es el caso cuando se presentan una pobre absorción; un efecto de primer paso acentuado, metabolismo hepático mayor del 70%; eliminación presistemática; ventana de absorción y cinética no lineal;
- d. Los medicamentos que presenten propiedades fisicoquímicas adversas, como baja solubilidad, inestabilidad y otras similares;
- e. Los medicamentos que tengan una forma farmacéutica de liberación modificada;
- f. Los medicamentos que presenten una proporción elevada de excipientes respecto del principio activo;
- g. Los medicamentos que sean de administración tópica para efecto sistemático, como supositorios, parches transdérmicos, geles de aplicación en mucosas y otros similares;
- h. Las combinaciones fijas de principios activos para acción sistemática;
- i. Los medicamentos que sean de administración tópica de efecto no sistémico, cuya absorción sea riesgosa, los cuales deberán demostrar mediante un estudio de biodisponibilidad su no absorción, y
- j. Los antibióticos en presentación sólida con vía de adsorción oral, que previamente a la prueba de bioequivalencia deberán realizar, como parte de las pruebas de control de calidad, un estudio de concentración mínima inhibitoria.

En el artículo segundo del mismo acuerdo, se listan los medicamentos susceptibles a incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables y se marca con una clave A, B, o C, el tipo de prueba de intercambiabilidad a que deberán ser sometidos, de acuerdo a los criterios que previamente se mencionaron.

La clave A corresponde a los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia, la clave B señala los medicamentos a los que es requisito aplicarles el perfil de disolución y la clave C señala los medicamentos a los que es necesario aplicarles las pruebas de bioequivalencia.

En la NOM-EM-003-SSA1-1998, se define:

Biodisponibilidad: la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que se requiere para hacerlo.

Bioequivalencia: Ésta se presenta si dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos y su biodisponibilidad(velocidad y cantidad), tras su administración en la misma dosis, es parecida hasta tal punto que sus efectos, con respecto tanto a la eficiencia como a la seguridad, son esencialmente los mismos.

Prueba de disolución: es una prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene, tanto el fármaco puro, como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas.

2.5 MÉTODO DE ADICIÓN DE ESTÁNDAR (MOSA)

El objetivo de esta técnica es detectar y eliminar algunas fuentes de error que producen sesgos en la determinación del método analítico.

Cuando una muestra obedece la ley de Beer es decir que la absorbancia varía linealmente con la concentración se puede usar el método de adición de estándar.

Con este método se minimizan las diferencias físicas y químicas entre estándares y muestras, ya que los estándares se preparan en la misma matriz que la muestra. Se utiliza para evaluar el sesgo de cuantificación (error) en un método analítico. Esta técnica es muy utilizada en calibración cuando la matriz de la muestra interfiere con la señal de analito.

Así mismo, cuando no se conoce la composición exacta de la matriz de la muestra o bien esta es muy complicada de imitar con soluciones estándares, es ventajoso usar esta técnica.

Se asume que tanto el estándar como la muestra se afectarán de igual forma. Este método consiste en tomar varias alícuotas de la muestra y adicionar cantidades de concentración conocida de estándar, es decir se adicionan cantidades conocidas de la especie a ser determinada a un volumen definido de la solución de concentración desconocida. Los valores óptimos para la adición son el doble o cuatro veces el nivel del analito en la muestra sin adicionar.

Se usan en el análisis de trazas, en la validación de métodos analíticos. Cuando se desconocen los compuestos de la matriz. Tiene la ventaja de demostrar la linealidad del sistema muestra y puede ser usada como una técnica libre de una curva de referencia por su normalización in situ del error proporcional. Esta normalización ocurre por que el mismo procedimiento operacional se realiza en las muestras sin adicionar y adicionadas, lo que permite que sea reproducible el sesgo proporcional introducido en las muestras en el rango de trabajo.

La técnica muestra algunas limitaciones, ya que no puede detectar interferencias causadas por componentes desconocidos de la muestra, debido a que este y el analito contribuyen aditivamente a la señal y no pueden ser diferenciadas. Además esta técnica no permite corregir una falla en el grado de especificidad en el método. Cualquier sustancia que actúe directamente como interferencia en la técnica puede causar un resultado tendencioso⁷.

Entre otras desventajas la adición cambia el rango de concentración del analito y este puede ocasionar interferencia, también se necesita una corrección de blanco para evitar resultados de mayor magnitud a lo esperado. Aún cuando se cumplan los requisitos esta técnica solo es efectiva para eliminar el sesgo de la concentración el que fue adicionado²².

La absorbancia de cada solución a la que se le ha adicionado estándar y de la muestra sin adicionar se grafica como función de la concentración; y se obtiene una línea recta, donde la extrapolación al eje horizontal es equivalente a la concentración del analito en la muestra, se realizan correcciones con un "blanco" extrapolado a concentración cero.

El blanco del método (BM) se define como una muestra de tamaño normal libre del analito a determinar, por ejemplo un placebo en farmacia. Este valor de BM puede aplicar a unos cuantos cálculos convencionales, se usa BM en cálculos de MOSA para igualar la respuesta de la curva de muestra. El error constante (EC) es blanco del sistema, intercepto de la curva de estándar y refleja el error constante del sistema. El error proporcional (EP) es la razón entre las pendientes de la técnica de adición de estándar (MOSA) y la curva estándar^{23,24}.

Muchas veces no es posible disponer de un placebo, en estos casos se debe determinar un blanco verdadero en la muestra actual, por lo que la matriz y el analito deben estar presentes. La respuesta obtenida se deberá a 3 posibles fuentes, el analito, la muestra y el blanco por lo que al menos se deben separar dos de las tres posibles señales, así el blanco verdadero se determinará por un cálculo algebraico²⁴.

Youden publica que aplicando un análisis de regresión lineal a los datos de la muestra se puede determinar correctamente el blanco verdadero. El gráfico de la muestra de Youden es definido como la curva de respuesta de la muestra que es función de la concentración. Se determina el intercepto y la pendiente, el intercepto define el blanco total de Youden (TYB) que representa el error constante del método extrapolado a la muestra de nivel cero y es el blanco verdadero de la muestra.

La respuesta del blanco total de Youden es la señal debida a los componentes de la matriz y al disolvente, pero más importante a la interacción del analito y la matriz. El blanco del sistema solo contiene las señales de la matriz sin el analito en los disolventes; las diferencias entre TYB y el blanco del sistema es un término denominado blanco de Youden (YB) que es un importante parámetro de diagnóstico ya que es un indicador significativo de las desviaciones relacionadas con la muestra²⁴.

$$YB=TYB-BM$$

La técnica de estándar adicionado puede detectar sesgos en el método analítico como el error constante y el error proporcional.

El error constante se debe a un sesgo en la respuesta ya sea positivo o negativo no atribuible al analito, que se puede medir directamente o relacionado matemáticamente.

Esta respuesta puede provenir de interferencias con la matriz o puede ser causada por una propiedad fisicoquímica del sistema y que es independiente del tamaño de la muestra.

El error proporcional es resultado de un cambio en la respuesta del analito por unidad de concentración ya sea positivo o negativo, este se puede atribuir a parámetros del sistema de mediación, al método y la magnitud es constante en todos los niveles de concentración evaluados.

Para detectar estos sesgos es necesario graficar la cantidad adicionada con respecto a la cantidad recuperada. Cuando no hay interferencias en el método analítico se obtiene una línea con pendiente de uno e intercepto de cero como se muestra en la figura 2.

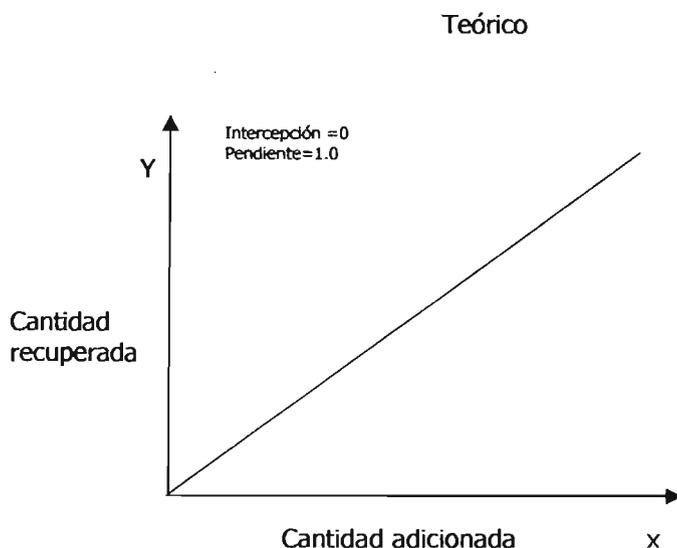


Figura Nº 2 Respuesta lineal

Cuando en el método hay errores aleatorios pero no hay sesgo se obtiene una gráfica similar a la de la figura 3. La pendiente de la gráfica es uno y el intercepto es cero.

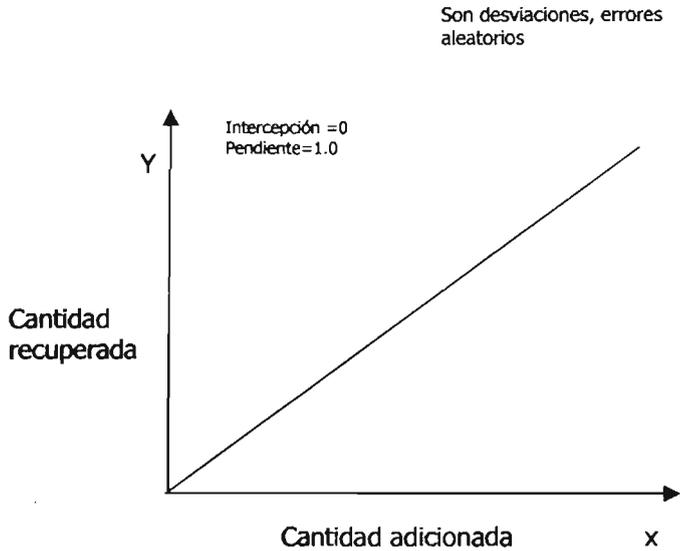


Figura Nº 3 Errores aleatorios

Cuando el intercepto es igual a cero y la pendiente es diferente de uno el sesgo que se detecta es debido a un error proporcional y la gráfica que se obtiene es similar a la figura 4.

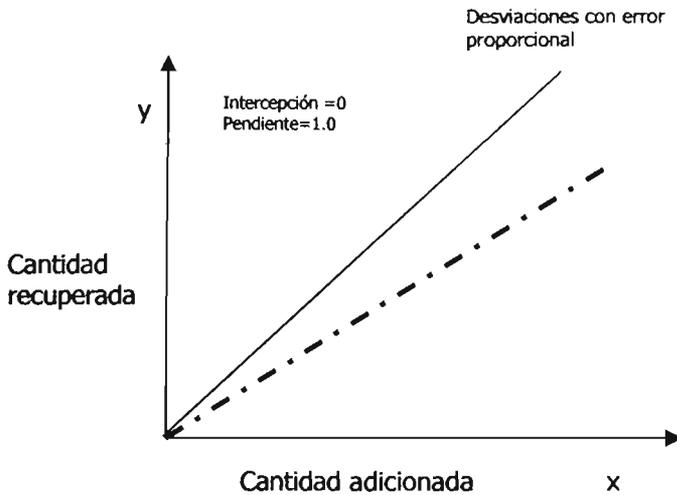


Figura N° 4 Errores proporcionales

Un error constante se presenta cuando la pendiente es igual a uno y el intercepto es diferente de cero. La gráfica que se obtiene se presenta en la figura 5.

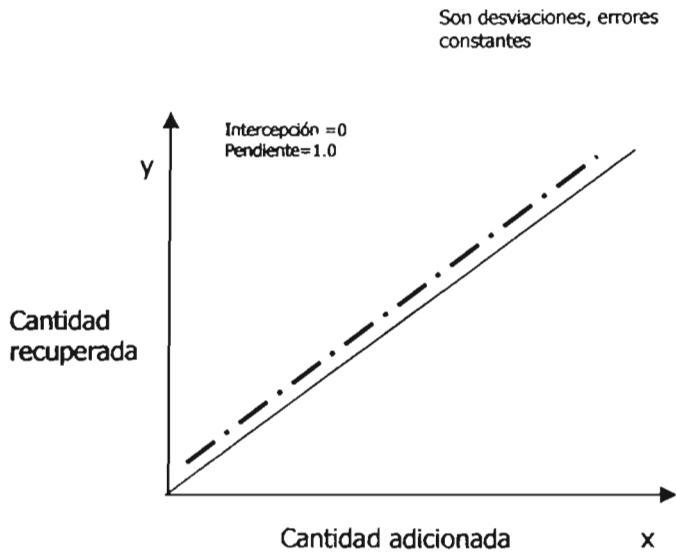


Figura N° 5 Errores constantes

2.6 DISEÑO DE MEDICAMENTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Para lograr una liberación prolongada se pueden utilizar diversos métodos, en algunos casos es posible prolongar la concentración sanguínea eficaz, disminuyendo la velocidad de absorción o la velocidad de eliminación del activo, lo cual se puede conseguir por medio de artificios farmacológicos o introduciendo modificaciones en la molécula; sin embargo, el método más sencillo y más comúnmente utilizado es disminuir la velocidad de absorción del fármaco, lo cual se logra¹:

- a) Disminuyendo la velocidad de disolución del activo por modificación de la estructura cristalina, tamaño de la partícula o estado físico.
- b) Disminuyendo la velocidad de liberación del activo fuera de su forma farmacéutica, siendo ésta la más adecuada y la menos restrictiva para la mayoría de los fármacos.

Debido a las ventajas que se presentan, es óptimo que todos los fármacos se administren dentro de un sistema de liberación prolongada, sin embargo existen ciertas limitaciones entre las que se encuentran las propiedades fisicoquímicas y biológicas de cada fármaco.

Para estudiar la influencia que tienen las propiedades del fármaco sobre el diseño de estos productos, es necesario enfocar la atención en dos puntos muy importantes.

- a) Comportamiento del fármaco en el sistema de entrega.
- b) Comportamiento del fármaco en el cuerpo.

El primero de estos puntos, se refiere a la manera en que las propiedades del fármaco pueden influir en las características de liberación en el sistema de entrega considerado. La magnitud de la influencia de éste fenómeno está en

función tanto de la estructura como de las propiedades del fármaco, así como por el tipo de sistema de entrega en el cual está alojado.

El segundo punto se refiere al comportamiento del fármaco en el cuerpo, esto es algo extremadamente complejo, pues involucra la ruta que sigue el fármaco durante su tránsito hacia el punto deseable e la acción. Las características de absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, son funciones derivadas también de sus propiedades fisicoquímicas¹⁵.

2.7 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL FÁRMACO QUE INFLUYEN EN EL DISEÑO DE UN MEDICAMENTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Las propiedades del fármaco que limitan el diseño de una forma farmacéutica de liberación prolongada y que al mismo tiempo restringen la ruta de administración e incluso modifican el proceso de elaboración son²:

2.7.1 SOLUBILIDAD

Para el desarrollo de formas farmacéuticas de acción prolongada los fármacos ligeramente solubles en agua son los más adecuados, la baja solubilidad no impide que un fármaco sea formulado en este tipo de sistemas; pero restringe notablemente el mecanismo de la matriz a utilizar.

El tiempo de disolución se relaciona con la solubilidad acuosa, de acuerdo con la ecuación de Noyes-Whitney:

$$Dc/dt = K_d A C_s$$

En donde:

dc/dt = velocidad de disolución

K_d = constante de disociación

A = superficie total de las partículas del fármaco

C_s = concentración de saturación acuosa del fármaco.

La solubilidad depende de varios factores, siendo el más importante el pH, particularmente en el intervalo de pH fisiológico puesto que si éste varía, se altera la liberación a través del tracto gastrointestinal y en consecuencia la velocidad de disolución del fármaco. Para un fármaco candidato a liberación prolongada, el límite de solubilidad deberá de ser de 1 mg/mL e independiente del pH externo.^{15,16,17}

2.7.2 COEFICIENTE DE PARTICIÓN

Cuando se administra un fármaco, éste debe de cruzar una gran variedad de membranas para poder llegar al punto deseado, la mayor determinante de su habilidad para vencer éstas barreras es su coeficiente de partición, que se expresa con la siguiente ecuación:

$$K=C_1/C_2.$$

En donde:

K=coeficiente de partición lípido/agua

C₁= concentración del fármaco en la fase lipídica

C₂=concentración del fármaco en la fase acuosa.

El coeficiente de partición influye no sólo en la entrada del fármaco a través de la membrana biológica, sino también, en la difusión del fármaco a través de la matriz o membrana dentro de la cual esté contenido.

Fármacos con coeficientes de partición muy alto ó muy bajo no son buenos candidatos para ser formulados en éstos sistemas por lo cual es necesario que el coeficiente de partición esté balanceado.^{16,17}

2.7.3 GRADO DE IONIZACIÓN Y pKa

La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, capaces de ionizarse a determinadas condiciones de pH, las membranas orgánicas son más permeables

a la forma no ionizada por lo tanto, el paso a través de éstas está determinado por el pH del medio y del valor del pKa de cada fármaco en particular³.

La constante de ionización de un ácido se define con la siguiente ecuación:

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H_3O^+]}{[HA]}$$

En donde:

K_a = constante de ionización de un ácido

$[A^-]$ = concentración molar del anión

$[H_3O^+]$ = concentración molar del ion hidronio

$[HA]$ = concentración molar del ácido no disociado.

Teóricamente, la liberación de un fármaco ionizable de un producto de liberación prolongada debe ser programado considerando las variantes de pH en los diferentes segmentos del tracto gastrointestinal, de tal modo que la cantidad de fármaco no ionizado sea mayor, obteniéndose así una concentración plasmática constante durante un período determinado de tiempo.^{19,16}

2.7.4 TAMAÑO MOLECULAR.

La habilidad del fármaco para difundir a través de membranas, está dada por la difusibilidad, la cual está relacionada con el tamaño molecular, siendo éste un factor muy importante a considerar en el diseño de formas farmacéuticas de liberación prolongada.

La difusibilidad puede determinarse de la siguiente manera:

$$\text{Log } D = -S_v \log V + K_v$$

En donde:

log D = difusibilidad

log V = volumen molecular

Sv y Kv son constantes en un medio en particular.

Cabe indicar que los fármacos de alto peso molecular presentan una cinética de liberación muy lenta en los medicamentos que utilizan como mecanismo liberador la difusión a través de matrices poliméricas; por lo cual, fármacos con pesos moleculares entre 500 y 700 son considerados los más adecuados para ser introducidos en este tipo de sistemas.^{15,20,21}

2.7.5 ESTABILIDAD DEL ACTIVO

La cantidad degradada de un fármaco debida a la hidrólisis o metabolismo en el estómago e intestino, es proporcional al tiempo de permanencia en dichos órganos. Si el fármaco está en una forma farmacéutica de liberación prolongada, solamente una pequeña porción de ésta, se encontrará en solución para una eventual degradación, por lo cual se determina que utilizando este tipo de medicamentos, es posible mejorar significativamente la biodisponibilidad del fármaco.

La estabilidad de los fármacos en el medio al que son expuestos es un factor que se debe de considerar en el diseño de formulaciones, fármacos que son inestables en el estómago, pueden colocarse en un tipo de matriz o ser recubiertos de tal manera que no se libere en el estómago y que se retrase su liberación hasta el intestino; sin embargo, si un fármaco es inestable a los pH's que presenta el tracto gastrointestinal es un mal candidato para ser formulado por vía oral y es necesario elegir otra ruta de administración.^{15,20,21}

2.8 PROPIEDADES BIOLÓGICAS DEL FÁRMACO QUE INFLUYEN EN EL DISEÑO DE UN MEDICAMENTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Las propiedades farmacocinéticas y biológicas del fármaco que es necesario considerar en el diseño y elaboración de un producto de liberación prolongada son las siguientes:

2.8.1 ABSORCIÓN

Generalmente se considera que en este tipo de productos, el paso limitante en la biodisponibilidad, es la liberación del fármaco de la forma farmacéutica y no el proceso de absorción.

El tracto gastrointestinal presenta una superficie de absorción variable, lo cual influye no sólo en la cantidad de fármaco absorbido, sino también en la velocidad de absorción del mismo; por otra parte, si el fármaco es absorbido en sitios específicos del tracto gastrointestinal, el diseño del producto de liberación prolongada resultará difícil más no prohibitivo.

Para el diseño de éste tipo de medicamentos, se requieren fármacos cuya constante de absorción fármaco se encuentre en el límite inferior de 0.25 h^{-1} , siendo deseable que la constante de liberación del fármaco del sistema de entrega sea menor que la constante de absorción, dando como resultado una biodisponibilidad adecuada.^{15,20}

2.8.2 DISTRIBUCIÓN

A la magnitud de la distribución del fármaco en el organismo se le conoce como volumen de distribución aparente y se determina mediante la siguiente ecuación:

$$Vd^{ss} = [(K_{12} + K_{21}) / K_{21}] Vp$$

Donde:

Vd^{ss} = Volumen aparente de distribución en el estado estacionario

V_p = Volumen del compartimiento central

K_{12} = Constante de distribución del fármaco del compartimiento central al periférico

K_{21} = Constante de distribución del compartimiento periférico al central.

Fármacos con elevados volúmenes de distribución que al variar influyen en la velocidad de eliminación del fármaco, no es adecuado formularlos en este tipo de sistemas.

2.8.3 UNIÓN A PROTEÍNAS

Es bien sabido que muchos fármacos se unen a proteínas plasmáticas, teniendo esto una consecuencia sobre la duración del efecto terapéutico; es de esperarse que los compuestos iónicos tengan un mayor potencial para unirse a proteínas que los compuestos sin carga, ya que la presencia de una cadena hidrofóbica en la molécula del fármaco, favorece la formación del complejo proteína-fármaco.

Puesto que dichas proteínas son recirculantes y no eliminadas, la unión fármaco-proteína puede servir como un depósito para el fármaco, pudiendo producirse así un mecanismo de liberación.¹⁸

2.8.4 METABOLISMO

El metabolismo puede inactivar un fármaco o bien convertir un fármaco inactivo en un metabolito activo; la alteración metabólica de un fármaco puede ocurrir en diferentes tejidos, algunos de los cuales son más ricos en enzimas que otros.

Si el fármaco en dosis única es capaz de inducir o inhibir los procesos enzimáticos, es un pobre candidato para ser introducido en este tipo de sistemas, por la dificultad para mantener uniformes los niveles sanguíneos, además si presenta un nivel sanguíneo variable debido a su metabolismo intestinal o efecto

de primer paso, también se dificultará el diseño del medicamento ya que la mayoría de éstos procesos pueden ser saturables.^{18,21}

2.8.5 DURACIÓN DE LA ACCIÓN.

La vida media biológica y por lo tanto la duración de la actividad de un fármaco es uno de los parámetros más importantes a considerar. La vida media de un fármaco se relaciona con su volumen aparente de distribución y su depuración sistémica mediante la siguiente ecuación:

$$t_{1/2}=0.693Vd /Cl_s$$

Donde:

Vd= Volumen de distribución aparente

Cl_s= Depuración sistémica.

Los fármacos que presentan una vida media corta requieren de una dosificación frecuente para minimizar las fluctuaciones en los niveles sanguíneos que se presentan en regímenes con formas farmacéuticas orales convencionales, en éstos casos son muy deseables los medicamentos de liberación prolongada; hasta ahora el mínimo de vida media biológica necesaria para que un fármaco sea formulado en este tipo de sistemas es aproximadamente de 4 h.

Ahora bien, hay pocas razones para diseñar formulaciones de liberación prolongada para fármacos de larga vida media biológica; se ha indicado que no existe diferencia apreciable en efectividad cuando un fármaco es administrado en una alta dosis por un día o en varias dosis menores durante el día.

2.8.6 MARGEN DE SEGURIDAD

En algunos casos, un sistema de liberación prolongada puede reducir al mínimo los efectos colaterales controlando su concentración plasmática; la medida más usual para determinar el margen de seguridad de un fármaco es su índice terapéutico, el cual está definido como:

$$IT=DT_{50} / DE_{50}$$

En donde:

DT₅₀= Dosis tóxica media

DE₅₀= Dosis efectiva media.

En general, cuanto más amplio sea el IT más inocuo es el fármaco.

En un medicamento de liberación prolongada es necesario que el patrón de liberación del fármaco sea preciso, de modo que la concentración en plasma alcanzada se encuentre dentro del intervalo terapéuticamente seguro y efectivo; Sin embargo, un patrón de liberación preciso no es por sí solo suficiente para asegurar que se alcance dicha concentración.

De cualquier modo, es concebible que un índice terapéutico desfavorable pueda ser superado por la manipulación adecuada del mecanismo de liberación.^{18,20,21}

2.8.7 EFECTOS COLATERALES DEL FÁRMACO.

En algunos fármacos la incidencia de efectos secundarios está en función de su concentración plasmática, teóricamente la incidencia de efectos secundarios puede ser disminuida controlando la concentración plasmática y por lo tanto este tipo de productos ofrecen una solución a dicho problema.

La técnica de liberación prolongada ha sido más ampliamente usada para disminuir la incidencia de efectos colaterales gastrointestinales, que para los

efectos secundarios sistemáticos, donde parecen producir resultados menos satisfactorios.¹⁸

2.8.8 TAMAÑO DE DOSIS

Un problema frecuente en el desarrollo de formas farmacéuticas de acción prolongada es la dosis que debe ser administrada; la cantidad de fármaco total requerida está determinada por la siguiente ecuación:

$$D_t = D_i + D_m$$

En donde

D_t = dosis total

D_i = Dosis inicial

D_m = Dosis de mantenimiento.

Se ha establecido que los fármacos cuya dosis oral individual simple es de 500 mg son los que presentan mayor dificultad para ser introducidos en este tipo de medicamentos, ya que la adición de las dosis de mantenimiento requiere en la mayoría de los casos una elevada cantidad de fármaco.

Otros factores que influyen en el tamaño de la dosis, pueden ser la actividad intrínseca del fármaco y la vida biológica del mismo, éstos se encuentran relacionados con el proceso de eliminación que es de suma importancia, ya que conociéndolo, es factible evitar acumulaciones que puedan dar origen a concentraciones tóxicas, sobre todo cuando se trata de dosis muy grandes.^{17,18}

Por lo general, la selección del método a sistema de liberación más adecuado para formular un medicamento dependerá de:

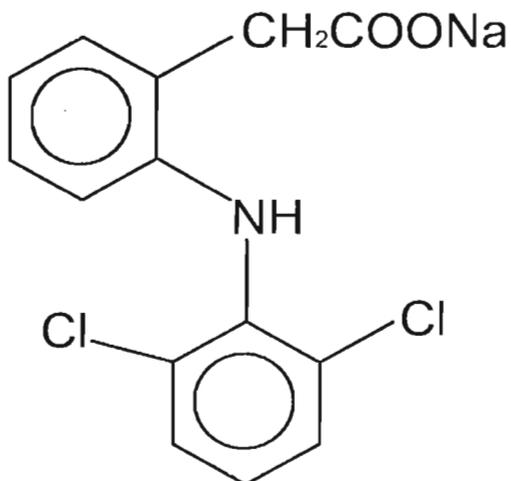
- Las propiedades farmacocinéticas del fármaco
- Propiedades fisicoquímicas del fármaco
- La dosis que se administre, la economía y el mercado
- Las restricciones que la patente determine.

2.9. PROPIEDADES FISICQUIMICAS⁸**NOMBRE GENERICO:**

Diclofenaco sódico

NOMBRE QUÍMICO:

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

FORMULA CONDENSADA: $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ **FORMULA ESTRUCTURAL:**

MASA MOLECULAR:

318.13 g/mol

DESCRIPCIÓN:

Polvo color blanco, cristalino o amorfo, inodoro o con ligero olor característico.

PUNTO DE FUSIÓN:

283°- 285 °C

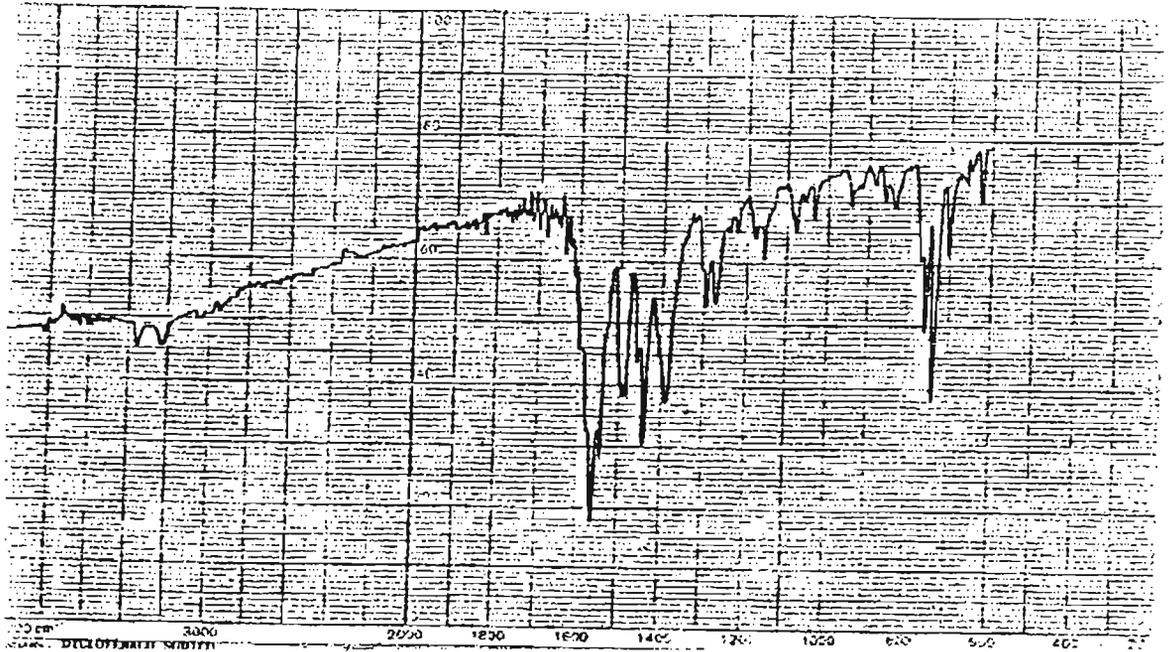
SOLUBILIDAD:

- Soluble en metanol
- Soluble en soluciones alcalinas de hidróxido y carbonatos.
- Poco soluble en agua

FORMA FARMACEUTICA Y INGREDIENTE ACTIVO:

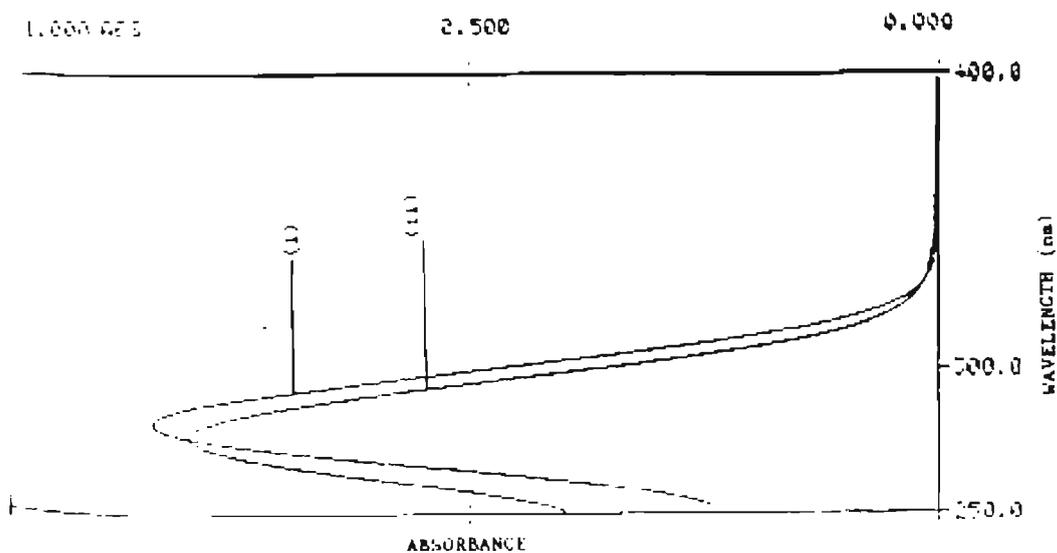
Grageas de liberación prolongada conteniendo 100mg de diclofenaco sódico.

2.10 ESPECTRO DE ABSORCIÓN INFRARROJO¹³:



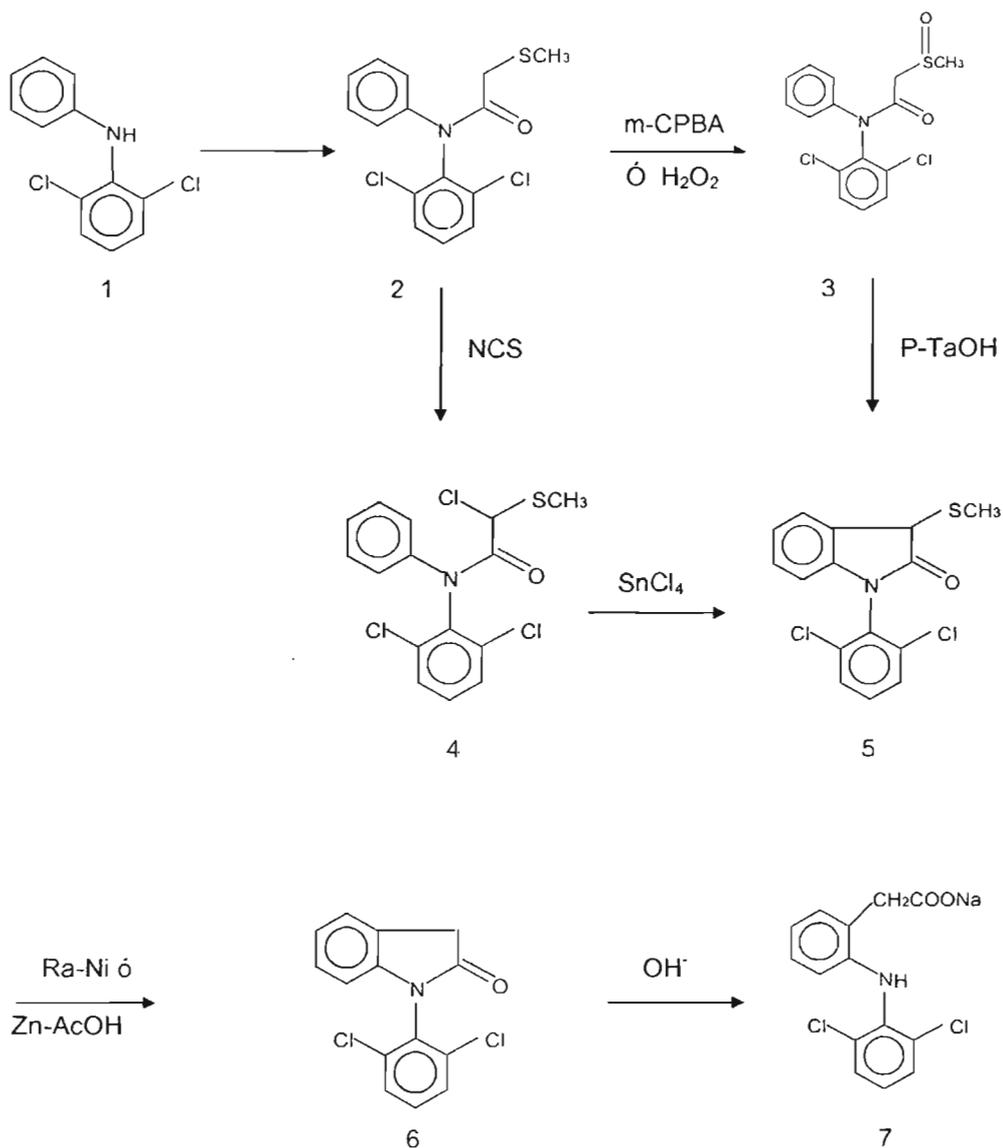
Los picos principales se alcanzan a distinguir entre 1572, 756, 775, 1286, y 1380

2.11 ESPECTRO DE ULTRAVIOLETA:¹³



En solución acuosa ácida 273 nm (A = 309) solución alcalina 275 nm (A = 351)

2.12 SINTESIS DEL DICLOFENACO SODICO¹⁴



2.13 INDICACIONES TERAPEUTICAS²⁵

Diclofenaco sódico

Es un potente fármaco anti-inflamatorio no esteroide de la clase del ácido aril-acético se usa para el tratamiento de enfermedades degenerativas como artritis reumatoide, osteoartritis espondiloartritis anquilosante, tiene también propiedades antipiréticas y analgésicas

Propiedades farmacológicas

El diclofenaco sódico es un inhibidor de la ciclooxigenasa e incrementa substancialmente el efecto de la indometacina, naproxen y muchos otros agentes. En adición, el diclofenaco sódico, puede llegar a reducir la concentración de araquidonato libre intracelular en leucocitos, quizá por la alteración de la liberación o captación de ácidos grasos.

Indicaciones terapéuticas

Antirreumático, anti-inflamatorio, con acción analgésica. Para el tratamiento de: Formas inflamatorias y degenerativas de reumatismo: Artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, artrosis y espondiloartrosis. Síndromes dolorosos de la columna vertebral. Reumatismo extra-articular. Inflamación y tumefacción dolorosa postraumática y postoperatoria. Estados dolorosos y/o inflamatorios en ginecología por ejemplo, la dismenorrea primaria.

Farmacocinética y farmacodinamia en humanos

Farmacocinética

Absorción: Tras la administración de 75 mg de diclofenaco sódico por vía intramuscular comienza de forma inmediata la absorción y, una vez transcurridos 20 minutos, se alcanza un pico en las concentraciones plasmáticas de unos 2.5 mg/ml (8 mmol/l) en promedio.

La cantidad absorbida es directamente proporcional a la dosis. Cuando se administran 75 mg de diclofenaco como infusión intravenosa durante más de dos horas, las concentraciones plasmáticas máximas son de aproximadamente 1.9 mg/ml (5.9 mmol/l). Infusiones más breves provocan concentraciones máximas más altas, mientras que las infusiones más prolongadas alcanzan después de 3 a 4 horas concentraciones máximas estables proporcionales a la velocidad de infusión.

Infusiones más prolongadas alcanzan después de 3 a 4 horas concentraciones máximas estables proporcionales a la velocidad de infusión. En cambio, las concentraciones plasmáticas declinan rápidamente después de haber alcanzado un pico tras la inyección intramuscular, la administración de grageas resistentes al jugo gástrico o supositorios.

El área bajo la curva de la concentración (ABC) tras la administración intramuscular o intravenosa equivale aproximadamente al doble de la que se obtiene al administrarse la misma dosis por vía oral o rectal, ya que la sustancia activa se metaboliza hasta cerca de la mitad durante el primer paso por el hígado (efecto de "primer paso") cuando se administra por vía oral o rectal.

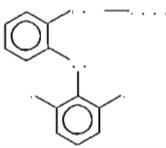
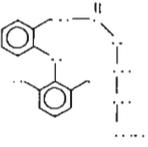
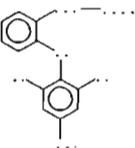
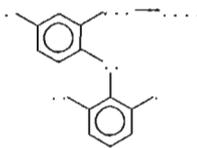
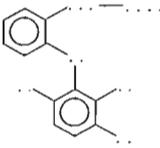
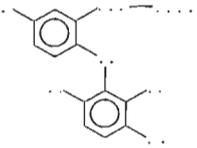
El comportamiento farmacocinético permanece inalterado tras la administración repetida. No se produce acumulación si se mantienen los intervalos posológicos recomendados.

Distribución: El diclofenaco sódico se fija en un 99.7 % a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina (99.4%).

El volumen aparente de distribución calculado es de 0.12 a 0.17 l/kg. El diclofenaco sódico pasa al líquido sinovial, donde las concentraciones máximas se observan 2-4 horas después de haberse alcanzado los valores plasmáticos máximos. La vida media aparente para la eliminación desde el líquido sinovial es de 3 a 6 horas. Dos horas después de alcanzarse los niveles plasmáticos máximos, las concentraciones de sustancia activa en el líquido sinovial son ya más altas que en el plasma y siguen siendo superiores hasta 12 horas.

Metabolismo: El diclofenaco sódico es rápidamente disuelto en el fluido intestinal y alcanza su concentración máxima en sangre ($C_{m\acute{a}x}$) alrededor de 30 min. y es metabolizado principalmente por hidroxilación hepática y con su subsecuente conjugación. El principal metabolito, 4'-hidroxi -diclofenaco es rápidamente formado y eliminado ($t_{1/2}$: 1-2 h) del plasma y con cantidades del 20-30% de la dosis excretada en orina y del 10-20% excretado en la bilis. Sin embargo, otros metabolitos como el 5'-hidroxi, 3'-hidroxi, 4',5'-hidroxi y 3'-hidroxi 4'-metoxidiclofenaco son formados gradualmente alcanzando su máximo aproximadamente a las 24 h de la dosificación con un tiempo de vida media de cerca de 80 h.

GENERALIDADES

	TIPO DE METABOLITO		ORINA	BILIS
	Conjugados de diclofenaco	Rata Perro Mono Mandrill Hombre	○ + * * +	* * + + +
	Diclofenaco taurina conjugado	Perro	+ +	
	Conjugados de 4'-hidroxi, derivado de diclofenaco. En orina de rata r'=(so ₃ H)	Rata Perro Mono Mandrill Hombre	+ + ○ * + + + +	* ○ *
	Conjugados 5-hidrixi derivado de diclofenaco	Rata Perro Mono Mandrill Hombre	+ ○ + + * +	+ ○
	Conjugados 3'-hidrixi derivado de diclofenaco	Mono Mandrill Hombre	+ + ○	○
	Conjugados 4',5-hidrixi derivado de diclofenaco	Rata Mono Mandrill Hombre	○ + + +	○ ○

○ < 5% + 5-10% * 10-20% + + 20-30% * * 30-40% + + + 80-90% de la dosis

Tabla N° 1 Principales metabolitos del diclofenaco sódico

Biotransformación

La biotransformación del diclofenaco se efectúa en parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero ante todo por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación que producen varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4', 5-dihidroxi- y 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco), la mayoría convertidos en conjugados glucurónidos.

Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, aunque en mucho menor grado que el diclofenaco.

Eliminación

El aclaramiento sistémico total del diclofenaco en plasma es de 263 ± 56 ml/min. (Valor medio \pm DE). La vida media terminal en plasma es de 1 a 2 horas. Cuatro de los metabolitos, inclusive los dos activos, también tienen vidas medias cortas de 1-3 horas. Un metabolito, el 3'-hidroxi-4'-metoxi-diclofenaco, tiene una vida media plasmática mucho mayor. Sin embargo, este metabolito es virtualmente inactivo. Alrededor del 60 % de la dosis administrada se excreta con la orina en forma del conjugado glucurónido de la molécula intacta y como metabolitos convertidos también en su mayor parte en conjugados glucurónidos. Menos del 1 % se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina como metabolitos por la bilis en las heces.

Características de los pacientes

No se han registrado diferencias relevantes tras la administración oral en la absorción, el metabolismo y la excreción, debidas a la edad del paciente. Sin embargo, en algunos sujetos de edad avanzada una infusión intravenosa de 15 minutos de duración produjo concentraciones plasmáticas superiores en un 50 % a las esperadas en comparación con los datos de sujetos jóvenes sanos. En los enfermos con función renal limitada no se puede inferir una acumulación de sustancia activa inalterada a partir de la cinética de dosis única cuando se aplica el esquema posológico normal. Dado un aclaramiento de creatinina menor de 10

ml/min., los niveles plasmáticos de los hidroximetabolitos en el estado estacionario son unas cuatro veces mayores que en los sujetos sanos.

Sin embargo, los metabolitos se excretan finalmente por la bilis. La cinética y el metabolismo del diclofenaco en pacientes con hepatitis crónica o cirrosis sin descompensación discurren igual que en pacientes con hígado sano.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El diclofenaco sódico es una sustancia no esteroide con propiedades antiirreumáticas, antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Se considera importante para su mecanismo de acción la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, según se ha demostrado de forma experimental.

Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en la aparición de la inflamación, el dolor y la fiebre. In vitro, el diclofenaco sódico no suprime la biosíntesis de proteoglicanos en el cartílago a concentraciones equivalentes a las alcanzadas en seres humanos.

Efectos farmacodinámicos

Las propiedades antiinflamatorias y analgésicas del diclofenaco sódico dan lugar en las afecciones reumáticas a una respuesta clínica caracterizada por una clara mejoría de los signos y síntomas como dolor en reposo, dolor al hacer movimientos, rigidez matinal, tumefacción articular, así como por una mejora de la capacidad funcional. Se ha comprobado que el diclofenaco sódico tiene un marcado efecto analgésico, que se instaura al cabo de 15 a 30 minutos en los estados dolorosos de mediana gravedad de índole no reumática.

Asimismo, se ha demostrado ejercer efectos beneficiosos sobre los ataques de migraña. En los estados inflamatorios postraumáticos y postoperatorios, el diclofenaco sódico alivia rápidamente tanto el dolor espontáneo como el causado por movimientos y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático.

Cuando se emplea junto con opiáceos para el tratamiento del dolor postoperatorio, reduce significativamente las necesidades de opiáceos.

Contraindicaciones

Úlcera gástrica o intestinal. Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, al metabisulfito sódico y a otros excipientes. Al igual que otros antiinflamatorios no esteroides, diclofenaco sódico está contraindicado también en los pacientes que han padecido un ataque de asma, urticaria o rinitis aguda tras la administración de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que inhiben la prostaglandina-sintetasa. Hipertensión arterial severa, insuficiencia cardíaca, renal y hepática, citopenias.

Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

No se recomienda utilizarlas durante el embarazo y la lactancia. (En lo que concierne al uso de las formas orales y rectales durante el embarazo y la lactancia.)

Reacciones secundarias y adversas

Se utilizan las siguientes frecuencias estimadas: frecuentes > 10 %, ocasionales > 1-10%, raros > 0.001-1 %, en casos aislados < 0.001 %.

Tracto gastrointestinal: Ocasionales: dolor epigástrico, otros trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, dispepsia, flatulencia y anorexia. Raras veces: hemorragias gastrointestinales (hematemesis, diarrea sanguinolenta), úlcera gástrica o intestinal con o sin hemorragia o perforación.

En casos aislados: estomatitis aftosa, glositis, lesiones esofágicas, estenosis Intestinales por formación de "diafragmas", trastornos Intestinales bajos como colitis hemorrágica inespecífica y exacerbación de la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, estreñimiento y pancreatitis.

Sistema nervioso central: En ocasiones: cefalea, mareo o vértigo. Raramente: somnolencia. En casos aislados: trastornos de la sensibilidad, inclusive parestesias, trastornos de la memoria, desorientación, insomnio, irritabilidad, convulsiones, depresión, ansiedad, pesadillas, temblor, reacciones psicóticas, meningitis aséptica.

Sentidos especiales: En casos aislados: trastornos de la visión (visión borrosa, diplopía), pérdida de la audición, tinnitus, alteraciones del gusto.

Piel: En ocasiones: eritemas o erupciones cutáneas. Raras veces: urticaria. En casos aislados: erupciones bulosas, eccemas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell (epidermólisis tóxica aguda), eritrodermia (dermatitis exfoliativa), caída del cabello, reacción de fotosensibilidad; púrpura, inclusive púrpura alérgica.

Riñones: Raramente: edema. En casos aislados: insuficiencia renal aguda, alteraciones urinarias como hematuria, proteinuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico y necrosis papilar.

Hígado: En ocasiones: aumento de los valores séricos de aminotransferasas. Raramente: hepatitis con o sin ictericia. En casos aislados: hepatitis fulminante.

Hipersensibilidad: Raramente: reacciones de hipersensibilidad como asma, reacciones sistémicas anafilácticas/anafilactoides inclusive hipotensión. En casos aislados: vasculitis, neumonitis.

Sistema cardiovascular: En casos aislados: palpitación, dolor torácico, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva.

Otros sistemas orgánicos: Ocasionalmente: reacciones en el punto de la inyección intramuscular como dolor local y endurecimiento. En casos aislados: abscesos locales y necrosis en el punto de la inyección intramuscular.

Interacciones medicamentosas y de otro género

La toma simultánea de diclofenaco y preparados a base de litio o digoxina puede elevar el nivel plasmático de los mismos. Es posible que diversos antiinflamatorios no esteroides inhiban el efecto de los diuréticos.

Puede ser que el tratamiento concomitante con diuréticos que ahorran potasio esté relacionado con una hiperpotasemia, lo cual obliga a vigilar los niveles séricos del potasio. La administración al mismo tiempo de diversos antiinflamatorios sistémicos no esteroides puede favorecer la aparición de efectos colaterales.

Aunque los estudios clínicos parecen indicar que diclofenaco sódico no influye sobre el efecto de los anticoagulantes, hay algunos informes de que el peligro de hemorragia es mayor durante el empleo combinado de diclofenaco y anticoagulantes. Por consiguiente, se recomienda vigilar estrechamente a tales pacientes.

Los estudios clínicos han mostrado que diclofenaco sódico puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. No obstante, hay informes aislados de que se producen efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos en presencia de diclofenaco sódico que exigen modificar la dosificación del hipogluceante. Se debe tener precaución cuando se empleen los antiinflamatorios no esteroides menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que pueden elevar la concentración sanguínea del metotrexato y aumentar la toxicidad del mismo. Los efectos de los AINE'S sobre las prostaglandinas pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Existen informes aislados de convulsiones debidas posiblemente al empleo concomitante de quinolonas y antiinflamatorios no esteroides.

Alteraciones de pruebas de laboratorio

Se han observado casos aislados de trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica y agranulocitosis. Al igual que con otros antiinflamatorios no esteroides, se aconseja efectuar hemogramas durante el tratamiento prolongado con el diclofenaco sódico.

Precauciones y advertencias

Advertencias: En cualquier momento del tratamiento puede producirse hemorragia gastrointestinal o úlcera/perforación, con o sin síntomas prodrómicos o historial previo. Generalmente las consecuencias son más graves en los pacientes de edad avanzada. El diclofenaco sódico se retirará en los casos excepcionales en los que se produzcan hemorragias gastrointestinales o úlceras.

Como sucede con otros antiinflamatorios no esteroides pueden producirse en raras ocasiones reacciones alérgicas, inclusive anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. La presencia de metabisulfito sódico en las ampollas puede ocasionar también en casos aislados reacciones de hipersensibilidad. Como otros antiinflamatorios no esteroides, puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Precauciones: Es imprescindible una estrecha vigilancia médica en pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales o con historial que sugiere la presencia de úlcera gástrica o intestinal, pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, así como en pacientes con disminución de la función hepática. Como ocurre con otros antiinflamatorios no esteroides, pueden aumentar los valores de una o más enzimas hepáticas. Por precaución, se monitoreará la función hepática durante el tratamiento prolongado (p. ej. grageas o supositorios).

Si las pruebas de la función hepática siguen dando resultados anormales o empeoran, si aparecen signos o síntomas clínicos típicos del inicio de una enfermedad hepática o si se manifiestan otros fenómenos (p. ej. eosinofilia,

eritema, etc.), deberá interrumpirse la medicación. Puede ser que la hepatitis sobrevenga sin síntomas prodrómicos.

Se tendrá precaución al administrar diclofenaco sódico a pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar un ataque. Debido a la importancia que revisten las prostaglandinas en el mantenimiento de la irrigación renal, se tendrá particular precaución en los sujetos con deterioro de la función cardíaca o renal, en las personas de edad avanzada, en los que son tratados con diuréticos, así como en los pacientes con una depleción substancial del volumen extracelular por cualquier causa, p. ej. en la fase preoperatoria y postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores.

Por ello se recomienda monitorear la función renal como medida de precaución cuando se administra en tales casos. A la interrupción del tratamiento suele seguir la recuperación hasta el estado anterior a la terapéutica. Al igual que con otros antiinflamatorios no esteroides, se recomienda la realización de un monitoreo hematológico en el tratamiento prolongado.

Como otros antiinflamatorios no esteroides, el diclofenaco sódico puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con trastornos de la hemostasis deberían ser monitoreados cuidadosamente.

Se recomienda especial precaución en el empleo parenteral del principio activo en pacientes con asma bronquial, ya que los síntomas pueden ser exacerbados. Por razones médicas de índole básica, se exige cautela en los enfermos de edad avanzada.

Se recomienda en particular emplear la menor dosis eficaz en los pacientes ancianos débiles o en los que tengan poco peso corporal.

Efectos sobre la capacidad de conducir o manejar máquinas

Los pacientes que experimenten mareos u otros trastornos nerviosos centrales inclusive trastornos de la visión, no deberán conducir vehículos ni manejar maquinaria de precisión.

Incompatibilidades farmacéuticas

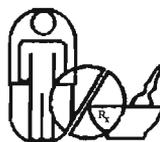
Como norma general, el diclofenaco sódico en solución inyectable no deberá mezclarse con otras soluciones inyectables. Las soluciones para infusión de cloruro de sodio al 0.9 % o glucosada al 5 % sin bicarbonato sódico como aditivo tienen el riesgo de supersaturación, provocando posiblemente la formación de cristales o precipitados. No se deben emplear otras soluciones para infusión que las recomendadas.

Efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad

El diclofenaco sódico no influye en la fertilidad de los animales progenitores (ratas) ni en el desarrollo prenatal, peri natal y postnatal de la prole. No se detectaron efectos teratogénicos en ratones, ratas ni conejos. No pudieron demostrarse efectos mutagénicos en varios experimentos in vitro e in vivo, ni se detectó potencial carcinogénico en estudios prolongados con ratas y ratones.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



Biofarmacia

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 SELECCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS PARA EL ESTUDIO.

Para la realización del estudio se emplearon ocho productos farmacéuticos, (un lote de cada laboratorio) grageas de liberación prolongada, conteniendo diclofenaco sódico como monofármaco.

De los ocho productos elegidos, uno es innovador, uno de marca, tres genéricos intercambiables y tres genéricos.

El contenido por gragea fue de 100mg de diclofenaco sódico, según el marbete del fabricante.

En la siguiente tabla se enlistan los ocho productos con su clave respectiva, dosificación y forma farmacéutica.

TABLA 2. Formas farmacéuticas de liberación prolongada utilizadas en el estudio

FARMACO	FORMA FARMACEUTICA	COLOR DE LA GRAGEA	DOSIS DE DICLOFENACO SÓDICO.
Inn- 1 (LOTE 1A)	Grageas de liberación prolongada	CAFE	100mg
Mar- 2 (LOTE 1B)	Cápsulas con micro gránulos de liberación prolongada	BLANCO	100mg
GI-1 (LOTE 1C)	Grageas de liberación prolongada	CAFE	100mg
GI-2 (LOTE 1D)	Grageas de liberación prolongada	ROSA FUERTE	100mg
GI-3 (LOTE 1E)	Grageas de liberación prolongada	AZUL CLARO	100mg
GEN-1 (LOTE 1F)	Grageas de liberación prolongada	AMARILLO FUERTE	100mg
GEN-2 (LOTE 1G)	Grageas de liberación prolongada	AMARILLO CLARO	100mg
GEN-3 (LOTE 1H)	Grageas de liberación prolongada	AZUL FUERTE	100mg

3.2 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Las cuales se realizaron de acuerdo al F.E.U.M. 7ª EDICION

PESO PROMEDIO

Se tomaron diez unidades de dosificación (grageas de liberación prolongada) al azar y se pesaron individualmente cada una de los diferentes fármacos en estudio, se determinó su peso promedio para cada uno de los fármacos.

DUREZA

Consiste en la resistencia de la gragea al quebrantarse, al desgaste por el roce y a la ruptura.

Bajo condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso. Dicha prueba se realizó con diez grageas de diclofenaco sódico de liberación prolongada de cada fármaco estudiado, estableciendo como intervalo de aceptación una dureza de 4 a 10 kg.

FRIABILIDAD

Esta prueba evalúa la capacidad de resistir el desgaste por rozamiento durante la manipulación, el transporte y el envase.

Para la evaluación de este parámetro, se pesaron diez grageas de diclofenaco sódico de liberación prolongada de cada fármaco estudiado, se colocan en el friabilizador, el cual se programa hasta que gire 100 veces (aproximadamente 5 minutos), posteriormente se remueven las grageas y se sacuden individualmente, posteriormente se pesa cada una con precisión.

El criterio de aceptación de este parámetro deberá ser a lo más del 1% del peso de cada tableta y ninguna deberá de sufrir ruptura alguna.

Uniformidad de dosis.

Este tipo de parámetro se puede determinar por variación de masa o uniformidad de contenido, los requisitos de la variación de masa consiste en que

se aplica si el producto por analizar contiene 50 mg o más del principio activo o más de la masa total de la forma farmacéutica.

Variación de masa.

Se pesaron con precisión, individualmente 10 tabletas y se calcula la masa promedio. Con el resultado de la valoración del principio activo obtenido, se determina el contenido del principio activo para cada una de las diez tabletas, suponiendo que el principio activo esta distribuido homogéneamente en cada una de las tabletas a analizar.

3.3. VALORACIÓN

No menos del 95.0% y no mas del 110.0%

Metodología según FEUM 7ª edición

Preparación de la solución amortiguadora de fosfatos pH=2.5:

En un matraz volumétrico de 100mL se transfirieron 0.07 mL de ácido fosfórico y se llevo a volumen con agua desionizada y destilada. Esta solución tiene una concentración de 0.01 M (solución 1).

En un matraz volumétrico de 100mL se colocaron 0.138 g de fosfato de sodio monobásico, se llevo a volumen con agua destilada y desionizada. Esta solución tiene una concentración de 0.01 M (solución 2).

La solución amortiguadora se obtuvo mezclando volúmenes iguales de las soluciones 1 y 2.

Preparación de la fase móvil:

En un matraz volumétrico de 250 mL se mezclaron metanol de grado HPLC y agua destilada y desionizada grado HPLC en una proporción 70:30.

Preparación del diluyente:

En un matraz volumétrico de 1000 mL se mezclaron metanol de grado HPLC y agua destilada y desionizada grado HPLC en una proporción 70:30.

Preparación de la muestra de referencia:

En un matraz volumétrico de 100 mL se colocaron 100 mg del estándar de referencia de diclofenaco sódico se llevo a volumen con diluyente, y se tomo una alícuota de 1 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con diluyente. Esta solución tiene una concentración 1 mg/mL.

Preparación de la muestra problema:

Se pesaron individualmente 10 grageas, se les determinó el peso promedio. Dichas grageas se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL y se sonicaron hasta disolución total y se llevo a volumen con diluyente. Esta disolución se hizo pasar a través de un filtro de membrana de 0.45 μm , Se tomó una alícuota de 1 mL del filtrado y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 mL y se llevó a volumen con diluyente.

Nota: todas y cada una de las soluciones anteriormente descritas fueron filtradas y desgasificadas por sonicación por un período de 15 minutos.

Condiciones del sistema

Se utilizó una columna octadecilsilano (C_{18}) y la muestra fue inyectada automáticamente a un flujo de 1mL/min, con un tiempo de estudio de 15 minutos.

El porcentaje de diclofenaco sódico presente en cada una de las muestras se determinó con la siguiente expresión matemática:

$$\% \text{ de diclofenaco sódico} = 10(C/A)(r_v/r_s)$$

donde,

C = Concentración en mg/ml

A= Cantidad en mg de diclofenaco sódico en la gragea

r_v = Altura del pico de la muestra

r_s = Altura del pico del estándar

3.4 ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

PREPARACIÓN DE LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN.

En esta prueba se utilizaron dos medios:

Solución de HCl 0.1 N

Solución amortiguadora de fosfatos (fosfato tribásico de sodio dodecahidratado)
 $\text{pH}=6.8 \pm 0.05$

Solución de ácido clorhídrico 0.1 N

Se transfirieron 8.5 mL de HCl concentrado (37% m/v) a un matraz volumétrico de 1000 mL, previamente lleno con un volumen de 300 mL de agua destilada, mezclar, el contenido del matraz y aforar con agua destilada hasta el aforo.

Solución concentrada de fosfatos

Se colocaron 76.0 gramos de fosfato tribásico de sodio dodecahidratado en un matraz volumétrico de 1000mL, disolver por completo la sal y aforar con agua destilada. Esta solución tiene una concentración de 0.2 N

Solución amortiguadora de fosfatos $\text{pH}=6.8$

Mezclar 250 mL de la solución amortiguadora de fosfatos con 750 mL de la solución de ácido clorhídrico 0.1 N, ajustar a $\text{pH} = 6.8 \pm 0.05$ con NaOH 5 N ó HCl 1 N si es necesario.

3.5 ESTUDIO DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

Durante el estudio, se consideraron los siguientes criterios y requisitos:

- I. Validación del método analítico
 - a) validación del sistema
 - b) validación del método

- II. Evaluación de la influencia del filtro en la toma de muestra.
- III. Estabilidad de la muestra.
- IV. Evaluación de perfiles de disolución.

3.6 Validación del método analítico.

La validación del método analítico se define como la capacidad de un método para satisfacer los requerimientos de aplicaciones analíticas establecidas, donde la capacidad se define en términos de parámetros y respuestas analíticas.

3.6.1 Validación del sistema

La metodología seguida fue la siguiente:

Se pesaron 25 mg de diclofenaco sódico del estándar de referencia (**s. referencia**), se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se le adicionaron 5 mL de NaOH 0.1N y 20 mL agua se disolvió, y se llevó al aforo.

De la solución anterior se tomaron 10 mL y se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó al aforo con agua destilada. Esta solución tiene una concentración de 100 µg/mL

Curva de calibración

A partir de la solución de referencia se tomaron diferentes alícuotas y se transfirieron a un matraz volumétrico de 25 mL, se llevaron a volumen con agua destilada.

En la siguiente tabla se muestran las alícuotas y concentraciones obtenidas. Las cuales fueron leídas a una longitud de onda de 274 nm.

Tabla 3. Curva de calibración del estándar de diclofenaco sódico en agua a $\lambda = 274 \text{ nm}$

Alícuota(mL)	Aforo(mL)	Concentración $\mu\text{g/mL}$
2	25	8
4	25	16
5	25	20
6	25	24
9	25	36

Linealidad: Se determinó éste parámetro preparando una curva de calibración, utilizando cinco concentraciones diferentes 8, 16, 20, 24 y 36 $\mu\text{g/mL}$, las cuales se prepararon a partir de una solución de referencia conteniendo una concentración de 100 $\mu\text{g/mL}$ de diclofenaco sódico, haciéndose el análisis de manera independiente y por triplicado.

Precisión: La precisión de un método analítico es la concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una misma muestra homogénea del producto.

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

Este parámetro se evaluó mediante la preparación de cada una de las curvas de calibración bajo las mismas condiciones y metodología

Reproducibilidad: Este parámetro se evalúa mediante la preparación de tres curvas de calibración independientes, bajo la misma metodología, pero en distintos días y con distinto analista.

3.6.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO

La metodología para la validación en medio ácido fue la siguiente:

Se pesaron 25 mg de diclofenaco sódico S.Ref, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL, se le adicionaron 5 mL de NaOH 0.1N y 20 mL agua se disolvió, y se llevó al aforo.

De la solución anterior se tomaron 10 mL y se transfirieron a un matraz volumétrico de 50mL y se llevó al aforo con HCl 0.1 N. Esta solución tiene una concentración de 100 µg/mL

Curva de calibración

A partir de la solución de referencia se tomaran diferentes alícuotas y se transfieren a un matraz volumétrico de 25 mL, llevándose a volumen con HCl 0.1 N.

En la siguiente tabla se muestran las alícuotas y concentraciones obtenidas. Las cuales fueron leídas a una longitud de onda de 274 nm.

Tabla 4. Curva de calibración del estándar de diclofenaco sódico en ácido clorhídrico 0.1 N a $\lambda = 274$ nm

Alícuota(mL)	Aforo(mL)	Concentración µg/mL
2	25	8
4	25	16
5	25	20
6	25	24
9	25	36

Método del estándar adicionado: Esta técnica, que en éste trabajo se utilizó únicamente para el medio de fosfatos pH=6.8 tiene como objetivo en general la evaluación del sesgo de cuantificación expresado como error en un método de análisis. Esta metodología es útil en la validación de métodos analíticos cuando se desconocen en sí los excipientes que se contienen dentro de la matriz biológica.

Metodología:

Solución de referencia.

Pesar 25 mg de estándar de referencia de diclofenaco sódico, transferirlo a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 5mL de NaOH 0.1N y 20 mL agua, disolver y llevar al aforo.

De la solución anterior se tomaron 10 mL y se transfirieron a un matraz volumétrico de 50mL y se llevó al aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8. Esta solución tiene una concentración de 100 µg/mL.

Solución de referencia del método.

Se pesaron individualmente cinco grageas, a las cuales se les determinó el peso promedio. En un mortero se molieron dichas grageas y se homogenizó su contenido. Se pesó una cantidad equivalente a 0.025 g del anterior homogenizado, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 mL al cual se le agregaron 5 mL de NaOH 0.1 N , se disolvió y se llevó a volumen con agua destilada. Se hizo pasar el contenido de dicho matraz por un filtro de membrana de 0.45 µm. Se tomaron 10 mL del filtrado, transfiriéndolos a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó a volumen con una solución de fosfatos pH=6.8. Esta solución tiene una concentración de 100 µg/mL.

Solución de referencia del estándar adicionado.

A partir de la solución de referencia del método (100µg/mL), se tomaron las mismas alícuotas que para la curva de calibración, es decir, 2, 4, 5, 6 y 9 mL y se transfirieron a un matraz de 25 mL, pero antes de llevar a volumen se agregó 1

mL de la solución de referencia con una concentración de 4 µg/mL. Se llevó a volumen con una solución de fosfatos pH=6.8.

La curva de calibración del estándar adicionado se leyó comparativamente con una curva de calibración de estándar de referencia de diclofenaco sódico, preparada para cada día de trabajo.

Tabla 5. Concentraciones de la curva patrón utilizando el método del estándar adicionado.

Sol. De Ref. del método (100 µg/mL)	Alicuota de la Solución de Referencia del método	Alicuota de la Sol. de Referencia.	Aforo (mL)	Concentración Final (µg/mL)
	(mL)	(mL)		
100	2	1	25	12
100	4	1	25	20
100	5	1	25	24
100	6	1	25	28
100	9	1	25	40

Linealidad del método: Con el propósito de determinar la linealidad del método se prepararon tres curvas de calibración las cuales fueron leídas a 274 nm.

Exactitud: Para éste parámetro se calcula el porcentaje de recobro con el propósito de determinar la variabilidad con respecto a la cantidad nominal en cada punto de la curva de calibración del método.

Precisión: Es la medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación.

Repetibilidad: Este parámetro se determina con la preparación de tres curvas de calibración bajo las mismas condiciones y metodología.

Reproducibilidad: Se determinó mediante la preparación de tres curvas de calibración independientes, en distintos días y con distinto analista.

Recobro: Se obtienen de las lecturas de una solución que contenía la muestra y una cantidad conocida del estándar, al graficar dichos valores se obtuvo una pendiente cuyo intercepto es mayor que la pendiente obtenida en la curva de calibración del sistema. El intercepto proporciona el dato correspondiente a la cantidad adicionada del estándar a la muestra con la finalidad de determinar la cantidad real del analito en estudio. A cada uno de los valores obtenidos se les restó el valor del intercepto y se graficaron los valores obtenidos.

Con estos valores se obtuvieron datos de concentración obtenidos de la interpolación en la curva de calibración del sistema, calculando el porcentaje de recobro con respecto a las concentraciones, manejadas en la curva de calibración del sistema.

3.7. EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DEL FILTRO:

Para la evaluación del filtro se recomienda en los Métodos Generales de Análisis (MGA 0291), que la muestra se tome de la zona intermedia de la solución, el filtro deberá tener un poro nominal de no más de $1\mu\text{m}$, ser inerte, no causar absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no deberá interferir con los procesos analíticos. De tal manera que, para ésta prueba se seleccionaron dos tipos distintos de filtros, los cuales fueron: a) filtro de membrana y b) filtro de teflón. Se preparó una solución de estándar de referencia de diclofenaco sódico con una concentración de $20\ \mu\text{g/mL}$, se tomaron alícuotas de 10, 20 y 30 mL por triplicado y para cada uno de los filtros estudiados. Dichas muestras se leyeron de manera independiente y comparadas contra alícuotas de la solución del estándar de referencia de diclofenaco sódico sin filtrar.

Preparación del estándar de referencia de diclofenaco sódico 20 µg/mL:

En un matraz volumétrico de 500mL se colocaron 10 mg del estándar de referencia de diclofenaco sódico, y se llevó a volumen con solución amortiguadora de fosfatos pH = 6.8

3.8 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA:

Para ésta prueba se utilizó una solución de 20 µg/mL de diclofenaco sódico preparada como se indica en el inciso anterior, teniendo como precaución llevar a volumen con una solución de fosfatos pH=6.8, la cual se mantuvo a temperatura ambiente. Se tomaron alícuotas a las 24, 48, 72 y 96 horas y se leyeron directamente a una longitud de onda de 274 nm.

3.9 EVALUACION DE LOS PERFILES.

Estudio realizado en el aparato II. (paletas)

Procedimiento

Se transfirieron a cada uno de los vasos del disolutor un volumen de 900mL, de medio de disolución de HCl 0.1N, previamente desgasificado.

El equipo se enciende con anterioridad, programándolo con las condiciones de la prueba (velocidad: 50rpm, temperatura 37°C, duración: 2h).

Llegado a la temperatura señalada (37°C), se depositaran las formas farmacéuticas (grageas o cápsulas) de dosificación del estudio (aproximadamente 60 segundos de diferencia entre cada una) en el fondo de cada uno de los vasos del disolutor, cuidando de no formar burbujas alrededor de la gragea.

Una vez transcurrida las primeras dos horas en el medio ácido, se tomó una alícuota de 10 mL con jeringas de capacidad similar a la alícuota, a la cual se le adaptó con anterioridad un muestreador de 15 cm de longitud y un filtro de membrana con un poro de 0.45 µm.

Las grageas previamente identificadas fueron tomadas con pinzas y colocadas en un papel filtro. El contenido de los vasos se vacía para

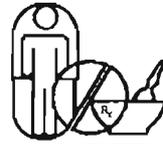
posteriormente transferir 900 mL del medio de disolución de fosfatos pH 6.8 previo enjuague de los vasos con dicho medio de disolución.

Se programó el equipo con las mismas condiciones durante las restantes 22 hrs. más, manteniendo las mismas condiciones de agitación y temperatura, tomando muestra de 10 mL cada 4, 6, 8, 10, 12, y 24 h, que posteriormente se filtraron.

Las muestras obtenidas se analizaron utilizando el método espectrofotométrico a una longitud de onda de 274nm.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



Biofarmacia

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

4.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

4.1.1 DUREZA Y FRIABILIDAD

En la tabla 6 se presentan los resultados de control de calidad de los productos bajo estudio conteniendo 100 mg de Diclofenaco sódico

Tabla N° 6. Resultados de control de calidad.

PRODUCTO	PESO PROMEDIO (g)	DUREZA (Kgf)	FRIABILIDAD (%)
Inn-1	0.3051	12.54	0.1
GI-1	0.3015	8.63	0.1
GI-2	0.3112	6.426	1.7
GI-3	0.1674	9.85	0.2
Gen-1	0.2000	7.09	0.0
Gen-2	0.2533	8.5	0.4
Gen-3	0.5047	7.41	0.1

4.1.2 VALORACIÓN

En la tabla 7 se muestran los resultados de la valoración del Diclofenaco sódico conteniendo 100 mg

Tabla N°7 Valoración de diclofenaco sódico en los productos estudiados

FARMACO	% DE DICLOFENACO SODICO	CONCENTRACIÓN (mg)
ESTANDAR		
Inn-1	104.0	0.1040
Mar-2	127.8	0.1278
GI-1	107.9	0.1079
GI-2	108.9	0.1089
GI-3	105.3	0.1053
Gen-1	106.0	0.1060
Gen-2	106.0	0.1060
Gen-3	74.1	0.0741

4.1.3 UNIFORMIDAD DE DOSIS

En las tablas 8 a la 15 se presentan los resultados de uniformidad de dosis de los productos en estudio conteniendo 100 mg de diclofenaco sódico

Tabla N°8. Resultados de la uniformidad de dosis del producto Inn-1

PESO DE LA TABLETA(g)	PRINCIPIO ACTIVO(g)	% CON RESPECTO AL MARBETE
0.3885	0.1254	125.4
0.4071	0.1314	131.4
0.3949	0.1274	127.4
0.3937	0.1270	127.0
0.4029	0.1300	130.0
0.4003	0.1292	129.2
0.399	0.1287	128.7
0.4001	0.1291	129.1
0.3842	0.1240	124.0
0.3897	0.1257	125.7

Promedio de las tabletas	0.39604
Promedio	127.7891
α	2.2987
DER	1.8

Tabla N°9. Resultados de la uniformidad de dosis del producto Mar-2.

PESO DE LA TABLETA(g)	PRINCIPIO ACTIVO(g)	% CON RESPECTO AL MARBETE
0.3041	0.1040	104.0
0.3056	0.1045	104.5
0.3062	0.1047	104.7
0.305	0.1043	104.3
0.3063	0.1047	104.7
0.2956	0.1010	101.0
0.306	0.1046	104.6
0.3026	0.1034	103.4
0.3067	0.1048	104.8
0.3053	0.1044	104.4

Promedio de las tabletas	0.30434
Promedio	104.0325
α	1.1282
DER	1.1

Tabla N° 10. Resultados de la uniformidad de dosis del producto GI-1.

PESO DE LA TABLETA(g)	PRINCIPIO ACTIVO(g)	% CON RESPECTO AL MARBETE
0.302	0.1074	107.4
0.303	0.1077	107.7
0.2949	0.1048	104.8
0.3079	0.1095	109.5
0.302	0.1074	107.4
0.3094	0.1100	110.0
0.3009	0.1070	107.0
0.3074	0.1093	109.3
0.3012	0.1071	107.1
0.3035	0.1079	107.9

Promedio de las tabletas	0.30322
Promedio	107.7887
α	1.4958
DER	1.4

Tabla N°11. Resultados de la uniformidad de dosis del producto GI-2.

PESO DE LA TABLETA(g)	PRINCIPIO ACTIVO(g)	% CON RESPECTO AL MARBETE
0.3185	0.1118	111.8
0.3207	0.1126	112.6
0.3009	0.1056	105.6
0.3057	0.1073	107.3
0.3137	0.1101	110.1
0.3082	0.1082	108.2
0.3085	0.1083	108.3
0.303	0.1064	106.4
0.31	0.1088	108.8
0.3121	0.1095	109.5

Promedio de las tabletas	0.3101
Promedio	108.8556
α	2.2213
DER	2.0

Tabla N°12. Resultados de la uniformidad de dosis del producto GI-3.

PESO DE LA TABLETA(g)	PRINCIPIO ACTIVO(g)	% CON RESPECTO AL MARBETE
0.1728	0.1057	105.7
0.1834	0.1122	112.2
0.1778	0.1087	108.7
0.1617	0.0989	98.9
0.1652	0.1010	101.0
0.1695	0.1037	103.7
0.1707	0.1044	104.4
0.1742	0.1065	106.5
0.1743	0.1066	106.6
0.1723	0.1054	105.4

Promedio de las tabletas	0.17219
Promedio	105.2985
α	3.7274
DER	3.5

Tabla N°13. Resultados de la uniformidad de dosis del producto Gen-1.

PESO DE LA TABLETA(g)	PRINCIPIO ACTIVO(g)	% CON RESPECTO AL MARBETE
0.1977	0.1047	104.7
0.194	0.1028	102.8
0.2	0.1059	105.9
0.2031	0.1076	107.6
0.2032	0.1076	107.6
0.2001	0.1060	106.0
0.1995	0.1057	105.7
0.204	0.1081	108.1
0.2027	0.1074	107.4
0.1961	0.1039	103.9

Promedio de las tabletas	0.20004
Promedio	105.9582
α	1.7646
DER	1.7

Tabla N°14. Resultados de la uniformidad de dosis del producto Gen-2.

PESO DE LA TABLETA(g)	PRINCIPIO ACTIVO(g)	% CON RESPECTO AL MARBETE
0.2545	0.1064	106.4
0.253	0.1058	105.8
0.2585	0.1081	108.1
0.2536	0.1060	106.0
0.2529	0.1057	105.7
0.2461	0.1029	102.9
0.2563	0.1071	107.1
0.2543	0.1063	106.3
0.2543	0.1063	106.3
0.253	0.1058	105.8

Promedio de las tabletas	0.25365
Promedio	106.0353
α	1.3258
DER	1.3

Tabla N°15 Resultados de la uniformidad de dosis del producto Gen-3.

PESO DE LA TABLETA(g)	PRINCIPIO ACTIVO(g)	% CON RESPECTO AL MARBETE
0.4921	0.0723	72.3
0.5011	0.0736	73.6
0.5309	0.0780	78.0
0.5083	0.0747	74.7
0.5251	0.0771	77.1
0.5108	0.0750	75.0
0.5499	0.0808	80.8
0.4913	0.0722	72.2
0.5106	0.0750	75.0
0.5046	0.0741	74.1

Promedio de las tabletas	0.51247
Promedio	75.2931
α	2.6726
DER	3.5

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

4.2 LINEARIDAD Y PRECISIÒN DEL SISTEMA

En la tabla 16 y figura 6 se presentan los datos de linealidad y precisiòn del sistema en agua, mientras en la tabla 17 y figura 7 se muestran la linealidad y precisiòn del mètodo analítico para diclofenaco sòdico en medio àcido HCl 0.1N.

Tabla N° 16. Linealidad y precisiòn del sistema analítico para diclofenaco sòdico en agua

CONCENTRACIÒN ($\mu\text{g/mL}$)	Abs ₁	Abs ₂	Abs ₃	DESVIACIÒN	MEDIA	C.V.(%)	M	0.028
0	0	0	0	0	0	0		
8	0.226	0.227	0.228	0.001	0.227	0.4	R	0.999
16	0.469	0.468	0.47	0.001	0.469	0.2	r2	0.998
20	0.547	0.549	0.546	0.002	0.547	0.3		
24	0.663	0.664	0.662	0.001	0.663	0.2		
36	1.001	1.012	0.997	0.008	1.003	0.8		

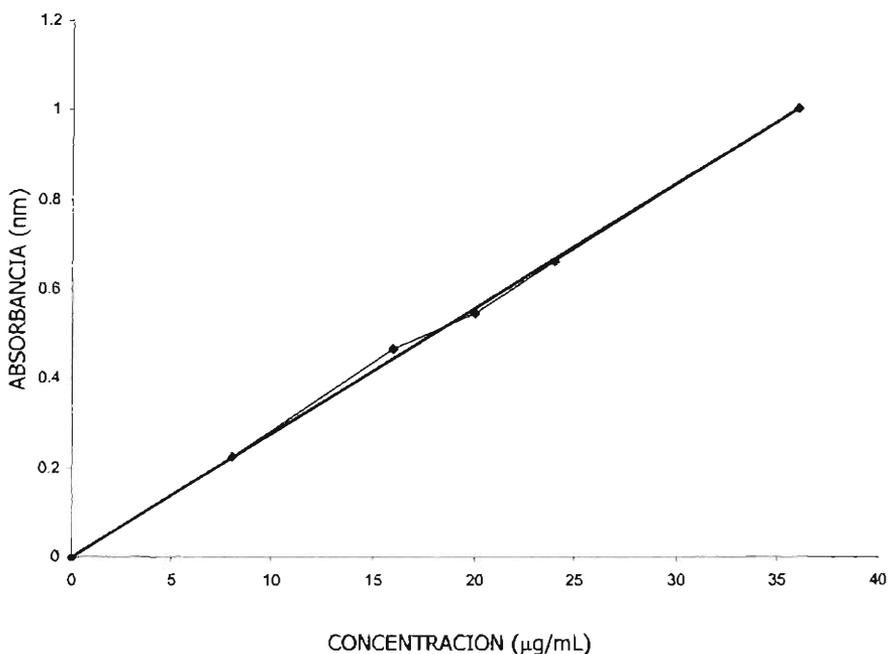


Figura 6. Curva de calibraciòn del sistema analítico para diclofenaco sòdico en agua, mètodo espectrofotométrico por ultravioleta, $\lambda=274$ nm, celda de 1cm.

En la tabla 17 y figura 7 se muestran la linealidad y precisión del método analítico para diclofenaco sódico en medio ácido HCl 0.1N.

Tabla N° 17. Linealidad y precisión del método analítico para diclofenaco sódico en medio ácido HCl 0.1N)

CONCENTRACIÓN (µg/mL)	Abs1	Abs2	Abs3	desviación	media	C.V(%)	m	0.02760714
0					0			
8	0.226	0.224	0.228	0.002	0.226	0.885	r	0.999902
16	0.448	0.446	0.45	0.002	0.448	0.446	r ²	0.999805
20	0.552	0.554	0.556	0.002	0.554	0.361		
24	0.663	0.659	0.662	0.002	0.661	0.315		
36	1.003	0.994	0.999	0.005	0.999	0.452		

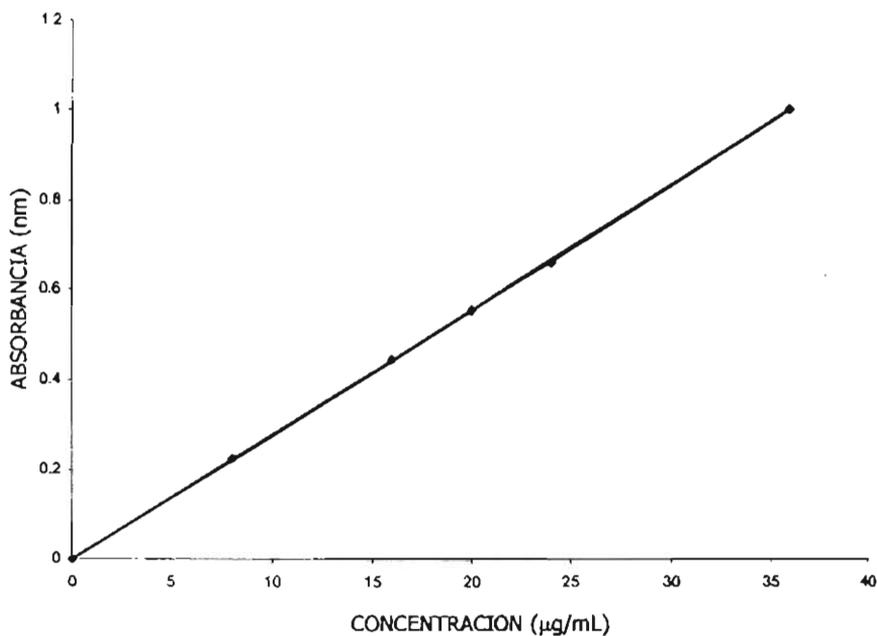


Figura 7. Curva de calibración del método analítico para diclofenaco sódico en medio de ácido HCl 0.1N

En la tabla 18 y figura 8 se muestran la linealidad y precisión del método analítico para diclofenaco sódico medio de fosfatos pH=6.8

Tabla N° 18. Linealidad y precisión del método analítico para diclofenaco sódico en medio de fosfatos pH=6.8

CONCENTRACIÓN (µg/mL)	Abs1	Abs2	Abs3	media	desviación	C.V(%)	m	0.02829762
0	0	0	0	0	0	0		
8	0.225	0.227	0.228	0.227	0.002	0.674	r	0.999993
16	0.452	0.46	0.455	0.456	0.004	0.887	r ²	0.999987
20	0.564	0.573	0.57	0.569	0.005	0.805		
24	0.677	0.685	0.679	0.680	0.004	0.612		
36	1.017	1.031	1.017	1.022	0.008	0.791		

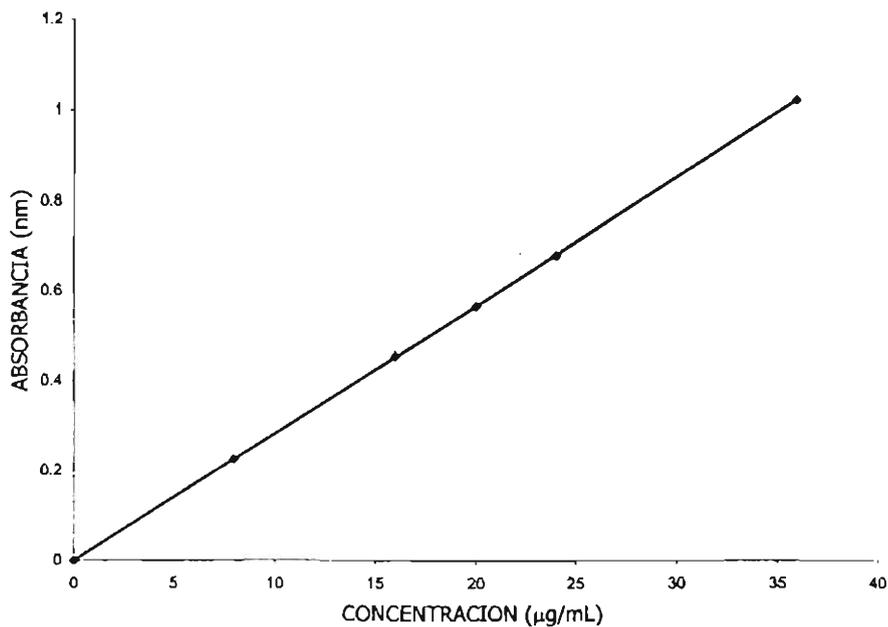


Figura 8. Curva de calibración del método analítico para diclofenaco sódico en medio de fosfatos Ph=6.8

4.3 REPETIBILIDAD DEL METODO ANALÍTICO

En la tabla 18 se presentan los resultados de reproducibilidad para diclofenaco sodico en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, mientras que en la tabla 19 se presenta la repetibilidad del método analítico en solución HCl 0.1N

Tabla Nº19. Repetibilidad del método analítico

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/mL}$)	Abs ₁	Abs ₂	Abs ₃	MEDIA	DESVIACIÓN	C.V(%)
8	0.225	0.227	0.228	0.227	0.002	0.674
16	0.452	0.46	0.455	0.456	0.004	0.887
20	0.564	0.573	0.57	0.569	0.005	0.805
24	0.677	0.685	0.679	0.680	0.004	0.612
36	1.017	1.031	1.017	1.022	0.008	0.791

Tabla Nº20. Repetibilidad del método analítico para diclofenaco sodico en HCl 0.1N

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/mL}$)	Abs ₁	Abs ₂	Abs ₃	MEDIA	DESVIACIÓN	C.V(%)
8	0.226	0.224	0.228	0.226	0.002	0.885
16	0.448	0.446	0.45	0.448	0.002	0.446
20	0.552	0.554	0.556	0.554	0.002	0.361
24	0.663	0.659	0.662	0.661	0.002	0.315
36	1.003	0.994	0.999	0.999	0.005	0.452

4.4 REPRODUCIBILIDAD DEL METODO

En la tabla 21 se presentan los resultados de reproducibilidad en medio ácido (HCl 0.1N) analista 1 y 2, y su análisis estadístico (ANOVA)

	8		16		20		24		36	
	Analista 1	Analista 2								
Abs ₁	0.231	0.226	0.442	0.445	0.54	0.542	0.656	0.662	1.02	1.011
Abs ₂	0.227	0.223	0.448	0.44	0.545	0.546	0.655	0.659	1.04	1.04
Abs ₃	0.229	0.224	0.444	0.446	0.543	0.541	0.657	0.668	1.03	1.02
Total	0.687	0.673	1.334	1.331	1.628	1.629	1.968	1.989	3.09	3.071
Media	0.229	0.224	0.444	0.445	0.543	0.542	0.656	0.662	1.03	1.02
$\sum X^2$	0.308	0.151	1.184	0.591	1.768	0.885	2.610	1.319	6.327	3.144
Desviación estándar	0.002	0.002	0.003	0.0032	0.003	0.0026	0.0010	0.005	0.010	0.015
Suma de todas las observaciones	1.360		2.665		3.263		3.957		6.161	
Termino de correlación	0.3083		1.184		1.775		2.610		6.326	
Suma de los cuadrados de todas las observaciones	0.3083		1.184		1.775		2.610		6.327	
Suma de cuadrados de los totales grupales	0.3083		1.184		1.775		2.610		6.326	
Suma de los cuadrados totales(SS _T)	4.5E-05		0		0		0.0001		0.0007	

Tabla N° 21. Reproducibilidad del método analítico para diclofenaco sodico en medio ácido (HCl 0.1N) analista 1 y 2.

Tabla N°22 Análisis ANOVA para el tiempo 8

Variabilidad	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Calculo del estadígrafo $F=MS_E/MS_D$	Calculo en tablas al 0.95
Entre grupos	0.0003	1	3.3E-05	5.158	7.71
Dentro de grupos	2.5E-05	4	6.3E-06		
total	2.9E-04	5			

Tabla N°23 Análisis Cuadro de ANOVA para el tiempo 16

Variabilidad	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Calculo del estadígrafo $F=MS_E/MS_D$	Calculo en tablas al 0.95
Entre grupos	4.27E-05	1	1.5E-06	0.080	7.71
Dentro de grupos	7.47E-05	4	1.87E-05		
total	1.17E-04	5			

Tabla N°24 Análisis Cuadro de ANOVA para el tiempo 20

Variabilidad	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Calculo del estadígrafo $F=MS_E/MS_D$	Calculo en tablas al 0.95
Entre grupos	1.50E-06	1	4.17E-06	0.091	7.71
Dentro de grupos	1.84E-04	4	0.00005		
total	1.86E-04	5			

Tabla Nº25 Análisis Cuadro de ANOVA para el tiempo 24

Variabilidad	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Calculo del estadígrafo $F=MS_E / MS_D$	Calculo en tablas al 0.95
Entre grupos	1.67E-05	1	7.35E-05	1.185	7.71
Dentro de grupos	2.48E-04	4	0.0001		
total	2.65E-04	5			

Tabla Nº26 Análisis Cuadro de ANOVA para el tiempo 36

Variabilidad	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Calculo del estadígrafo $F=MS_E / MS_D$	Calculo en tablas al 0.95
Entre grupos	2.82E-05	1	6.0E-05	1.275	7.71
Dentro de grupos	1.89E-04	4	4.7E-05		
total	2.17E-04	5			

Tabla N° 27. Reproducibilidad del método analítico para diclofenaco sodico en medio de fosfatos pH=6.8 analista 1 y 2.

	8		16		20		24		36	
	Analista 1	Analista 2								
Abs ₁	0.221	0.223	0.456	0.454	0.574	0.566	0.684	0.67	1.021	1.005
Abs ₂	0.22	0.227	0.449	0.455	0.566	0.567	0.678	0.669	1.013	1.007
Abs ₃	0.22	0.224	0.444	0.456	0.555	0.565	0.664	0.677	1.003	1.012
Total	0.661	0.674	1.349	1.365	1.695	1.698	2.026	2.016	3.037	3.024
Media	0.22	0.224	0.449	0.455	0.566	0.566	0.678	0.67	1.013	1.007
ΣX^2	0.297	0.151	1.228	0.621	1.919	0.961	2.723	1.355	6.123	3.048
Desviación estándar	0.001	0.002	0.006	0.001	0.010	0.001	0.0103	0.004	0.009	0.004
Suma de todas las observaciones	1.335		2.714		3.393		4.042		6.061	
Termino de correlación	0.2970		1.227632		1.91874		2.723		6.123	
Suma de los cuadrados de todas las observaciones	0.297075		1.22775		1.9189		2.723		6.123	
Suma de cuadrados de los totales grupales	0.2970		1.227675		1.91874		2.723		6.123	
Suma de los cuadrados totales(SS _T)	3.75E-05		0.000117		0.0002		0.0003		0.0002	

Tabla Nº 28 Análisis ANOVA para el tiempo 8

Variabilidad	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Calculo del estadígrafo $F=MS_E/MS_D$	Calculo en tablas al 0.95
Entre grupos	2.8E-05	1	2.8E-05	4.447	7.71
Dentro de grupos	2.5E-05	4	6.3E-06		
Total	2.9E-04	5			

Tabla Nº 29 Análisis ANOVA para el tiempo 36

Variabilidad	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Calculo del estadígrafo $F=MS_E/MS_D$	Calculo en tablas al 0.95
Entre grupos	4.3E-05	1	4.3E-05	2.286	7.71
Dentro de grupos	7.5E-05	4	1.9E-05		
total	1.17E-04	5			

Tabla Nº 30 Análisis ANOVA para el tiempo 36

Variabilidad	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Calculo del estadígrafo $F=MS_E/MS_D$	Calculo en tablas al 0.95
Entre grupos	1.5E-06	1	1.5E-06	0.0326	7.71
Dentro de grupos	1.84E-04	4	0.00005		
total	1.86E-04	5			

Tabla N° 31 Análisis ANOVA para el tiempo 36

Variabilidad	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Calculo del estadígrafo $F=MS_E/MS_D$	Calculo en tablas al 0.95
Entre grupos	1.67E-05	1	1.67E-05	0.269	7.71
Dentro de grupos	2.48E-04	4	0.0001		
total	2.65E-04	5			

Tabla N° 32 Análisis de ANOVA para el tiempo 36

Variabilidad	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Calculo del estadígrafo $F=MS_E/MS_D$	Calculo en tablas al 0.95
Entre grupos	2.8E-05	1	2.8E-05	0.597	7.71
Dentro de grupos	1.89E-04	4	4.7E-05		
total	0.597	5			

4.5 MÉTODO DEL ESTÁNDAR ADICIONADO

Tabla Nº 33. Valores de la absorbancia obtenidos de la respuesta del método del estándar adicionado para el producto Inn-1

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/mL}$)				SISTEMA	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	%C.V		
8	0.291	0.285	0.287	0.227	0.288	0.003	1.062	A0	0.037
16	0.562	0.561	0.56	0.469	0.561	0.001	0.178	m	0.033
20	0.717	0.724	0.72	0.547	0.720	0.004	0.488	R	0.998
24	0.85	0.855	0.865	0.663	0.857	0.008	0.892		
36	1.211	1.218	1.215	1.003	1.215	0.004	0.289		

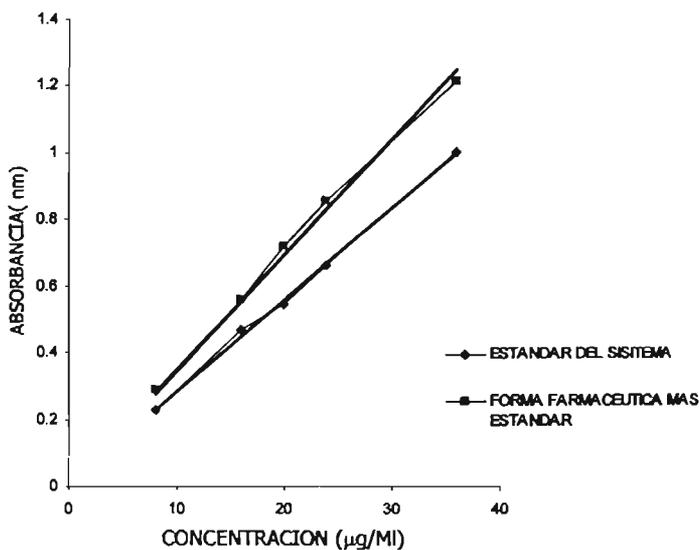


Figura 9. Respuesta lineal del método del estándar adicionado para el producto Inn-1

Tabla Nº 34. Valores de la absorbancia obtenidos de la respuesta del método del estándar adicionado para el producto Mar-2

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/mL}$)				SISTEMA	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	%C.V		
8	0.352	0.323	0.329	0.227	0.335	0.015	4.574	Ao	0.095
16	0.598	0.602	0.605	0.469	0.602	0.004	0.584	m	0.031
20	0.73	0.726	0.728	0.547	0.728	0.002	0.275	R	1.000
24	0.848	0.855	0.852	0.663	0.852	0.004	0.412		
36	1.214	1.215	1.21	1.003	1.213	0.003	0.218		

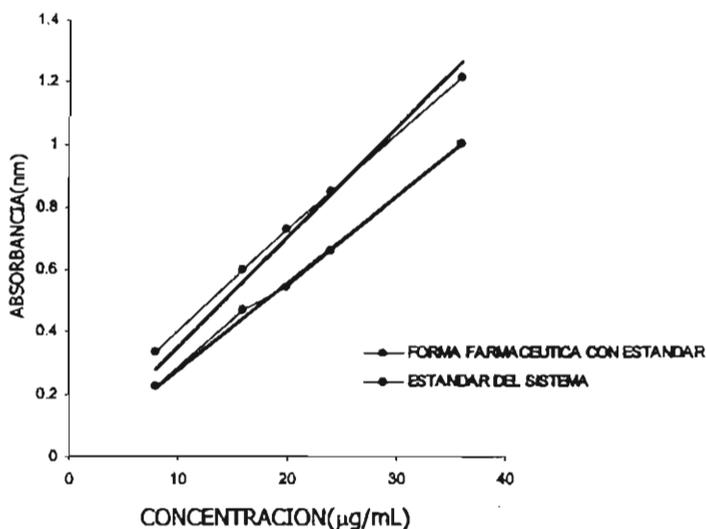


Figura 10. Respuesta lineal del método del estándar adicionado para el producto Mar-2.

Tabla N° 35. Valores de la absorbancia obtenidos de la respuesta del método del estándar adicionado para el producto GI-1

CONCENTRACIÓN (µg/mL)				SISTEMA	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	%C.V		
8	0.346	0.34	0.332	0.227	0.339	0.007	2.070	Ao	0.039477612
16	0.597	0.595	0.589	0.469	0.594	0.004	0.701	m	0.034329602
20	0.694	0.7	0.704	0.547	0.699	0.005	0.720	R	0.996904079
24	0.832	0.835	0.829	0.663	0.832	0.003	0.361		
36	1.304	1.299	1.307	1.003	1.303	0.004	0.310		

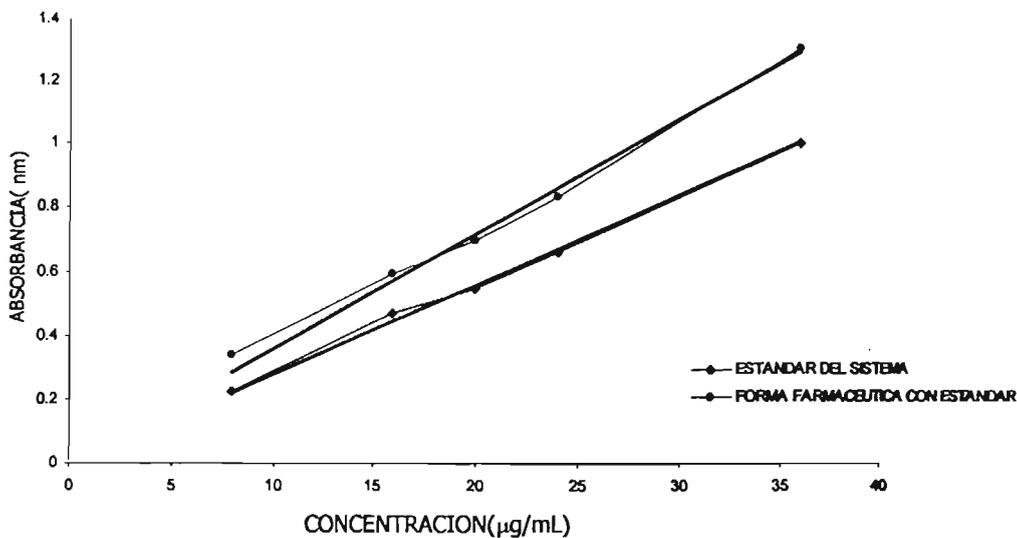


Figura 11. Respuesta lineal del método del estándar adicionado para el producto GI-1.

Tabla N° 36. Valores de la absorbancia obtenidos de la respuesta del método del estándar adicionado para el producto GI-2

CONCENTRACIÓN (µg/mL)				SISTEMA	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	%C.V		
8	0.391	0.398	0.399	0.227	0.396	0.004	1.101	Ao	0.11195025
16	0.677	0.671	0.683	0.469	0.677	0.006	0.886	m	0.03546393
20	0.813	0.817	0.829	0.547	0.820	0.008	1.016	R	0.99996434
24	0.964	0.972	0.969	0.663	0.968	0.004	0.417		
36	1.39	1.384	1.387	1.003	1.387	0.003	0.216		

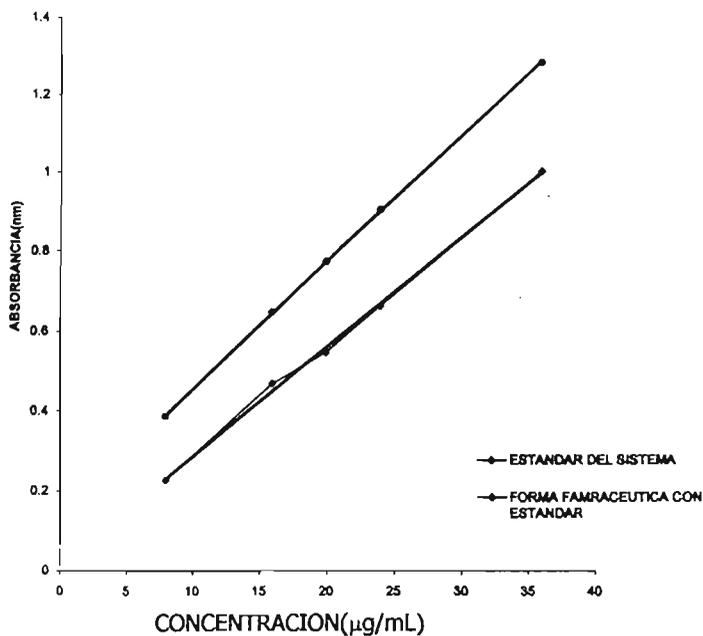


Figura 12. Respuesta lineal del método del estándar adicionado para el producto GI-2

Tabla N° 37. Valores de la absorbancia obtenidos de la respuesta del método del estándar adicionado para el producto GI-3

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/mL}$)				SISTEMA	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	%C.V		
8	0.32	0.307	0.323	0.227	0.317	0.009	2.686	A ₀	0.05156716
16	0.583	0.585	0.587	0.469	0.585	0.002	0.342	m	0.03338619
20	0.738	0.72	0.724	0.547	0.727	0.009	1.299	R	0.99990293
24	0.849	0.844	0.851	0.663	0.848	0.004	0.425		
36	1.257	1.251	1.251	1.003	1.253	0.003	0.276		

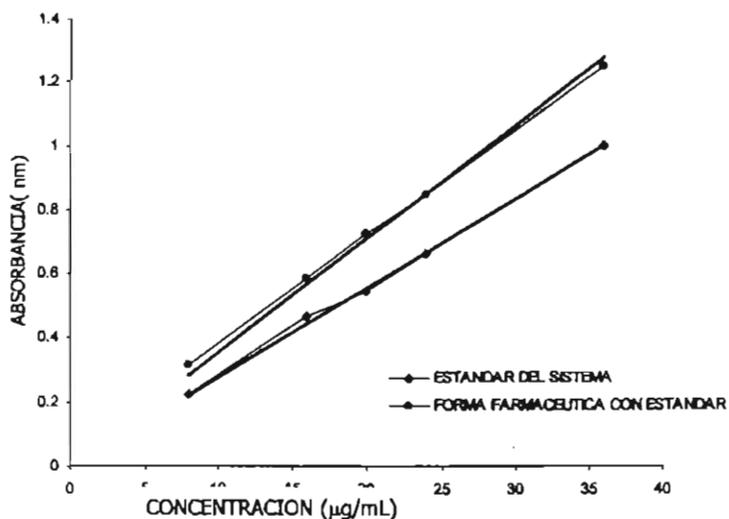


Figura 13. Respuesta lineal del método del estándar adicionado para el producto GI-3

Tabla 38. Valores de la absorbancia obtenidos de la respuesta del método del estándar adicionado para el producto Gen-1

CONCENTRACIÓN (µg/mL)				SISTEMA	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	%C.V		
8	0.385	0.387	0.39	0.227	0.387	0.003	0.650	A ₀	0.13450249
16	0.642	0.647	0.656	0.469	0.648	0.007	1.094	m	0.03197264
20	0.779	0.775	0.767	0.547	0.774	0.006	0.790	R	0.99996301
24	0.902	0.906	0.908	0.663	0.905	0.003	0.337		
36	1.284	1.28	1.285	1.003	1.283	0.003	0.206		

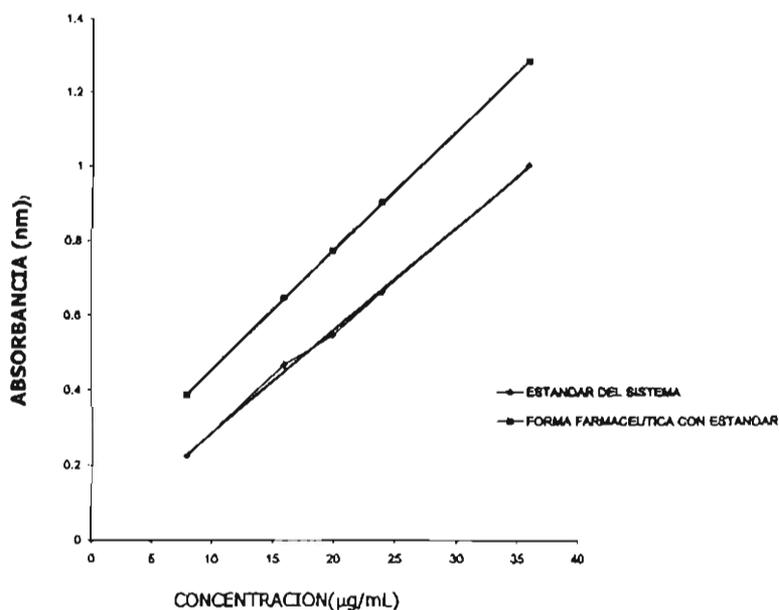


Figura 14. Respuesta lineal del método del estándar adicionado para el producto Gen-1

Tabla 39. Valores de la absorbancia obtenidos de la respuesta del método del estándar adicionado para el producto Gen-2

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/mL}$)				SISTEMA	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	%C.V		
8	0.333	0.329	0.329	0.227	0.330	0.002	0.699	A ₀	0.08759701
16	0.578	0.579	0.575	0.469	0.577	0.002	0.361	M	0.03043284
20	0.691	0.694	0.691	0.547	0.692	0.002	0.250	R	0.99995723
24	0.82	0.824	0.818	0.663	0.821	0.003	0.372		
36	1.178	1.181	1.189	1.003	1.183	0.006	0.481		

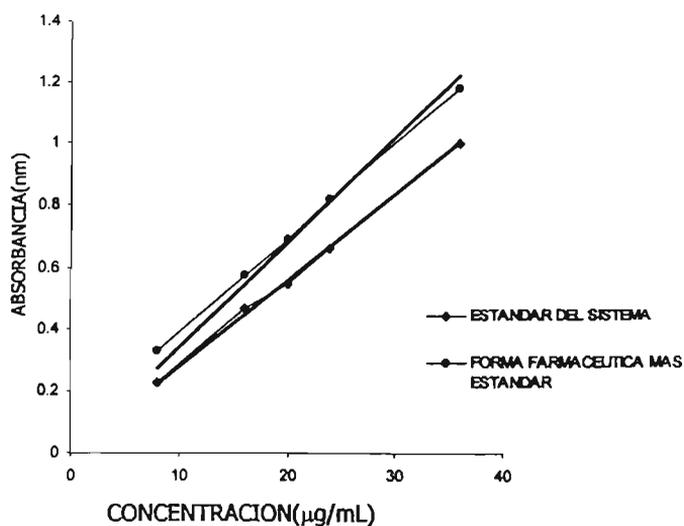


Figura 15. Respuesta lineal del método del estándar adicionado para el producto Gen-2

Tabla 40. Valores de la absorbancia obtenidos de la respuesta del método del estándar adicionado para el producto Gen-3

CONCENTRACIÓN (µg/mL)				SISTEMA	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	%C.V		
8	0.236	0.232	0.231	0.227	0.233	0.003	1.136	A ₀	0.09966667
16	0.37	0.364	0.372	0.469	0.369	0.004	1.129	M	0.01666667
20	0.433	0.429	0.429	0.547	0.430	0.002	0.537	R	0.99994497
24	0.497	0.5	0.501	0.663	0.499	0.002	0.417		
36	0.7	0.699	0.702	1.003	0.700	0.002	0.218		

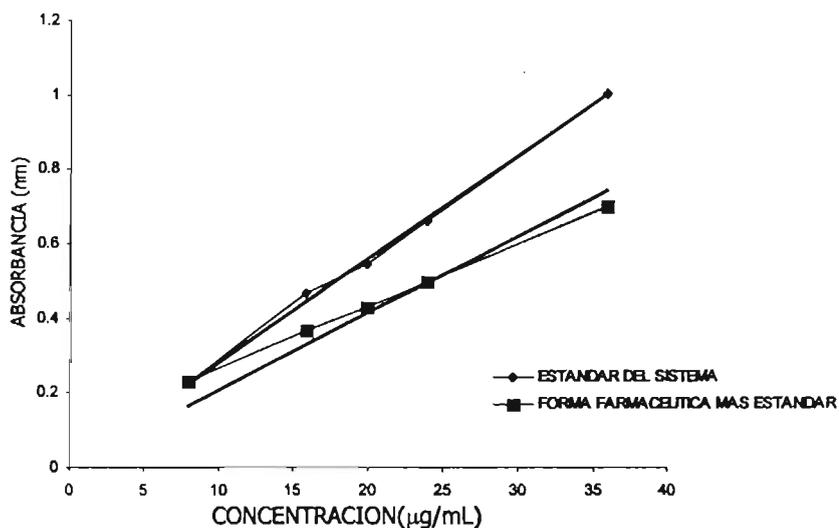


Figura 16. Respuesta lineal del método del estándar adicionado para el producto Gen-3

4.6 PORCIENTO DE RECOBRO

A continuación se muestran en las tablas 41 a la 48 y figuras 17 a la 24 los resultados de recobro de los productos en estudio conteniendo 100 mg de Diclofenaco sodico

Tabla N°41. Resultados del porcentaje de recobro para el producto Inn-1

CONCENTRACIÓN (µg/mL)	ESTANDAR	ABSORBANCIA REAL	INTERPOLACION	% RECOBRO
8	0.227	0.259	9.431	117.8
16	0.469	0.536	19.520	122.0
20	0.547	0.670	24.376	121.8
24	0.663	0.792	28.820	120.0
36	1.003	1.172	42.661	118.5

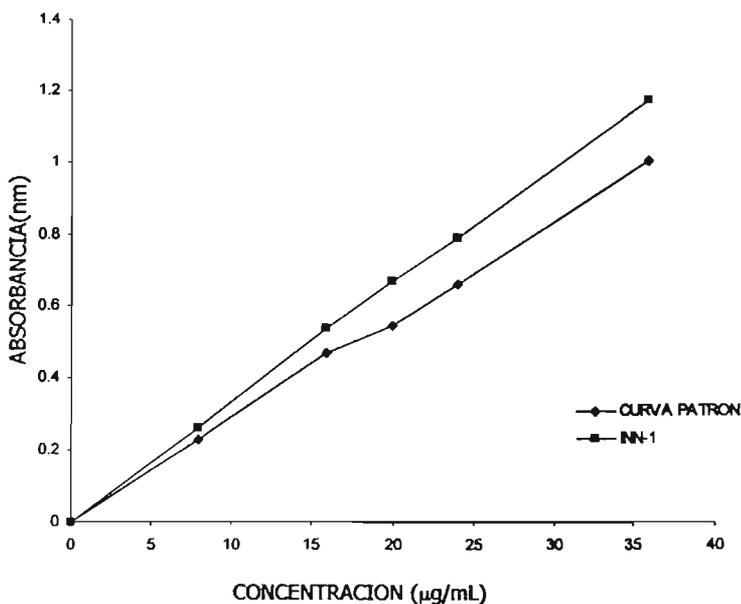


Figura 17 Gráfica comparativa de la regresión lineal del sistema y del método analítico para el producto Inn-1

Tabla N°42. Resultados del porciento de recobro para el producto Mar-2

CONCENTRACIÓN (µg/mL)	ESTANDAR	ABSORBANCIA REAL	INTERPOLACION	% RECOBRO
8	0.227	0.250	9.0959	113.70
16	0.469	0.517	18.8208	117.63
20	0.547	0.643	23.4223	117.11
24	0.663	0.767	27.9266	116.36
36	1.003	1.128	41.0874	114.13

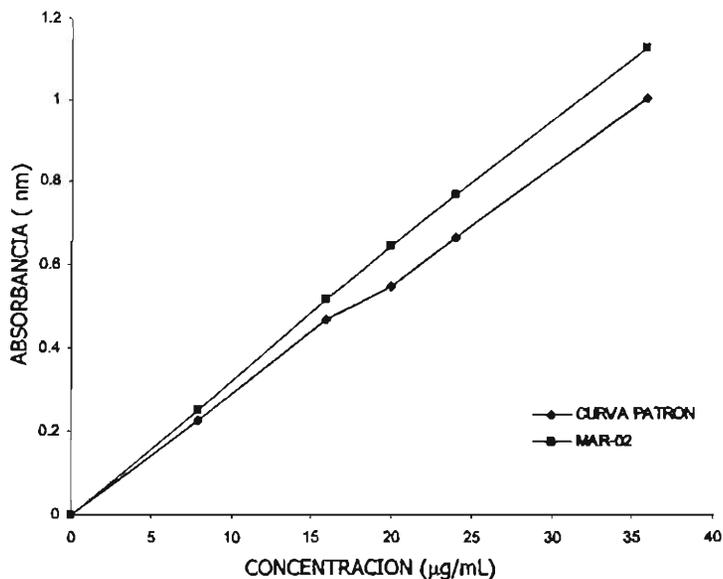


Figura 18. Gráfica comparativa de la regresión lineal del sistema y del método analítico para el producto Mar-2

Tabla N°43. Resultados del porcentaje de recobro para el producto GI-1

CONCENTRACIÓN (µg/mL)	ESTANDAR	ABSORBANCIA REAL	INTERPOLACION	% RECOBRO
8	0.227	0.311	11.3018	141.27
16	0.469	0.565	20.5653	128.53
20	0.547	0.671	24.4140	122.07
24	0.663	0.803	29.2461	121.86
36	1.003	1.275	46.4135	128.93

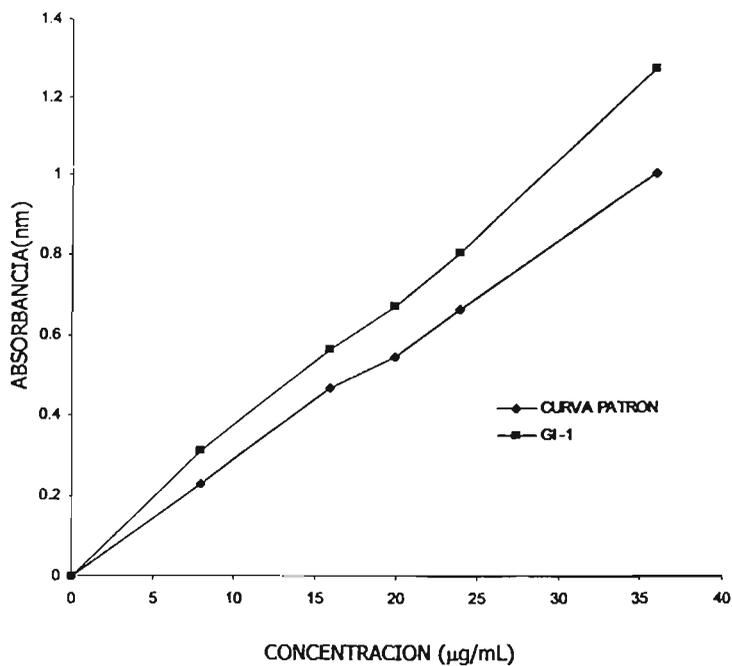


Figura 19. Gráfica comparativa de la regresión lineal del sistema y del método analítico para el producto GI-1

Tabla N°44. Resultados del porcentaje de recobro para el producto GI-2

CONCENTRACIÓN (µg/mL)	ESTANDAR	ABSORBANCIA REAL	INTERPOLACION	% RECOBRO
8	0.227	0.295	10.7261	134.1
16	0.469	0.576	20.9609	131.0
20	0.547	0.718	26.1572	130.8
24	0.663	0.867	31.5721	131.6
36	1.003	1.286	46.8212	130.1

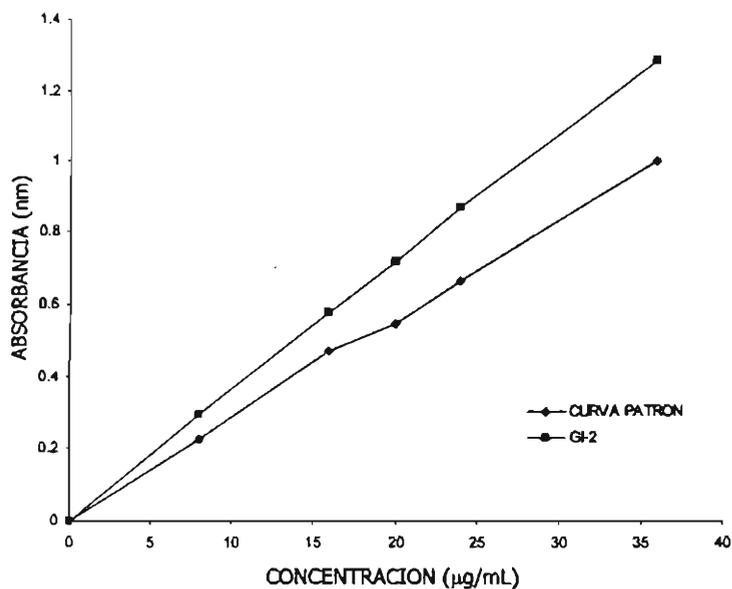


Figura 20 Gráfica comparativa de la regresión lineal del sistema y del método analítico para el producto GI-2

Tabla N°45. Resultados del porcentaje de recobro para el producto GI-3

CONCENTRACIÓN (µg/mL)	ESTANDAR	ABSORBANCIA REAL	INTERPOLACION	% RECOBRO
8	0.227	0.276	10.0358	125.4
16	0.469	0.544	19.8093	123.8
20	0.547	0.686	24.9935	125.0
24	0.663	0.807	29.3886	122.5
36	1.003	1.212	44.1399	122.6

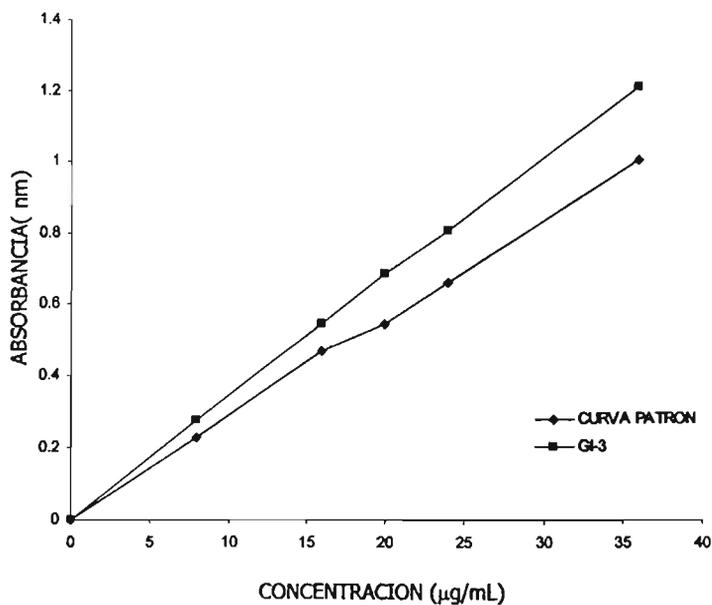


Figura 21. Gráfica comparativa de la regresión lineal del sistema y del método analítico para el producto GI-3

Tabla N°46. Resultados del porcentaje de recobro para el producto Gen-1

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/mL}$)	ESTANDAR	ABSORBANCIA REAL	INTERPOLACION	% RECOBRO
8	0.227	0.264	9.5890	119.9
16	0.469	0.525	19.0954	119.3
20	0.547	0.650	23.6604	118.3
24	0.663	0.782	28.4561	118.6
36	1.003	1.159	42.2118	117.3

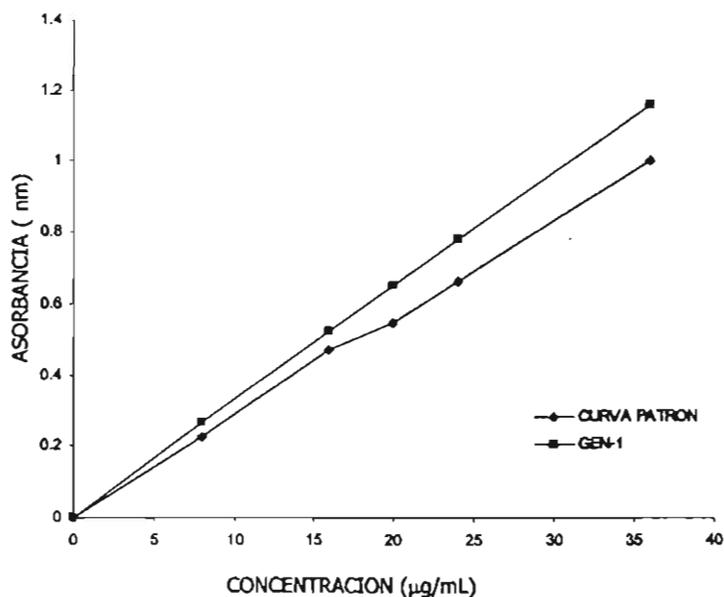


Figura 22. Gráfica comparativa de la regresión lineal del sistema y del método analítico para el producto Gen-1

Tabla N°47. Resultados del porcentaje de recobro para el producto Gen-2

CONCENTRACIÓN (µg/mL)	ESTANDAR	ABSORBANCIA REAL	INTERPOLACION	% RECOBRO
8	0.227	0.253	9.2213	115.3
16	0.469	0.500	18.2178	113.9
20	0.547	0.615	22.3943	112.0
24	0.663	0.744	27.0807	112.8
36	1.003	1.106	40.2658	111.8

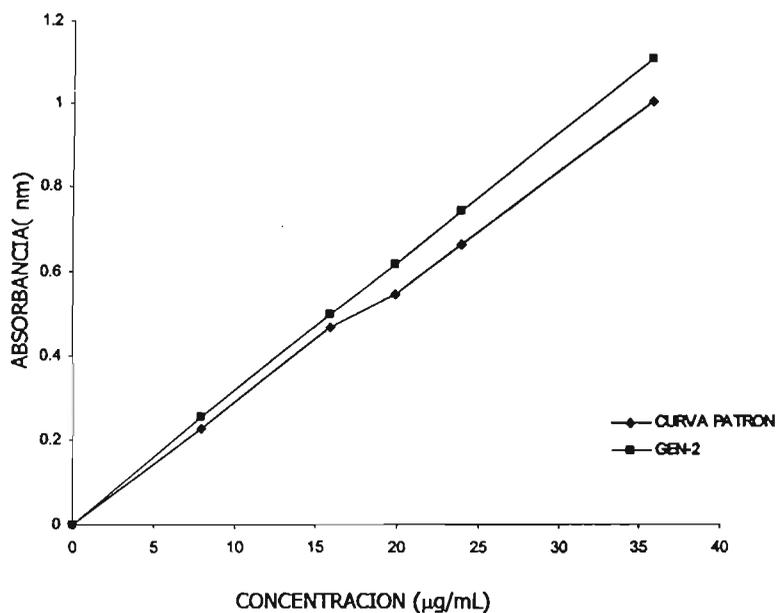


Figura 23. Gráfica comparativa de la regresión lineal del sistema y del método analítico para el producto Gen-2

Tabla N°48. Resultados del porcentaje de recobro para el producto Gen-3

CONCENTRACIÓN (µg/mL)	ESTANDAR	ABSORBANCIA REAL	INTERPOLACION	% RECOBRO
8	0.227	0.144	5.2365	65.5
16	0.469	0.280	10.1779	63.6
20	0.547	0.341	12.4240	62.1
24	0.663	0.410	14.9372	62.2
36	1.003	0.611	22.2582	61.8

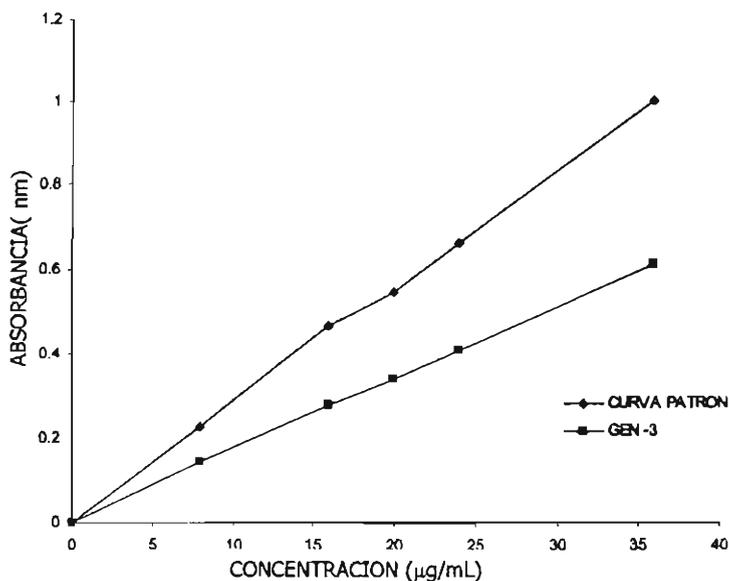


Figura 24. Gráfica comparativa de la regresión lineal del sistema y del método analítico para el producto Gen-3

4.7 INFLUENCIA DEL FILTRO

Tabla N° 49. Influencia del filtro, estándar de diclofenaco sódico en medio de fosfatos pH 6.8.
 $\lambda = 274\text{nm}$, celda de 1cm.

	BLANCO (SIN FILTRAR)	ALICUOTAS (mL)	TEFLÓN	% RECUPERADO	%C.V	MEMBRANA	% RECUPERADO	%C.V
	0.567		0.559	98.0	2.0	0.565	99.1	0.9
	0.567	10	0.564	98.9	1.1	0.563	98.7	1.3
	0.567		0.561	98.4	1.6	0.563	98.7	1.3
	0.568		0.558	97.9	2.1	0.571	100.1	0.1
	0.575	20	0.564	98.9	1.1	0.560	98.3	1.7
	0.576		0.564	98.9	1.1	0.565	99.2	0.8
	0.572		0.568	97.7	0.3	0.568	99.7	0.3
	0.573	30	0.567	99.5	0.5	0.562	98.8	1.2
	0.572		0.565	99.2	0.8	0.556	97.5	2.5
X	0.57		0.563		0.1778	0.564		1.1222

4.8 ESTABILIDAD DE LA MUESTRA

Tabla N°50 Estabilidad de la muestra en medio de fosfatos Ph=6.8. $\lambda = 274\text{nm}$, celda de 1cm.

TIEMPO (h)	ABSORBANCIA (nm)
24	0.558
48	0.576
72	0.581
96	0.579
MEDIA	0.573
DESV. ESTANDAR	0.010
% C.V.	1.8

4.9 PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS PRODUCTOS

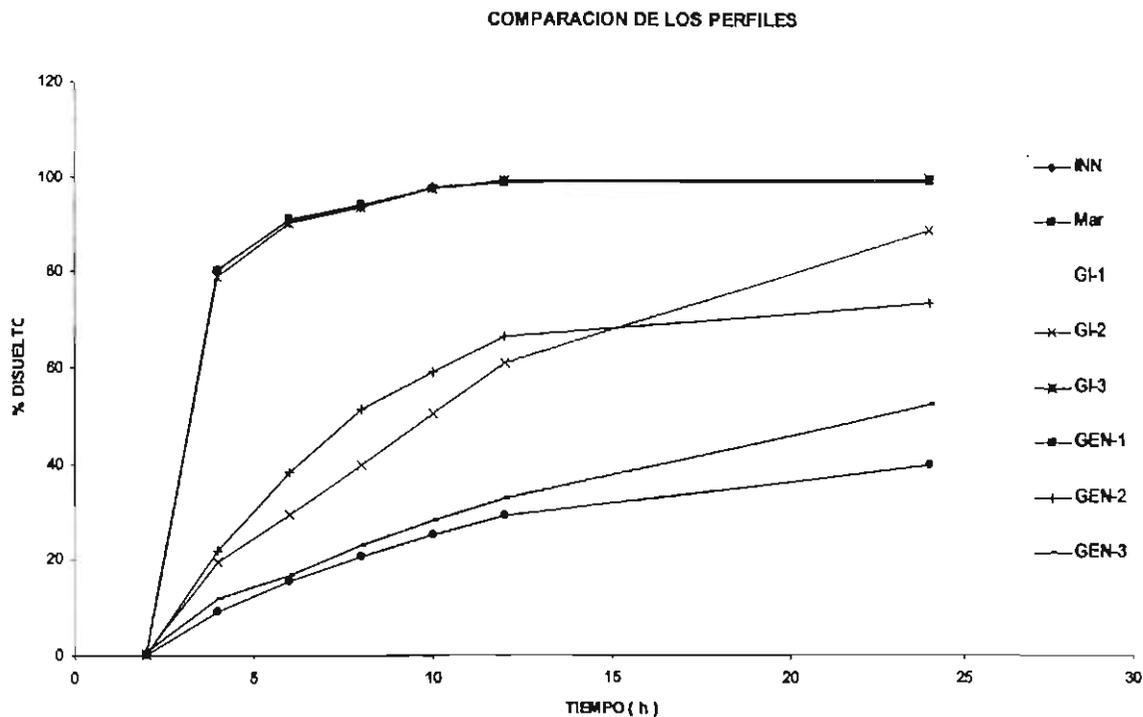


Figura N° 25. Perfiles de disolución de los productos estudiados en los medios de disolución, HCl 0.1N y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8, a una temperatura de 37°C, velocidad de agitación 50 r.p.m.

4.10. PORCIENTO DE DISOLUCIÓN

Tabla Nº 51. Porciento de disolución de diclofenaco sódico en los productos estudiados a los diferentes tiempos de muestreo, en medio de disolución de fosfatos pH 6.8, $\lambda=274\text{nm}$, celda de 1 cm.

PRODUCTO	Tiempo de muestreo (%)						
	2Hrs.	4Hrs.	6Hrs.	8Hrs.	10Hrs.	12Hrs.	24Hrs.
Inn-1	0.5	80.5	90.7	93.5	97.8	99	99.7
Mar-2	0.07	80	91	94	97.5	98.7	99
GI-1	0	13.9	32.4	44.8	52.6	56.1	71.8
GI-2	0.41	19.5	29.5	40	50.5	61	88.7
GI-3	0	79	90.3	93.5	97.5	99.3	99.5
GEN-1	0.07	9	15.6	20.6	25.2	29.3	40
GEN-2	0	22	38.4	51.6	59.1	66.3	73.5
GEN-3	0.52	11.7	16.8	23.1	28.4	32.8	52.4

4.11 FACTOR DE SIMILITUD

Tabla Nº 52. Factor de similitud de los productos analizados

FARMACO	FACTOR DE SIMILITUD
Mar-2	78
GI-1	23
GI-2	13
GI-3	55
GEN-1	24
GEN-2	27
GEN-3	28

4.12 TIPO DE ORDEN

Tabla N°53. Tipo de orden en los productos estudiados

PRODUCTO	r		K	
	ORDEN CERO	PRIMER ORDEN	ORDEN CERO	PRIMER ORDEN
Inn-1	0.948214	-0.9611	0.174	-0.0042
Mar-2	0.633247	-0.7262	0.145	-0.0036
GI-1	0.885005	-0.9562	0.127	0.00236
GI-2	0.592831	-0.4855	0.146	0.00501
GI-3	0.935889	-0.9734	0.173	0.00867
GEN-1	0.934782	-0.9606	0.071	0.00093
GEN-2	0.97302	-0.9941	0.093	0.00135
GEN-3	0.832329	-0.9083	0.125	0.00244



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



Biofarmacia

V. ANALISIS DE RESULTADOS

En lo referente al promedio, dureza y friabilidad (como pruebas de control de calidad) los lotes de estudio cumplen con las especificaciones establecidas en la FEUM para grageas así como el lote de cápsulas

Con respecto a la uniformidad de dosis los resultados muestran que para la variación de masa, 7 de los productos comerciales estudiados están dentro del intervalo del 85-115% de la cantidad teórica indicada en el marbete a excepción del producto Gen-3, esto se pudo deber a la interferencia del colorante y/o de algún(os) de los excipientes presentes en la forma farmacéutica.

Tabla N° 8-15

Valoración.

Los resultados obtenidos muestran que siete de los ocho productos comerciales cumplen con los criterios de aceptación que son de 95.0 - 110.0%, a excepción del Gen-3. Tabla N° 7

Validación del sistema.

Linealidad del sistema

En la figura 1 tabla 16 se muestra que en el intervalo de concentración de 8-36 $\mu\text{g/mL}$ se tiene un coeficiente de correlación de 0.99, lo cual es un criterio adecuado

La precisión evaluada como repetibilidad y reproducibilidad en la figura 1 y tabla 16 muestran que el coeficiente de variación es menor del 2.0%, en el intervalo de concentración estudiado.

Validación del método.

Linealidad método.

Los resultados muestran que el método se comporta de forma lineal en las concentraciones de 8 a 36 $\text{m}\mu\text{mL}$. Figuras 2-3. Tablas 16-23

Exactitud por medio del estándar adicionado.

Los datos obtenidos indican que el método es exacto para la determinación de Diclofenaco sódico ya que se obtuvo un coeficiente de variación. menor al 2.0 % para las repeticiones llevadas a cabo.

Excepto para el producto comercial Gen-3 el cual presenta longitudes de ondas bajas (efecto hipsocrómico) el cual puede deberse a la presencia de algún metal de transición en el colorante o excipientes , que pueden dar lugar a una señal de alta frecuencia y por lo tanto de una longitud de onda menor, lo cual provoca una disminución de los valores de absorbancia que se observa en la tabla 24-31, figura 4-11.

Perfiles de disolución

En los perfiles de disolución se observa que los productos GI-3 y Mar-2 alcanzan rápidamente una concentración aproximada del 80%, a las 5 h, por lo que el comportamiento que presenta se asemeja más a una cinética de liberación rápida en ese lapso de tiempo, llegando a un 100% a las 12 h.

Para el producto GI-2 el comportamiento que presenta es el que más se asemeja a una forma farmacéutica de liberación prolongada ya que existe una liberación gradual del principio activo con la misma intensidad, casi el cien por ciento de la cantidad liberada de diclofenaco sódico al último tiempo de estudio (24 hrs.).

Con los productos Gen-2 y GI-1 existe una liberación gradual del principio activo pero la magnitud es menor comparada con el innovador, donde se observa que el ultimo tiempo de estudio (24Hrs) se alcanza aproximadamente un sesenta por ciento de liberación de diclofenaco sódico.

Para los productos Gen-3 y Gen -1 cumplen con el comportamiento de liberación gradual del principio activo pero dicha magnitud en la liberación esta por debajo de niveles terapéuticos aceptables.

Para todos los productos estudiados se aplicó el criterio del factor de similitud propuesto en la NOM-076 la cual especifica que se utilice la siguiente fórmula:

$$f = 50 * \text{Log} \left\{ 1 + 1/n \sum_{t=1}^n (R - T)^2 \right\}^{-0.5} * 100 \left. \right\}$$

En los resultados obtenidos (tabla N° 43) se observa que le único producto que cumple con dicho criterio de similitud es el producto GI-3.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



Biofarmacia

VI. CONCLUSIONES

Conclusiones.

Con base a los resultados obtenido se puede concluir que:

Los productos en estudio de diclofenaco sódico, cumplen con parámetros establecidos en las especificaciones farmacopeicas de: uniformidad de contenido, valoración y peso promedio.

De acuerdo con los resultados obtenidos en las pruebas de validación que se efectuaron, el método aplicado para la cuantificación de diclofenaco sódico en los medios de disolución utilizados en la realización de esta tesis, fue adecuado para la realizar el estudio de disolución.

Los perfiles de disolución de los lotes estudiados presentaron diferencia estadísticamente significativas entre sí a los deferentes tiempos de muestreo.

Al hacer la comparación de un producto innovador contra productos comerciales (1 de marca, 3 genéricos, 3 similares) se encontró que solo dos productos se comportan de manera similar al producto innovador.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



Biofarmacia

VII. BIBLIOGRAFIA

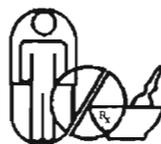
- 1.- Cárdenas, H et Cortés,a. "Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos".UAM,Unidad Xochimilco. Cap: 3,4 y 5. |1996
- 2.- NOM-177-SSA1-1998. "Norma que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen USU pruebas". Secretaría de salud, SSA. D.O.F. 7(may). 1999
- 3.- Farmacopea de ls Estados Unidos Mexicanos, FEUM. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª. Edición. Vol 1 y 2. México 2000.
- 4.- Cardone, M.J. "Potential error in single -point-ratio calculations based on linear calibration curves with a significant intercept". Anal.Chem.(52): p 1187-1191. 1980.
- 5.-Cardone, M.J. "Detection and determination of error in analytical methodology. Part 1: In the method verification program". J.Assoc. Off.Anal. Chem. 66 (5): p 1257-1282. 1983
- 6.-Cardone. M.J. "Detection and determinat ion of error in analytical methodology. Part 2: Correction for corrigible systematic error in the curse of some real sample analysis". J. Assoc. Off. Anal. Chem. (3): 1283-1301. 1983.
- 7.-Merck Index. Diclofenac sodium 1999.// Bennett, T.& Benecra, S. "Description of diclofenac sodium" Anal. Prof. Drug Subst.(7)
- 8.- United States Pharmacopeia, USP XXIV. NF19. 2000.
- 9.-Food and Drug Administration. "dissolution testing in non-immediate-release solid oral dosage forms". FDA, Guidance (Aug). 1997
- 10.- Ho, H. O. Et al. "The development of matrix tablets for diclofenac sodium based on an empirical in vivo/ in vitor correlation". J. Of Controlled Release, 49: p 149-156. 1997.
- 11.-Tuncay, C. "Diclofenac soduim incorporated PLGA (50:50) microspheres : formulation considerations and in vitro/in vivo evaluation". Int. J. Of Pharmacy. Vol 195, Issue 1-2(Feb): p 179-188. 2000.
- 12.- Libo, Y. Reza, F. "Modulation of Diclofenac release from a totally soluble controlled release drug deliveyr system" J. Of Controlled Release. 44: p 135-140. 1997.
13. Florey, blaus, analitical profiles of drugs sustances academic pressinnnc usa 1990 vol 19 de 20, 124-133, 136, 138-140
15. Robison j, lee v. " controlled drug delivery fundamentals and applications" vol 29, 2ª edicion . Marcel dekker inc. Usa (1987)

16. Guerrero b. "estudios de disolucionde T.N.P en medicamentos de accion controlada" tesis UNAM faq. Quimica(1981)
17. Orduña s. "aspectos biofarmaceuticos sobre liberación sostenida de aminofilina" tesis UNAM fac quimica (1993)
18. Robinson J. Lee V. " controlled drug delivery Fundamentals and applications" vol 29, 2 edicion marcel deker inc usa (1987)
19. Aiache J " biofarmacia" el manual moderno Mexico
20. Lieberman H. " pharmaceuticaldosege formas tablets" vol LLL marcel Dekker inc New Cork 1982
21. Remingtons "pharmaceutical sciences" 18· edicion. Mack publishing co. Phil. USA(1990), pags 1676-1686
22. Cardone. M.J. "Detection and determination of error in analytical methodology, part I, in the method verification program" Journal Association off Analytical Chemistry, vol 66, no, 1983, pp 1257-1282
23. Cardone. M.J. "New Technique in Chemical Assay calculation, 1 A survery of Calculation Practices on a Model Problem" Analytical Chemistry, Volumen 58, No2 1986, pp 433-438
24. Cardone. M.J. "New Technique in Chemical Assay calculation, 2 Correct solution of madel problem and related concepts" Analytical Chemistry, Volumen 58, No2 1986, pp 438-445
25. "Vademecun farmacéutico"3ª edicon, información especializada s.a. De c.v. Rezza editores s.a. Usa, 1994 2001
26. [Http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/177ssa18.html](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/177ssa18.html)
27. [Http://www.google.com.mx/search?Q=NOM-177-SSA1-998&hl=es&lr=&cr=countrymx&ie=UTF-8&start=0&sa=N](http://www.google.com.mx/search?Q=NOM-177-SSA1-998&hl=es&lr=&cr=countrymx&ie=UTF-8&start=0&sa=N)
28. [Http://www.salud.gob.mx/unidades/csg/publica/genericos.html](http://www.salud.gob.mx/unidades/csg/publica/genericos.html)
27. Murria R. Spiegel. " Estadística" segunda edicion, editorial McGRAW-HILL, Pag 375-410

30. Wayne W. Daniel. "Bioestadística, bases para el análisis de las ciencias de la salud" editorial Limusa Noriega, pag 283-353



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO



Biofarmacia

APENDICE I

Medicamento genérico intercambiable, a la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica.

Medicamento innovador, a aquel medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial.

Muestras control, a las muestras de concentración conocida que se cuantifican durante la corrida analítica para corroborar la validez del método.

Productos bioequivalentes, a los equivalentes farmacéuticos en los cuales no se observa diferencia significativa en la velocidad y cantidad absorbida del fármaco, cuando son administrados ya sea en dosis única o dosis múltiple bajo condiciones experimentales similares.

Sustancia de referencia, a la sustancia de uniformidad reconocida destinada a utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas, químicas o microbiológicas en el transcurso de las cuales sus propiedades se comparan con las sustancias en evaluación.

Las preguntas mas frecuentes a las que nos enfrentamos hoy en día**¿Qué es un medicamento Genérico Intercambiable?**

Es un medicamento que por haber vencido la patente del medicamento innovador, que le daba exclusividad para fabricarlo y comercializarlo a un laboratorio, ya puede ser elaborado por diferentes compañías farmacéuticas, y se le llama intercambiable porque la sustancia activa que contiene es exactamente igual a la del medicamento innovador u original, en cuanto a eficacia terapéutica: comprobada a través de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia o perfiles de disolución.

¿Cuál es la diferencia entre un medicamento innovador (original, de marca) y un medicamento Genérico Intercambiable?

No existe ninguna diferencia en cuanto a calidad, efectividad, pureza y seguridad entre un medicamento Genérico Intercambiable y un innovador. Es sólo en el precio en donde puede apreciar una gran diferencia, los medicamentos Genéricos Intercambiables tienen un costo mucho menor que los innovadores ó medicamentos de marca.

¿Qué significa bioequivalencia y biodisponibilidad?

Son estudios (químico-farmacológicos) llevados a cabo en seres humanos donde se prueban tanto el medicamento innovador como el aspirante a medicamento Genérico Intercambiable y donde al finalizar las pruebas necesarias y si los resultados son positivos, como que los ingredientes activos (fármacos, sales) son tan puros, se disuelven en la misma proporción, se absorben y actúan de la misma manera que el producto innovador y en el mismo lapso de tiempo, entonces el aspirante podrá ser un medicamento Genérico Intercambiable.

¿El medicamento Genérico Intercambiable es tan eficaz como el medicamento innovador?

Se puede encontrar con que el medicamento tiene un nombre diferente y una presentación poco distinta, pero es tan eficaz como el innovador que ha estado usando. Cuando se registra un medicamento Genérico Intercambiable ante las autoridades sanitarias, se debe comprobar que el producto es tan seguro y efectivo como la versión innovadora. También el medicamento Genérico Intercambiable debe comprobar que los ingredientes activos en el producto son

puros, se disuelven en la misma proporción y se absorben por el organismo de la misma manera que el producto innovador.

¿Es un igual a un genérico y a un llamado "similar"?

No, ni el genérico ni el similar han presentado pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia. Sólo el con el logotipo impreso en su empaque ha sido autorizado por la Secretaría de Salud después de presentar estas pruebas.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



Biofarmacia

APENDICE II

LIBERACION: Proceso en el cual un principio activo en una forma farmacéutica determinada consigue ser disponible para su absorción. En el caso de formas farmacéuticas sólidas o en suspensiones en el cual el activo de antemano no es disuelto por completo, el proceso de liberación incluye y comprende el desmoronamiento de primero y, en ambos, la disolución del principio activo en los fluidos corporales. De todos modos el principio activo debe estar en condiciones idóneas para su absorción.

LIBERACION CONTROLADA: Término que describe, con poca especificidad, la liberación del principio activo de cualquier formulación diseñada con el objeto de lograr un patrón cinético predeterminado para la cesión del principio activo

LIBERACION CONVENCIONAL O INMEDIATA: Aquella que caracteriza a las formas tradicionales de dosificación, es decir, aquellas cuyo patrón de liberación no ha sido modificado a propósito para prolongarlo o para introducir un retardo en su inicio.

LIBERACION EXTENDIDA: Este tipo de liberación representa una categoría de Liberación Modificada, la cual es suficientemente lenta para poder extender el intervalo de dosificación por un factor de dos o más veces.

LIBERACION MODIFICADA: Término propuesto para referirse a cualquier forma de dosificación en la cual las características temporales de la liberación del principio activo y/o su ubicación son seleccionadas para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia o comodidad para el paciente. Los mismos no son ofrecidos por las formas de dosificación convencionales, tales como soluciones, ungüentos, o formas de dosificación de rápida disolución.

LIBERACION PROLONGADA: Es una forma de liberación extendida que difiere de otras formas de liberación sostenida, puesto que en ella no se incluye una porción del principio activo que juegue un papel de una dosis inicial.

LIBERACION REPETIDA: La que caracteriza a aquellas formas de dosificación de liberación extendida que liberan fracciones del principio activo en determinados intervalos de tiempo; la primera, tan pronto como son administradas y las otras, posteriormente. En este caso, el perfil de la concentración plasmática del principio

activo es formalmente igual a la característica de la administración repetida de formas de dosificación convencionales, esto es, patrones de máximas y mínimas. Con frecuencia este tipo de cesión se logra a través de una forma de dosificación dotada de un doble núcleo.

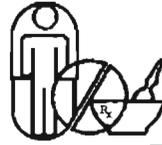
LIBERACION RETARDADA: Aquella que requiere, para el inicio de la absorción del principio activo, del transcurso de un determinado período después de la administración de la forma de dosificación, como por ejemplo, la liberación del principio activo de una tableta con recubrimiento entérico.

LIBERACION SOSTENIDA: Constituye una liberación extendida, la cual se logra con la liberación rápida de una dosis o fracción del principio activo, seguida de una liberación gradual de la dosis remanente por un período de tiempo prolongado.

Esta cesión evita los patrones de máximas y mínimas característicos de la administración sucesiva de formas convencionales y de la liberación repetida y es típica de cápsulas que contienen gránulos recubiertos en los cuales se encuentra el principio activo.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO



Biofarmacia

APENDICE III

Liberación retardada: es el retraso del momento y, por lo tanto, del sitio de liberación total del fármaco (y pueden quedar incluidas formas farmacéuticas convencionales como las cápsulas blandas o rígidas, las tabletas recubiertas y, por supuesto, las de capa entérica).

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

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

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

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

Liberación programada: En la década de los setentas, un nuevo término apareció en la nomenclatura de las formas farmacéuticas: "sistema terapéutico". Su objetivo principal es optimizar la terapia por medio de productos que incorporen métodos de diseño basados en la ingeniería biomédica. Mientras que los productos de liberación sostenida o controlada están diseñados por mecanismos que responden ante estímulos del medio ambiente al que se exponen (tales como el pH o la motilidad gastrointestinal), la velocidad de liberación del fármaco en forma programada está determinada por el mismo sistema, independiente del medio que lo rodee. Dichos sistemas terapéuticos permiten conseguir la liberación programada y desatendida de la sustancia activa a una velocidad establecida para contener la respuesta terapéutica requerida por cada paciente. Pueden emplearse tanto para alcanzar efectos sistemáticos como para terapias locales y por lo tanto es posible administrarlas por distintas vías.

Liberación prolongada



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



Biofarmacia

APENDICE IV

Tabla N° 54. Tabla comparativa del por ciento disuelto para el producto Mar-2

TIEMPO	Inn-1	Mar-2
2	0.5	0.07
4	80.5	80
6	90.7	91
8	93.5	94
10	97.8	97.5
12	99	98.7
24	99.7	99

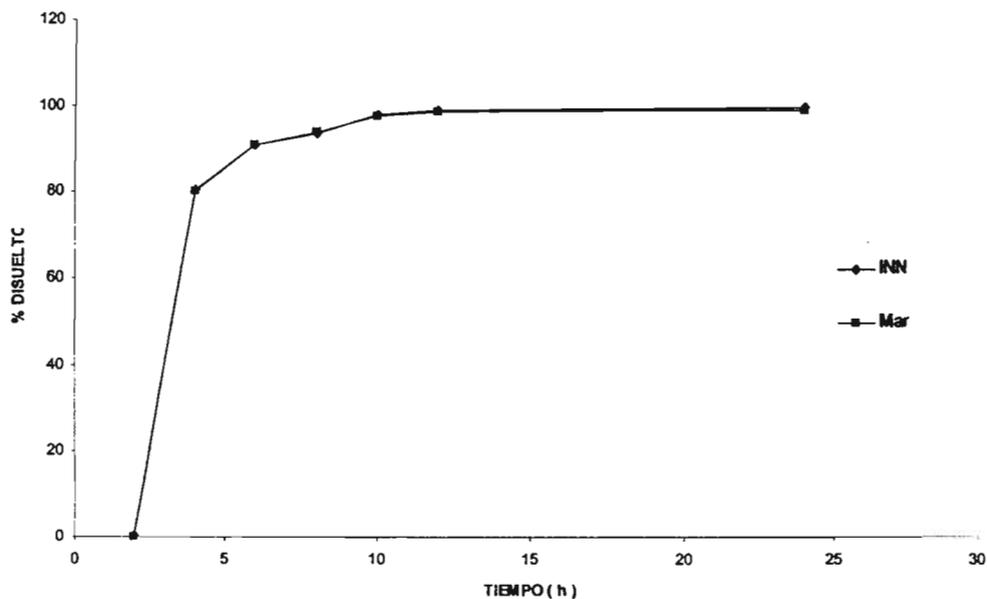


Figura 26. Gráfica comparativa del por ciento disuelto para el producto Mar-2.

Tabla N° 55. Tabla comparativa del por ciento disuelto para el producto GI-1

TIEMPO	Inn-1	GI-1
2	0.5	0
4	80.5	13.9
6	90.7	32.4
8	93.5	44.8
10	97.8	52.6
12	99	56.1
24	99.7	71.8

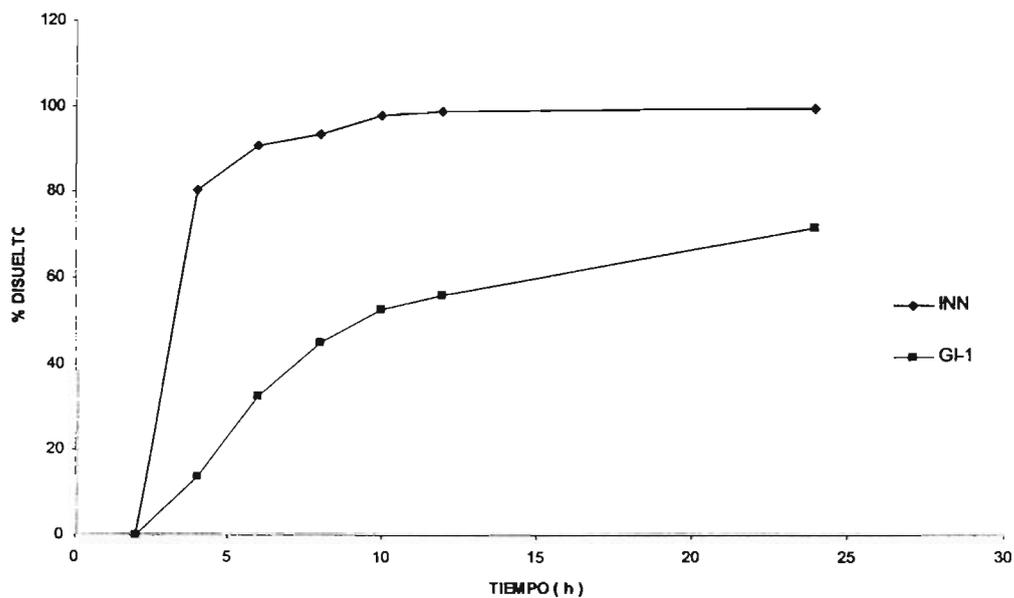


Figura 27. Gráfica comparativa del por ciento disuelto para el producto GI-1

Tabla N° 56. Tabla comparativa del por ciento disuelto para el producto GI-2

TIEMPO	Inn-1	GI-2
2	0.5	0.41
4	80.5	19.5
6	90.7	29.5
8	93.5	40
10	97.8	50.5
12	99	61
24	99.7	88.7

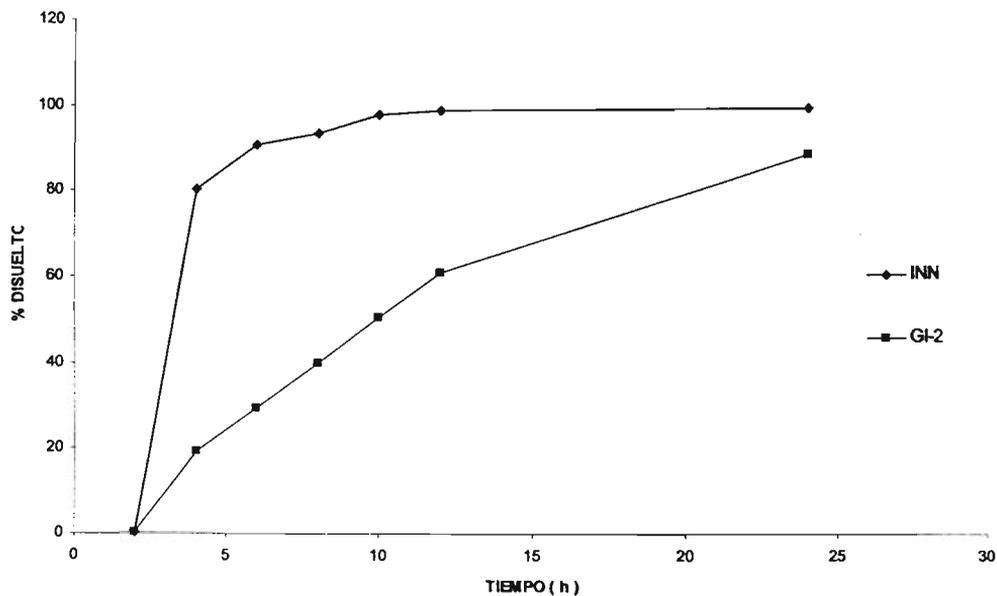


Figura 28. Gráfica comparativa del por ciento disuelto para el producto GI-2

Tabla N° 57. Tabla comparativa del por ciento disuelto para el producto GI-3

TIEMPO	Inn-1	GI-3
2	0.5	0
4	80.5	79
6	90.7	90.3
8	93.5	93.5
10	97.8	97.5
12	99	99.3
24	99.7	99.5

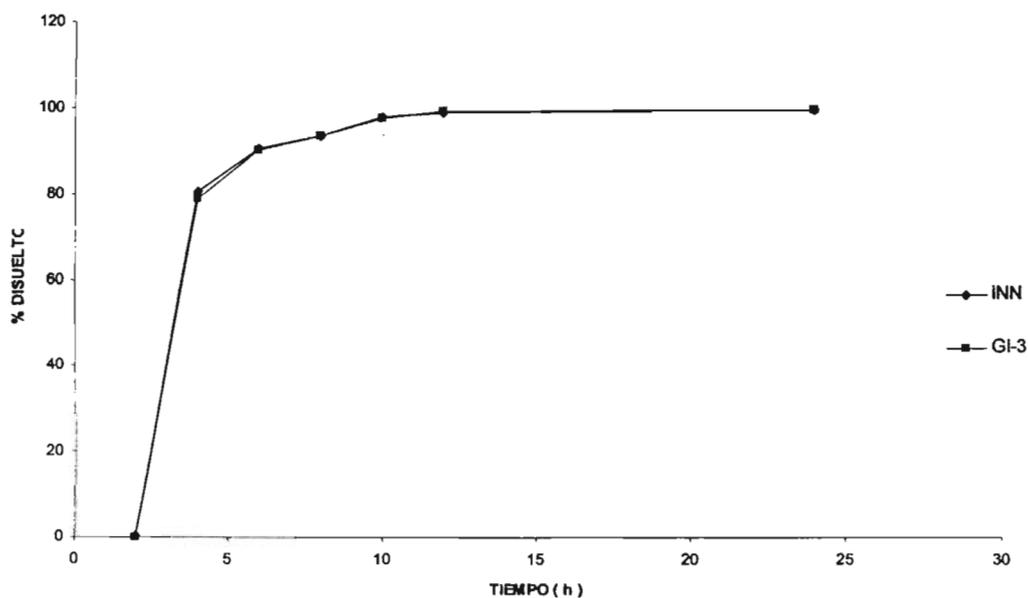


Figura 29. Gráfica comparativa del por ciento disuelto para el producto GI-3

Tabla N° 58. Tabla comparativa del por ciento disuelto para el producto Gen-1

TIEMPO	Inn-1	Gen-1
2	0.5	0.07
4	80.5	9.0
6	90.7	15.6
8	93.5	20.6
10	97.8	25.2
12	99	29.3
24	99.7	40.0

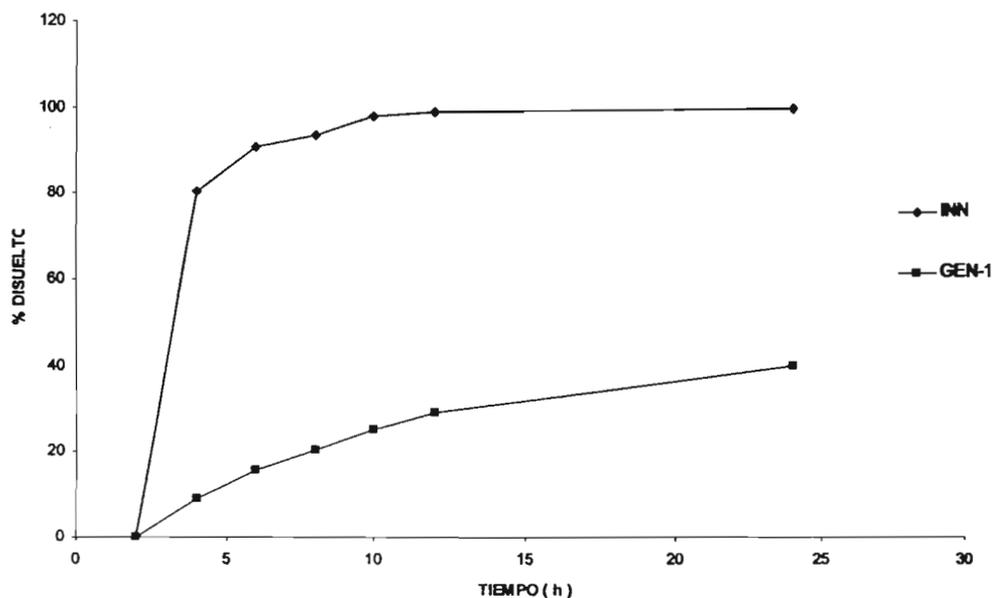


Figura 30. Gráfica comparativa del por ciento disuelto para el producto Gen-1

Tabla N° 59. Tabla comparativa del por ciento disuelto para el producto GEN-2

TIEMPO	Inn-1	GEN-2
2	0.5	0
4	80.5	22.0
6	90.7	38.4
8	93.5	51.6
10	97.8	59.1
12	99	66.3
24	99.7	73.5

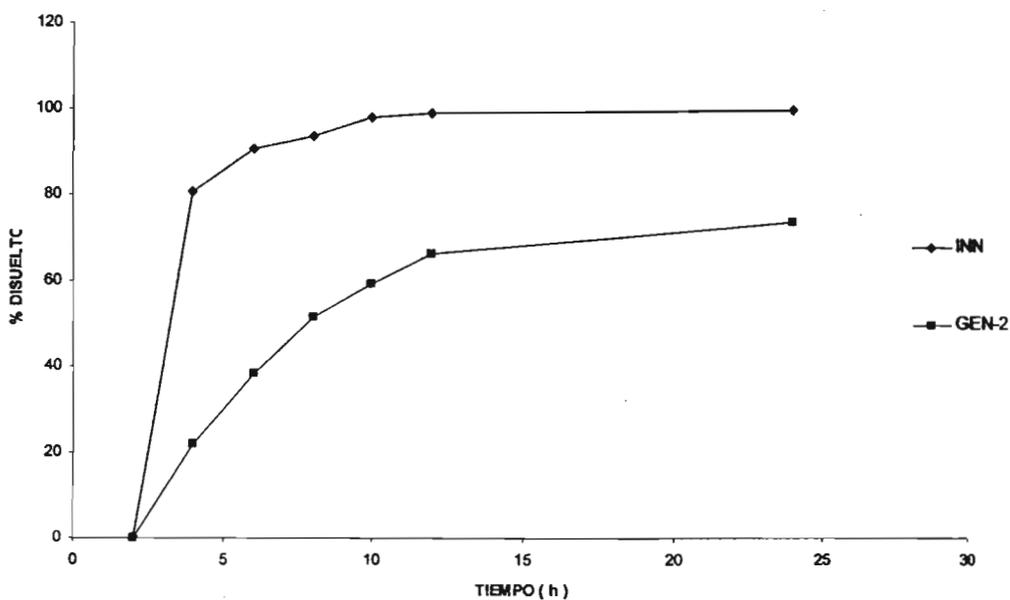


Figura 31. Gráfica comparativa de los % disueltos para el producto GEN-2

Tabla N° 60. Tabla comparativa del por ciento disuelto para el producto Slim-3

TIEMPO	Inn-1	Gen-3
2	0.5	0.52
4	80.5	11.9
6	90.7	16.8
8	93.5	23.1
10	97.8	28.4
12	99	32.8
24	99.7	52.4

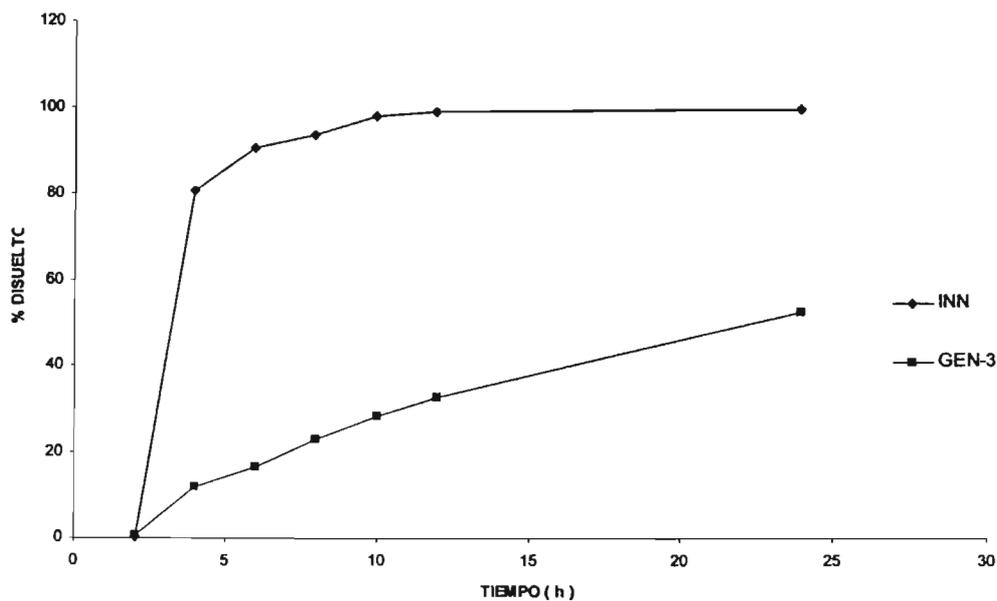
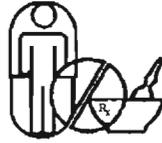


Figura 32. Gráfica comparativa del por ciento disuelto para el producto Gen-3



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



Biofarmacia

APENDICE V

Para el cálculo del porcentaje de recobro con el método del estándar adicionado se toman la siguiente tabla para ejemplificarlo.

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/mL}$)				SISTEMA	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTANDAR	%C.V		
8	0.291	0.285	0.287	0.227	0.288	0.003	1.062	A ₀	0.03668657
16	0.562	0.561	0.56	0.469	0.561	0.001	0.178	m	0.03323943
20	0.717	0.724	0.72	0.547	0.720	0.004	0.488	R	0.99844487
24	0.85	0.855	0.865	0.663	0.857	0.008	0.892		
36	1.211	1.218	1.215	1.003	1.215	0.004	0.289		

Intercepto corregido = Intercepto del método - Intercepto del sistema

Intercepto corregido =: 0.03668657 - 0.0107313 Intercepto corregido = 0.0259553

Dicho valor de intercepto corregido fue restado a cada uno de los valores de absorbancia promedio en la curva de la forma farmacéutica con estándar adicionado, para obtener el valor de la absorbancia real. Con estos valores de concentración obtenidos de la interpolación en la curva de calibración, calculando el porcentaje de recobro con respecto a las concentraciones manejadas en la curva de calibración del sistema (tabla 22, figura 12).