



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad De Estudios Superiores Zaragoza

Laboratorio de Investigación Farmacéutica

LIZETH RODRIGUEZ LEO

PRESENTA:

ESTUDIO COMPARATIVO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE
TABLETAS DE PIROXICAM DE DISTINTAS MARCAS COMERCIALES.

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

M. en C. Vicente Hernández Abad
Director

M. en C. Elizabeth Guadalupe Sánchez González
Asesor

2007



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.

AGRADECIMIENTO

Gracias a mis padres, a mi familia y amigos porque me han enseñado a ser una mujer. Me han enseñado que ante todos los problemas y adversidades teniéndolo todo para perder, el darse por vencido nunca es la solución.

Me han enseñado a arriesgar lo poco que se tiene en pos de conseguir algo mejor, dándome ejemplo y educando mi capacidad de afrontar frustraciones y derrotas sin quejas ni ira al ser vencido.

Me han enseñado que ser humilde, es ir a darle la cara a una persona que acaba de humillarte y no devolverle el insulto, sino perdonarlo y dejarle las puertas abiertas.

Me han enseñado que en esta vida triunfa el que trasciende, fracase o no. Aquel que logra avanzar poco a poco.

Han estado presente cuando los he necesitado, en los momentos de felicidad para alentarme y en los momentos de tristeza para consolarme y aconsejarme. Y a veces me han indicado que yo solo debo resolver mis problemas

Me han enseñado a tener sanfre fría en los momentos de crisis y cautela y honor en los momentos grandes, han respetado mi individualidad y más aun, me han enseñado a no cometer sus errores.

Pero más que todo, me han enseñado a ser una mujer dedicada, responsable, fiel y justa. Que suerte tengo de tener una familia y amigos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitir mi desarrollo en el maravilloso camino de la ciencia y tecnología.

A mis profesores M. en C Elizabeth Sánchez González y M. en C. Vicente Hernández Abad por apoyarme en el desarrollo de este proyecto y guiarme hasta la culminación de él.

A todo aquella persona que tuvo en algún momento una influencia en mi persona.

Gracias a todos.

Indice

		Pág.
	Abreviaturas	4
1	Introducción.	5
2	Antecedentes.	6
	2.1 Disolución.	6
	2.2 Factores que afectan la disolución de formas farmacéuticas sólidas.	7
	2.3 Velocidad de disolución y factores que la afectan.	7
	2.4 Perfil de Disolución.	8
	2.4.1 Etapas de un Perfil de Disolución.	9
	2.5 Evaluación del perfil de disolución.	10
	2.6 Equipos utilizados para la disolución.	11
3	Tabletas.	18
	3.1 Ventajas.	18
	3.2 Desventajas.	18
	3.3 Estudios de control de calidad.	18
	3.3.1 Descripción.	18
	3.3.2 Dureza.	18
	3.3.3 Friabilidad.	19
	3.3.4 Variación de peso y peso promedio.	19
	3.3.5 Desintegración.	19
	3.3.6 Cuantificación del principio activo.	20
	3.3.7 Uniformidad de dosis.	20
	3.3.8 Disolución.	20
4	Los antiinflamatorios no esteroideos AINE'S.	21
	4.1 Mecanismo de acción.	21
	4.2 Efectos farmacológicos que muestran los AINE'S.	22
	4.3 Efectos adversos de los AINE 'S.	22
5	Piroxicam.	23
	5.1 Nombre químico.	23
	5.2 Fórmula estructural.	23
	5.3 Fórmula condensada.	23
	5.4 Peso molecular.	23

	Pag.
5.5 Descripción.	23
5.6 Punto de fusión.	23
5.7 Contenido.	23
5.8 Solubilidad.	24
5.9 Espectroscopia UV - VIS.	24
5.10 Farmacología.	24
5.11 Farmacocinética y metabolismo.	24
5.12 Efectos tóxicos.	25
5.13 Indicaciones terapéuticas.	25
5.14 Usos.	25
5.15 Presentaciones comerciales.	26
6 Espectrofotometría UV – Visible.	27
6.1 Ley de Lambert - Beer.	27
7 Planteamiento del Problema.	28
8 Objetivos.	29
9 Hipótesis.	30
10 Insumos y equipos necesarios.	31
10.1 Productos analizados.	31
10.2 Reactivos.	31
10.3 Equipos.	31
10.4 Material.	32
11 Diagrama del Flujo.	33
12 Metodología.	34
12.1 Pruebas de Control de calidad.	34
12.1.1 Descripción.	34
12.1.2 Variación de Peso y peso Promedio.	34
12.1.3 Dureza.	35
12.1.4 Friabilidad.	35
12.1.5 Desintegración.	35
12.1.6 Cuantificación del principio activo.	36
12.1.7 Método II (Método Alternativo Desarrollado y Validado en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la FES Zaragoza).	36
12.1.8 Uniformidad de Contenido.	37
12.1.9 Perfil de disolución.	38
12.1.9.1 Preparación del medio de disolución. Amortiguador de cloruros pH 1-2.	38

		Pag.
	12.1.9.2 Desarrollo del perfil de disolución.	38
13	Registros.	39
	13.1 Forma de Verificación del Desarrollo del Proyecto.	39
14	Resultados	40
15	Análisis de Resultados.	53
16	Conclusiones.	56
17	Referencias Bibliográficas.	57

1. INTRODUCCIÓN.

La calidad de los productos farmacéuticos es un factor de suma importancia para asegurar el pronto restablecimiento de la salud de los individuos, su bienestar y calidad de vida. En México, como en otros países, se están buscando alternativas para disminuir la carga financiera de las enfermedades y una alternativa ha sido la producción de medicamentos genéricos^{1, 2}.

A fin de garantizar su eficacia y seguridad, el medicamento genérico deberá poseer, en teoría, las mismas propiedades del innovador y, al igual que los medicamentos de marca, deberá cumplir con las pruebas de control de calidad³. Sobre la base de la legislación sanitaria actual, los medicamentos que se comercializan en México, tanto en el sector privado como en el sector salud, deben cumplir con los requisitos necesarios de calidad, seguridad y eficacia. Así, la sustitución de un medicamento de marca por uno genérico, no implicaría ningún riesgo para la salud¹.

Sin embargo, existe preocupación por parte de la Secretaría de Salud y de la población en general con relación al uso de los medicamentos genéricos comercializados y los que ofrece el sector salud, ya que hay evidencia empírica de que existen diferencias terapéuticas entre estos medicamentos y los medicamentos de marca.

La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, entre otras pruebas, indica la evaluación de los perfiles de disolución, que comprende la determinación experimental de la velocidad a la que el principio activo se disuelve, bajo condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica⁴.

Se ha considerado que la caracterización de los perfiles de disolución *in vitro* es esencial para evaluar las propiedades de una formulación, para comparar las formulaciones de referencia con otras formulaciones de estudio y, cuando exista una correlación adecuada entre los parámetros de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad, para predecir el comportamiento *in vivo*. Una evaluación satisfactoria del perfil de disolución permite una predicción de una buena biodisponibilidad *in vivo*, es decir, el medicamento alcanzaría el nivel terapéutico en el tiempo adecuado⁵.

1. ANTECEDENTES.

2.1 Disolución.

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende entre otros aspectos, de la liberación del principio activo, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del rendimiento *in vivo*. Con base en esta consideración, se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* para las formas de dosificación oral sólida, como comprimidos y cápsulas, para evaluar la calidad de un producto lote a lote; así como para guiar el desarrollo de nuevas formulaciones; asegurar la calidad y el rendimiento del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación^{6, 7, 8, 9}.

Por definición la disolución es el proceso en el cual un sólido con características de solubilidad relativamente buenas entra en solución. A fines de la década de 1960 las pruebas de disolución se convirtieron en un requerimiento obligatorio para diversos preparados. Sin embargo, el papel de la disolución en la absorción de los fármacos está lejos de ser comprendido perfectamente^{6, 7, 8, 9}.

A pesar del éxito informado de diversos estudios de correlación *in vitro/in vivo*, la disolución no predice la eficacia terapéutica, más bien es una herramienta cualitativa que puede proporcionar información valiosa acerca de la biodisponibilidad de un fármaco así como de la uniformidad entre lote y lote, además de ser una de las pruebas de control de calidad más importantes realizadas en los preparados farmacéuticos^{6, 7, 10}.

2.2 Factores que afectan la disolución de las formas farmacéuticas sólidas *in vitro*.

Para determinar la velocidad de disolución en los preparados sólidos en condiciones estandarizadas, deben considerarse diversos procesos fisicoquímicos como los procesos de humectación, la capacidad de penetración del medio de disolución, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la disgregación^{7, 10}.

La humectación de la superficie de los preparados sólidos controla el acceso de líquido hacia la superficie del sólido y muchas veces es el factor limitante en el proceso de disolución. La velocidad de la humectación depende directamente de la tensión superficial en la interfase y el ángulo de contacto entre la superficie del sólido y el líquido. Además, la presencia de aire en el medio de disolución hace que las burbujas de aire sean atrapadas en los poros de los comprimidos y actúen como barrera en la interfase. En el caso de las cápsulas, la capa de gelatina es extremadamente hidrofílica y por lo tanto no existen problema en cuanto a la capacidad de humectación del preparado (si bien pueden existir en cuanto a los polvos en su interior)^{7, 10}.

Una vez que el preparado sólido se ha desintegrado en gránulos o agregados, las características de penetración desempeñan un papel primario en el proceso de disgregación. Los lubricantes hidrofóbicos disminuyen la velocidad de penetración y por lo tanto el proceso de disgregación. El gran tamaño de los poros facilita la penetración, pero si es demasiado grande puede inhibirla por disminución de la tensión interna causada por el hinchamiento del desintegrante^{7, 10}.

Cuando se produce la disgregación y dislocación, las partículas del fármaco quedan expuestas al medio de disolución y la disolución tiene lugar como lo marca la teoría de la película que indica que una partícula sólida sumergida en un líquido es sometida a dos pasos consecutivos: el primer paso, la solución, es casi instantáneo; el segundo la difusión, es mucho más lento y por lo tanto es el paso limitante de la velocidad⁷. La velocidad de la disolución se define como la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interface líquida/sólida, la temperatura y la composición del solvente.

2.3. Los factores que afectan la velocidad de disolución.

Se clasifican en cinco categorías.

2.3.1 Factores que se relacionan con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco desempeñan un papel primario en el control de la disolución a partir del preparado por ejemplo: La solubilidad acuosa del fármaco es el principal factor que determina su velocidad de disolución; el tamaño de partículas; el estado cristalino como el polimorfismo y el estado de hidratación, la solvatación, la formación de complejos, así como las sustancias tensoactivas y otros aditivos reactivos, otras propiedades físicas como la densidad, la viscosidad y la capacidad de humectación contribuyen a los problemas generales de disolución de floculación, flotación y aglomeración. También se ha encontrado que las características de adsorción de los fármacos tienen un efecto significativo sobre su disolución^{7, 10}.

i. Factores relacionados a la formulación de la forma farmacéutica.

Se ha demostrado que la velocidad de disolución de un fármaco puro puede ser alterada en forma significativa cuando se mezcla con diversos aditivos durante el proceso de elaboración de preparados sólidos. Estos aditivos se agregan para satisfacer ciertas funciones farmacéuticas como diluyentes, tinturas, fijadores, agentes de granulación, desintegrantes y lubricantes^{7, 10}.

ii. Factores del proceso de fabricación o procesamiento.

Los numerosos factores de procesamiento involucrados en la elaboración de los comprimidos influyen mucho sobre las velocidades de disolución. El método de granulación, el tamaño, la densidad, el contenido de humedad y la antigüedad de los gránulos así como la fuerza de compresión utilizada en el proceso de formación de los comprimidos, contribuyen a las características de la velocidad de disolución del producto final^{7, 10}.

2.3.4 Factores de los parámetros de la prueba de disolución.

Agitación: La relación entre la intensidad de la agitación y la velocidad de disolución varía en forma considerable con el tipo de agitación usado, el grado de flujo laminar y turbulento en el sistema, la forma y el diseño del agitador y las propiedades fisicoquímicas del sólido^{7, 10}.

Temperatura: Dado que la solubilidad de los fármacos depende de la temperatura, su control cuidadoso durante el proceso de disolución es muy importante y debe mantenerse dentro de un rango de ± 0.5 °C. En general siempre se mantiene una temperatura de 37 °C durante las determinaciones de disolución^{7, 10}.

2.3.5 Factores del medio de disolución.

La elección del medio apropiado para las pruebas de disolución depende ampliamente de la solubilidad del fármaco, así como de motivos económicos y prácticos. Existen factores que afectan la disolución del fármaco relacionados con el medio de disolución como son:

El pH, dado que las pruebas deben ser llevadas a cabo en solución ácida, ya que esta tiende a desintegrar los comprimidos más rápidamente que el agua y por tanto puede incrementar la velocidad de disolución por medio del aumento del área de superficie efectiva. En la actualidad para evitar que el equipo de disolución sea dañado se evita llevar a cabo la prueba con solución ácida (HCl 0.1 N) a menos que así sea indicado específicamente para obtener datos significativos, a cambio pueden utilizarse amortiguadores para mantener el pH ácido^{7, 10}.

La tensión superficial, debido a que las sustancias tensoactivas y los agentes humectantes reducen el ángulo de contacto y por lo tanto mejoran el proceso de penetración de la matriz por el medio de disolución, lo cual produce un aumento de la velocidad de liberación del fármaco^{7, 10}

La viscosidad del medio, ya que en los procesos de disolución controlados por difusión se espera que la velocidad de disolución disminuya con un aumento de la viscosidad. En procesos controlados por la interfase la viscosidad tiene poco efecto^{7, 10}.

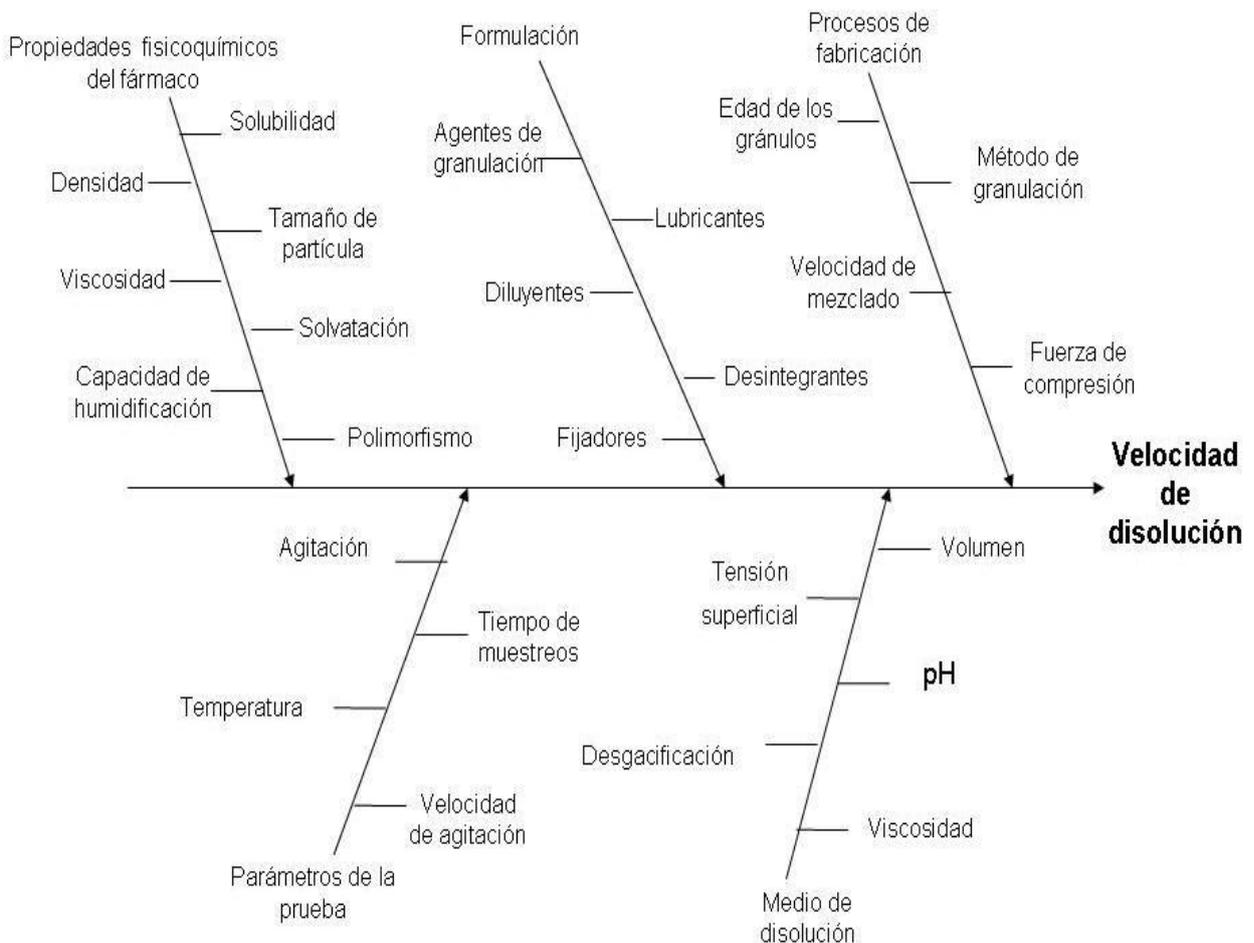


Fig. 1. Factores que afectan a la disolución

2.4 Perfil de disolución.

El perfil de disolución es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica^{4,11}

El perfil de disolución y el estudio de bioequivalencia del medicamento de prueba se deben realizar con un lote estándar de producción o bien con un lote escalado, que asegure que no se modifica significativamente la reproducibilidad de los perfiles de disolución, cuando lotes subsecuentes del medicamento se elaboran de acuerdo con la NOM-059-SSA1-1993, y que cuente con un certificado de aprobación conforme a la FEUM vigente. Cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países o a documentos con validez científica^{4, 11}.

El desarrollo de los perfiles de disolución se lleva a cabo con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales; 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^{4, 11}.

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 por ciento del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a quince minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución; los muestreos deben realizarse, dentro de los tiempos establecidos en el método de evaluación con una variación que no afecte los resultados de la prueba. Puede utilizarse una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto⁴.

2.4.1 Etapas de un perfil de disolución⁷:

1. Humectación del sólido.
2. Desintegración y disgregación del sólido.
3. Liberación del fármaco.
4. Fin del proceso.

Se representa gráficamente la velocidad de disolución (tiempo), contra el porcentaje de fármaco disuelto.

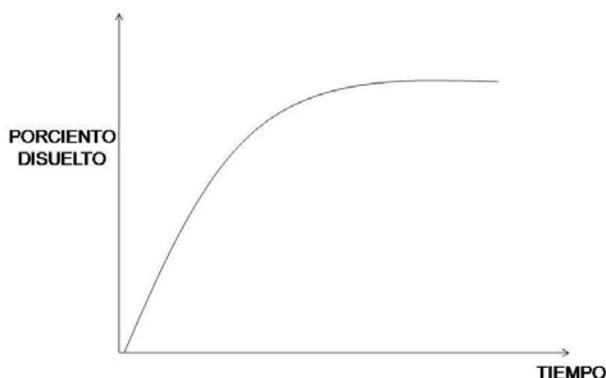


Fig. 2. Perfil de disolución teórico.

El método analítico que se utilice para contruir el perfil de disolución debe estar debidamente validado, y cumplir al menos con los siguientes parámetros: linealidad, y precisión. Los criterios y requisitos que deben cuidarse en cuanto al equipo para la realización de perfiles de disolución en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata son: verificar que el equipo cumpla con las dimensiones y especificaciones descritas en el método general de análisis de la FEUM o de la farmacopea utilizada, así como con la normatividad aplicable. Evaluar la magnitud de la vibración del equipo en condiciones estáticas. Calibrar el equipo de disolución realizando 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 aceptación⁹.

2.5 Evaluación del perfil de disolución.

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo utilizando métodos dependientes del modelo, o bien, métodos independientes del modelo. Sin embargo, para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos la NOM-177-SSA1-1998 establece utilizar el método independiente del modelo denominado factor de similitud^{4, 11}.

El análisis estadístico para comparar perfiles de disolución es útil para estudiar distintas condiciones, tales como las características de una formulación, formas farmacéuticas diferentes que contienen el mismo principio activo^{4, 8}. En la literatura se reportan tres métodos para los que se ha demostrado su utilidad el análisis estadístico de datos de disolución, los cuales son independientes de los modelos matemáticos: 1) factor de similitud, 2) modelo independiente multivariado y 3) análisis de variancia^{4, 11}.

Se desarrollaron dos ecuaciones para comparar perfiles de disolución independientemente del modelo, uno denominado factor de diferencia (f_1) y otro denominado factor de similitud (f_2). Éstas evalúan la diferencia entre el por ciento de principio activo disuelto por unidad de tiempo para una formulación de prueba y una de referencia. Cada una de estas ecuaciones proporcionan un valor que describe la relación entre dos perfiles de disolución. La ecuación de factor de similitud (f_2) fue adoptada en México por la Secretaria de Salud en la norma NOM-177-SSA1-1998 para comparar los perfiles de disolución de posibles medicamentos intercambiables que no requieran estudios *in Vivo*. El factor de similitud (f_2) es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado. Es una medición de la similitud en el porcentaje de disolución entre las dos curvas. Se representa por la siguiente ecuación^{4, 11}:

$$f_2 = 50 * \log \left[\left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_n^{t=1} (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right]$$

Donde:

f_2 = Factor de similitud.

n = Número de puntos en el tiempo (tiempos de muestreo).

R_t = Valor de disolución del lote de referencia en el tiempo t .

T_t = valor de disolución del lote de prueba en el tiempo t .

2.6 Equipos utilizados para la disolución.

- En las Farmacopeas Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 8ª Ed. (FEUM), British Pharmacopoeia 3ª Ed. (BP), United States Pharmacopoeia 24ª Ed. (USP), hay una descripción detallada de las características de los equipos, métodos a seguir y límites de aceptación para los productos farmacéuticos que se someten a esta prueba.
- Los aparatos de disolución más empleados son el aparato 1 (método de canastilla) y el aparato 2 (método de paleta).
- Los otros aparatos de la USP o métodos alternativos deben usarse si es necesario basados en la superioridad para un producto/ forma farmacéutica en particular.

8, 12, 13

2.6.1. Canastilla giratoria.

Consta de un vaso cilíndrico de vidrio inactivo transparente, de fondo esférico de 160 a 175 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro interno con capacidad de 1000 mL, con una tapa que debe estar ajustada para retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de muestra, el vaso firmemente ajustado debe estar sumergido en un baño de agua de tamaño adecuado que tenga un ligero movimiento constante y que mantenga la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. El eje transmisor debe girar suavemente y sin bamboleo. El regulador de velocidad de rotación debe mantener la velocidad constante. La canastilla consta de dos partes: la parte superior está unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable; se ajusta a la parte inferior por medio de tres ganchos para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación. La canastilla es de acero inoxidable y la malla es del número cuarenta.

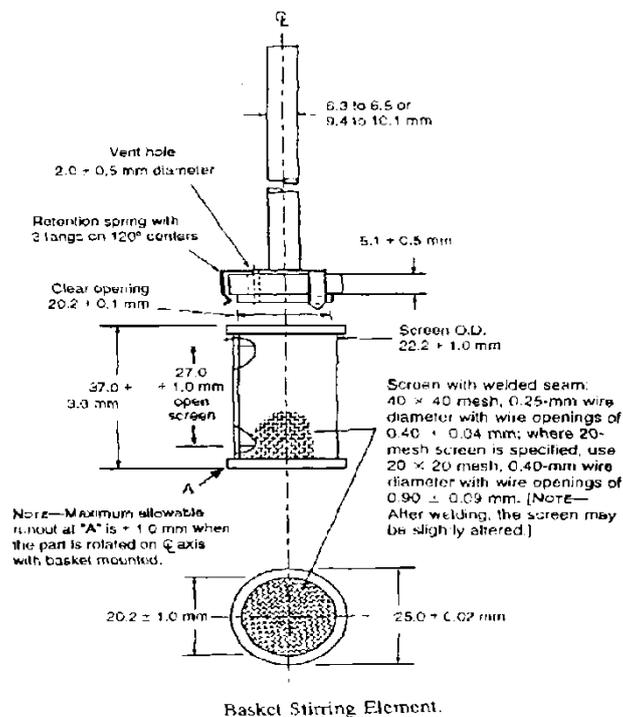


Fig. 3. Canastilla giratoria

2.6.2 Paletas giratorias

Consta de un vaso cilíndrico de vidrio inerte transparente, de fondo esférico de 160 a 175 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro interno con capacidad de 1000 mL, con una tapa que debe estar ajustada para retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de muestra, el vaso firmemente ajustado debe estar sumergido en un baño de agua de tamaño adecuado que tenga un ligero movimiento constante y que mantenga la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. El regulador de velocidad de rotación debe mantener la velocidad constante y con una variación de \pm cuatro por ciento. La hélice agitadora es una paleta. Para su uso se debe colocar el volumen del medio de disolución, en el vaso del aparato, permitir que la temperatura del medio se equilibre. Se deben colocar las unidades de dosis en el aparato, sin provocar burbujas, y operar inmediatamente a la velocidad y tiempos indicados. Tomar las alícuotas necesarias a los tiempos establecidos, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta, y filtrarlas o dar el tratamiento para determinar la cantidad de principio activo disuelto en las muestras.

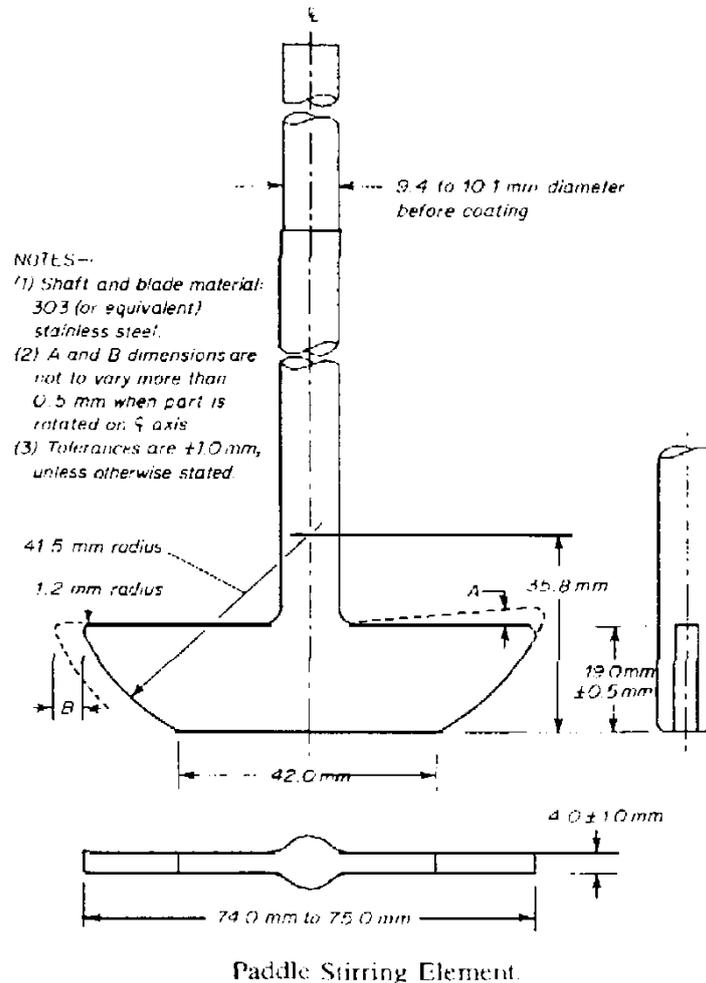


Fig. 4. Paletas giratoria

2.6.3 Cilindro Oscilante.

El equipo se compone de un grupo de vasos cilíndricos de fondo plano, un grupo de cilindros oscilantes de vidrio, accesorios de un material inerte (puede ser acero inoxidable tipo 316 o de otro material adecuado) y mallas de un material adecuado no absorbente ni reactivo, que se fijan a la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes; un motor y una transmisión que hacen oscilar los cilindros en sentido vertical dentro de los vasos. Los vasos están parcialmente sumergidos en un baño de agua adecuado a un tamaño conveniente que permita mantener la temperatura a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, durante la prueba. Se usa un dispositivo que permite elegir la velocidad de oscilación y mantener la velocidad de inmersión especificada en cada monografía individual dentro del $\pm 5\%$. Los vasos cuentan con una tapa de evaporación que permanece colocada durante la prueba.

Ha demostrado ser especialmente útil para formas farmacéuticas de liberación modificada tipo perlas.

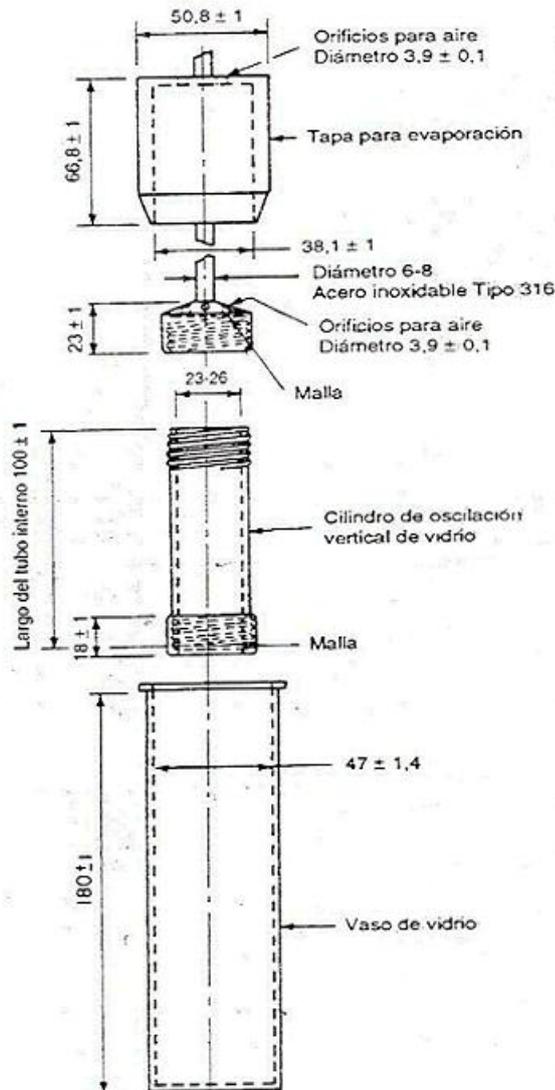


Figura 3. Aparato 3 (cilindro oscilante)

Fig. 5. Cilindro Oscilante

2.6.4 Celda de Flujo.

El equipo se compone de un depósito y una bomba para el medio de disolución, una celda de flujo y un baño de agua que mantiene el medio de disolución a 37 ± 0.5 °C. Usar la celda del tamaño especificado en la monografía individual.

La bomba desplaza el medio de disolución a través de la celda de flujo en dirección ascendente, tiene un intervalo de operación de 240 ml a 960 ml por hora. La bomba debe suministrar un flujo constante ($\pm 5\%$ de la velocidad) El perfil de flujo es sinusoidal con una pulsación de 120 ± 10 pulsos por minuto.

La celda de flujo de un material transparente e inerte, está montada verticalmente con un sistema de filtro (especificado en la monografía individual) que impide que escapen partículas no disueltas de la parte superior de la celda, el diámetro estándar de la celda se ubica entre 12 mm y 22.5 mm, la base cónica de la celda está generalmente llena de pequeñas porciones de vidrio de aproximadamente 1 mm de diámetro.

Este aparato puede ofrecer ventajas para las formas farmacéuticas de liberación modificada que contienen ingredientes activos con una solubilidad muy limitada.

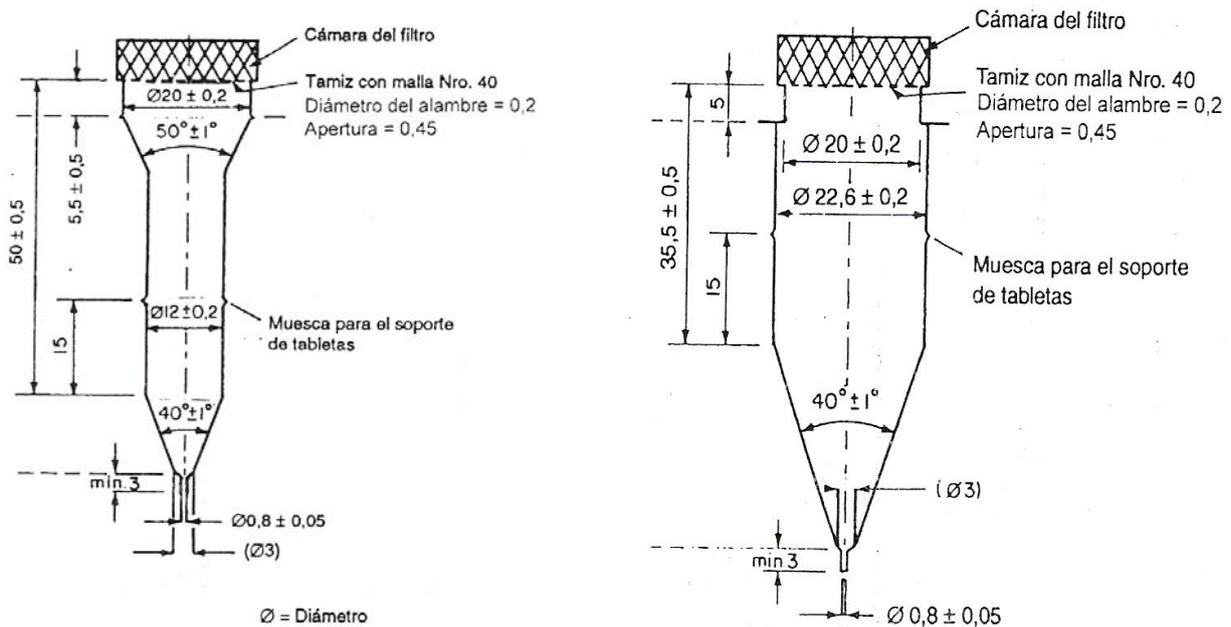


Fig. 6. Celda de Flujo

2.6.5 Paleta sobre Disco.

Se emplea la paleta y el aso del aparato 2 como se describe en ese apartado, agregando un dispositivo en forma de disco de acero inoxidable, cuya función consiste en sostener el sistema transdérmico en el fondo del vaso. Pueden emplearse otros dispositivos adecuados, siempre que no absorban ni reaccionen o interfieran con la muestra de prueba. La temperatura se mantiene a 32 ± 0.5 °C. Mantener una distancia de 25 ± 2 m entre el aspa y la superficie del disco durante la prueba. El vaso puede estar cubierto durante la prueba par minimizar la evaporación. El disco que **contiene el sistema transdérmico tiene la función de minimizar todo volumen "muerto" entre el disco y el fondo del vaso.** El disco mantiene el sistema plano y se coloca de modo tal que la superficie de liberación esté paralela a la parte inferior del aspa de la paleta.

Este aparato a demostrado ser útil para evaluar y probar formas farmacéuticas transdérmicas.

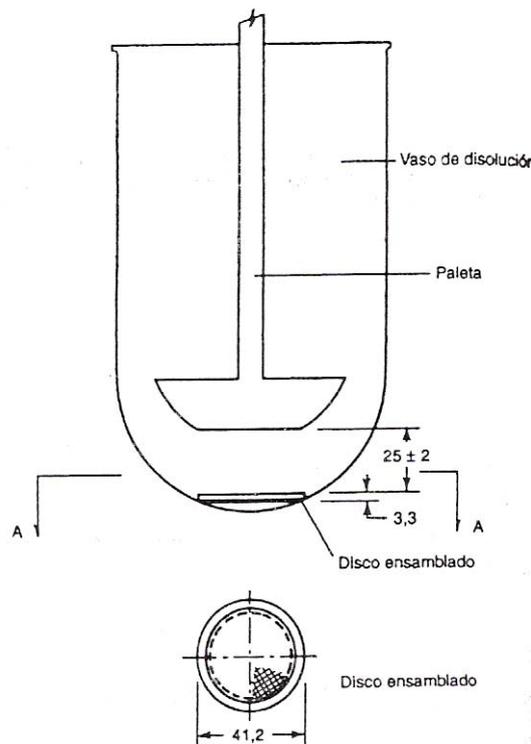


Figura 1. Paleta sobre Disco.
(Todas las dimensiones están expresadas en mm, a menos que se indique algo diferente.)

Fig. 7. Paleta sobre Disco

2.6.6 Cilindro.

Se emplea el vaso del aparato 1, se reemplaza la canastilla y el eje con un cilindro de acero inoxidable y, durante la prueba, debe mantenerse la temperatura a $32 \pm 0.5^\circ \text{C}$. los componentes del eje y cilindro del elemento de agitación son de acero inoxidable según las especificaciones de la figura. La unidad de dosificación se coloca sobre el cilindro al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el cilindro se mantiene a $25 \pm 2 \text{ mm}$ durante la prueba.

Este aparato ha demostrado ser útil para evaluar y probar formas farmacéuticas transdérmicas.

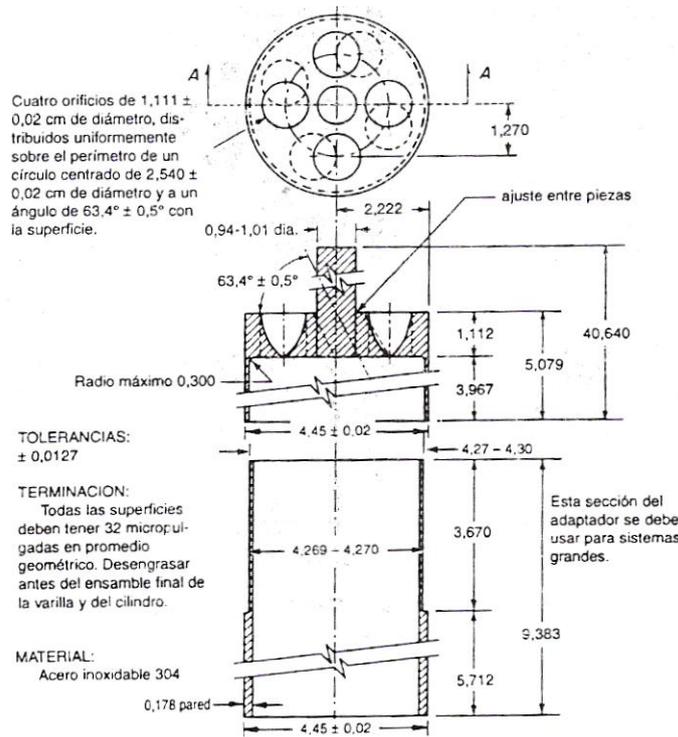


Fig. 2 Cilindro.⁵

(todas las dimensiones están expresadas en cm, a menos que se indique algo diferente.)

Fig. 8. Cilindro.

2.6.7 Soporte de Oscilación Vertical.

El equipo se compone de un grupo de recipientes para soluciones volumétricamente calibrados o tarados, hechos de vidrio o de otro material inerte adecuado, un motor y una transmisión que hace oscilar el sistema en sentido vertical dentro de los vasos y que de ser necesario, trasladan automáticamente el sistema en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos y un grupo de portamuestras adecuados. Durante la prueba los recipientes para soluciones están parcialmente sumergidos en un baño de agua que mantenga la temperatura entre $32 \pm 0.5^\circ \text{C}$.

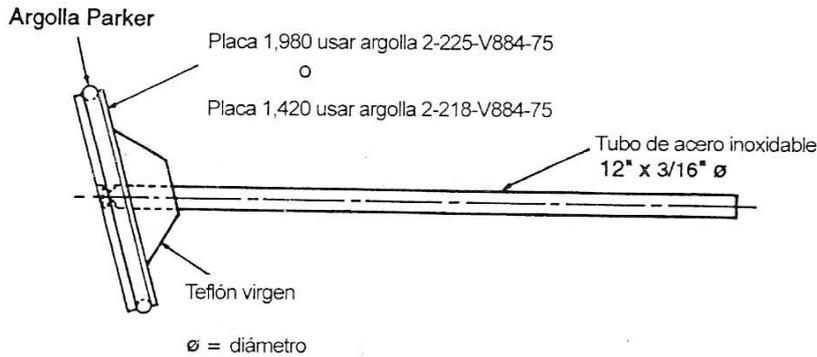


Fig. 4a. Portamuestras de Sistemas Transdérmicos—Disco Angular.

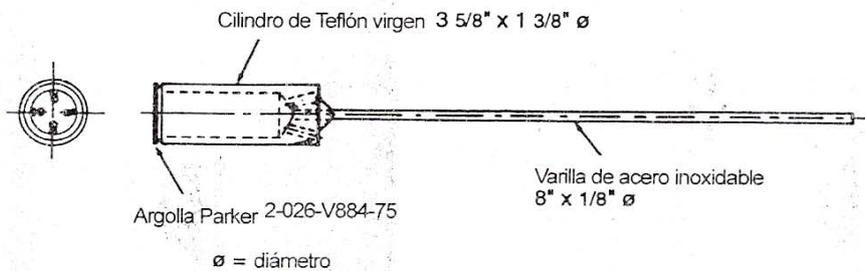


Figura 4b. Portamuestras de Sistemas Transdérmicos—Cilindro.



Fig. 4c. Portatabletas para Tabletadas Orales de Liberación Prolongada —Varilla, Puntiguda para Encolado.

Fig. 9. Soporte de Oscilación Vertical

3. Tabletass

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas que se obtienen por compresión o moldeado, conteniendo el o los principios activos y aditivos. Generalmente de forma discoide, plana, ranurada y de tamaño variado y que cuando es necesario puede ser recubiertas por una capa película que no modifica la forma original, también hay redondas, ovaless, cilíndricass o triangulares. Existen variedad de tabletas tales como: efervescentes, sublinguales, de acción y liberación prolongada, vaginaless, multicapa y másticables^{7, 8}.

3.1 Ventajass.

Son la forma farmacéutica más frecuentemente utilizada ya que es fácil en su administración, de tamaño reducido, tiene posología inequívoca, versátil y razonablemente exacta, se consigue enmascarar sabores y olores desagradables utilizando técnicas de recubrimientos o bien de microencapsulación, facilidad de transporte, de preparación fácil y simple, estable en distintas condiciones y fácil para envasar y dispensar^{7, 8}.

3.2 Desventajass.

Esta forma farmacéutica presenta una menor biodisponibilidad que las suspensiones, inyectables y líquidos, algunos de los principios activos que se presentan en esta forma farmacéutica pueden causar irritación de la mucosa gástrica o ser degradados por enzimas digestivas y no llevarse a cabo el efecto terapéutico deseado, no puede ser administrada a personas en estado de coma, con problemas para la deglución y lactantes^{7, 8}.

3.3 Estudios de controles de calidad.

Los controles de calidad que deben ser realizados a esta forma farmacéutica son los siguientes^{14, 15}.

3.3.1 Descripción.

Esta prueba se emplea para describir las características físicas de un producto mencionado en su monografía individual como pueden ser forma, tamaño, color homogéneo, superficie libre de fracturas e imperfecciones

Deben evaluarse los siguientes puntos para conseguir que el producto tenga una buena aceptación en el mercado: Color, tamaño, superficie, forma. Estas pruebas se llevan a cabo por medio de la observación por lo cual sólo son cualitativas^{7, 8, 9, 15}.

3.3.2 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^{9, 15}.

3.3.3 Friabilidad.

Se relaciona con la capacidad de las tabletas y cápsulas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmoronen o abran durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso. Estos defectos hacen perder elegancia, y aceptación por parte del consumidor creando suciedad en las áreas de recubrimiento y empaque, fisuras de la cápsula, además de problemas de uniformidad de dosis^{9, 12, 13, 15}.

3.3.4 Variación de peso y peso promedio.

Es indicativo de una distribución homogénea del peso durante la producción de las tabletas. Esta prueba es un indicativo de la medida de peso del polvo contenido en las tabletas después del proceso de tableteado.

El contenido de una forma farmacéutica es la cantidad de ingrediente activo con la eventual adición de excipientes, que proporciona características particulares a la forma farmacéutica por medio de alguna técnica en particular durante el proceso de manufactura^{9, 13, 15}.

3.3.5 Desintegración.

La velocidad de desintegración es la determinación del tiempo necesario para la desintegración de una forma farmacéutica sólida¹². En general se reconoce que la prueba de desintegración *in vitro* no guarda una relación con la acción *in vivo*. La prueba de desintegración es sólo una medida del tiempo necesario bajo un conjunto de condiciones para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas⁷. La desintegración es el estado en que cualquier residuo de la unidad, excepto los fragmentos de recubrimiento insoluble, que permanece en la malla del equipo como una masa suave. La desintegración sirve al fabricante como guía en la preparación de una fórmula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote. Si se desintegra una tableta no quiere decir que el fármaco se vaya a disolver^{9, 8, 12, 15}.

Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida, para desintegrarse en un medio líquido y en un tiempo determinado, bajo condiciones de operación preestablecidas⁹.

La desintegración no implica la solubilización completa de sus principios activos. La desintegración completa se define como la condición en la que no quedan más residuos insolubles de la muestra sobre la malla del aparato de prueba o fragmentos de cubierta que puedan eventualmente adherirse a la cara inferior del disco pudiendo quedar una masa suave sin núcleo probable⁹.

Los factores que afectan el inicio de la desintegración son⁹:

Humectación-contacto íntimo entre el medio y la partícula.

Capacidad de penetración.

Viscosidad y densidad del medio.

Distancia de penetración.

Tiempo de desintegración.

Temperatura del medio.

3.3.6 Cuantificación del principio activo.

La cuantificación del principio activo es el método analítico mediante el cual se determina cuantitativamente la cantidad de principio activo presente en la forma farmacéutica. Se emplea para determinar la concentración que se tiene de principio activo en el lote. Esta prueba establece el rango de principio activo contenido en la forma farmacéutica, el cual proporciona información acerca del comportamiento del principio activo en la formulación, durante el proceso de encapsulado ^{9, 8, 12, 13, 15}.

3.3.7 Uniformidad de dosis.

Sirve para asegurar que cada comprimido y cápsula contengan la cantidad de principio activo determinada, con poca variación entre los comprimidos y cápsulas dentro de un lote. La prueba de uniformidad de contenido es basado en el análisis del contenido individual del principio activo en una dosis, el cual debe de estar dentro de los límites establecidos ^{7, 8, 12, 15}.

3.3.8 Disolución.

Este método se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de liberación de una determinada cantidad de activo en un tiempo establecido por monografía, así como temperatura y pH del medio de disolución y velocidad de agitación. Como la prueba de desintegración no garantiza que la formulación libere el fármaco, se realiza la prueba de disolución ya que las tabletas deben primero disolverse en el tracto gastrointestinal para absorberse. Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco es determinada por la velocidad de disolución de las tabletas.

El agua es el disolvente preferido pero como a medida que se disuelve el fármaco cambia también el pH se debe agregar un amortiguador. El pH debe ser similar al que tendrá el fármaco en el sitio de absorción. Los medicamentos ácidos deben probarse en un medio ácido para mejorar la absorción por lo tanto debe disolverse en el estómago o en la parte superior del tracto gastrointestinal, aquí no convendría un pH de 7.4 o superior. Se pueden utilizar enzimas como la pepsina y la pancreatina para preparar fluidos de simulación gástrica o intestinal ^{7, 8, 12, 13, 14, 15}.

4. Los antiinflamatorios no esteroideos AINE'S

Los fármacos Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo constituido por fármacos de estructura química diferente, casi todos derivan de ácidos orgánicos, se caracterizan por poseer un grado diverso de actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética y también algunos efectos adversos. Estos analgésicos no tienen potencial adictivo como los opiáceos, por lo cual no están sujetos a regulación^{7, 16, 17, 18}.

4.1 Mecanismo de acción.

Los antiinflamatorios no esteroideos se clasifican según su mecanismo de acción dividiéndose en inhibidores selectivos de la COX-1 e inhibidores selectivos de la COX-2^{7, 16, 17, 18, 19}.

El mecanismo de acción básico de los AINE's es la inhibición de la producción de prostaglandinas mediante la inhibición de la ciclooxigenasa, estas últimas son un complejo enzimático que transforma el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, a partir de los cuales se han de sintetizar varios eicosanoides: prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos. Existen dos tipos de ciclooxigenasa COX-1, que es la forma constitutiva de la enzima fundamental para la producción de prostaglandinas en especial homeostáticas y tromboxanos A2 y está presente en la mayoría de las células del organismo. La COX-2, que es la enzima inducida por citokinas, factores de crecimiento, factores séricos^{7, 16, 17, 18, 19}.

La COX-1 y COX-2 tiene el mismo peso molecular y estructura similar, por lo cual su producto es la misma prostaglandina, sin embargo, tanto el sitio activo como la entrada en el canal de la COX-1 son más pequeños que el de la COX-2, de forma que acepta un número menor de estructuras como sustratos. Esto significa que casi todos los AINE inhibidores de la COX-1 también inhiben la COX-2, pero que muchos inhibidores de la COX-2 poseen escaso poder bloqueante de la COX-1, lo cual tiene implicaciones clínicas^{7, 16, 17, 18, 19}.

Los antiinflamatorios no esteroideos también pueden clasificarse según su tiempo de vida media y se dividen en dos grupos: Los de vida media corta (menos de 6 horas) y los de vida media larga (más de 10 horas)^{18, 19}, ver tabla 2.

Tabla 1. Clasificación de los AINE's según su vida media

AINES de Vida corta	AINES de Vida larga
$t_{1/2} < 6$ horas	$t_{1/2} > 10$ horas
<ul style="list-style-type: none">AspirinaParacetamolDiclofenacoKetoprofenoIbuprofenoKetorolaco	<ul style="list-style-type: none">PiroxicamMeloxicamSulindacTenoxicamFenilbutazonaNaproxeno

Fuente: Farmacología medica, Malgor L. A.

4.2 Efectos farmacológicos que muestran los AINE'S.

Efecto antiinflamatorio: Este efecto se produce en tres fases: a) vasodilatación local y aumento de la permeabilidad capilar, b) infiltración de leucocitos y fagocitos y c) Fenómenos proliferativos, degenerativos y fibrosis reactiva. Es evidente que la inhibición de la COX no explica todo el efecto antiinflamatorio de los AINE, ya que la inhibición de las prostaglandinas y los tromboxanos evitan cierto grado de vasodilatación y quimiotaxis, pero no otros procesos que ocurren durante la inflamación^{19, 21, 24}. Debido a la complejidad de la respuesta inflamatoria, el mecanismo exacto de los efectos antiinflamatorios no está totalmente aclarado. Las prostaglandinas parecen mediar muchos efectos inflamatorios y han mostrado producir directamente muchos de los síntomas y signos de la inflamación, los efectos antiinflamatorios pueden deberse en parte a la inhibición de la síntesis y liberación de estos eicosanoides durante la inflamación. Sin embargo, parecerían existir otros mecanismos que contribuyen a este efecto ya que la patología inflamatoria es sólo atenuada por los AINE ya que en los procesos reumáticos no se evitan las lesiones de los tejidos articulares ni se detiene el progreso de la enfermedad^{17, 18, 19, 20}.

Efecto analgésico: Este efecto es consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Aunque no se descartan efectos antinociceptivos en neuronas periféricas y centrales, entre las que se encuentran la inhibición de la liberación de glutamato a nivel espinal y supraespinal^{16, 17, 19}.

Efecto antipirético: Un signo común de los procesos febriles es la liberación de citosinas, estas incrementan la síntesis de PGE₂ en órganos periventriculares, especialmente en la lámina terminal y en el área hipotalámica preóptica; la PGE₂ a su vez aumenta el AMPc, estimulando al hipotálamo para elevar la temperatura corporal. Los AINE suprimen la elevación de prostaglandinas en el hipotálamo, reduciendo la temperatura elevada, esto se explica por el incremento de la vasodilatación de vasos sanguíneos superficiales y puede acompañarse de sudoración profusa^{16, 17, 18, 19}.

Efecto antiplaquetario: La alteración de la función plaquetaria es un rasgo común de los aine al evitar la formación del agrégate tromboxano A₂ en las plaquetas, por lo que prolonga el tiempo de hemorragia. Este efecto lo presenta la aspirina que se utiliza en el tratamiento profiláctico de diversas situaciones de riesgo tromboembólico. Los COX₂ selectivos no inhiben la producción de TXA₂ ni la agregación plaquetaria pero suprimen la producción de PGI₂ que es un poderoso antiagregante^{16,17, 19}.

4.3 Efectos adversos de los AINE'S.

Todos los antiinflamatorios no esteroideos (con excepción de los p-aminofenoles) muestran tendencia a causar efectos adversos. Entre los más frecuentes se encuentran: las úlceras gástricas o intestinales, que a veces se acompañan de anemia por la pérdida hemática resultante, dispepsia leve y pirosis. El daño en el estómago que generan estos fármacos pueden surgir de dos mecanismos diferentes: La irritación local de las sustancias ingeridas permite la difusión retrógrada de ácido al interior de la mucosa gástrica y la inducción de daño tisular, pero la administración parenteral puede ocasionar también daño y hemorragia, en relación con la biosíntesis de las prostaglandinas en estómago y en particular de PGI₂ y PGE₂ que actúan como agentes citoprotectores de la mucosa estomacal^{4, 5, 6}. Otros efectos quizás puedan depender del bloqueo de la síntesis de prostaglandinas endógenas, son cambios en la función renal y el aumento de casos de asma^{19, 20, 21, 22}.

5. Piroxicam

El piroxicam, es un derivado del ácido enólico (oxicams)²¹ que se introdujo a finales de los años setenta como antiinflamatorio no esteroideo (AINE´S) de vida media larga, lo que permite administrar una dosis al día⁷. Es un potente antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario, semejante a la aspirina, indometacina y naproxeno en sus acciones^{7, 16}.

5.1 Nombre químico

4 - Hydroxy - 2 - methyl - N - 2 - pyridinyl - 2H - 1,2 -benzothiazine - 3 - carboxamide1,1 - dioxide^{23, 24}.

5.2 Fórmula desarrollada o estructural

Hay dos posibles formas tautoméricas^{23, 24}.

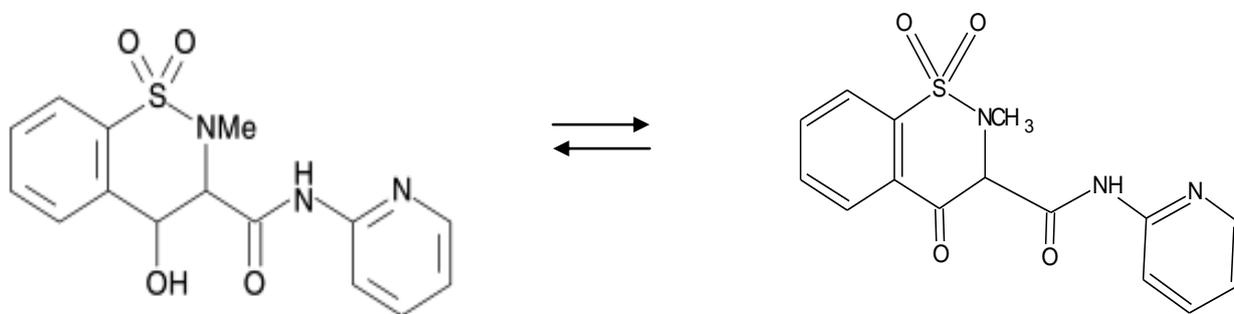


Fig. 10 Formas tautoméricas

5.3 Fórmula condensada.

$C_{15}H_{13}N_3O_4 S$ ^{7, 8, 12, 23, 24}.

5.4 Peso molecular.

331.4 g / mol^{7, 8, 12, 23, 24}.

5.5 Descripción.

Polvo Cristalino, incoloro e inoloro, de sabor amargo^{7, 8, 12, 23, 24}.

5.6 Punto de fusión.

Existe en dos diferentes cristales polimorfos enantiotrópicos con puntos de fusión de:

Para la forma de aguja 196 – 198 °C^{7, 8, 12, 23, 24}.

Para la forma cúbica 199 – 201 °C^{7, 8, 12, 23, 24}.

5.7 Contenido

Contiene no menos del 92.5 por ciento y no más del 107.5 por ciento de piroxicam^{8, 12}.

5.8 Solubilidad.

Es soluble en disolventes orgánicos polares como dimetilformamida (1g/10mL), dimetilsulfoxido (1g/10mL), cloroformo (1g/20 mL), y un tanto menos soluble en dioxano (1g/40 mL), acetona (1g/50mL) y acetato de etilo (1g/80 mL). No es soluble en agua y ciclohexano. Poco soluble en diisopropil éter y tolueno; es ligeramente soluble en alcoholes alifáticos como: metanol, etanol e isopropano^{7, 8, 12, 23, 24}.

5.9 Espectroscopia UV-VIS.

El piroxicam presenta dos máximos de absorción en solución de HCl 0.1 M a 242 nm y 339 nm, y tres máximos de absorción en metanol a 256 nm, 290 nm, 358 nm²³.

5.10 Farmacología.

Es un antiinflamatorio eficaz, bloquea la activación de neutrófilos incluso en presencia de productos de la ciclooxigenasa, también bloquea la producción de aniones superóxido, inhibe la migración de polimorfonucleares y monocitos a la zona inflamada, inhibe la liberación de enzimas lisosómicas por los leucocitos estimulados, disminuye la producción del factor reumatoide, tanto sistémico como en el líquido sinovial, en los pacientes con artritis reumatoide^{6, 8, 12} por lo cual se ha propuesto un mecanismo de acción antiinflamatoria particular para el piroxicam y entre ellos están la inhibición de la proteoglucanasa y de la colagenasa en cartílago^{16, 17}.

La porción enólica tiene relativamente bajo pKa que guía la ionización completa y prolonga la actividad del fármaco. Este grupo es además necesario para la inhibición biosintética de las prostaglandinas²³.

El grupo sulfóxido es lipofílico, mejora la absorción y facilita el paso del piroxicam a través de la barrera intestino – sangre. La cadena heterocíclica incrementa la acidez y lipofilicidad, esto retarda la hidroxilación y por lo tanto prolonga el tiempo de vida media. En cuanto al grupo N-metil prolonga la eficacia al inhibir la síntesis de la prostaglandina²³.

5.11 Farmacocinética y metabolismo.

Es fácilmente absorbido después de su administración oral o rectal, en un término de dos horas alcanza su concentración máxima en plasma, la cual pretende ser aproximadamente relativa a la dosis administrada 10 y 100 mg alcanza entre 0.85µg/mL y 13.5µg/mL, después de una administración oral y de 5.5 h después de la administración rectal^{16, 17, 23}.

Después de ser absorbido el piroxicam se liga extensamente a proteínas plasmáticas en un 99%; un estado de equilibrio dinámico después de 7 a 12 horas son aproximadamente iguales las concentraciones del fármaco en plasma que en el líquido sinovial¹⁶.

Hay recirculación enterohepática y las cifras de vida media en plasma han sido variables, las cuales se ubican entre 40 – 50 h^{17, 23}.

Se metaboliza en el hígado, la principal transformación metabólica en el ser humano incluye la hidroxilación del anillo piridil, mediado por el citocromo P₄₅₀. Su metabolito inactivo y el conjugado glucurónido comprenden el 60 por ciento aproximadamente del fármaco que se excreta en la orina y heces, menos del 5 por ciento del piroxicam se excreta por la orina sin modificaciones^{16, 17, 23}.

5.12 Efectos Tóxicos.

La incidencia reportada en personas que consumen piroxicam es de 20 por ciento en promedio, los efectos más comunes son: reacciones gastrointestinales y una gran incidencia de úlcera péptica. Algunos efectos adversos que se han reportado son la disminución de la excreción renal de litio y fotodermatitis por piroxicam, elevación de la presión arterial en un promedio de 5 mm Hg^{17, 21, 23, 25}.

5.13 Indicaciones Terapéuticas.

Se utiliza para el tratamiento de dolores y molestias menores, cefaleas y el malestar general que acompaña a las enfermedades febriles, para aliviar síntomas de la fiebre reumática, la artritis, la gota, espondilitis anquilosante, dismenorrea primaria, osteoartritis y otros trastornos musculoesqueléticos^{16, 17, 19, 21}.

De igual forma se emplean, asociados a opiáceos, para tratar formas más graves de dolor (metástasis óseas) o en el postoperatorio tras intervenciones de cirugía mayor y como una alternativa a los opiáceos en el tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía ambulatoria, lo cual supone una ventaja, ya que los AINE'S, a diferencia de los opiáceos, no inducen depresión respiratoria ni disminuyen la motilidad gastrointestinal^{17, 20}.

En términos generales sólo brinda alivio sintomático del dolor y de la inflamación que acompañan a las enfermedades y no detienen la evolución de la lesión patológica de tejidos durante episodios graves^{16, 17}.

5.14 Usos.

La dosis diaria usual es de 20 mg, a veces en dos fracciones. Dado que se necesita un periodo de uno a doce días para alcanzar el estado de equilibrio dinámico, no han de esperarse respuestas terapéuticas máximas en un lapso menor de dos semanas^{16, 17, 21}.

5.15 Presentaciones Comerciales^{26, 27}.

Tabla2. Presentaciones comerciales

Forma farmacéutica	Dosis	Presentación	Marca y Laboratorio
Tabletas dispersables	20 mg piroxicam.	Caja con 20 tabletas.	ARTINOR® ICN farmacéutica, s.a. de c.v.
Tabletas	20 mg de piroxicam – betaciclodextrina.	Caja con 10, 20, 30 tabletas.	BREXICAM® Pfizer, s.a. de c.v.
Granulado	20 mg de piroxicam – betaciclodextrina.	Caja con 10, 20, 30 sobres de aluminio.	BREXICAM® Pfizer, s.a. de c.v.
Tabletas	20 mg piroxicam	Caja con 20 tabletas	BRUCAM Importadora y manufacturera bruluart, s.a. de c.v
Cápsulas	10 y 20 mg piroxicam.	Caja con 20 Cápsulas.	FACICAM Senosiain, s.a. de c.v., laboratorios
Gel	5 mg	Tubo de 60 g de gel	FELDENE® Pfizer, s.a. de c.v.
Cápsulas	20 mg piroxicam.	Caja con 20 cápsulas.	FELDENE® Pfizer, s.a. de c.v.
Cápsulas	20 mg piroxicam	Caja con 20 Cápsulas.	ARTYFLAM Rayere, s.a. de c.v.
Cápsulas	20 mg piroxicam	Caja con 20 y 30 Cápsulas	PIROX® Hexal, s.a. de c.v.
Tabletas	20 mg piroxicam	Envase con 20 cápsulas	CAMPIREX Iqfa, s.a de c.v.
Tabletas	20 mg piroxicam	Envase con 20 tabletas	Tripirol Tecnofarma, s.a. de c.v.
Tabletas	20 mg piroxicam	Caja con 20 tabletas	ANDROXICAM Industria farmacéutica andromaco,s.a. de c.v.

FUENTE: Catalogo de Medicamentos Genericos Intercambiables, Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.

6. Espectrofotetría UV – Visible

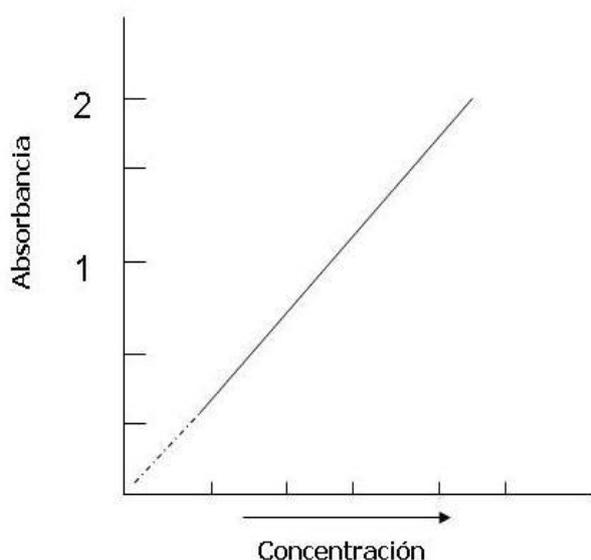
El análisis fotométrico depende de la medición de la cantidad de luz absorbida por una solución, de una radiación electromagnética de longitudes de onda situadas en una banda definida y estrecha, esencialmente monocromática. Las ondas de energía radiante que son de importancia para la espectrofotetría varían entre la zona ultravioleta de 190 nm – 380 nm y la zona visible de 380 nm – 780 nm. Los espectros ultravioleta y visible de una sustancia no tienen, en general, un alto grado de especificidad. Sin embargo, son muy adecuados para las valoraciones cuantitativas y en el caso de muchas sustancias, constituyen un medio útil adicional de identificación^{4, 7}.

La espectrometría es más específica que la colorimetría porque la absorción depende de la longitud de onda en forma complicada que generalmente es característica de la composición química de la sustancia absorbente. La medición de la absorción a diversas longitudes de onda puede permitir la identificación del soluto, al igual que las determinaciones de su concentración. Cuando la radiación electromagnética se desplaza a través de un medio que contiene átomos, moléculas o iones, pueden suceder varias cosas: la intensidad de la energía emergente puede ser idéntica a la intensidad de la energía incidente, lo que indica que no se absorbió radiación, produciendo reflexión, refracción o dispersión. Si la intensidad de la energía emergente es menor que la de la energía incidente, se ha producido cierta absorción. Como resultado de ello las especies involucradas son activadas de su estado de energía más bajo (estado basal) a estados de energía más elevada (estados excitados). Para que se produzca absorción, la energía de la radiación excitadora debe igualar la diferencia de energía cuántica entre el estado basal y uno de los estados excitados de la especie⁷.

6.1 Ley de Beer

Si la luz incidente de longitud de onda λ y un espesor I_0 choca con una solución de concentración c y un espesor l de 1 cm, la energía radiante de la luz disminuye en forma exponencial⁴. La relación radiación - concentración y radiación - espesor se expresa matemáticamente como:

$\log \left(\frac{I_0}{I} \right) = Ecl$ Donde I_0 es la intensidad de la energía incidente, I es la intensidad de la energía emergente, c es la concentración, l es el espesor del absorbente (en cm) y E es la absorptividad molar (coeficiente de suspensión molar) para la concentración en moles/ L⁷.



Debe tenerse muy en cuenta las limitaciones de la ley de Beer y estos se deben a que ésta no toma en cuenta los efectos del pH, la temperatura, la longitud de onda, las interacciones soluto – solvente y soluto – soluto, la asociación (enlaces de hidrógeno intermoleculares), la disociación, la reacción química, etc. Debido a estas limitaciones en general la ley se aplica sólo a soluciones diluidas, en las cuales esas interacciones son insignificantes.

Fig. 11 Gráfico representativo de la ley de Beer.

7. Planteamiento del problema.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE`S) constituyen un grupo farmacológico, químicamente heterogéneo y ampliamente utilizado, no solo en el tratamiento de patologías del aparato locomotor (artrosis, artritis reumatoide, trastornos músculo-esqueléticos) sino también en otras indicaciones terapéuticas (fiebre, cólicos nefríticos y biliares, cefaleas, dismenorrea, traumatismos y otras) también constituyen uno de los grupos terapéuticos con más principios activos y especialidades farmacéuticas en el mercado, además de ser de los medicamentos mas comúnmente utilizados en pacientes pediátricos y geriátricos.

Por todo lo anterior y debido a que hoy en día existen muchas marcas de tabletas de piroxicam en el mercado que pueden ser medicamentos de patente, genéricos intercambiables y genéricos, es importante realizar la evaluación de las distintas marcas para determinar su calidad y comportamiento de liberación del principio activo por medio de los perfiles de disolución y las pruebas compéndiales, establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos, Farmacopea Británica, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y la NOM 177-SSA1-1998.

8. Objetivos.

8.1 Objetivo general.

- Desarrollar un estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de distintas marcas comerciales.

8.2 Objetivos particulares.

- Determinar si las tabletas de marcas comerciales cumplen con los parámetros de calidad.
- Evaluar los perfiles de disolución para tabletas de piroxicam de tres marcas comerciales.
- Determinar la equivalencia de las formulaciones comerciales según su perfil de disolución por medio del factor de similitud.

9. Hipótesis.

Los resultados de los perfiles de disolución de las marcas comerciales de tabletas de piroxicam demostrarán que su comportamiento con respecto a la marca referencia es similar, así como establecerán si cumplen con los controles de calidad establecidos por los organismos oficiales.

10. Insumos y equipo necesarios.

Las marcas de tabletas de piroxicam utilizadas se eligieron ya que son las marcas que se venden en farmacias más comunes (similares, genericos) del área metropolitana y la marca que es utilizada en el instituto nacional de pediatría denominadas marcas A, B, C. En el cuadro siguiente se muestran los lotes, el número de tabletas utilizadas para los análisis.

10.1 Productos analizados.

Tabla 3. Productos utilizados

Marca	# de Lote	Cantidad de tabletas utilizadas
A	4AXK01	86
A	5AXH01	86
B	1640106	86
B	1640405	86
C	DG0446	86
C	DG0543	86

10.2 Reactivos.

Tabla 4. Reactivos utilizados

Reactivo	Fabricante	Lote
Sustancia de referencia piroxicam	USP reference std	S/L
Cloruro de potasio	Sin marca	S/L
Ácido Clorhídrico	J. T. Baker	9535-62
Acetato de etilo	J. T. Baker	S/L
Metanol	J. T. Baker	Sin Lote
Etanol	J. T. Baker	Sin Lote
Agua Destilada		Sin Lote

10.3 Equipos.

Tabla 5. Equipos utilizados

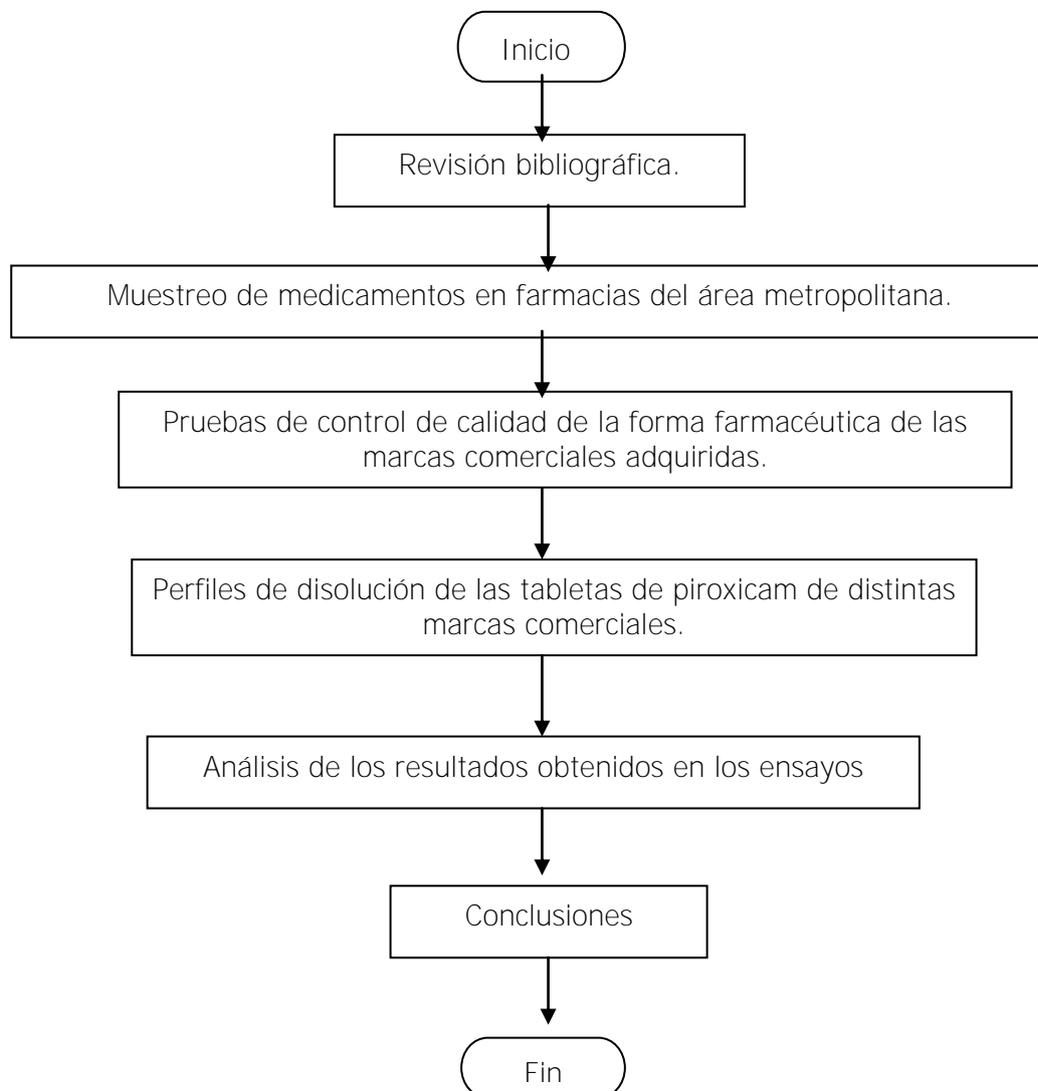
Equipo	Marca	Modelo
Balanza analítica	OHAUS	Explorer Pro
Microbalanza	METTLER	MT 5
Desintegrador	MAYASA	
Disolutor	VanKel	VK700
Potenciómetro	Conductronic	
Espectrofotómetro UV-VIS	Varian	CARY50Bio
Durómetro	Vanderkamp	Vr200
Fragilizador	Mayasa	

10.4 Materiales

Tabla 6. Materiales utilizados

Material	Volumen
Matraz volumétrico	1000 mL
Matraz volumétrico	10 mL
Matraz volumétrico	25 mL
Matraz volumétrico	50 mL
Vaso de precipitado	10 mL
Vaso de precipitado	25 mL
Vaso de precipitado	50 mL
Vaso de precipitado	500 mL
Pipeta volumétrica	1 mL
Pipeta volumétrica	2 mL
Pipeta volumétrica	3 mL
Soporte Universal	
Termómetro	0 °C – 110 °C
Tubos de ensayo	
Bureta	5 mL
Bureta	10 mL
Pinzas dobles para bureta	
Gradillas	
Jeringas	5 mL
Parrilla de agitación y calentamiento	

11. Diagrama de Flujo del proyecto.



12. Metodología

12.1. Se realizaron las siguientes pruebas de control de calidad a las tabletas muestreadas de cada marca.

12.1.1 Descripción¹⁰.

Se evaluaron los siguientes puntos por medio de la observación:

- Forma: Ovais, cilíndricas, triangulares, redondas, discoidales con vista lateral plana, arista curva, biconvexa, lenticulares, bicóncavas.
- Homogeneidad de la superficie: superficie intacta y lisa, uniforme.
- Color: Pueden o no tener motas o manchas de diferentes colores.
- Tamaño medidas en milímetros altura y diámetro.

12.1.2 Variación de peso y peso promedio^{11, 12, 14, 9}.

- Se pesaron 20 tabletas tomadas al azar de cada marca
- Se calculó el peso promedio.
- Se compararon los pesos individuales con la media de cada marca.
- Se comparo con los siguientes parametros: no más de dos de los pesos individuales de las tabletas se desvían del peso promedio por más que el porcentaje de desviación mostrado en la tabla 1. y ninguna desviación es mayor que el doble del porcentaje.

Tabla 7. Parámetros para la variación de peso

Forma farmacéutica	Peso promedio	Porcentaje de desviación.
Tabletas (sin recubrimiento)	80 mg o menos	10
	Más de 80 mg y menos de 250 mg	7.5
	250 mg o más	5
Cápsulas, granulados, polvos (sin recubrimiento)	Menos que 300 mg	10

12.1.3 Dureza^{9, 13, 14}.

- A. Se eligieron diez tabletas de cada marca muestreada.
- B. Se determinó la dureza colocando la tableta en el durómetro.
- C. Se calculó la media de los resultados obtenidos.

12.1.4 Friabilidad^{9, 13, 14}.

- A. Se limpiaron y pesaron exactamente las 20 tabletas.
- B. Se colocaron en el friabilizador a 25 rpm por 4 a minutos (100 veces).
- C. Se limpiaron y pesaron las tabletas.
- D. Se determinó el por ciento de friabilidad por diferencia con el peso inicial. Si al final de la prueba queda alguna tableta partida ó resquebrajada, la prueba no se cumple.
- E. Si inicialmente se obtuvo una friabilidad mayor de 1 por ciento, se debía repetir la prueba dos veces más y el promedio de las tres pruebas no debe exceder el uno por ciento. En general las tabletas y cápsulas que pierden entre 0.0 a 1.0 por ciento del peso se consideran aceptables.

12.1.5 Desintegración^{9, 13, 14}.

- A. Se colocaron seis tabletas en el desintegrador utilizando un disco por cada tubo.
- B. Se determinó el tiempo en el cual se desintegraron sumergiéndose en un vaso de un litro con agua destilada a $37 \pm 2^\circ\text{C}$ a 30 rpm. Todas las partículas deben pasar por el tamiz de malla numero diez.
- C. Si una o dos tabletas no se desintegraron completamente, se repitieron las pruebas con 12 tabletas adicionales y cuando menos 16 de las 18 tabletas deben desintegrarse completamente.
- D. Se realizó el análisis por triplicado bajo las mismas condiciones y considerar la media de los resultados.

12.1.6 Cuantificación del principio activo^{9, 11, 13, 14}.

Método I (especificado por la USP).

a. Utilizar las siguientes soluciones:

- I Solución uno: Añadió una cantidad equivalente a 10 mg de piroxicam contenido en las tabletas y/o cápsulas a 150 mL de una solución 0.01 M ácido clorhídrico en metanol. Se mezcló con ayuda del ultrasonido por 30 minutos. Se enfrió y diluyó a 200 mL con el mismo disolvente. Se filtro a través de papel filtro Whatman GF/C y usar el filtrado.
- II Solución dos: Contiene 0.005 por ciento w/v de piroxicam estándar en solución 0.01 M de ácido clorhídrico en metanol.

b. El procedimiento cromatografico se llevó a cabo usando una columna de acero inoxidable de 30 cm por 3.9 mm. Como material de empaque se utilizó silica gel octadecilsil para cromatografía.

c. La fase móvil fluyó a razón de dos mililitros por minuto de una mezcla de 60 volúmenes de metanol y 40 volúmenes de solución amortiguadora preparada de la siguiente forma: Solución que contenga 5.35 g de ortofosfato hidrógeno de sodio en 100 mL de agua en una solución que contenga 7.72 g de ácido cítrico en 400 mL de agua y diluido a 1000 mL.

d. Se detectó a una longitud de onda de 242 nm, se calculó el contenido de piroxicam usando el contenido declarado en piroxicam de referencia.

12.1.7 Método II (Método Alternativo Desarrollado y Validado en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica de la FES Zaragoza).

12.1.7.1 Preparación de la solución amortiguadora de cloruros pH 1-2¹²

- A. Se pesó 6.57 g de cloruro de potasio.
- B. Se colocaron en agua destilada y se agregaron 119 mL de ácido clorhídrico 0.1 M.
- C. Se llevó a 1000 mL con agua destilada.
- D. Se ajustó el pH entre 1 – 2 ya se con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico según se requiera.

12.1.7.2 Preparación de la solución muestra.

- A. Se preparó una solución de concentración 0.022 mg/mL de piroxicam a partir de una tableta de piroxicam disolviéndola en 200 mL de solución amortiguadora de cloruros antes preparado.
- B. Se tomó una alícuota de 7.4 mL de la solución anterior y se llevó un matraz de 50 mL, se aforaron con solución amortiguadora de cloruros, se agitaron.

12.1.7.3 Preparación de la curva estándar.

- A. Se preparó una solución stock pesando 1 mg del estándar de piroxicam se colocó en un matraz de 25 mL y disolvió con solución amortiguadora de cloruros.
- B. Se tomó una alícuota de 18.5 mL y se colocó en un matraz de 50 mL, se aforó con solución amortiguadora de cloruros. Esta solución tiene una concentración de **14.8 µg /mL**.

12.1.7.4 Preparación de la solución blanco.

- A. Se utilizó como solución blanco la solución amortiguadora de cloruros.

12.1.7.5 Procedimiento.

- A. Se ajustó con la solución blanco a la longitud de onda de absorción máxima de 353 nm.
- B. Se obtuvieron las absorbancias de la solución estándar de piroxicam y de las muestras.
- C. Se calculó los miligramos de piroxicam en cada uno de los lotes. Realizar por triplicado para cada uno de los lotes.

12.1.8 Uniformidad de contenido^{9, 13, 14}.

- A. Se llevó a cabo con diez resultados del contenido de principio activo indicada en el punto 13.1.7
- B. Se determinó la cantidad del activo en una unidad de dosis expresándola en porcentaje
- C. La preparación cumple con la prueba si el contenido individual de cada tableta es entre el 85 – 115 por ciento del contenido promedio.
- D. La preparación no cumple con la prueba si más de un contenido individual esta fuera de los limites o si un contenido individual esta fuera de los limites de 75 – 125 por ciento del contenido promedio.
- E. Si un contenido individual esta fuera de los limites de 85 – 115 por ciento pero dentro de los limites de 75 – 125 por ciento, se debía determinar el contenido individual de otras 20 unidades tomadas al azar. La preparación cumple con la prueba si no más de una de los contenidos individuales de las 30 unidades esta fuera de 85 – 115 por ciento del contenido promedio y ninguna esta fuera de los limites de 75 – 125 por ciento del contenido promedio.

12.1.9 Perfil disolución^{4, 8, 10, 11}.

- A. No menos de 75% de la cantidad de piroxicam establecida en el marbete, se disuelve en 45 minutos.
- B. Se utilizó como medio de disolución 900 mL de solución amortiguadora de cloruros pH 1 - 2.
- C. Preparación de la solución amortiguadora de cloruros pH 1-2.
 - a. Se pesó 6.57 g de cloruro de potasio.
 - b. Se colocaron en agua destilada y se agregaron 119 mL de ácido clorhídrico 0.1 M.
 - c. Se llevó a 1000 mL con agua destilada.
 - d. Se ajustó el pH entre 1 – 2, ya sea con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico según se requiera.
 - e. Se desgasificó el medio de disolución utilizando vacío.
- D. Desarrollo del perfil de disolución de las tabletas muestreadas.
 - 1. Se preparo el baño del disolutor con agua destilada y llevar a 39 °C.
 - 2. Se colocó el medio de disolución desgasificado en los vasos del disolutor utilizando probetas de 500 mL de vidrio y evitando introducir aire al medio.
 - 3. Se permitió que el medio de disolución alcanzara una temperatura de 37 ±5 °C en todos los vasos.
 - 4. Se colocaron las tabletas en los vasos procurando no introducir aire en el medio de disolución.
 - 5. Se hizo girar las paletas a 50 rpm.
 - 6. Se retiraron muestras de 3 - 5 mL del medio y filtraron según los tiempos de muestreo establecidos (3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 80 minutos).
 - 7. Se leyó la absorbancia de la muestra a un máximo de 353 nm, se diluyó de ser necesario la muestra con la solución amortiguadora de cloruros.
 - 8. Se calculó el contenido total de piroxicam por tableta.

14. Resultados.

Tabla 8. Comparación de las características físicas de las marcas A, B y C de tabletas de piroxicam.

Marca	Forma farmacéutica	Lote	Forma	Color
A	Tableta	4AXK01	Redonda	Blanco mate
		5AXH01		
B	Tableta	1640106	Redonda	Blanco mate
		1640405		
C	Tableta	DG0446	Redonda	Blanco brillante
		DG0543		

(Continuación tabla 8.)

Marca	Superficie	Tipo de empaque	Contenido por caja	Fecha de caducidad
A	Homogénea	Caja de cartón y Alum	20 tabletas	Junio 07
				Agosto 07
B	homogénea	Caja de cartón y Blíster	20 tabletas	Marzo 08
				Diciembre 07
C	Homogénea	Caja de cartón y Blíster	20 tabletas	Abril 08
				Mayo 08

- Las tabletas de piroxicam se evaluaron a través de la inspección visual. Observando la forma de la tableta, el color, el tipo de superficie y el tipo de empaque primario que se utiliza para cada marca.
- Existe un poco de diferencia en el tono de blanco de cada marca, el color se utiliza como una forma de identificación y facilita la aceptación por parte del paciente. Por tanto, el color debe ser uniforme (no debe haber motas, grietas, microcrateres, partículas reflectoras y polvo suelto sobre la superficie de la tableta) de lote a lote, especialmente en las tabletas recubiertas.
- Las tres marcas presentan una superficie homogénea, y son de tabletas ranuradas sin leyenda impresa.
- Hay diferencia en el envasado, ya que los envases primarios de dos marcas utilizan blíster y una utiliza aluminio, este último es más susceptible a permitir el daño de la tableta ante golpes o caídas, además de hacer más difícil extraer la tableta del empaque.

Tabla 9. Criterios de aceptación para los controles fisicoquímicos de los productos

Parámetros	Limites establecidos	Referencia
Peso promedio	130 mg o menos de P.A, 10 % de diferencia	FEUM
Dureza Kp	Mínimo 4 Kp	Colombo
Friabilidad %	Menor del 1%	Colombo
Desintegración minutos	No más de 30 minutos	USP
Dimensión mm	Variación del $\pm 5\%$ del valor estandarizado	Colombo
Cuantificación Principio activo	No menos del 92.5% y no más del 107.5 % de la cantidad estipulada en el marbete.	USP
Q a los 45 minutos	No menos del 75%	USP
Uniformidad de dosis	85 % a 115 % de la cantidad declarada en el marbete.	FEUM

Tabla 10. Controles físicos de los productos

Marca	Lote	Variación de peso (CV)	Peso promedio (gramos)	Dureza Kp	Friabilidad (%)	Dimensiones (mm)	
						Longitud	Grosor
A	4AXK01	1.902	0.200	5.93	0.458	8.67	2.67
	5AXH01	1.951	0.202	5.28	0.962	8.67	2.71
B	1640106	0.709	0.304	8.01	0.947	10.07	3.17
	1640405	1.257	0.302	8.11	0.568	10.14	3.21
C	DG0446	1.976	0.154	4.98	0.3188	7.04	3.01
	DG0543	1.149	0.147	5.04	0.2419	7.06	2.92

CV= Coeficiente de variación

Tabla 11. Controles químicos de los productos

Marca	Lote	Uniformidad de contenido (%)	Desintegración (minutos)	Cuantificación del principio activo (%)	Q
					45 min
A	4AXK01	101.01	1'59''	102	102.51
	5AXH01	100.82	2'04''	100.65	101.8
B	1640106	103.37	5'10''	103.95	104.3
	1640405	100.16	3'58''	99.72	100.3
C	DG0446	114.59	1'28''	114.95	116.8
	DG0543	101.61	1'50''	101.82	102.5

Evaluación de los perfiles de disolución

Marca A

Tabla 12. Perfil de disolución marca A lote 4AXK01 (A1)

Vasos Tiempo (min)	1 % D	2 % D	3 % D	4 % D	5 % D	6 % D	Promedio	Desviación estándar	CV
3	53.66	47.68	49.10	37.72	49.38	46.34	47.31	5.31	11.22
5	68.72	69.45	88.92	59.34	81.54	90.27	76.37	12.44	16.29
7	91.34	96.83	99.89	80.60	84.79	95.03	91.41	7.42	8.11
10	102.93	105.80	101.48	88.62	89.88	98.81	97.92	7.10	7.25
15	101.09	105.97	105.67	102.11	98.87	103.84	102.92	2.76	2.68
20	101.98	107.87	103.96	101.78	98.85	100.65	102.51	3.11	3.04
30	100.96	104.57	103.10	99.37	99.63	100.82	101.41	2.03	2.01
45	101.61	105.87	102.73	100.99	100.67	103.20	102.51	1.91	1.87
60	101.62	105.00	105.16	107.04	102.78	102.90	104.08	1.99	1.92
80	102.41	106.67	105.12	104.99	104.49	101.10	104.13	2.02	1.94

CV= Coeficiente de variación

Tabla 13. Perfil de disolución marca A lote 5AXH01 (A2)

Vasos Tiempo (min)	1 % D	2 % D	3 % D	4 % D	5 % D	6 % D	Promedio	Desviación estándar	CV
3	29.2	38.0	31.1	28.2	32.5	36.5	32.6	3.9	12.0
5	58.5	62.2	63.7	51.3	55.0	59.8	58.4	4.6	7.9
7	84.3	93.1	90.0	75.7	75.7	84.4	83.9	7.2	8.6
10	92.4	98.1	101.7	85.7	87.3	88.1	92.2	6.5	7.0
15	96.1	100.6	106.2	94.6	96.0	95.8	98.2	4.4	4.5
20	99.6	105.4	106.0	98.7	97.4	97.3	100.7	3.9	3.9
30	99.7	104.4	106.7	99.4	97.2	100.4	101.3	3.6	3.5
45	98.1	105.9	106.5	100.6	99.6	100.0	101.8	3.5	3.4
60	99.8	105.9	107.2	102.5	101.1	100.9	102.9	3.0	2.9
80	100.8	104.9	107.2	100.5	101.7	107.2	103.7	3.1	3.0

CV= Coeficiente de variación

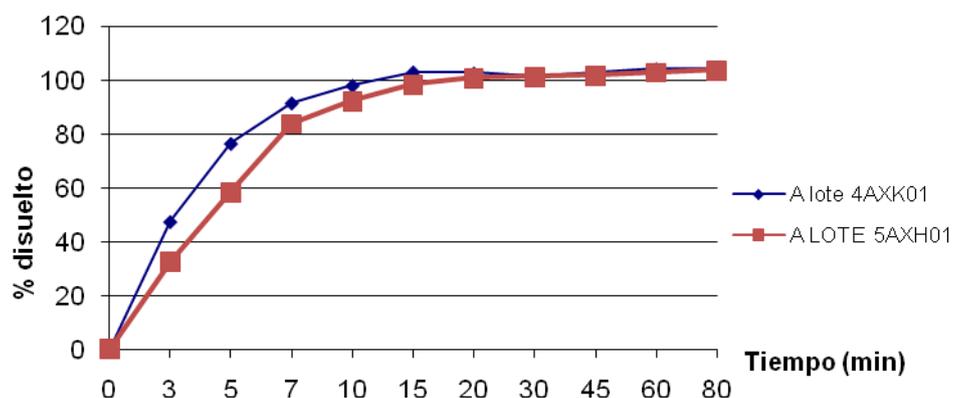


Fig. 12. Gráfica de los perfiles de disolución de la marca A

Marca B

Tabla 14. Por ciento disuelto de la marca B lote 1640106 (B1)

Vasos Tiempo (min)	1 % D	2 % D	3 % D	4 % D	5 % D	6 % D	Promedio	Desviación estándar	CV
3	37.0	43.7	39.4	31.5	34.8	38.4	37.4	4.1	11.1
5	56.0	65.2	58.9	46.6	52.1	57.9	56.1	6.3	11.3
7	76.5	86.2	80.5	62.6	72.3	80.3	76.4	8.2	10.7
10	89.5	100.9	92.0	73.5	82.6	93.9	88.7	9.5	10.8
15	102.8	106.6	102.8	87.1	103.2	101.0	100.6	6.9	6.8
20	104.9	106.9	109.0	93.2	102.2	114.0	105.0	7.0	6.7
30	106.2	107.2	107.3	92.6	107.5	106.4	104.5	5.9	5.6
45	106.1	107.3	106.7	94.9	106.0	104.7	104.3	4.7	4.5
60	106.4	107.8	106.9	96.4	106.0	107.4	105.2	4.3	4.1
80	107.3	108.0	106.6	98.6	105.7	107.8	105.7	3.5	3.3

Tabla 15. Por ciento disuelto de la marca B lote 1640405 (B2)

Vasos Tiempo (min)	1 % D	2 % D	3 % D	4 % D	5 % D	6 % D	Promedio	Desviación estándar	CV
3	33.6	27.2	32.9	33.3	29.5	32.7	31.5	2.6	8.3
5	49.6	44.6	51.4	49.2	41.4	48.6	47.5	3.7	7.8
7	79.9	59.2	69.7	67.8	57.1	72.1	67.6	8.5	12.5
10	95.8	71.7	79.5	81.5	69.3	83.1	80.2	9.5	11.8
15	100.9	82.6	92.2	92.6	81.0	95.6	90.8	7.7	8.5
20	102.7	85.8	97.8	94.9	86.2	98.2	94.3	6.9	7.3
30	101.0	93.2	99.1	93.7	86.0	100.0	95.5	5.7	6.0
45	102.6	95.9	101.0	101.7	96.8	103.9	100.3	3.2	3.2
60	99.4	102.7	101.0	102.9	97.4	102.9	101.0	2.3	2.3
80	100.6	99.9	103.8	104.0	99.2	108.0	102.6	3.3	3.2

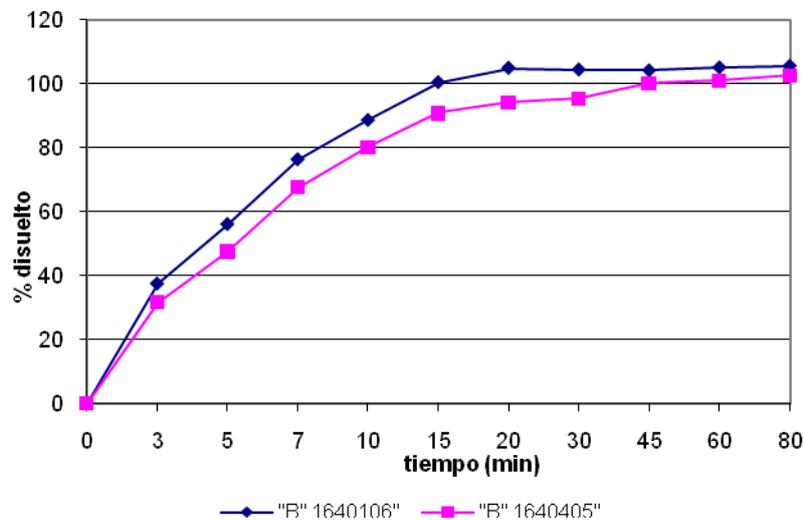


Fig. 13. Gráfica de los perfiles de disolución de la marca B

Marca C

Tabla 16. Por ciento disuelto de la marca C lote DG0546 (C1)

Vasos Tiempo (min)	1 % D	2 % D	3 % D	4 % D	5 % D	6 % D	Promedio	Desviación estándar	CV
3	60.8	80.6	92.7	86.1	90.3	86.6	82.8	11.6	13.9
5	79.2	95.5	101.2	96.3	105.5	100.9	96.5	9.2	9.5
7	95.6	108.6	108.8	106.6	109.8	108.1	106.2	5.3	5.0
10	106.8	112.6	108.9	107.3	114.9	111.2	110.3	3.2	2.9
15	110.7	114.9	112.6	111.6	114.0	110.8	112.4	1.7	1.5
20	116.0	112.2	112.4	110.6	115.0	114.6	113.5	2.1	1.8
30	115.0	113.8	113.5	112.1	114.7	116.0	114.2	1.3	1.2
45	119.2	122.4	114.9	113.0	115.2	116.0	116.8	3.4	2.9
60	116.7	113.5	112.2	112.2	113.6	116.4	114.1	2.0	1.8
80	112.6	115.0	114.6	113.3	118.6	119.4	115.6	2.8	2.4

Tabla 17. Por ciento disuelto de la marca C lote DG0543 (C2)

Vasos Tiempo (min)	1 % D	2 % D	3 % D	4 % D	5 % D	6 % D	Promedio	Desviación estándar	CV
3	59.7	80.0	83.3	72.0	58.9	66.2	70.0	10.2	14.6
5	78.1	91.5	90.9	89.4	73.5	79.4	83.8	7.7	9.2
7	88.7	95.8	97.4	95.1	78.6	86.8	90.4	7.2	7.9
10	95.6	98.1	100.8	89.3	95.3	93.7	95.5	3.9	4.1
15	99.6	99.2	100.1	102.2	101.9	98.9	100.3	1.4	1.4
20	103.8	104.1	105.1	104.5	101.3	102.0	103.4	1.5	1.4
30	103.0	103.0	102.1	102.8	102.4	102.1	102.6	0.4	0.4
45	102.2	101.8	102.9	103.5	101.7	102.9	102.5	0.7	0.7
60	101.1	104.4	103.4	103.5	102.1	103.6	103.0	1.2	1.1
80	102.0	103.9	103.2	104.3	102.1	104.2	103.3	1.0	1.0

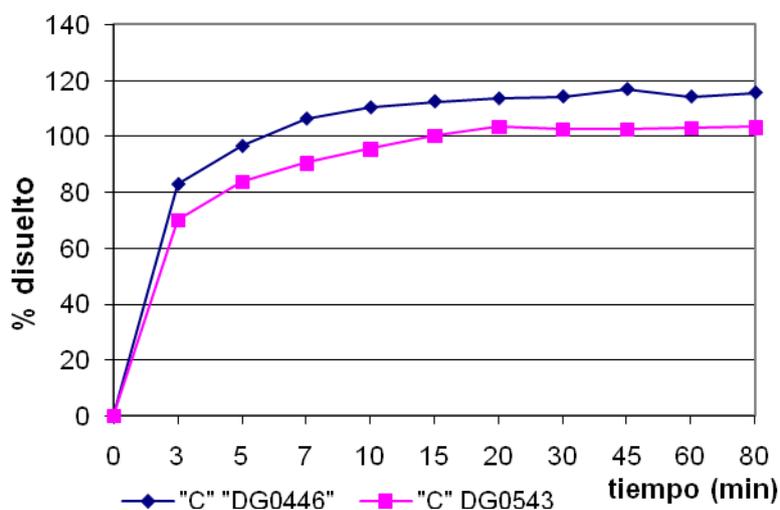


Fig. 14. Perfiles de disolución de la marca C

El coeficiente de variación de los primeros tiempos muestreados (3, 5, 7 min) en los perfiles de disolución son menores al 20% como lo indica NOM- 177 y el resto de los coeficientes de variación de los tiempos restantes (10, 15, 20, 30, 45, 60, 80 min.) es menor al 10%, por lo cual se determinó el factor de similitud, utilizando unicamente los porcentajes mostrados hasta los siete minutos ya que el 85% del fármaco se disolvió en un tiempo menor de 15 minutos.

Tabla 18. Valores de f2 obtenidos de la comparación de la marca referencia vs marca prueba.

REFERENCIA VS PRUEBA	f2
A1 VS A2	40.8438
B1 VS B2	41.9326
C1 VS C2	42.4334
A1 VS B1	40.2495
A2 VS B1	59.5608
A1 VS B2	26.2288
A2 VS B2	38.6575
A1 VS C1	30.0216
A2 VS C2	28.8705
A1 VS C2	45.8157
A2 VS C1	19.9212

$f2 = 50 - 100$

También se utilizó la prueba estadística "análisis de varianza" (ANOVA) realizadas con ayuda del programa SPSS versión 12 para windows, para la comparación de los los datos de los perfiles de disolución.

Donde:

- Si el valor de la razón de la F práctica es menor que la F teórica, determinará si los lotes son estadísticamente iguales.
- El nivel de significancia utilizado es de 0.05.

Tabla 19. ANOVA realizada para la comparación de los perfiles de disolución de la marca A

ANOVA MARCA A					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	269.206	1	269.206	.464	.533
Intra-grupos	2321.025	4	580.256		
Total	2590.231	5			

P<0.05

El valor de F práctica es igual a 0.464, lo cual indica que es menor que la F teórica de valor 7.709. Lo que comprueba que los lotes de la marca A son estadísticamente iguales en un nivel de confianza de 95%.

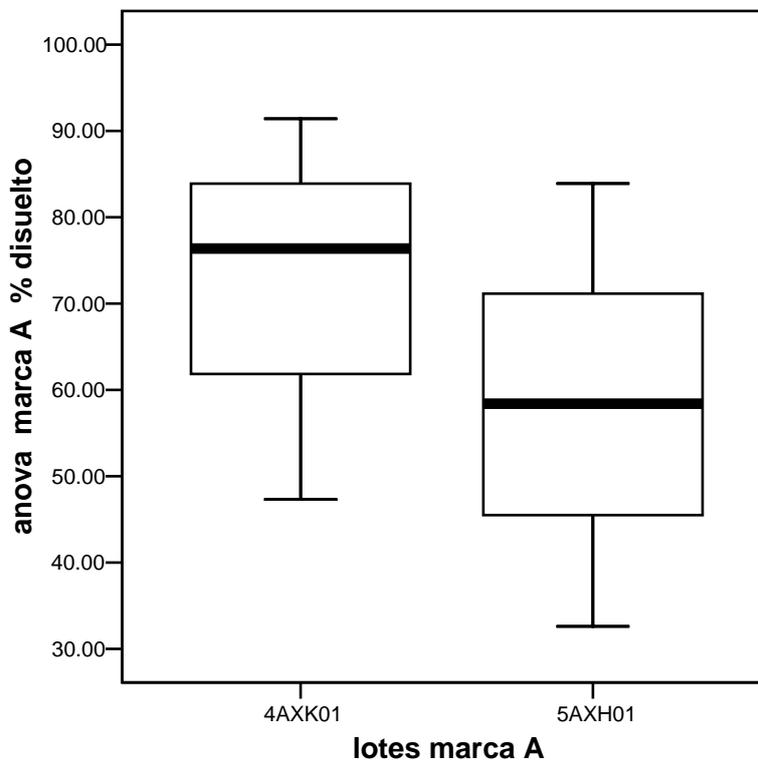


Fig. 15. Gráfica de caja, medida de la tendencia central de los perfiles de disolución de la marca A.

Donde:

- Si el valor de la razón de la F práctica es menor que la F teórica, lo cual demostrará si las Q de los lotes de la marca A son estadísticamente iguales.
- El nivel de significancia utilizado es de 0.05.

Tabla 20. ANOVA realizada para la comparación para los valores de Q de los perfiles de disolución de la marca A.

ANOVA A Q45 MIN					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1.591	1	1.591	.198	.666
Intra-grupos	80.428	10	8.043		
Total	82.020	11			

P<0.05

El valor de la F práctica es igual a 0.198, lo cual indica que es menor que la F teórica de valor 4.965. Lo que comprueba que las Q de los lotes de la marca A son estadísticamente iguales en un nivel de confianza de 95%.

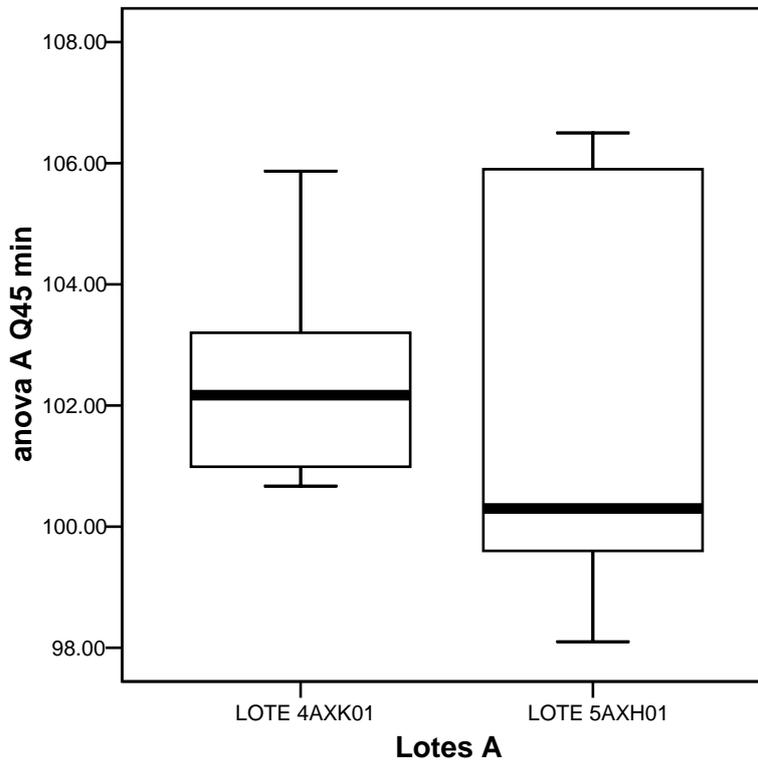


Fig. 16. Gráfica de caja, medida de la tendencia central de los valores de Q para la de disolución de la marca A.

Donde:

- Si el valor de la razón de la F práctica es menor que la F teórica, determinará si los lotes son estadísticamente iguales.
- El nivel de significancia utilizado es de 0.05.

Tabla 21. ANOVA realizada para la comparación de los perfiles de disolución de la marca B

ANOVA MARCA B					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	90.788	1	90.788	.257	.639
Intra-grupos	1412.713	4	353.178		
Total	1503.501	5			

P<0.05

El valor de la F práctica es igual a 0.257, lo cual indica que es menor que la F teórica de valor 7.709. Lo que comprueba que los lotes de la marca B son estadísticamente iguales en un nivel de confianza de 95%.

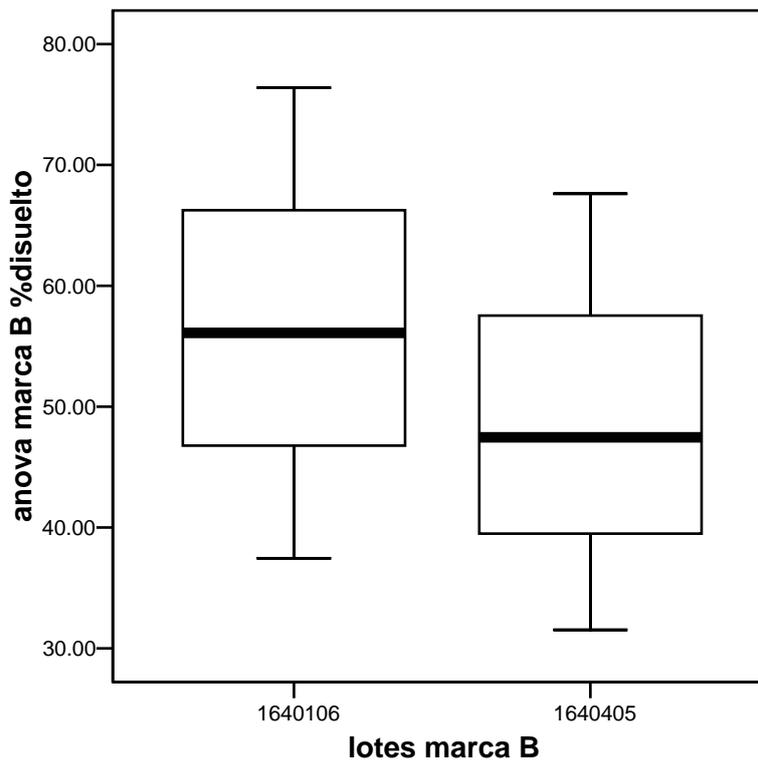


Fig. 17. Gráfica de caja, medida de la tendencia central de los perfiles de disolución de la marca B

Donde:

- Si el valor de la razón de la F práctica es menor que la F teórica, lo cual demostrará si las Q de los lotes de la marca A son estadísticamente iguales.
- El nivel de significancia utilizado es de 0.05.

Tabla 22. ANOVA realizada para la comparación de los valores de Q de los perfiles de disolución de la marca B

Anova_B_Q45min

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	47.034	1	47.034	2.907	.119
Intra-grupos	161.789	10	16.179		
Total	208.823	11			

P<0.05

El valor de la F práctica es igual a 2.907, lo cual indica que es menor que la F teórica de valor 4.965. Lo que comprueba que las Q de los lotes de la marca B son estadísticamente iguales en un nivel de confianza de 95%.

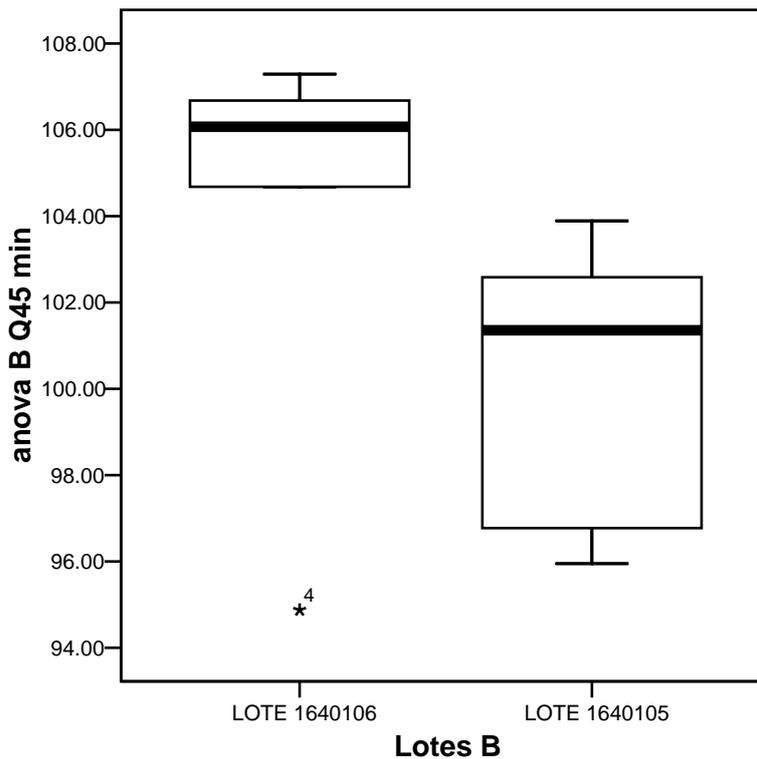


Fig. 18. Gráfica de caja, medida de la tendencia central de los valores de Q para la de disolución de la marca B.

Donde:

- Si el valor de la razón de la F práctica es menor que la F teórica, determinará si los lotes son estadísticamente iguales.
- El nivel de significancia utilizado es de 0.05.

Tabla 23. ANOVA realizada para la comparación de los perfiles de disolución de la marca C

ANOVA MARCA C					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	284.488	1	284.488	2.308	.203
Intra-grupos	493.089	4	123.272		
Total	777.577	5			

P<0.05

El valor de la F práctica es igual a 2.308, lo cual indica que es mayor que la F teórica de valor 7.709. Lo que comprueba que los lotes de la marca C son estadísticamente diferentes en un nivel de confianza de 95%.

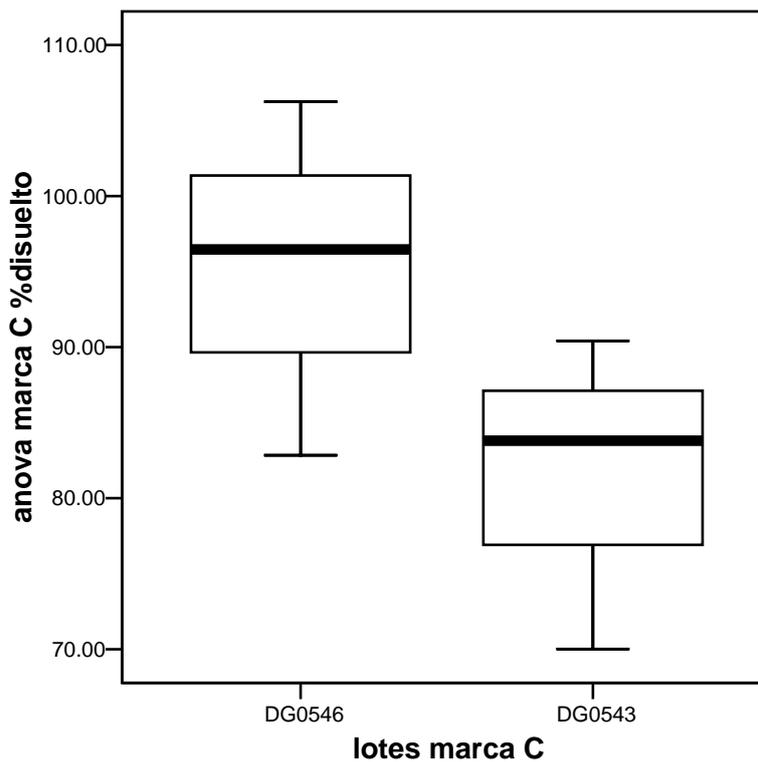


Fig. 19. Gráfica de caja, medida de la tendencia central de los perfiles de disolución de la marca C

Donde:

- Si el valor de la razón de la F práctica es menor que la F teórica, lo cual demostrará si las Q de los lotes de la marca A son estadísticamente iguales.
- El nivel de significancia utilizado es de 0.05.

Tabla 24. ANOVA realizada para la comparación de los valores de Q para los perfiles de disolución de la marca C

ANOVA MARCA C Q45

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	611.638	1	611.638	102.502	.000
Intra-grupos	59.671	10	5.967		
Total	671.309	11			

P<0.05

El valor de la F práctica es igual a 102.502, lo cual indica que es mayor que la F teórica de valor 4.965. Lo que comprueba que las Q de los lotes de la marca C son estadísticamente diferentes entre los lotes de esta marca, en un nivel de confianza de 95%.

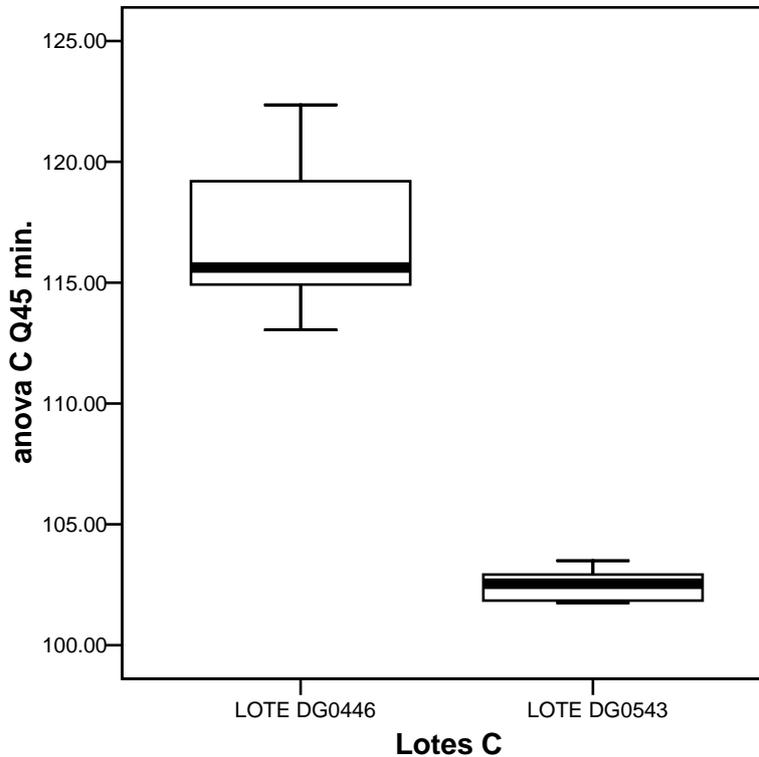


Fig. 20. Gráfica de caja, medida de la tendencia central de los valores de Q para la de disolución de la marca C.

15. Análisis de resultados.

En la tabla 10 se muestran los resultados de las pruebas de los controles físicos realizados a los productos analizados. En general las pruebas de friabilidad, dureza y dimensiones aun que no son especificadas por la farmacopea fueron utilizadas y aprobadas dentro del criterio de calidad, y los parámetros establecidos en la tabla 9. En cuanto al peso promedio y la variación de peso, los valores fueron aceptables y dentro de los parámetros.

La cuantificación de principio activo mostrada en la tabla 11, muestra que la marca C, lote DG0446 rebasa el contenido de piroxicam 114.95%, mientras que en el lote DG0543 de la misma marca, adquirido aproximadamente un mes y medio después cumplió con la cuantificación del principio activo con un 101.82%. En cuanto a las marcas A y B, la variación no fue significativa entre los distintos lotes y marcas, cumpliendo con los parámetros establecidos y marcados en la tabla 9.

La prueba de uniformidad de contenido (tabla 11) cumplió con los criterios establecidos por la FEUM en el MGA 0299, a través de ella se comprobó la variación de masa y su relación con la cantidad de principio activo existente entre las unidades en un mismo lote, así como la diferencia con las distintas marcas. También se consigue comprobar los datos obtenidos a partir de la cuantificación del principio activo y se demuestra que la marca C en el lote 1 no cumple con los criterios establecidos (tabla 9) para ambas pruebas.

En cuanto a la prueba de desintegración se demostró que el tiempo que utilizan las tabletas de cada formulación no es superior a los 6 minutos, por lo cual se considera que cumplieron este parámetro ya que las tabletas no presentan problemas para reducirse a partículas, aunque esto no quiere decir que la liberación del principio activo se realice correctamente.

Los perfiles de disolución se analizaron por medio del factor de similitud especificado en la NOM-177-SSA1-1998 y con apoyo de la Guía para la industria sobre Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata, complementándose estos dos documentos se determinó utilizar solo los tres primeros tiempos (tiempos 3, 5, 7 min.) ya que la guía indica que sólo se considera una medición después de la disolución del 85% de ambos productos. Por lo anterior se calcularon los valores de f_2 utilizando la formula reportada en la página 10 de este mismo trabajo, reportando los valores de la tabla 18, pág. 46 y tomando como marca referencia el **producto denominado "A"**.

En esta comparación se demostró que sólo en la marca A lote 2 con la marca B lote 1 puede considerarse que las curvas son similares ya que muestra un valor superior de 50 en el calculo de **f_2 , como lo indica la norma No 177 y la guía de la industria ($f_2 \leq 50$ (50-100))**.

Mientras que el factor más alejado a lo establecido fue la comparación entre la marca referencia A lote 2 y la marca C lote 1 reportando un valor de f_2 igual a 19.92. El resto de las marcas comparadas contra la marca referencia muestran que no cumplen con el parámetro de similitud especificado por la norma 177 y la guía para la industria reportando los valores de f_2 desde 26.22 hasta 45.81.

Estos valores de f_2 se pueden atribuir a la diferencia en las formulaciones de cada marca, así como a los diferentes procesos de fabricación de estos, a la diferencia entre la calidad de los excipientes utilizados entre las distintas marcas.

Se realizó una comparación con respecto a la Fig.21. la cual se refiere a la diferencia promedio entre las curvas referencia y la curva prueba. En esta interpretación se puede mostrar qué tan alejada esta la formulación prueba con respecto a la formulación referencia o líder.

Tabla 26. Valores obtenidos del cálculo de f2 y diferencia de promedio.

REFERENCIA VS PRUEBA	f2	Diferencia promedio
A1 VS A2	40.8438	20
B1 VS B2	41.9326	15
C1 VS C2	42.4334	14
A1 VS B1	40.2495	20
A2 VS B1	59.5608	11.8
A1 VS B2	26.2288	30
A2 VS B2	38.6575	21.71
A1 VS C1	30.0216	25
A2 VS C2	28.8705	32.30
A1 VS C2	45.8157	16.46
A2 VS C1	19.9212	63.33

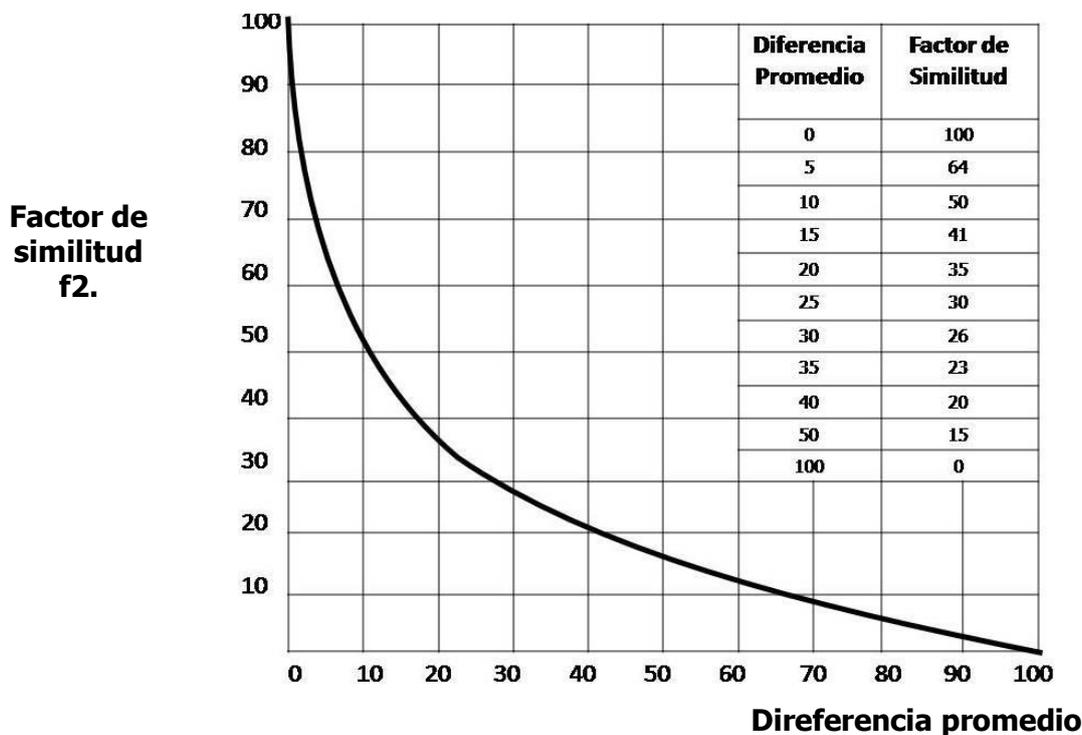


Fig. 21. Diferencia promedio entre las curvas referencia y prueba.

De los perfiles de disolución analizados por medio del ANOVA es posible observar que los lotes de la marca A son estadísticamente parecidos (tabla 19), esto también podemos observarlo en la gráfica (fig. 10). Al igual que se muestra que la diferencia de Q de los dos lotes (tabla 30) son muy parecidos estadísticamente ya que la diferencia entre ellos no es significativa (fig.11).

En la marca B se encuentra un comportamiento muy similar ya que los dos lotes son estadísticamente parecidos (tabla 21) y analizar también en la gráfica (fig. 12) al igual que el comportamiento para Q en estos lotes no presentaron una diferencia estadísticamente significativa (tabla. 22, fig. 13).

Al igual la marca C no presentó una diferencia significativa entre lotes (tabla. 23, fig. 14), en cuanto al análisis estadístico para el valor de Q de esta marca, los lotes mostraron una variación significativa (tabla. 24, fig. 15). Lo cual se puede atribuir a que existen diferencias en los excipientes utilizados para la producción de estas, así como las vías (seca, húmeda) utilizadas para su producción.

Por ultimo la prueba de disolución obtenida durante la realización del perfil de disolución, muestra que se cumple con los requisitos establecidos por las farmacopeas oficiales (FEUM, USP) realizándose esta prueba hasta el nivel dos de la tabla 27.

TABLA 27. VALORES DE ACEPTACIÓN (Muestra unitaria: IR Cápsulas, Tabletas sin recubiertas y tabletas con recubierta simple.)

Nivel	Número Probado	Criterio de Aceptación
S(1)	6	Cada unidad no deberá ser menor que $Q + 5\%$
S(2)	6	El promedio de 12 unidades [S(1) + S(2)] deberá ser igual o mayor que Q, y ninguna unidad deberá ser menor que $Q -15\%$
S(3)	12	El promedio de 24 unidades [S(1) + S(2) + S(3)] deberá ser igual o mayor que Q, no más de 2 unidades deberán ser menor de $Q-15\%$, y no unidad deberá ser menor que $Q -25\%$

FEUM 8º ED

16. Conclusiones

- ✓ No todos los productos analizados cumplieron satisfactoriamente con las pruebas de control de calidad.
- ✓ Se evaluaron los perfiles de disolución de las tres marcas elegidas y se encontró que ninguna de las marcas cumple con los parámetros establecidos por la NOM-177-SSA1-1998 y por la guía de disolución, lo cual indica que no pueden ser considerados como medicamentos intercambiables.
- ✓ La diferencia entre las marcas se pueden adjudicar a los contrastes entre las formulaciones, ya que esto no se puede comprobar, es recomendable realizar más inspecciones a otros lotes de estas marcas.

17. Bibliografía

1. Lerdo de T. F., La importancia del consumidor en un mercado de genéricos. Gac Méd Mex 1998; 134 (2),175-181
2. Rivero S. O., Los genéricos como recursos terapéuticos. Gac Méd Mex 1998; 134 (2), 169
3. Montoya C. MA., Teoría y Práctica en el uso de genéricos. Gac Méd Mex 1998; 134 (2), 182- 185.
4. Secretaría de Salud. NOM-177-SSA1-1998, Establece las pruebas y procedimientos para determinar que un medicamento es intercambiable, Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana, viernes 7 de mayo de 1999.
5. Cárdenas, R.H.L., Cortés, A. B.R., Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, 1ª. Ed, 1996.
6. FDA, Center for Drugs Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms 1997. Pag. 1-11.
7. Remington G, A. Farmacia, 20ª edición tomo I y II, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2003: 764-775, 996-997, 1024-1031,1728.
8. Gómez A. L. López A. R. et al. Bioequivalencia, editorial UNAM Cuautitlán, México, 2005: 190-192.
9. Farmacotecnia Universidad de Antioquia [sede Web]*. Medellín, Colombia: Vicerrectoría de decencia; 2004 [acceso 16 de abril de 2006]. Parámetro de calidad de los comprimidos. Disponible en: <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/parámetros.html>.
10. Secretaría de Salud, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª edición. México, 2000: 51-53,1357-1359.
11. United States Pharmacopeial Convention. (USP) 24 edición The National Formulary 19th, 2000, Mack Easton versión 5.1 CD ROM.
12. Comisión de Medicina. British Pharmacopoeia 2000. [Versión CD. 4.0], 3ª ed. Gran Bretaña: The Council of Europe; mayo 2000.
13. Pradeu D., Análisis químicos farmacéuticos de medicamentos, Editorial Uteha Noriega, México, 1998: 112-114, 123, 131-132.
14. Colombo B. M. Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms, 1ª ed. Organizzazione editoriale medico-farmaceutica. Milan 1976.
15. Hall R.V. Murillo P.N. Rocha P.M. Rodríguez V. E., Antiinflamatorios no Esteroidales (AINE'S), CIMED, Centro nacional de información de medicamentos, Costa Rica, junio 2001:38.

16. Lorenzo P. Moreno A. Leza J. C. Velázquez Farmacología Básica y Clínica. 17ª edición, Editorial Medica Panamericana. 2005: 513,514,517, 528.
17. Florey k. Analytical Profiles of Drug Substances Vol. 15. Estados Unidos de America: Edit Academic Press; 1986:509-531.
18. Chapman & Hall. Merck Index [CD-ROM]. Versión 12: 1. USA: Merck & Co, Inc, Whitehouse Station; 2006.
19. Wodman & Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapeutica, Vol I, 9ª ed. Editorial McGraw Hill Interamericana. México; 2001: 661-668, 687-688.
20. Trujillo M. J., Barrio M. Rodríguez P. A., Sánchez I., Tornero P., Herrero T., Fotodermatitis por piroxicam. Reactividad cruzada entre oxicams. Rev. Esp. Alergol Inmunol Clin. 1998; 13 (Supl 2): 25,195-196.
21. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. Farmacología. Editorial Harcourt. Madrid, España; 2000: 244-258.
22. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. PLM [Versión CD ROM]. Edición 50. México: Thomson Editores; 2004.
23. Consejo de Salubridad General, Catalogo de Medicamentos Genericos Intercambiables, Secretaria de Salud, 1998: 8.
24. Malgor L. A, Valsecia M. E. Farmacología medica, Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste, España 2004, Vol.4 (Cáp. 7): 112,115-118.
25. Bolívar G. V. Castillo J. F, Durán Q. J. A. Galiana M. J. Boletín Terapéutico Andaluz, España, 1996, Volumen 12 n.º 3: 5.
26. Rodríguez M. Téllez A. Argüelles F., Herrerías J.M. Ledro Jr. Esteban J. Herrerías J.M. Antiinflammatory Agents Less Dangerous for Gastrointestinal Tract. Current Pharmaceutical Design, 2001, N° 7, 951-976.