



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

“ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE
NAPROXENO SÓDICO DE LAS DISTINTAS MARCAS COMERCIALES
DEL MERCADO NACIONAL DE VENTA AL PÚBLICO EN EL ÁREA
METROPOLITANA DEL DISTRITO FEDERAL”

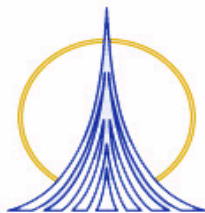
TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
PRESENTA:

ESMERALDA GARCÍA HERNÁNDEZ

M. en C. ELIZABETH G. SÁNCHEZ GONZÁLEZ
DIRECTOR

M. en C. VICENTE J. HERNÁNDEZ ABAD
ASESOR

Agosto





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México
Por guiar mi mente y espíritu hacia
los profundos y maravillosos caminos
de la ciencia y el corazón humano.

A los Maestros en Ciencias:

Vicente Hernández Abad y Elizabeth Sánchez González:
Por permitirme ser parte de su muy selecto grupo de trabajo
y llegar con éxito a la conclusión de este proyecto.

A mis padres:

Por ser la base de lo que soy, así como otorgarme su confianza, paciencia y amor durante todos estos increíbles años.

A mis hermanos:

Por llenar cada momento de singular alegría,
afecto y hacer mi vida extremadamente feliz.
Gracias por existir.

IN MEMORIAN:

A la Señora Maura Molina Muñoz por ser el ejemplo
de una gran mujer, madre y abuela.
Con profunda e inmensa admiración.

Alejandro Richiman Montenegro con infinito cariño

A mis amigas:

Liliana, Leticia, Nancy y Karla por vivir juntas un sueño universitario libre, independiente e inolvidable, capaz de convertir nuestros anhelos y deseos en realidad.
Eternamente parte de mi esencia.

A mis amigos:

Sandra, Ruth, Elsa, Gladis, Brenda, Alejandra, Claudia,
Juan, Bernardo, Homero, Javier, Luis, Israel, Oscar David,
Aarón y Ángel por su sincera amistad y fiel compañía.
Toda mi gratitud.

A Elga y Aisha:

Weil seine Freundshcaf, GroÙer Compañía und
eine DeucherTrâumen immer zusammen auf Himmel.
Danke schon

A Cynthia, José Israel y Erika :

Por darle sabor y vida al Laboratorio de Investigación
Farmacéutica.

A todos aquellos que han alimentado con dulce
inspiración mis más grandes triunfos.

INDICE

Contenido

| | |
|--|--|
| 1.INTRODUCCIÓN | 3 |
| 2.ANTECEDENTES | 4 |
| 2.1. TABLETA O COMPRIMIDO | 4 |
| 2.1.1. Ventajas | 4 |
| 2.1.2.Desventajas | 4 |
| 2.2.FORMULACIÓN DE COMPRIMIDOS | 5 |
| 2.2.1Diluyente | 5 |
| 2.2.2.Aglutinante | 5 |
| 2.2.3.Desintegrante | 6 |
| 2.2.4.Lubricante | 6 |
| 2.2.5.Colorante..... | 6 |
| 2.3.MANUFACTURA DE TABLETAS O COMPRIMIDOS | 7 |
| 2.3.1.Compresión húmeda | 7 |
| 2.3.2.Compresión seca | 7 |
| 2.3.3.Compresión directa | 7 |
| 2.4.CONTROLES APLICABLES A COMPRIMIDOS | 8 |
| 2.4.1.Identidad del principio activo | 8 |
| 2.4.2.Uniformidad de dosis..... | 9 |
| 2.4.3.Desintegración | 9 |
| 2.4.4.Disolución..... | 9 |
| 2.4.4.1.Variables de manufactura críticas en la disolución. ¡Error! Marcador no definido. 0 | |
| 2.4.4.2.Relación entre variables críticas y disolución in vitro..... | 12 |
| 2.4.4.3.Método de disolución | 12 |
| 2.4.4.3.1.Aparato..... ¡Error! Marcador no definido. 3 | |
| 2.4.4.4.Interpretación | ¡Error! Marcador no definido. 4 |
| 2.4.4.5. Método modelo no independiente empleando factores | ¡Error! Marcador no definido. 4 |
| 2.4.5. Valoración. | ¡Error! Marcador no definido. 7 |
| 2.5. CONTROLES APLICABLES A LAS TABLETAS O COMPRIMIDOS | 18 |
| 2.5.1. Friabilidad..... | 18 |
| 2.5.2.Dureza..... | 18 |
| 2.5.3.Variación de peso..... | 19 |
| 2.5.4. Humedad..... | 21 |

| | |
|--|---------------------------------------|
| 2.6. ANTIINFLAMATORIOS, ANALGÉSICOS Y ANTIPIRÉTICOS | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.2 |
| 2.7. NAPROXENO SÓDICO | 23 |
| 2.7.1.Farmacocinética y metabolismo | ¡Error! Marcador no definido.3 |
| 2.7.2.Efectos tóxicos | ¡Error! Marcador no definido.4 |
| 2.7.3.Uso en pacientes con función renal alterada | ¡Error! Marcador no definido.4 |
| 2.7.4.Uso en pacientes con función hepática alterada | ¡Error! Marcador no definido.5 |
| 2.7.5.Uso en pacientes geriátrico | ¡Error! Marcador no definido.5 |
| 2.7.6.Presentaciones Farmacéuticas | ¡Error! Marcador no definido.5 |
| 3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .. | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.6 |
| 4.OBJETIVOS | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.7 |
| 4.1.OBJETIVO GENERAL | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.7 |
| 4.2.OBJETIVOS PARTICULARES | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.7 |
| 5.HIPÓTESIS | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.8 |
| 6.INSUMOS REQUERIDOS PARA REALIZAR EL PROYECTO | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.9 |
| 6.1.MATERIALES | 31 |
| 7.DIAGRAMA DE FLUJO | 32 |
| 7.1.METODOLOGÍA | 33 |
| 8.RESULTADO Y ANÁLISIS DE RESULTADOS | 37 |
| 9.CONCLUSIONES | 59 |
| 10.GLOSARIO | 60 |
| 11.REFERENCIAS | 62 |

RESUMEN

En este trabajo se realizó la comparación de cuatro marcas comerciales de naproxeno sódico de 550 mg de venta en el área metropolitana del Distrito Federal, utilizando para la comparación parámetros de control de calidad para tabletas: humedad, desintegración, friabilidad, peso promedio, dureza, valoración y disolución, así como las condiciones en las que se encuentran a la venta, material de empaque, apariencia y el costo por caja.

Las mejores marcas fueron B, C Y D,

1. INTRODUCCIÓN

Los factores demográficos, la cobertura de los servicios, el envejecimiento de la población que se liga a las enfermedades crónicas, la disponibilidad de alta tecnología sanitaria, entre otros, hacen que los gastos en salud crezcan en muchos países. Dentro del gasto en salud se presta cada vez más atención al gasto farmacéutico, preocupación que tienen administradores sanitarios, farmacéuticos y hasta los propios consumidores. El precio en el mercado de los distintos medicamentos es variable aún cuando contengan el mismo principio activo, algunos de ellos tienen precios elevados que son de difícil acceso para población en general, por lo que han surgido diferentes alternativas en cuanto a costo, lo que hace necesario compararlos tanto en términos económicos como de calidad, dado que se presupone que estos productos tienen las mismas características químicas, físicas, biológicas y microbiológicas que presenta el medicamento innovador o el medicamento genérico intercambiable.

Lo anterior significa que si bien el costo es apreciablemente menor, su rango de costo-beneficio tal vez no lo hace útil, ni imprescindible para los sistemas de salud ya que pueden generar importantes costos intangibles tales como re-consultas, re-internaciones, efectos adversos, efectos indeseables, etc. Por lo tanto el estudio comparativo permitirá establecer si los medicamentos A, B, C y D tienen la calidad necesaria que establece la Secretaria de Salud para su consumo y libre venta en mercado.

2. ANTECEDENTES

2.1. Tableta o comprimido

Definición:

Las tabletas o comprimidos son preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad, de uno o más fármacos adicionados o no de aditivos y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas por moldeo¹.

2.1.1 Ventajas:

- ◆ La posología es inequívoca, versátil y razonablemente exacta; cada comprimido contiene la calidad de fármaco(s) que indica el marbete.
- ◆ Diversos fármacos, drogas vegetales y aditivos poseen caracteres peculiares y a veces desagradables a los sentidos, en los comprimidos es fácil enmascarar los sabores u olores, así como atenuar o anular su color recubriendo o microencapsulando.
- ◆ La forma, el carácter compacto y tamaño reducido, los hacen de fácil administración
- ◆ Es muy estable con respecto a las formas farmacéuticas líquidas¹.

2.1.2 Desventajas:

- ◆ Los lactantes y pacientes en estado de coma, no los pueden ingerir aunque queda como recurso el diluirlos en líquidos, pero esta maniobra perjudica la exactitud posológica.
- ◆ Son de manufactura compleja

- ◆ Exigen mucha mano de obra y equipo, por consiguiente se encuentran reiteradamente sujetos a la incidencia del error humano.
- ◆ Para poder ejercer su efecto terapéutico los comprimidos deben desintegrarse en los fluidos entéricos y luego los fármacos activos que los componen, disolverse en los mismos para que entonces se produzca la transferencia al medio interno.

La diversidad de subformas y denominaciones denotan las variantes ya sea en la composición, el uso, el sitio de aplicación, la técnica de manufactura etc¹.

2.2. Formulación de comprimidos

La mayoría de los comprimidos consisten de el o los ingredientes activos, un diluyente, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante; pueden llevar también colorantes autorizados, saborizantes y edulcorantes¹⁻³.

2.2.1 Diluyentes

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño práctico para la compresión. Los diluyentes comunes son: almidón y derivados, sacarosa en polvo, lactosa y formas de ella, hexatoles (manitol, sorbitol, inositol), celulosa y relacionados.¹⁻³

2.2.2. Aglutinante

Los aglutinantes dan adhesividad al polvo durante la granulación preliminar y la compresión, estas sustancias aseguran que los comprimidos permanezcan intactos después de comprimirlos. Los aglutinantes pueden agregarse secos pero son más efectivos cuando se agregan en solución. Los aglutinantes más comunes

son: gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico, carbopol, polietilenglicoles, etc ¹⁻³.

2.2.3 Desintegrantes

Es una sustancia o una mezcla de ellas, agregada en un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración; se utilizan las celulosas modificadas, ácido alginílico, povidona, etc .

Existen materiales conocidos como superdesintegrantes. El nombre proviene de los bajos niveles(2-4%) a los que son completamente efectivos. La croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón son algunos ejemplos^{1,3}.

2.2.4 Lubricantes

Reducen la fricción y favorecen el flujo de partículas durante la compresión; auxilian previniendo la adherencia del material de los comprimidos a las matrices y punzones.

Se utilizan como lubricantes estearatos metálicos, aceites vegetales hidrogenados y talco. La mayoría de los lubricantes son hidrofóbicos y como tales tienden a reducir la velocidad de desintegración y disolución, por lo que debe evitarse concentraciones excesivas¹⁻³.

2.2.5. Colorantes

Los colorantes a menudo se agregan a las formulaciones por su valor estético o para la identificación. La mayoría son fotosensitivos y se decoloran cuando se exponen a la luz; se utilizan solamente los que están autorizados por la autoridad sanitaria¹⁻³.

2.3. Manufactura de comprimidos o tabletas

Los comprimidos se preparan por tres métodos generales: granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.

2.3.1. Granulación húmeda

En las granulaciones húmedas los ingredientes activos se mezclan con el diluyente y suficiente solución aglutinante o mediante la disolución a formar una masa humedecida que va a ser forzada a pasar a través de una malla, una vez que los gránulos han pasado a través de la malla, se secan, se reduce el tamaño y se mezclan los aditivos restantes incluyendo el desintegrante y el lubricante.

La granulación húmeda es un método efectivo y ampliamente utilizado para la preparación de comprimidos; involucra el empleo de calor y humedad a menos que se utilicen disolventes no acuosos (como alcohol) para la preparación de soluciones aglutinantes¹⁻³.

2.3.2. Granulación seca

La granulación seca implica la compactación de la formulación de los comprimidos a altas presiones en comprimidos grandes compactos, los cuales se muelen y se pasan por malla para formar un granulado de tamaño de partícula deseada. La ventaja de la granulación seca es la eliminación de calor y humedad del proceso¹⁻³.

2.3.3. Compresión directa

La compresión directa evita muchos problemas asociados con las granulaciones húmeda y seca, sin embargo las propiedades físicas altamente críticas individuales inherentes de los diluyentes y menores variaciones, pueden alterar el flujo y compresión características y hacerlos inadecuados para éste método¹⁻³.

El comprimido final, después de comprobar su aspecto, requiere pasar las siguientes pruebas: identidad de el o los principios activos, uniformidad de dosis, humedad, prueba de desintegración, prueba de disolución (en el caso en el que se aplique), valoración de el o los principios activos y los controles de calidad específicos de las tabletas: friabilidad, variación de peso y dureza¹⁻³.

2.4. Controles aplicables a comprimidos

Los controles aseguran al fabricante que las tabletas no varían de un lote de producción a otro. En el caso de nuevas formulaciones, su eficacia se demuestra a través de ensayos clínicos y el propósito del fabricante es reproducir el mismo comprimido con las características exactas de las que fueron utilizados en la evaluación clínica de la forma farmacéutica. Por esta razón, desde el punto de vista del control, estas especificaciones son importantes por motivos distintos de la apariencia física.

2.4.1. Identidad del principio activo

Los ensayos de identidad descritos en cada monografía están destinados a verificar la identidad de la sustancia. En general se reconoce que el espectro IR constituye el mejor medio de identificación por la claridad con que se caracteriza a una determinada sustancia medicamentosa. Cuando no es posible recurrir a la espectrofotometría infrarroja, la cromatografía en capa delgada o de alta resolución son también excelentes medios de identificación. Los otros ensayos indicados en las distintas monografías se deben utilizar en correlación para verificar la identidad de la sustancia. Por lo tanto, un ensayo de identidad por infrarrojo o cromatografía es suficiente para identificar una sustancia. Solamente cuando no se pueda recurrir a esta metodología será necesario utilizar la correlación en dos ensayos⁴.

2.4.2. Uniformidad de dosis

El método de uniformidad de dosis se basa en medir la variación de masa individual de las unidades de dosis en prueba, relacionada con el principio activo, y suponiendo una distribución homogénea ⁴.

2.4.3 Desintegración

Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida, para dispersarse en un medio líquido y en un tiempo determinado, bajo condiciones establecidas. Esta determinación no se lleva a cabo en tabletas masticables, trociscos y tabletas de liberación modificada.

La desintegración no implica la solubilización completa de la tableta o aún de sus principios activos⁴.

2.4.4. Disolución

La disolución in vitro es la prueba físico-química más usada para estimar la liberación del principio activo a partir de la forma dosificada, evaluar la variabilidad interlote en cuanto a características de liberación y en algunos casos, para predecir la biodisponibilidad (BA) de los productos. Por la estrecha relación existente entre la velocidad de disolución del fármaco in vitro y la absorción in vivo, se consideraba al estudio de disolución como el criterio necesario y suficiente para permitir la comercialización de un producto⁴.

Los objetivos de disolución son que el fármaco se libere lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación del lote sea uniforme para que éstos sean clínicamente efectivos.

2.4.4.1 Variables de manufactura críticas en la disolución

Las variables de manufactura críticas incluyen a los materiales y métodos involucrados en el proceso de manufactura, que pueden afectar significativamente la liberación del principio activo desde la formulación y, por tanto, su biodisponibilidad. Entre ellos están materias primas, procesos y equipos involucrados en la manufactura⁵.

Algunos ejemplos de estas variables son:

- ◆ Solubilidad. A mayor solubilidad, mayor velocidad de disolución, algunos fármacos presentan características hidrofóbicas y por lo tanto disoluciones pobres⁵⁻⁶.
- ◆ Tamaño de partícula del principio activo. A menor tamaño de partícula, mayor velocidad de disolución⁵⁻⁶.
- ◆ Pureza. Si el fármaco es más puro se disuelve más rápidamente, ya que no existen modificaciones a su solubilidad debidas a las impurezas.⁵⁻⁶
- ◆ Desintegrantes. El efecto depende de la cantidad y del tipo: entre más hidrofílico sea, más rápido se disgrega la forma farmacéutica, pues el desintegrante provoca porosidades que facilitan la penetración inmediata del medio.⁵⁻⁶

- ◆ Diluyente. Al aumentar la cantidad de diluyente, aumenta la velocidad de disolución debido a que el fármaco se encuentra más disperso.⁵⁻⁶
- ◆ Tipo de granulador. Entre menor humedad tenga el gránulo, mayor velocidad de disolución, al adicionar grandes cantidades de agua el proceso de granulación húmeda, disminuye la velocidad de disolución de comprimidos.⁵⁻⁶
- ◆ Cantidad de líquido aglutinante. El efecto depende de la cantidad y del tipo. A mayor cantidad, más rápida es la disolución, pero solo hasta un límite, porque puede llegar a presentarse un recubrimiento de las partículas.⁵⁻⁶
- ◆ Dureza de la tableta/fuerza de compresión. El efecto es poco predecible y depende del equipo y fuerza de compactación. En algunos casos, a mayor fuerza de compactación menor disolución.⁵⁻⁶
- ◆ Presencia de gases disueltos en el medio de disolución. El medio debe ser desgasificado, para evitar la formación de burbujas en la forma farmacéutica, que no permiten la humectación de los mismos.⁵⁻⁶
- ◆ Efecto del ión común. La presencia de sales afecta la solubilidad del fármaco. Las sales afectan también la densidad y la viscosidad del fármaco.⁵⁻⁶
- ◆ Velocidad de la agitación. Es poco predecible el efecto de la agitación, ya que es específica para cada fármaco, a mayor velocidad de agitación aumenta la velocidad de disolución de los comprimidos, debido a que existe una mayor difusión de las partículas en el medio de disolución.⁵⁻⁶

A menos que estas variables críticas sean identificadas y controladas, no se considera validado el proceso de manufactura del producto, ya que no es de calidad reproducible. Por tanto, el producto no puede ser comercializado aunque cumpla con el control de calidad (punto Q). No hay una regla general o lista de variables de manufactura, todo depende de la materia prima, de la composición del producto y del tipo de proceso usado. Las variables de manufactura tienen que ser establecidas individualmente para cada caso. Cada formulación y cada parámetro del proceso tienen que ser probadas con el objetivo de establecer sus variables específicas⁶⁻⁷.

2.4.4.2. Relación entre variables críticas y disolución in vitro

El ensayo de disolución in vitro tiene que ser optimizado para que sea sensible a los cambios en las variables de manufactura críticas, dentro de un intervalo de valores esperados, durante el proceso de manufactura. Las especificaciones de disolución in vitro (intervalo de valores permitidos) deben corresponderse con el intervalo de valores de las variables de manufactura críticas, que puede ser esperado durante el proceso normal de manufactura, usando un procedimiento in vitro que ha sido desarrollado y optimizado para detectar diferencias en estas variables⁷.

2.4.4.3 Método de disolución

Utilizar el disolvente indicado en la monografía del producto. Si el medio de disolución es una solución amortiguadora, ajustar a ± 0.05 mm unidades el pH, este debe ser similar al que tendrá el fármaco en el sitio de absorción. Los medicamentos ácidos deben probarse en un medio ácido para mejor absorción por

lo tanto deben disolver en el estómago o en la parte superior del TGI, aquí no convendría un pH superior a 7.4. Se pueden utilizar enzimas como la pepsina y la

pancreátina para preparar fluidos de simulación gástrico o intestinal. Conviene que el volumen del medio sea de 4-5 veces superior al volumen de saturación, además los solventes no deben absorber, reaccionar o interferir con el fármaco a utilizar⁷. Evitar la presencia de gases disueltos en el medio de disolución..

Ninguna parte del equipo, incluyendo el medio ambiente cercano a éste, debe contribuir significativamente con movimiento, agitación o vibración ajena al que produce la rotación del agitador. Los materiales no deben reaccionar o interferir con la muestra. El equipo para realizar una disolución es el disolutor.

2.4.4.3.1 Aparato

Los equipos comerciales de disolución por lo general constan de un baño de agua y seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- ❖ Un vaso cilíndrico con tapa.
- ❖ Un eje transmisor.
- ❖ Un regulador de velocidad de rotación
- ❖ Una elemento agitador

El vaso cilíndrico debe ser de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 mm a 175 mm de alto y 98 mm a 106 mm de diámetro interno con capacidad de 1000 mL; la tapa debe ser ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en el baño de agua, el cual debe mantener la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Es conveniente que el aparato permita la observación de la muestra. El eje transmisor mide 6.3 mm a 6.5 mm o de 9.4 mm a 10.1 mm de diámetro, debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente sin bamboleo.

Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2.0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo con lo indicado para cada producto (generalmente entre 25 rpm y 150 rpm) y con una variación de ± 4.0 por ciento.

El elemento agitador es una paleta de $4 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ de espesor y de $19 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ de alto, en forma de sección de círculo de radio de $4.15 \text{ mm} \pm 1.0 \text{ mm}$ y cuerdas paralelas subtendidas de $42 \text{ mm} \pm 1.0 \text{ mm}$ y de $74.5 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$, quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de $35.8 \text{ mm} \pm 1.0 \text{ mm}$. La línea central de la cuchilla pasa a través del eje transmisor de tal manera que la sección de 42 mm quede perpendicular al eje transmisor al final del mango, formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte. Durante la prueba se debe mantener una distancia de $25 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ entre la cuchilla y el fondo del vaso. Para mantener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote, se puede utilizar una espiral de material no reactivo. Se debe poner la canastilla

2.4.4.4. Interpretación

Muestra unitaria. A menos que la monografía del producto correspondiente indique una especificación especial, realizar la prueba con seis muestras (S1) y ninguno de los resultados individuales deberá ser menor de $Q \pm 5$ por ciento.

Los resultados se expresan como concentración del fármaco en el medio de disolución respecto al tiempo o como la cantidad de fármaco remanente respecto al tiempo, o el tiempo en que algún porcentaje del fármaco debe ser liberado¹².

2.4.4.5. Método modelo no dependiente, empleando los factores de ajuste

Este método se basa en la utilización de los factores de ajuste propuestos por Jeffrey W. Morre y colaboradores en 1996, los cuales comparan la diferencia en el

porcentaje de fármaco disuelto por unidad de tiempo entre una formulación de referencia y una formulación de prueba. Estos factores de ajuste son denotados por f_1 (factor de diferencia) y f_2 (factor de similitud) y pueden ser definidos por:

Ecuación 1
$$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n | R_t - T_t |] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} \cdot 100$$

Ecuación 2
$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

Donde n es el número de puntos de muestreo, R_T es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de referencia y T_T es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de prueba.

El factor f_1 calcula la diferencia en por ciento entre las dos curvas en cada punto de muestreo y es una medida del error relativo entre las dos curvas. El factor f_2 es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma del cuadrado del error y es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre ambas curvas.

Un procedimiento específico para determinar los factores f_1 y f_2 es el siguiente:

- Determinar los perfiles de disolución (12 unidades) para el producto de prueba y el producto de referencia.

-
-
- Calcular los factores de diferenciación y similitud a partir de los valores medios de disolución de ambas curvas en cada intervalo de tiempo, usando para ello las ecuaciones 1 y 2.

Dos curvas pueden ser consideradas similares siempre que el valor de f_1 esté cercano a 0, aunque puede encontrarse en el intervalo de 0-15 y el valor de f_2 esté cercano a 100, en un intervalo entre 50 y 100.

La ecuación 2 solo puede aplicarse cuando la diferencia en el porcentaje liberado entre la formulación de referencia y la formulación de prueba no sea ≥ 100 , ya que se obtendría como resultado un valor negativo.

Este método modelo independiente es aplicable para la comparación de perfiles siempre que se cumplan los siguientes requisitos:

- Los ensayos de disolución se deben haber realizado bajo idénticas condiciones, usando los mismos tiempos de muestreo para ambos productos.
- Se debe contar con 3 o más puntos de muestreo del perfil de disolución.
- Un perfil de referencia apropiado debe representar una curva de disolución promedio derivada de al menos tres lotes consecutivos recientes de la formulación de referencia.
- Solo debe considerarse un punto de medición por encima del 85 % de fármaco liberado.

- El coeficiente de variación de los valores medios de disolución en cada punto en los primeros tiempos (ej.15 minutos) no debe ser mayor del 20 % y para el resto no debe exceder el 10 %.
- La diferencia promedio entre los perfiles de disolución de la formulación de prueba y la de referencia, a cada tiempo de muestreo, no debe exceder el 15 %.

Los factores de ajuste pueden ser utilizados para la comparación de curvas con forma similar y diferente área, así como para perfiles que presenten iguales áreas y diferentes formas. Estos factores permiten cuantificar la diferencia existente entre dos curvas que puede no ser apreciada debido a la resolución del gráfico, por lo que este método puede ser utilizado para optimizar los pasos durante el desarrollo y escalado de un producto y para evaluar los resultados de disolución en los estudio de estabilidad del mismo. A pesar de que este método constituye la mejor herramienta con que se cuenta actualmente para la comparación de perfiles de disolución⁷.

2.4.5. Valoración

Es una operación experimental básica, donde se puede calcular la concentración exacta de contenido activo en una forma farmacéutica⁷.

2.5. Controles aplicables a comprimidos

2.5.1. Friabilidad

En esta prueba intenta determinar bajo condiciones establecidas la friabilidad de las tabletas, lo cual muestra un daño en la superficie de la tableta o evidencia de laminación o rompimiento cuando es sujeta a movimientos mecánicos. El aparato que se utiliza para medir friabilidad es el friabilizador⁷.

Más que para establecer la fuerza necesaria para romper por aplastamiento el comprimido, el friabilizador está ideado para evaluar su capacidad de resistir el desgaste por rozamiento durante el envase, la manipulación y el transporte.

Generalmente se pesan los comprimidos, que luego se depositan en un aparato redondo de plástico que gira a 25 rpm durante un tiempo determinado, se quita el exceso de polvo a las tabletas y se vuelve a pesar. Convencionalmente las tabletas no pierden más de 0.5 a 1% del peso el cual se considera aceptable.

2.5.2 Dureza

Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. Una tableta requiere una cierta cantidad de dureza (fuerza de rompimiento diametral) para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. Por esta razón, se debe regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso (Véase figura). Antiguamente se hacía la prueba con la mano, utilizando por ejemplo la prueba de los tres dedos donde se colocaba sobre las yemas de los dedos índice y la tableta y con la yema del pulgar se hacía presión creciente hasta romperla. El aparato para medir a dureza es el durómetro⁷.

Los ensayos de dureza siempre se realizan sobre los comprimidos no recubiertos, ya que para los recubiertos la resistencia mecánica puede aumentar dependiendo del tipo de agente de recubrimiento. Otros factores que afectan la dureza son: las

alteraciones en la velocidad de la máquina, uso de una máquina sucia o desgastada, y cambios en la distribución del tamaño de partícula del granulado que altera el llenado de las matrices. Un llenado con partículas livianas (partículas grandes de baja densidad) producirá unas tabletas más suaves que las que reciben un llenado con partículas más pesadas. La relación presión/llenado es la que controla el grosor de las tabletas. Si se utiliza mucho lubricante este envolverá a las partículas interfiriendo con la formación de enlaces en las tabletas. Las tabletas lisas requieren mayor fuerza para la fractura que las de forma cóncava. 6kg-f es un buen indicativo de dureza para una tableta no recubierta pero para una masticable podría ser alto. Lo ideal es que se establezca un buen nivel de dureza para una tableta para que tenga una adecuada friabilidad y disolución⁷.

2.5.3. Variación de peso

La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50-100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices. El mal mezclado del aglutinante influye también. Si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las matrices. Si el granulado tiene un amplio tamaño de distribución de partícula, tendrán localizadas no uniformidades y estratificación (poco mezclado o mucha vibración) en la tolva^{1,4,5,9}. Pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso. Otras causas de la variación de peso son:

- ❖ Tamaño y forma irregular del granulado
- ❖ Exceso de finos
- ❖ Humedad excesiva

- ❖ Exceso de velocidad de compresión
- ❖ Punzón inferior flojo

Como el peso se relaciona con las dimensiones de las tabletas, y como las tabletas contienen una cantidad de fármaco con respecto a la fórmula maestra, se puede monitorear la cantidad de fármaco verificando durante el proceso el peso de un número establecido de tabletas (10 según la U.S.P) en forma individual (las utilizadas para el ensayo), hallando la media y comparando los pesos individuales con esta. No más de 2 tabletas deben quedar por fuera del límite de %, y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite de porcentaje. La variación de peso puede deberse a la falta de uniformidad de los gránulos, ya que el llenado siempre es volumétrico. Hay tableteadoras que pueden operar hasta 15000 tabletas/minuto en teoría pero en la práctica esto causa variación de peso porque no se le da tiempo al granulado de llenar las matrices y a la tolva de alimentar rápidamente a estas. Las altas velocidades están limitadas por la fuerza centrífuga que puede lanzar el material fuera de la matriz.

El método de variación de masa se basa en variación de la masa individual de las unidades de dosis en prueba, relacionada al contenido de principio activo, y suponiendo una distribución homogénea. La variación de peso se expresa en desviación estándar relativa.

Se aplica cuando las formas farmacéuticas por analizar contengan 50 mg o más del principio activo y si éste constituye el 50 por ciento o más de la masa total de la unidad de dosis^{1,4,5,9}.

2.5.4. Humedad

La humedad es un factor entre otros, que acelera la degradación de un fármaco, por lo que el envase desempeña una importante función en su conservación. Los almidones y sus derivados por sus características estructurales se hidratan con facilidad, de ahí que sea importante considerar y controlar tanto la humedad residual proveniente de estas sustancias, así como el efecto de la humedad ambiental una vez que se tenga el producto terminado.

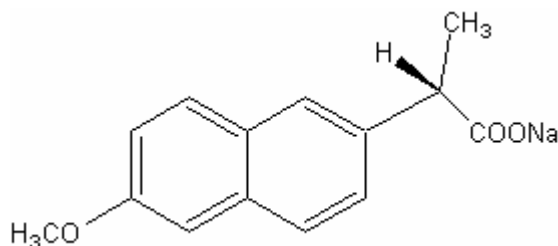
Se llama % de humedad a la cantidad de sustancias volátiles contenida en un producto y actualmente se determina el % con una lámpara Infrarrojo(IR).⁷

2.6. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los compuestos antiinflamatorios, analgésicos no esteroideos constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, con frecuencia no relacionados químicamente, que a pesar de ello comparten ciertas acciones terapéuticas y efectos colaterales.⁸⁻⁹

Los AINES derivados del Ácido propiónico son inhibidores efectivos de la ciclooxigenasa, responsable de la biosíntesis de las prostanglandinas, este tipo de agentes alteran la función plaquetaria y prolongan el tiempo de sangría. Algunos de los derivados del ácido Propiónico tienen efectos prominentes sobre la migración y otras funciones de los leucocitos. En este sentido, el naproxeno es particularmente potente. Las propiedades farmacológicas y los usos terapéuticos del naproxeno fueron revisados por Segre y Allison .

2.7. Naproxeno sódico



Peso molecular: 252.52

Forma: Cristales blancos de acetona-hexano.

Punto de fusión: 152-155°C

Solubilidad: en agua y metanol; poco soluble en etanol; insoluble en cloroformo

Disolución: se libera 75% de activo en 60 minutos (naproxeno sódico)⁸⁻⁹.

2.7.1. Farmacocinética y metabolismo.

El naproxeno se absorbe completamente cuando se administra por vía oral. La presencia de alimentos en el estómago influye sobre la rapidez de la absorción, pero no sobre el grado. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 4 horas, pudiendo lograrse con mayor rapidez con el naproxeno sódico⁸⁻⁹.

Debido a su absorción rápida y completa, se obtienen niveles significativos en plasma e inicio de la desaparición del dolor a los 20 minutos posteriores a su administración, ya que su acción no está mediada por el eje hipófisis-suprarrenal.

Los metabolitos del naproxeno se excretan casi por completo en la orina. Cerca del 30% del fármaco sufre 6-desmetilación y la mayor parte de este metabolito, así como el mismo naproxeno, se excreta como glucurónido u otros conjugados. Tiene una vida media biológica de aproximadamente 13 horas. El naproxeno se une casi por completo (99%) a las proteínas plasmáticas después de las dosis terapéuticas normales. Atraviesa la placenta y aparece en la leche de las mujeres que amamantan en alrededor del 1% de la concentración plasmática materna⁸⁻⁹.

2.7.2. Efectos tóxicos

Aunque la coincidencia de los efectos colaterales gastrointestinales y sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) es casi igual a la ocasionada por la indometacina, el naproxeno es mejor tolerado en ambos sentidos. Las complicaciones gastrointestinales varían desde una dispepsia relativamente leve, malestar gástrico, náuseas, vómito y hemorragia gástrica. Sobre el SNC produce desde somnolencia, cefaleas, mareos, sudoración hasta fatiga y depresión. Reacciones menos comunes incluyen una variedad de problemas dermatológicos.

Se han reportado elevaciones de una o más de las pruebas de funcionamiento hepático con el uso de fármacos de esta clase⁸⁻⁹.

2.7.3. Uso en pacientes con función renal alterada

Puesto que el naproxeno y sus metabolitos se eliminan en gran parte (95%), por la orina a través de filtración glomerular, el naproxeno deberá usarse con precaución en pacientes con deterioro significativo de la función renal, por lo que se recomienda la vigilancia de la creatinina sérica y/o la depuración de creatinina. El naproxeno no deberá usarse crónicamente en pacientes con una depuración de creatinina menor de 20 ml/minuto.⁸⁻⁹

Algunos pacientes, específicamente aquellos en quienes el flujo sanguíneo renal está comprometido como en la depleción de volumen extracelular, la cirrosis hepática, restricción de sodio, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad

renal preexistente se deberá valorar la función renal antes y durante la terapia con naproxeno. Algunos pacientes geriátricos en quienes se sospecha una función renal deteriorada deberán considerarse dentro de esta categoría. Por lo tanto, se deberá considerar una reducción en la dosis diaria para evitar la acumulación excesiva de los metabolitos de naproxeno en estos pacientes⁸⁻⁹.

2.7.4. Uso en pacientes con función hepática alterada

La enfermedad hepática crónica de origen alcohólico y probablemente otros tipos de cirrosis reducen la concentración total de naproxeno en el plasma, pero la concentración plasmática de naproxeno libre se encuentra aumentada. Se desconoce la implicación que este hallazgo pueda tener sobre la dosificación de naproxeno sódico, pero se aconseja utilizar la dosis eficaz más baja⁸⁻⁹.

2.7.5. Uso en pacientes geriátricos

Los estudios clínicos indican que aunque la concentración total de naproxeno en plasma se encuentra inalterada, la fracción de naproxeno libre en plasma se encuentra aumentada en los pacientes de edad avanzada. Se desconoce la implicación que este hallazgo pueda tener sobre la dosificación de naproxeno sódico.

2.7.6. Presentaciones Farmacéuticas de Naproxeno sódico

Tabletas: 275 y 550 mg Cápsulas: 100mg

Grageas: 275 y 550 mg Suspensión: 2.5 g

Supositorios: 137.3 mg y 275mg

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen numerosas marcas de tabletas de naproxeno sódico en el mercado nacional, que pueden ser el medicamento líder, genéricos intercambiables, o bien algunos productos que a pesar de ser vendidos al público como genéricos y ser de menor precio no han demostrado la intercambiabilidad de los mismos. Debido a esto es relevante realizar la evaluación de las marcas que se encuentren en el mercado a fin de corroborar si cumplen con los requisitos especificados por Secretaría de Salud y con ello asegurar el beneficio para el consumidor.

4. OBJETIVO

4.1 Objetivo General

Comparar mediante un análisis de control de calidad a los productos de tabletas de naproxeno sódico de 550 mg de venta al público en el área metropolitana.

4.2 Objetivos particulares

- ◆ Evaluar de acuerdo con las pruebas indicadas por FEUM 7° edición las diversas marcas.
- ◆ Comparar los perfiles de disolución de A, B y D con la marca líder Naproxeno (C).
- ◆ Evaluar las condiciones de temperatura y humedad en las que se exhiben y venden los medicamentos A, B, C y D.
- ◆ Desarrollar un análisis con el uso de métodos estudiados costo y beneficio del cliente.

5. HIPÓTESIS

El estudio comparativo permitirá establecer si los medicamentos A, B, C y D tienen la calidad necesaria que establece Secretaría de Salud para su consumo y libre venta en el mercado.

6. INSUMOS REQUERIDOS PARA REALIZAR EL PROYECTO

La selección de los medicamentos se realizó tomando como referencia la marca líder C de 550 mg, y algunas otras de libre venta en el área metropolitana, adquiriendo las marcas de A, B y D. Los lotes adquiridos, así como el número de tabletas analizadas se muestran en el siguiente cuadro:

Cuadro 1. Productos analizados en el estudio

| Marca | # de tabletas | # de lote | Cantidad de activo por tableta |
|-------|---------------|-----------|--------------------------------|
| A | 54 | 1701104 | 550 mg |
| A | 54 | 1700904 | 550 mg |
| A | 54 | 1701204 | 550 mg |
| B | 54 | 0604342 | 550 mg |
| B | 54 | 1104714 | 550 mg |
| B | 54 | 1204807 | 550 mg |
| C | 54 | X46097 | 550 mg |
| C | 54 | X46236 | 550 mg |
| C | 54 | X46855 | 550 mg |
| D | 54 | 040854 | 550 mg |
| D | 54 | 040852 | 550 mg |
| D | 54 | 040944 | 550 mg |

Los insumos requeridos para realizar el estudio se muestran en los cuadros 2, 3 y 4.

Cuadro 2. Reactivos empleados en el estudio

| Reactivos | Fabricante | N° de lote |
|-----------------------------------|-----------------|------------|
| Referencia de naproxeno sódico | Novartis | SN-0080200 |
| Metanol | J.T. Baker | A34C66 |
| Fosfato monobásico de sodio | Técnica Química | IFRS 240 |
| Fosfato dibásico de sodio anhidro | Técnica Química | IFRS 24 |
| Hidróxido de sodio | Merck | |
| Ácido fosfórico | J.T. Baker | IFRL09 |
| Agua destilada | Theissier | 10507 FG4 |

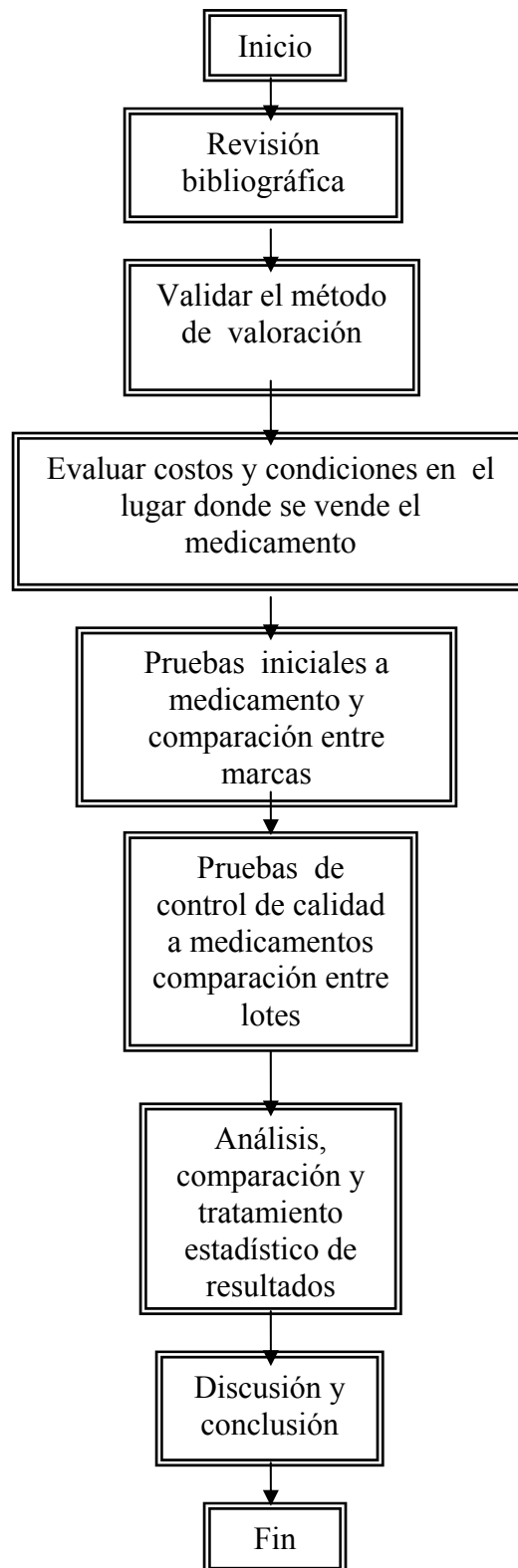
Cuadro 3. Equipos empleados en el estudio

| Equipo | Marca | Modelo |
|------------------------------|-----------------|------------|
| Espectrofotómetro UV-Visible | Varian | Cary 50BIO |
| Durómetro | Vanderkamp | VK200 |
| Friabilizador | Mayasa | 1379619 |
| Desintegrador | Mayasa | 1379618 |
| Lámpara de humedad | ADN | AD-4714 |
| Disolutor | Vankel | Vk700 |
| Balanza analítica | Explorer Pro | EP214C |
| Microbalanza | Mettler | MT 5 |
| Potenciómetro | Cornig Pinnacle | 540 |
| Termo-higrómetro | RadioShack | AT-H06 |

Cuadro 4. Material empleado en el estudio

| | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Espátulas | Vasos de precipitado | Jeringas |
| Parilla | Matraces | Pipetas |
| Embudos | Probetas | Guantes de látex |
| Pinzas de disección | Matraces volumétricos | Micropipeta |
| Papel filtro | Celdas de cuarzo | Puntillas |
| Brocha | Marcadores | Termómetro |
| Acrodiscos | Anillo metálico | Mortero con pistilo |
| Muestreadores para disolución | Tubos de ensaye | Bomba de vacío |
| Papel glassine | Gradilla | Perilla |
| Accesorios para durómetro | Accesorios para friabilizador | Accesorios para desintegrador |

7. Diagrama de flujo



7.1. Metodología

a) Revisión bibliográfica:

Se buscó la información suficiente y necesaria para desarrollar el proyecto.

b) Validación del método de valoración

- ❖ Se validó el método analítico espectrofotométrico (uv) mediante el desarrollo de tres curvas de una sola solución Stock₁ (Naproxeno sódico) de concentración conocida(200µg); dos curvas de otra solución Stock(Naproxeno sódico) de concentración igualmente conocida(200µg) y realizar diluciones para obtener las concentraciones de 80, 90, 100, 110 y 120 % .
- ❖ Con estos parámetros se estableció exactitud, precisión, repetibilidad, linealidad del método y robustez.
- ❖ Se determinó la estabilidad de la muestra en condiciones de luz, humedad, oscuridad, refrigeración y ambiente.

c) Se evaluaron los costos y condiciones en el lugar donde se vendía el medicamento

- ❖ Se visitaron diversos establecimientos donde se venden tabletas de naproxeno sódico de 550mg en presentación de venta libre al público, se evaluó marca y costo de cada una, así como las condiciones de almacenamiento (temperatura y humedad) con un termohigrómetro calibrado.

d) Pruebas de control de calidad a medicamentos, comparación entre lotes

Valoración

- ❖ Se preparó una solución de naproxeno sódico referencia en metanol 50 µg/ml.

- ❖ Se pesaron no menos de 20 tabletas y calculó su peso promedio, se trituró hasta polvo fino, se pesó una cantidad equivalente a 250 mg de Naproxeno sódico, se agregó 180 ml de metanol a un matraz volumétrico de 250 ml se agitó mecánicamente 1 hora, se aforó con metanol, mezcló y filtró.
- ❖ Se pesó una alícuota del filtrado (5 ml) a un matraz volumétrico de 100ml, se aforó con metanol y mezcló. Se midió la absorbancia en el rango ultravioleta de la solución de referencia y de la solución de la muestra a la longitud de onda máxima de absorbancia de 332 nm en celdas de 1 cm y se usó metanol como blanco de ajuste.
- ❖ Se calculó la cantidad de naproxeno sódico mediante la formula $DC(Am/Aref)$. Relacionar el valor obtenido con el peso promedio por tableta. No menos del 90 y no más del 110% de Naproxeno Sódico.

Variación de peso

- ❖ Se pesaron 20 tabletas de naproxeno sódico en una balanza analítica, se obtuvieron los pesos de cada unidad y los valores estadísticos de los mismos (peso promedio y coeficiente de variación del peso promedio).

Friabilidad:

- ❖ Se pesaron 6 tabletas de naproxeno sódico en una balanza analítica
- ❖ Se registraron los pesos y se colocaron en el friabilizador
- ❖ Se operó el equipo a 25 rpm por 5 minutos
- ❖ Se sacaron las tabletas, se les quitó el exceso de polvo y se pesaron nuevamente.
- ❖ Se calculó la friabilidad de las tabletas.

Desintegración

- ❖ En cada uno de los 6 tubos de la canastilla se depositó una tableta.
- ❖ Se colocó en cada tubo un disco
- ❖ Se puso el aparato en operación utilizando como líquido de inmersión agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- ❖ Cuando transcurrió el tiempo indicado, se elevó la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas.

Disolución

- ❖ Se preparó el medio de disolución (Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4), se disolvieron 2.62 g de fosfato monobásico de sodio y 11.50 g de fosfato dibásico de sodio anhidro en 500 ml de agua destilada y se aplicó temperatura (20°C), al estar fría esta solución se mezcló y aforó con agua a 1000ml. Para ajustar el pH a 7.4 se utilizó Hidróxido de sodio 1 N ó Ácido Fosfórico.
- ❖ Se colocaron 900 mL del medio de disolución (Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4) en cada vaso del aparato.
- ❖ Se calentó y permitió que la temperatura del medio se equilibrara.
- ❖ Se colocaron las tabletas en el aparato sin provocar burbujas, y se operó el aparato inmediatamente a la velocidad de 75 rpm y tiempo durante 60 minutos
- ❖ Cuando transcurrió el tiempo establecido, se tomó la alícuota necesaria para la determinación (10,20,30,45,y 60 minutos), en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o la paleta y a no menos de 10 mm de la pared del vaso. Se filtró inmediatamente. El filtro fue inerte, pues no causó absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no se extrajo materiales del medio de disolución y no interfirió con los procedimientos analíticos prescritos.

Humedad

- ❖ Se molieron 6 tabletas
- ❖ Se colocó la cantidad deseada en mg en las charolas y se programó el equipo durante 10 minutos.
- ❖ Se Operó la lámpara de humedad
- ❖ Se determinó el % humedad del polvo y se registró la temperatura a la que se obtuvo.

Dureza:

- ❖ Se colocaron 6 tabletas (una por una) en el durómetro en forma horizontal entre los pistones neumáticos.
- ❖ Se operó el aparato y se registraron las lecturas de cada tableta.
- ❖ Se calculó la dureza promedio.

e) Análisis y tratamiento estadístico de resultados.

- ❖ Algunas pruebas (friabilidad, desintegración, dureza y humedad) solamente se compararon con los límites establecidos por la bibliografía correspondiente (FEUM 8ª Edición).
- ❖ Se analizaron los datos de disolución por medio del software Statgraphics versión 4.0 para Windows.

f) Discusión y conclusión

8. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 1. Comparación física de las marcas A, B, C y D que contienen 550 mg de naproxeno sódico.

| <i>Marca</i> | <i>Forma farmacéutica</i> | <i>Color</i> | <i>Recubierta</i> | <i>Empaque</i> | <i># de tabletas</i> | <i>Costo por caja</i> |
|--------------|---------------------------|--------------|-------------------|---|----------------------|-----------------------|
| A | Tabletas | Blanco | No | *Caja de cartón con 2 tipos de blister | 12 | 20 pesos |
| B | Tabletas | Blanco | No | Caja de cartón con blister | 12 | 20 pesos |
| C | Tabletas | Azul | Si | Caja de cartón con blister | 12 | 89-125 pesos |
| D | Tabletas | Azul | Si | Frasco con tapa de polietileno alta densidad blanco | 12 | 20 pesos |

* Dos de los lotes de A 1709004 y 1701204 presenta blister de color blanco en el fondo, el lote # 1701104 presentó color amarillo de fondo

Como se observa en la tabla 1 existen diferencias físicas entre las marcas, pues cada una tiene una formulación y un fabricante distinto, por lo cual el costo es ampliamente variable.

Tabla 2. Condiciones de las Farmacias que venden las marcas A, B, C y D en el área metropolitana

| <i>Marca</i> | <i>Humedad</i> | <i>Temperatura</i> | <i>Adquiridos en Farmacia</i> |
|--------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|
| A | 31% | 28°C | G |
| B | 29% | 28°C | GS |
| F | 31%(W)* y 34%(P) * | 27°C | W y P |
| D | 46% | 26°C | S |

W= farmacia W

G= farmacia G

P= farmacia P

GS= farmacia GS

En la tabla 2 se observa que todas las marcas cumplen con lo indicando en el marbete del naproxeno sódico (a no más de 30 ° C)¹⁰, en cuanto a la humedad el marbete no indica límites permitidos, sin embargo el límite es no más del 65 ± 0.5% de humedad para almacenes de medicamentos¹¹.

Tabla 3 Criterios establecidos para controles de calidad de tabletas

| Parámetro | <i>Humedad</i> % | <i>Dureza</i> kp | <i>Friabilidad</i> % | <i>Desintegración</i> minutos | <i>Peso</i> promedio | <i>Valoración</i> % p. activo |
|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Límites permitidos | No más de 2 % | Más de 4 Kp | No más de 1 % | No más de 30 minutos | Cumple | Del 90 al 110 % |

Tabla 4. Controles de calidad realizados a los 3 lotes de la marca A.

| A | <i>Humedad</i> % | <i>Dureza</i> kp | <i>Friabilidad</i> % | <i>Desintegración</i> minutos | <i>Peso</i> promedio | <i>Valoración</i> % p. activo |
|----------|---------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| # lote | | | | | | |
| 1701104 | 1.7 ± | 12.5± | 1.73± | 2.30± | 0.609± | 105.78± |
| 1709004 | 1.7± | 19.226± | 0.1973± | 14.06± | 0.689± | 104.51± |
| 1701204 | 6.7± | 8.416± | 0.103± | 55.07± | 0.697± | 94.72± |
| Promedio | 3.36 | 13.38 | 0.676 | 23.81 | 0.665 | 101.67 |
| D.E | 2.88± | 5.45± | 0.913± | 27.70± | 0.048 | 6.05± |
| C.V | 85.74 | 40.79 | 134.95 | 116.35 | 7.317 | 6.952 |

D.E= desviación estándar

C.V= coeficiente de variación en %

Como se observa en la tabla 4 los lotes # 1701104 y 1709004 cumplen con los límites establecidos para los controles de calidad, sin embargo, el lote # 1701204, no cumple con los parámetros de humedad y desintegración. En este caso el factor humedad del 6.7% interviene en la prueba de desintegración (55: 07 seg) y en la dureza (menos dura 8.4 kp) , pues se establece que las partículas de agua están fuertemente ligadas a los componentes de la tableta, por lo que la “sobre humectación” impide la desintegración correcta y el reblandecimiento de la tableta, por ello la dureza de 8.46 kp.

Se menciona el tiempo de desintegración (2:30 seg) y el material de empaque diferente del lote 1701104, pues se presume tenga otra formulación respecto a los otros dos.

A pesar que se cumple con los límites establecidos, se demuestra que las condiciones de producción para estas tabletas son muy diferentes, pues el C.V de los tres lotes rebasa los límites para parámetros de calidad.

Tabla 5 Controles de calidad realizados a los 3 lotes de la marca B.

| B | <i>Humedad</i> % | <i>Dureza</i> kp | <i>Friabilidad</i> % | <i>Desintegración</i> minutos | <i>Peso</i> promedio | <i>Valoración</i> % p. activo |
|----------|---------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| # lote | | | | | | |
| 0604342 | 1.3± | 19.93± | 0.73± | 15.52± | 0.738± | 101.159± |
| 1104714 | 0.8± | 15.3± | 0.379± | 14.30± | 0.738± | 97.715± |
| 1204807 | 2.9± | 16.68± | 0.44± | 15.47± | 0.722± | 97.938± |
| Promedio | 1.666 | 17.30 | 0.516 | 15.096 | 0.732 | 98.937 |
| D.E | 1.096± | 2.377± | 0.137± | 0.6903± | 0.009± | 1.927± |
| C.V | 65.81 | 13.73 | 36.32 | 4.573 | 1.26 | 1.9479 |

D.E= desviación estándar

C.V= coeficiente de variación %

± 0.05

En la tabla 5 se observan lotes de B, los cuales mantienen un comportamiento parecido entre ellos, solo el lote # 1204807 no cumple con el parámetro de humedad, indicando en este caso que la tableta tiene pocas moléculas de agua (comparados con la marca C) que no interviene en las pruebas restantes.

En general los tres lotes cumplen los parámetros de calidad, sin embargo su coeficiente de variación indica distintas condiciones de producción.

Tabla 6. Controles de calidad realizados a los 3 lotes de la marca C.

| C | <i>Humedad</i> % | <i>Dureza</i> kp | <i>Friabilidad</i> % | <i>Desintegración</i> minutos | <i>Peso</i> promedio | <i>Valoración</i> % p. activo |
|-----------------|---------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| <i># lote</i> | | | | | | |
| <i>X46097</i> | 5.2± | 14.6± | 0 | 22.17± | 0.7854± | 90.838± |
| <i>X46855</i> | 4.5± | 11.26± | 0.2608± | 12.42± | 0.7847± | 109.664± |
| <i>X46236</i> | 5.6± | 13.11± | 0.2804± | 23.58± | 0.7839± | 102.985± |
| <i>Promedio</i> | 5.1 | 12.99 | 0.1804 | 19.39 | 0.7846 | 101.162 |
| <i>D.E</i> | 0.556± | 1.673± | 0.156± | 6.077± | 0.00075± | 9.5444± |
| <i>C.V</i> | 10.91 | 12.8 | 86.772 | 31.342 | 0.09565 | 9.434 |

D.E= desviación estándar

C.V= coeficiente de variación %

Como se observa en la tabla 6, los lotes de la marca C tienen algunas diferencias en los controles de calidad, el lote X46097 presenta 0% de friabilidad, pues se cree tiene la cubierta color azul más gruesa que los otros dos lotes, por lo tanto impidió el desgaste de la tableta.

En cuanto a la valoración este mismo lote presenta menor cantidad de principio activo, sin embargo está dentro de los límites permitidos.

Respecto a la humedad, ninguno de los tres cumple con este parámetro, este fenómeno tal vez se deba a las condiciones de almacenamiento (farmacias), pues el porcentaje de humedad esta entre 4.5 y 5.6%.

Como se refleja en estos resultados, existe variación (C.V) entre los tres lotes, indicando condiciones diferentes al momento de producir.

Tabla 7. Controles de calidad realizados a los 3 lotes de la marca D.

| D | <i>Humedad</i> % | <i>Dureza</i> kp | <i>Friabilidad</i> % | <i>Desintegración</i> minutos | <i>Peso</i> promedio | <i>Valoración</i> % p. activo |
|-----------------|---------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| <i># lote</i> | | | | | | |
| <i>040854</i> | 0.6± | 24.05± | 0.0693± | 12.25± | 0.7449± | 101.080± |
| <i>040852</i> | 2.1± | 26.55± | 0.0111± | 30.31± | 0.7511± | 102.168± |
| <i>040944</i> | 2.3± | 30.21± | 0.0508± | 24.49± | 0.7449± | 102.094± |
| <i>Promedio</i> | 1.6 | 26.93 | 0.0437 | 22.35 | 0.7469 | 101.78 |
| <i>D.E</i> | 0.92± | 3.101± | 0.0297± | 9.128± | 0.0035± | 0.6081± |
| <i>C.V</i> | 55.74 | 11.51 | 67.99 | 41.24 | 0.4792 | 0.5975 |

D.E= desviación estándar

C.V= coeficiente de variación %

Como se observa en la tabla 7 existe mucha diferencia en cuanto a la humedad, los lotes # 040852 y 040944 no cumplen con los límites establecidos para esta prueba (2%), en este caso la humedad interfiere con la prueba de desintegración del lote 040852(30.31min) que no pasa por 31 seg.

A diferencia de la humedad y desintegración los tres lotes pasan los límites establecidos, pero tomando en cuenta el C.V para cada prueba, las condiciones de producción son diferentes para cada uno de ellos.

Tablas 8. Comportamiento de las tabletas en la prueba de disolución de la marca A

Tabla 8a

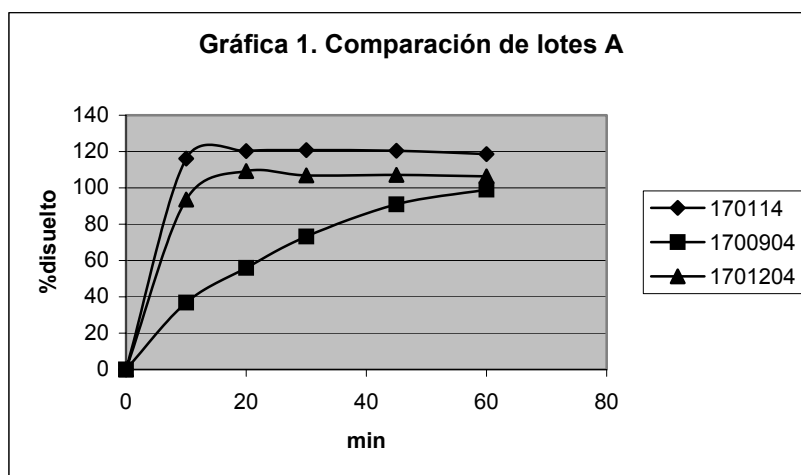
| Producto | | A | | | | Lote 170114 | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-------------|----------|---------|---------|
| t | %dV1 | %dV2 | %dV3 | %dV4 | %dV5 | %dV6 | Promedio | DE | CV |
| 10 | 114.0306 | 116.1075 | 114.4262 | 114.3768 | 121.54695 | 116.206 | 116.116 | 2.81896 | 2.42771 |
| 20 | 119.1014 | 119.544 | 117.4786 | 120.3308 | 125.59248 | 119.298 | 120.224 | 2.79102 | 2.32151 |
| 30 | 121.4189 | 120.0986 | 118.7294 | 120.5387 | 124.74414 | 119.17 | 120.783 | 2.16534 | 1.79275 |
| 45 | 123.6057 | 117.5762 | 117.7707 | 120.2992 | 123.55708 | 119.959 | 120.461 | 2.65757 | 2.20617 |
| 60 | 117.6371 | 117.5888 | 117.202 | 117.8789 | 122.85901 | 118.604 | 118.628 | 2.12407 | 1.79053 |

Tabla 8b

| Producto | | A | | | | Lote 1700904 | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|--------------|----------|---------|---------|
| t | %dV1 | %dV2 | %dV3 | %dV4 | %dV5 | %dV6 | Promedio | DE | CV |
| 10 | 46.91643 | 34.04031 | 33.3003 | 30.63628 | 43.808399 | 32.4123 | 36.8523 | 6.76092 | 18.346 |
| 20 | 58.33199 | 63.23796 | 53.27884 | 53.0826 | 55.19217 | 52.592 | 55.9526 | 4.14719 | 7.41196 |
| 30 | 81.71593 | 70.78795 | 71.91002 | 71.81245 | 69.909808 | 72.9345 | 73.1784 | 4.30863 | 5.88784 |
| 45 | 95.27669 | 88.09698 | 89.40679 | 89.64935 | 91.686836 | 91.3473 | 90.9107 | 2.51494 | 2.76639 |
| 60 | 102.1187 | 99.89981 | 95.31725 | 99.41744 | 99.41744 | 97.9703 | 99.0235 | 2.25851 | 2.28078 |

Tabla 8c

| Producto | | A | | | | Lote 1701204 | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|--------------|----------|---------|---------|
| t | %dV1 | %dV2 | %dV3 | %dV4 | %dV5 | %dV6 | Promedio | DE | CV |
| 10 | 86.49475 | 93.59175 | 71.85717 | 103.2516 | 108.87003 | 97.091 | 93.526 | 13.128 | 14.0367 |
| 20 | 112.5782 | 111.2549 | 103.021 | 110.6177 | 110.12761 | 107.677 | 109.213 | 3.4352 | 3.14542 |
| 30 | 108.9275 | 108.0015 | 106.978 | 107.3679 | 106.29572 | 103.859 | 106.905 | 1.74142 | 1.62895 |
| 45 | 100.9976 | 107.8794 | 110.351 | 110.0118 | 106.86167 | 106.522 | 107.104 | 3.38481 | 3.1603 |
| 60 | 103.1738 | 103.993 | 105.4387 | 107.4627 | 110.69137 | 107.27 | 106.338 | 2.73514 | 2.57211 |



El lote de A # 170114 en la tabla 8^a al minuto 10 presenta un promedio de más del 100% disuelto en el medio, lo cual es completamente normal si se compara el tiempo de desintegración (2:30 seg) y disolución, pues se supone la existencia de un “*superdesintegrante*” en esta formulación.

El lote de A # 1700904 en la tabla 8b presenta una liberación de naproxeno sódico ascendente y con respecto al tiempo, pues no aparenta tener un superdesintegrante en la formulación (desintegración = 14:06 seg), sin embargo no alcanza el porcentaje disuelto requerido por la FEUM 7° edición del 80 % a los 30 minutos, por lo que en este caso su disolución y formulación es deficiente*.

El lote de A # 1701204 en la tabla 8c libera a los 20 minutos más del 100% de activo, pero esta formulación se desintegra a los 55 minutos, por lo que se supone que la disolución se favoreció por las condiciones del medio (fosfatos pH 7.4).

Aunque no exceden el CV del 20 % a los 15 min y del 10% en el tiempo restante, no se calculó f1 y f2 a los lotes # 170114 y 1701204, debido a que el 100% de activo se encuentra en el medio a los 10 y 20 minutos.

No se calculó f1 y f2 al lote # 1700904, debido a que la referencia (C) pasa del 100% de activo en el medio a los 10 y 20 minutos.

Las curvas son completamente diferentes igual que sus medias.

* ver página 52

Tablas 9. Comportamiento de las tabletas en la prueba de disolución de la marca B

Tabla 9a

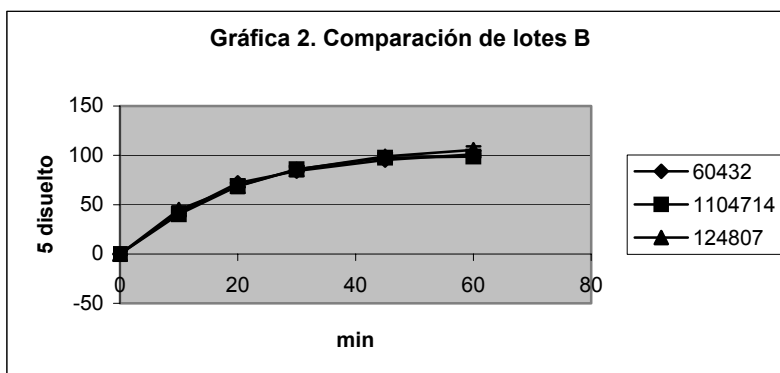
| Producto | | B | | Lote | | 060434 | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|---------|----------|---------|---------|--|
| t | %dV1 | %dV2 | %dV3 | %dV4 | %dV5 | %dV6 | Promedio | DE | CV | |
| 10 | 49.82767 | 26.48498 | 43.34359 | 47.48343 | 40.849713 | 43.7426 | 41.9553 | 8.22447 | 19.6029 | |
| 20 | 75.83909 | 75.09508 | 73.80547 | 73.95427 | 63.538179 | 69.1926 | 71.9041 | 4.70799 | 6.54759 | |
| 30 | 86.11858 | 83.94835 | 83.80038 | 88.23948 | 80.249097 | 82.7646 | 84.1867 | 2.75283 | 3.26991 | |
| 45 | 95.78734 | 94.75737 | 96.03257 | 98.23965 | 92.10887 | 95.1007 | 95.3377 | 1.99623 | 2.09385 | |
| 60 | 100.9034 | 102.2689 | 101.8788 | 101.0985 | 99.342778 | 100.318 | 100.968 | 1.05894 | 1.04878 | |

Tabla 9b

| Producto | | B | | Lote | | 1104714 | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|---------|----------|---------|---------|--|
| t | %dV1 | %dV2 | %dV3 | %dV4 | %dV5 | %dV6 | Promedio | DE | CV | |
| 10 | 46.34353 | 43.43164 | 37.50914 | 40.6678 | 37.607848 | 35.2882 | 40.1414 | 4.15861 | 10.3599 | |
| 20 | 62.08613 | 72.93279 | 65.61988 | 72.58923 | 70.086156 | 69.8898 | 68.8673 | 4.22947 | 6.14148 | |
| 30 | 83.45784 | 89.31453 | 82.23769 | 86.33738 | 88.143188 | 85.8005 | 85.8819 | 2.6932 | 3.13594 | |
| 45 | 97.20872 | 100.3633 | 97.59697 | 100.2177 | 93.52032 | 96.6263 | 97.5889 | 2.53898 | 2.60171 | |
| 60 | 100.8579 | 101.7748 | 97.72118 | 100.8097 | 94.150134 | 97.4799 | 98.7989 | 2.88621 | 2.92129 | |

Tabla 9c

| Producto | | B | | Lote | | 124807 | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|---------|----------|---------|---------|--|
| t | %dV1 | %dV2 | %dV3 | %dV4 | %dV5 | %dV6 | Promedio | DE | CV | |
| 10 | 51.51635 | 54.91197 | 40.40783 | 39.6802 | 40.262307 | 40.5049 | 44.5473 | 6.80471 | 15.2753 | |
| 20 | 67.10088 | 67.92095 | 65.12307 | 69.85052 | 72.986076 | 68.4998 | 68.5802 | 2.66858 | 3.89118 | |
| 30 | 85.05049 | 82.89184 | 84.47485 | 84.90658 | 91.238591 | 83.4675 | 85.3383 | 3.01043 | 3.52764 | |
| 45 | 97.64256 | 99.31207 | 97.78566 | 100.0753 | 103.5097 | 95.4006 | 98.9543 | 2.7514 | 2.78048 | |
| 60 | 106.9565 | 104.3004 | 107.0988 | 107.5731 | 108.37945 | 99.5099 | 105.636 | 3.30078 | 3.12466 | |



Los tres lotes de la marca B siguen un perfil de disolución muy semejante y ascendente con respecto al tiempo, por lo que las curvas no se aprecian individualmente; los 3 reflejan un % disuelto de más del 80 a los 30 minutos, indicando una disolución y formulación adecuada para tabletas de naproxeno sódico FEUM 7° edición*.

Aunque no exceden el CV del 20 % a los 15 min y del 10% en el tiempo restante, no se calculó f1 y f2 a los lotes # 170114 y 1701204, debido a que la referencia (C) pasa del 100% de activo en el medio a los 10 y 20 minutos.

Las curvas son muy parecidas, igual que sus medias.

* ver página 52

Tablas 10. Comportamiento de las tabletas en la prueba de disolución de la marca C

Tabla 10a

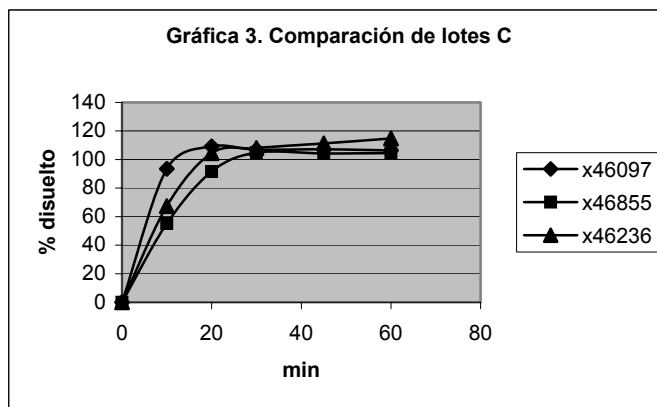
| Producto | | C Lote X46097 | | | | | | | |
|----------|------------|---------------|--------|----------|----------|---------|-----------|-----------|-----------|
| t | %dV1 | %dV2 | %dV3 | %dV4 | %dV5 | %dV6 | Promedio | DE | CV |
| 10 | 86.4947474 | 93.5917523 | 71.857 | 103.2516 | 108.87 | 97.091 | 93.526039 | 13.127952 | 14.036681 |
| 20 | 112.578157 | 111.254861 | 103.02 | 110.6177 | 110.1276 | 107.677 | 109.21274 | 3.4351981 | 3.1454189 |
| 30 | 108.927526 | 108.00152 | 106.98 | 107.3679 | 106.2957 | 103.859 | 106.90493 | 1.7414241 | 1.6289464 |
| 45 | 100.997608 | 107.879403 | 110.35 | 110.0118 | 106.8617 | 106.522 | 107.10399 | 3.3848098 | 3.1603023 |
| 60 | 103.173804 | 103.993026 | 105.44 | 107.4627 | 110.6914 | 107.27 | 106.33825 | 2.7351402 | 2.5721132 |

Tabla 10b

| Producto | | C Lote X46855 | | | | | | | |
|----------|------------|---------------|--------|----------|----------|---------|-----------|-----------|-----------|
| t | %dV1 | %dV2 | %dV3 | %dV4 | %dV5 | %dV6 | Promedio | DE | CV |
| 10 | 59.0194439 | 65.2495383 | 51.648 | 50.6968 | 51.98086 | 52.5516 | 55.191027 | 5.759406 | 10.435403 |
| 20 | 86.7367587 | 105.559676 | 88.912 | 85.649 | 94.20917 | 88.1556 | 91.537075 | 7.4807759 | 8.1723999 |
| 30 | 102.430361 | 115.786754 | 101.4 | 100.0319 | 102.8536 | 106.052 | 104.75832 | 5.7618205 | 5.5001076 |
| 45 | 104.473769 | 105.689668 | 102.88 | 102.6967 | 103.3514 | 106.578 | 104.27891 | 1.5890355 | 1.5238321 |
| 60 | 105.418059 | 103.279007 | 103.14 | 104.581 | 104.488 | 105.93 | 104.47254 | 1.1162854 | 1.0684965 |

Tabla 10c

| Producto | | C Lote X46236 | | | | | | | |
|----------|------------|---------------|--------|----------|----------|---------|-----------|-----------|-----------|
| t | %dV1 | %dV2 | %dV3 | %dV4 | %dV5 | %dV6 | Promedio | DE | CV |
| 10 | 67.4288538 | 74.8873518 | 56.795 | 60.62549 | 75.64328 | 68.8903 | 67.378458 | 7.5442895 | 11.196886 |
| 20 | 107.597513 | 105.242095 | 98.176 | 94.71789 | 113.1603 | 106.946 | 104.30661 | 6.7318587 | 6.4539139 |
| 30 | 112.179282 | 107.245586 | 104.21 | 103.1591 | 111.8803 | 109.837 | 108.08448 | 3.8537122 | 3.565463 |
| 45 | 112.044615 | 108.922628 | 113.58 | 106.2962 | 114.6215 | 112.045 | 111.25173 | 3.0990118 | 2.7855853 |
| 60 | 116.967391 | 113.994071 | 118.58 | 109.9625 | 116.413 | 113.037 | 114.82559 | 3.1223512 | 2.7192119 |



Como se observa en la tabla 10b el lote # x46855 comienza más lentamente la liberación del activo que los otros dos restantes, sin embargo los tres alcanzan un % disuelto mayor al 80 a los 30 minutos, esto significa que cumplen con la disolución necesaria y requerida por la FEUM 7° edición, sin embargo las curvas son diferentes, pues se aprecia notablemente que el lote # x46097 alcanza una liberación ligeramente más rápida, talvez esto se deba a la formulación*.

Aunque no exceden el CV del 20 % a los 15 min y del 10% en el tiempo restante, no se calculó f1 y f2 a los lotes # 170114 y 1701204, debido a que el 100% de activo se encuentra en el medio a los 10 y 20 minutos.

Las curvas son regularmente parecidas, igual que sus medias.

* ver página 52

Tablas 11. Comportamiento de las tabletas en la prueba de disolución de la marca D

Tabla 11ª

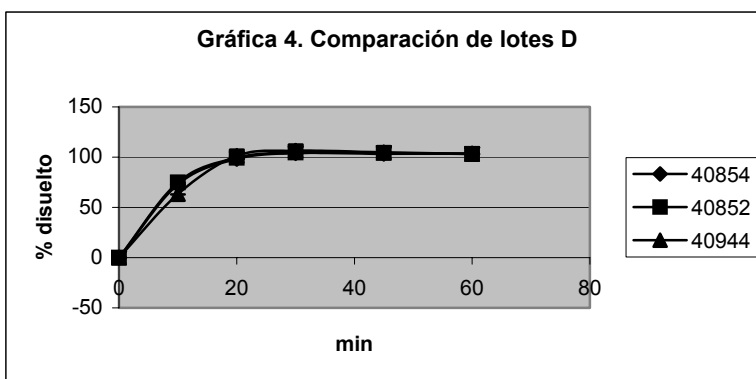
| Producto | | D | | Lote 040852 | | | | | |
|----------|------------|------------|--------|-------------|----------|---------|-----------|-----------|-----------|
| t | %dV1 | %dV2 | %dV3 | %dV4 | %dV5 | %dV6 | Promedio | DE | CV |
| 10 | 71.100777 | 73.8992732 | 74.563 | 73.47238 | 78.02587 | 77.6464 | 74.784673 | 2.6389781 | 3.5287686 |
| 20 | 96.0824943 | 98.2050825 | 101.7 | 101.2239 | 100.5635 | 98.5353 | 99.384298 | 2.1508067 | 2.1641313 |
| 30 | 104.439824 | 106.781953 | 106.26 | 105.9216 | 102.1455 | 101.907 | 104.57525 | 2.1237657 | 2.0308492 |
| 45 | 103.282723 | 103.472843 | 106.8 | 107.9407 | 101.9519 | 101.857 | 104.21748 | 2.5559779 | 2.4525424 |
| 60 | 103.455389 | 101.470406 | 105.02 | 105.6294 | 103.1246 | 100.289 | 103.16394 | 2.0359591 | 1.9735181 |

Tabla 11b

| Producto | | D | | Lote 040854 | | | | | |
|----------|------------|------------|--------|-------------|----------|---------|-----------|-----------|-----------|
| t | %dV1 | %dV2 | %dV3 | %dV4 | %dV5 | %dV6 | Promedio | DE | CV |
| 10 | 82.7118406 | 79.5094463 | 74.306 | 80.96053 | 55.74168 | 64.248 | 72.912848 | 10.734694 | 14.722638 |
| 20 | 102.753214 | 95.9361724 | 101.51 | 104.1465 | 86.38236 | 98.8222 | 98.258279 | 6.5144698 | 6.629945 |
| 30 | 106.038726 | 101.239026 | 104.75 | 103.2678 | 102.2287 | 106.088 | 103.93576 | 2.017666 | 1.9412625 |
| 45 | 107.361937 | 93.7817839 | 105 | 102.3432 | 106.0334 | 105.295 | 103.30265 | 4.9468195 | 4.7886665 |
| 60 | 106.412894 | 100.639689 | 102.65 | 102.0585 | 106.1683 | 104.064 | 103.66491 | 2.3129728 | 2.2312012 |

Tabla 10c

| Producto | | D | | Lote 01104714 | | | | | |
|----------|------------|------------|--------|---------------|----------|---------|-----------|-----------|-----------|
| t | %dV1 | %dV2 | %dV3 | %dV4 | %dV5 | %dV6 | Promedio | DE | CV |
| 10 | 67.7770073 | 66.3089133 | 60.143 | 60.58335 | 56.57056 | 67.6791 | 63.176979 | 4.7077797 | 7.4517328 |
| 20 | 109.787333 | 102.779631 | 100.1 | 100.0057 | 93.48469 | 101.66 | 101.30347 | 5.2638511 | 5.1961211 |
| 30 | 115.029517 | 105.060614 | 108.54 | 104.1895 | 100.7053 | 104.722 | 106.37528 | 4.919179 | 4.6243628 |
| 45 | 104.710991 | 107.117033 | 105.34 | 105.3847 | 100.0914 | 106.106 | 104.79119 | 2.4447417 | 2.3329649 |
| 60 | 100.435031 | 103.545215 | 106.51 | 102.6839 | 98.85601 | 106.942 | 103.16242 | 3.2207738 | 3.1220416 |



La marca D muestra en las tablas 11 que el % disuelto del activo a los 30 minutos es más del 100%, pues aunque no aparenta tener un superdesintegrante en ninguna de las tres formulaciones, la disolución es más rápida que la marca B y las curvas de % disuelto contra el tiempo son completamente parecidas, pues parece un solo perfil en vez de tres*.

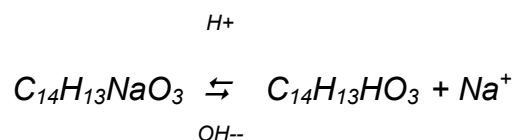
Aunque no exceden el CV del 20 % a los 15 min y del 10% en el tiempo restante, no se calculó f_1 y f_2 a los lotes # 170114 y 1701204, debido a que el 100% de activo se encuentra en el medio a los 10 y 20 minutos.

Las curvas son muy parecidas, igual que sus medias.

* ver página 52

En cuanto a la prueba de desintegración (agua como medio) la marca A lote # 1701204 (55 min) y la marca D lote # 040852 (30.31) se excedieron del tiempo permitido (30 min), lo cual indicó que tal vez la liberación del principio activo sería de forma *lenta* por lo cual se decidió realizar los muestreos conforme lo marcan la FEUM 7ª y 8ª edición (10,20,30,45 y 60 minutos).

Lo mencionado anteriormente repercutió al momento de realizar la disolución de las cuatro marcas de naproxeno sódico, encontrándose liberado el 100% entre los 20 y 30 minutos (con excepción de la marca A lote # 1700904 no alcanzó el 100% a los 60 minutos, la marca A lote # 17014 a los 10 minutos más del 100% (creemos la presencia de *superdesintegrante*), y la marca B que se liberó casi el 100% a los 60 minutos), por lo tanto se supone que el medio de disolución (fosfatos pH 7.4) ayuda de manera importante en la liberación del principio activo pues se obtiene una $Q > 80\%$ a los 30 minutos.



Las propiedades del naproxeno sódico establecen que este fármaco al ingerirse oralmente debe ir acompañado de alimentos para facilitar el vaciamiento gástrico, pues en condiciones de ayuno, tarda entre 15 a 25¹² minutos en vaciarse, esto nos lleva a que si este fármaco en la prueba de disolución se libera casi completamente a los 20 minutos en consecuencia, la liberación podría estarse llevando en el estómago (si no se ingirió con alimento).

Teóricamente el naproxeno sódico es un medicamento clasificado como fármaco de baja solubilidad y alta permeabilidad, por lo tanto la disolución del fármaco puede ser el paso de limitación de velocidad (lo cual no sucedió) para la absorción del fármaco y se puede esperar una IVVC (correlación *in vivo- in vitro*). En este punto lo más recomendable es un perfil de disolución en medios múltiples y muestreos más cortos¹³.

ANÁLISIS DE VARIANZA

El análisis de varianza (ANDEVA) es una técnica mediante la cual la variación total presente en un conjunto de datos se divide en varios componentes, cada uno de los cuales tiene asociada una fuente de variación específica.

La tabla ANOVA (análisis de varianza) se realizó con la ayuda del software Statgraphics versión 4.0 para Windows.

La tabla de análisis de varianza, descompone la variación de los datos en dos componentes, uno en grupos y otro dentro de grupo para realizar el análisis.

- a) El valor de la razón F_{ratio} , si es menor que $F_{\text{teórica}}$ decidirá en este caso, si los lotes son estadísticamente iguales.

- b) P (probabilidad) de que un valor sea influyente menor o igual a 0.05 (el valor de x).

El valor de $F_{\text{teórica}}$ es 3.89.

Gráfica 5. Comparación de medias Q vs t de la marca A

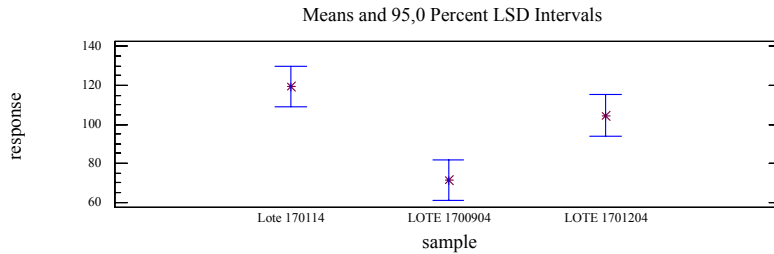


Tabla ANOVA

| Source | Sum of Squares | Df | Mean Square | F-Ratio | P-Value |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|---------|
| Between groups | 6068,98 | 2 | 3034,49 | 13,23 | 0,0009 |
| Within groups | 2752,3 | 12 | 229,359 | | |
| Total (Corr.) | 8821,28 | 14 | | | |

La F_{ratio} que en este caso es igual a 13,2303, el valor de P en la prueba de F es menos que 0.05 estimado dentro del grupo (Within groups), por lo tanto es estadística y significativamente diferente entre los tres lotes con un nivel de confianza del 95%.

Gráfica 5. Comparación de medias Q vs t de la marca B

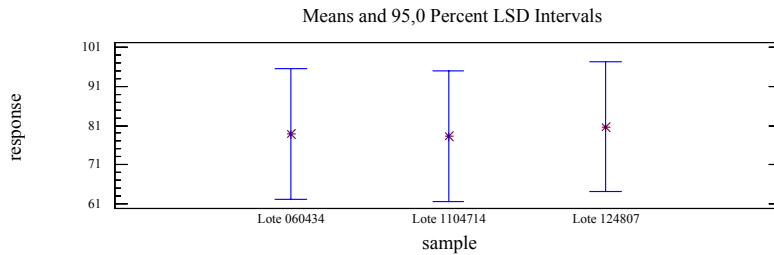


Tabla ANOVA

| Source | Sum of Squares | Df | Mean Square | F-Ratio | P-Value |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|---------|
| Between groups | 14,929 | 2 | 7,46448 | , 0,01 | 0,9873 |
| Within groups | 7024,24 | 12 | 585,353 | | |
| Total (Corr.) | 7039,17 | 14 | | | |

La F_{ratio} que en este caso es igual a 0.01, el valor de P en la prueba de F es menos que 0.05 estimado dentro del grupo (Within groups), por lo tanto no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los tres lotes con un nivel de confianza del 95%.

Gráfica 6. Comparación de medias Q vs t de la marca C

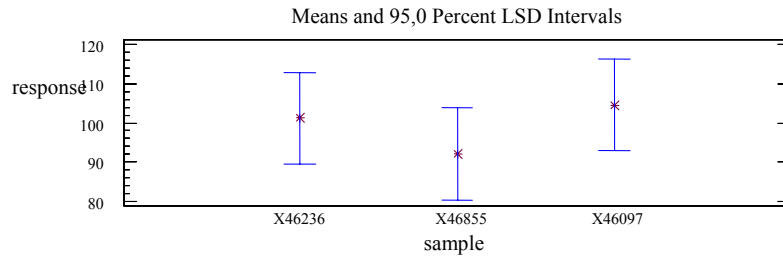


Tabla ANOVA

| Source | Sum of Squares | Df | Mean Square | F-Ratio | P-Value |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|---------|
| Between groups | 421,816 | 2 | 210,908 | 0,73 | 0,5024 |
| Within groups | 3470,36 | 12 | 289,197 | | |
| Total (Corr.) | 3892,18 | 14 | | | |

La F_{ratio} que en este caso es igual a 0.73, el valor de P en la prueba de F es igual que 0.05 estimado dentro del grupo (Within groups), por lo tanto no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los tres lotes con un nivel de confianza del 95%.

Gráfica 7. Comparación de medias Q vs t de la marca D

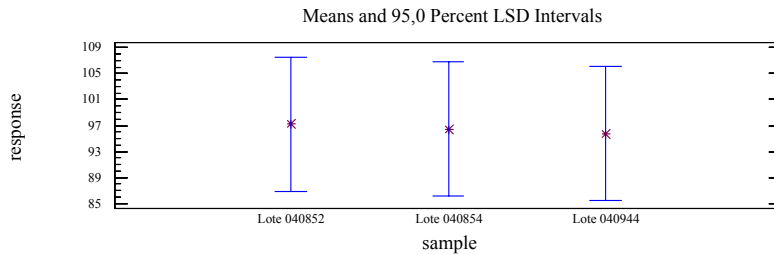


Tabla ANOVA

| Source | Sum of Squares | Df | Mean Square | F-Ratio | P-Value |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|---------|
| Between groups | 5,37342 | 2 | 2,68671 | 0,01 | 0,9881 |
| Within groups | 2700,16 | 12 | 225,013 | | |
| Total (Corr.) | 2705,53 | 14 | | | |

La F_{ratio} que en este caso es igual a 0.01, el valor de P en la prueba de F es menos que 0.05 estimado dentro del grupo (Within groups), por lo tanto no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los tres lotes con un nivel de confianza del 95%.

Gráfica 8. Diagrama de dispersión comparación de Q vs t entre marcas

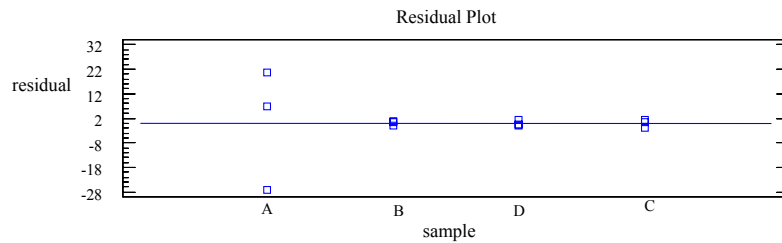


Tabla ANOVA

| Source | Sum of Squares | Df | Mean Square | F-Ratio | P-Value |
|----------------|----------------|----|-------------|---------|---------|
| Between groups | 860,067 | 3 | 286,689 | 1,90 | 0,2086 |
| Within groups | 1209,15 | 8 | 151,144 | | |
| Total (Corr.) | 2069,22 | 11 | | | |

La F_{ratio} que en este caso es igual a 1.896, el valor de P en la prueba de F es igual a 0.05 dentro del grupo (Within groups), por lo tanto no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las cuatro marcas con un nivel de confianza del 95%.

9. CONCLUSIONES

El medio de disolución (fosfatos pH 7.4) influye de manera que permite liberar rápidamente al naproxeno sódico de 550 mg y por lo tanto ayuda a cumplir la prueba de disolución para la mayoría de las marcas.

Los tiempos de muestreo deben ser más cortos de los que marca la FEUM 7^a y 8^a edición, pues el principio activo está al 100% entre 20 y 30 minutos, por esto no es posible monitorear de forma adecuada la disolución así como el cálculo de los factores f_1 y f_2 , por lo que proponemos la toma de muestra a los 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 45 y 60.

La marca A que contiene naproxeno sódico 550 mg no cumple con los límites establecidos para disolución y las diferencias entre formulaciones en los tres lotes la descartan para su venta y consumo.

La marca C cumple con las características necesarias de calidad requeridos por la FEUM 7^a y 8^a edición para el público del área metropolitana, aunque el costo se encuentra entre 89-125 pesos por caja de naproxeno sódico de 550 mg.

Las marcas B y A cumplen con las características de calidad requeridas por la FEUM 7^a y 8^a edición para el consumo del público en el área metropolitana, el costo es de 20 pesos por caja de naproxeno sódico.

En cuanto al costo el consumidor puede acceder a comprar medicamentos que más le convengan con la opción de gastar 89-125 ó 20 pesos por caja de naproxeno sódico 550 mg en el área del Distrito Federal.

10. GLOSARIO

Analgésico. Todos los medicamentos que alivian el dolor, reducen la tumefacción e incrementan la movilidad en enfermedades tales como la artritis o la osteoartritis.

Antiinflamatorio. Medicamentos con la capacidad de suprimir los síntomas asociados con la inflamación aguda(calor local, enrojecimiento y tumefacción).

Beneficio. La suma de los egresos, los ingresos y las depreciaciones de cada ejercicio y el valor de recuperación¹⁴⁻¹⁵.

Costo. Es todo sacrificio de bienes económicos valuados de determinada manera realizado con el objeto de generar un ingreso más o menos diferido en el tiempo o cumplir un objetivo determinado¹⁴⁻¹⁵.

Costo-beneficio. Es el análisis de los costos de una función en particular, por ejemplo: el entrenamiento, en unidades monetarias en comparación con los beneficios no monetarios tales como las actitudes, salud y seguridad.

Intercambiabilidad. Para declarar que un medicamento es intercambiable respecto al producto de referencia, consiste en evaluar los perfiles de disolución o la bioequivalencia comparando entre ambos medicamentos (prueba y referencia) la velocidad y cantidad de fármaco absorbido¹³.

Medicamento de libre venta: Medicamento que se vende sin receta médica¹².

Medicamento de prueba: al medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor, siempre y cuando el equipo, el método de manufactura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven, que cumple los estándares de calidad oficiales establecidos en la FEUM y se fabrica conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993.

Medicamento innovador (patente): a aquel medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial¹⁰⁻¹¹.

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 genérica¹⁰⁻¹¹.

Prostaglandinas. El término prostaglandinas es un nombre genérico utilizado para la familia de compuestos ciclo oxigenados, estrechamente relacionados, derivados de ácidos grasos insaturados de 20 átomos de carbono

11. REFERENCIAS

1. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8°.ed. México, 2005 p 1663-1667.
2. Lachman L. The theory and practice of industrial pharmacy. 2°. ed. Philadelphia: Editorial Leo & Figher, 1976 p 130-156.
3. Genere R. A. Farmacia. 19°. ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1999 p 467-474.
4. European Pharmacopoeia. Ed. 4° International Harmonization. Germany 2002 p.
5. http://www.bus.sld.cu/revist3/sint/vol_8_1_02/sint4102.htm. Consideraciones sobre algunos métodos matemáticos empleados en el campo de perfiles de disolución.
6. Sánchez G. M. A. Diseño de una formulación de tabletas de paracetamol utilizando como factor de referencia estudios de perfil de disolución. México. 2003 p 988-1234.
7. http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/09/c_de_calidad.htm. Fundamentos de farmacia. Consultada 17/02/2005.Creada/02/05/2001.
8. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8°. ed. México: Editorial Panamericana 1992 p 450-677.
9. Velásquez, B. L. Farmacología y su proyección clínica. 15°. ed. México: Editorial El manual moderno, 1994 p 256-579.
10. Norma Oficial mexicana NOM-072-SSA.
11. Guía de aprendizaje de taller para el manejo y dispensación de medicamentos: Práctica 2 “Almacenaje de medicamentos.

12. Garima C., Piyush G., Vishal K. y Arvind K. B. Pharmaceutical Technology en español: Retención gástrica: Medio para resolver la variabilidad regional en la adsorción intestinal en fármacos. México 2003 Septiembre-Octubre. Vol. 1:4 p.
13. Guía para la industria de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. FDA 1997.
14. http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn/especiales/ee.presentacion_de_trabajos%20_htm/06.htm. Creada 10/2004/. Consultada 12/04/05. Medicamentos de libre venta.
15. http://www.atg.wa.gov/teenconsumer/pages/espanol/los_medicamentos.htm. Creado 02/07/2004. Consultado 08/04/2004 Propuesta sobre Clasificación de Medicamentos de Venta sin Prescripción Médica.
16. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1- 1998.
17. Saldívar, Antonio. Planeación financiera. Ed Trillas. México. 1990 p 24-38.
18. Sherman, W. G. Administración de los recursos humanos. 1°. Ed. México: Editorial Grupo editorial Iberoamericana, 1994 p 35-38 .

