



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

Estudio de perfiles de disolución y parámetros de calidad en
tabletas de Naproxeno sódico del mercado nacional y
norteamericano.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

FABIAN JESUS PEREZ JACINTO

DIRECTOR DE TESIS: DR. VICENTE J. HERNANDEZ ABAD
ASESOR: M. EN C. ALIZABETH GPE. SANCHEZ GONZALEZ



MEXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS



A mi Gran UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

A mis profesores:

Dr. Vicente Hernández Abad y a la M. en C Elizabeth G. Sánchez Gonzales por brindarme la confianza, el apoyo y la orientación durante todo este tiempo.

Al financiamiento en su totalidad con recursos del Proyecto PAPIME PEZO1107 “Fortalecimiento de la Enseñanza y el Aprendizaje de la Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución a través de la implementación de materiales educativos significativos.”

DEDICATORIAS

*“Cuando una persona desea realmente algo,
el Universo entero conspira para que pueda realizar su sueño.*

Nunca desistas de tus sueños. Sigue las señales.”

El Alquimista Paulo Coelho

A MI MARAVILLOSA FAMILIA POR TODO EL AMOR Y LA GRAN DICHA DE SER DE ESTA FAMILIA, ADEMÁS DE DARMÉ UNA GRAN EXPERIENCIA DE VIDA.

A MI MADRE GRACIAS POR TODO EL ESFUERZO Y ESFUERZO QUE ME HAZ BRINDADO, SIEMPRE SERAS PARTE DE MIS GRANDES LOGROS. A MI PADRE GONZALO Y MIS HERMANOS GONZALO Y CARLOS POR ENSEÑARME LO IMPORTANTE QUE ES DAR EL CORAZON Y EL ALMA A LOS PROYECTOS DE LA VIDA.

A MI NOVIA Mirna Y A MIS AMIGOS DE TODA LA VIDA José, Carlos, Bere, Bernardo, Alejandro, Jorge, Pepe, Javier, Raúl, Liliana, Daniel, Dulce, Ricardo, Marcos POR DAR ALEGRIA A MI CORAZON Y COMPARTIR MOMENTOS INOLVIDABLES.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1 DISOLUCIÓN	2
2.1.1 Características de los equipos 1 y 2 para la prueba de disolución.	3
2.1.2 Desarrollo de la prueba mediante la Norma Oficial Mexicana 177-SSA1-1998	4
2.1.3 Evaluación del perfil de disolución	4
2.1.4 Factores fisicoquímicos que influyen en la velocidad de disolución del fármaco	5
2.1.5 Factores de la Forma Farmacéutica que influyen en la prueba de disolución	6
2.2. TABLETAS	7
2.3. ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)	11
2.4 NAPROXENO SÓDICO	12
3. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD APLICADAS A TABLETAS DE NAPROXENO SÓDICO.	13
4. VALIDACIÓN	15
5. JUSTIFICACIÓN	16
6. OBJETIVO	17
6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
7. HIPÓTESIS	17
8. METODOLOGÍA	18
8.1 DIAGRAMA DE FLUJO	18

8.2 ADQUISICIÓN DE PRODUCTOS	19
8.3 PRUEBAS DE CONTROL CALIDAD	21
8.3.1 Desintegración	21
8.3.2 Dureza	21
8.3.3 Peso Promedio	21
8.3.4 Prueba de Disolución	21
8.3.5 Uniformidad de Dosis	22
8.3.6 Valoración	22
8.4 METODOLOGÍA VALIDACIÓN	23
8.4.1 Validación del sistema para el perfil de disolución.	23
8.4.2 Validación del método analítico para el perfil de disolución.	24
8.5 PERFIL DE DISOLUCIÓN	24
9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	26
10. CONCLUSIONES	39
11. BIBLIOGRAFÍA	40
12. APÉNDICE	42

1. INTRODUCCIÓN

El 4 de agosto del año 2008 por decreto presidencial se modificaron los artículos 168 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), los nuevos artículos del RIS establecen que para importar medicamentos se requiere que el interesado sólo acredite a un representante legal con domicilio en México. ¹ Por lo consiguiente, se ha omitido el requisito de planta, es decir que anteriormente para poder importar medicamentos, necesitaban que el apoderado legal contara con una planta farmacéutica en el territorio nacional, de esta manera con la modificación se podrán importar libremente medicamentos.

Inicialmente esta modificación aplicará para los medicamentos antiretrovirales, en los 12 meses posteriores de la publicación del decreto se aplicará para medicamentos biotecnológicos y biológicos, y para los 18 meses se podrán importar medicamentos de libre acceso y aquellos que contengan estupefacientes o psicotrópicos. ²

Actualmente hay inquietud entre los profesionales de la salud porque no se conoce el efecto que estas modificaciones al RIS puedan generar en la salud de la población, debido a que todavía no se conoce la calidad de los medicamentos a importar.

En México son muy consumidos los medicamentos que presentan efectos antiplaquetarios, analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios denominados AINES (analgésicos antiinflamatorios no esteroideos), ya que son indicados en el tratamiento de dolor leve o moderado, fiebre, artritis reumatoide, tendinitis, migraña, gota; además de que pertenecen a los productos denominados OTC (over the counter) ya que se encuentran en libre venta. Uno de los más consumidos es el que contiene como principio activo el naproxeno sódico, en ventas, tan solo en el mes de agosto del 2008 se vendieron una cantidad de 31,455,000 unidades y en total hasta los 12 meses de ese año el consumo fue de \$42,574,000 pesos, cabe destacar que estos datos son solo de una marca comercial, y en una presentación de caja con 20 tabletas de 275mg. ³

Este estudio tuvo como objetivo establecer si la calidad farmacéutica de los medicamentos que contienen Naproxeno sódico de venta en el mercado norteamericano es comparable con los productos de fabricación nacional, se estudiaron las marcas Analgen, Diferbest y Flanax nacionales y Aleve, Aleve capletas y Kirkland de las marcas norteamericanas, se compararon mediante el método modelo independiente de factor de similitud (F2), además de un análisis de varianza evaluando los valores de Q a los 15 y 30 min.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DISOLUCIÓN

Uno de los parámetros más relevantes para la predicción de la absorción de un fármaco en forma sólida es mediante el fenómeno de disolución, que es definido como el proceso por el cual las moléculas o iones en estado sólido pasan a un estado en solución.

Para determinar la velocidad de disolución de los comprimidos deben considerarse diversos factores fisicoquímicos, como la humectación del comprimido, la capacidad de penetración del medio de disolución del comprimido, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la disgregación.

Carstensen menciona que la superficie de humectación del comprimido 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 humectación depende directamente de la tensión superficial en la interfase y el ángulo de contacto entre la superficie del sólido y líquido. La incorporación de un tensoactivo en el medio de disolución reduce el ángulo de contacto e incrementa la disolución.⁴⁻⁷

Para que se pueda dar la absorción de un fármaco a partir de una forma sólida en el organismo es necesario manejar el tipo de liberación del medicamento, solubilidad del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del funcionamiento *in vivo*. De acuerdo con esta consideración general, la disolución *in vitro* es una prueba para las formas de dosificación orales sólidas tales como tabletas y cápsulas.⁶

Además de ser un parámetro importante para la predicción del comportamiento del medicamento en el organismo, la prueba de disolución se utiliza para:

- Determinar la calidad lote a lote de un producto
- Guía en el desarrollo de nuevas formulaciones
- Asegurar la calidad del producto y el óptimo desarrollo después de un cambio en la formulación, en el proceso de fabricación, en el sitio de fabricación, o para el escalamiento.
- Utilizada ampliamente para probar la estabilidad del producto.
- Es un requisito regulatorio en las pruebas de evaluación de formas farmacéuticas sólidas.

2.1.1 Características de los equipos 1 y 2 para la prueba de disolución.

Aparato 1. Utilizado regularmente para capsulas de gelatina dura. Los equipos comerciales de disolución constan por lo general de un baño de agua y de seis unidades de prueba, donde cada una esta constituida por:

- Un vaso cilíndrico con tapa.
- Un eje transmisor.
- Un regulador de velocidad de rotación.
- Una canastilla.

El vaso cilíndrico debe ser de vidrio o de material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160mm a 175mm de alto y de 98mm a 106mm de diámetro interno con capacidad de 1000mL. El vaso firmemente ajustado debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua, el cual debe de mantener la temperatura de del medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. El eje transmisor mide de 6.3mm a 6.5mm o de 9.4mm a 10.1mm de diámetro, debe de ser de acero inoxidable y girar suavemente sin bamboleo. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo con lo indicado para cada producto con una variación de ± 4.0 por ciento. Las canastillas son de acero inoxidable con un número de malla de 40.

Aparato 2. Utilizado para tabletas, tabletas recubiertas. Los equipos comerciales de disolución por lo general de un baño de agua y de seis unidades de prueba, donde cada una esta constituida por:

- Un vaso cilíndrico con tapa.
- Un eje transmisor.
- Un regulador de velocidad de rotación.
- Una hélice.

El vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las mismas especificaciones que para el aparato 1, excepto que el diámetro del eje transmisor debe ser de 9.4mm a 10.1mm. La hélice agitadora es una paleta de 4mm \pm 1mm de espesor y de 19mm \pm 0,5mm de alto. En forma de sección de circulo de radio de 4.15mm \pm 1mm y cuerdas paralelas subtendidas de 42mm \pm 1mm y de 74.5mm \pm 0.5mm quedando la sección mas pequeña hacia abajo. La línea central de la cuchilla pasa a través del eje del transmisor de tal manera que la sección de 42mm quede perpendicular al eje transmisor al final del mango, formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material

inerte. Durante la prueba se debe de mantener a una distancia de 25mm \pm 0.2mm entre la cuchilla y el fondo del vaso. ⁸

2.1.2 Desarrollo de la prueba mediante la Norma Oficial Mexicana 177-SSA1-1998

La NOM-177-SSA1-1998 define el perfil de disolución como, “la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.”⁹

La prueba se realiza con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como el de referencia, bajo las mismas condiciones experimentales.

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

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2). ⁹

2.1.3 Evaluación del perfil de disolución

Método modelo independiente

El método de Moore y Flanner describe dos ecuaciones, el factor de diferencia f_1 y el factor de similitud f_2 , los cuales comparan la diferencia en el porcentaje de fármaco disuelto entre una formulación de referencia y una formulación de prueba.

El Factor de Diferencia (f_1). Es la suma de los valores absolutos de las distancias verticales entre los valores promedio del porcentaje disuelto para la prueba y la referencia en cada punto de muestreo.

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n (R_t - T_t) \right] / \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} * 100$$

Las curvas son consideradas similares cuando el valor de f_1 este cercano a 0, aunque puede encontrarse en el intervalo de 0-15

El factor de similitud (f_2) es una transformación logarítmica del promedio de las distancias verticales cuadráticas entre los valores de disolución promedio para la

prueba y la referencia en cada punto de muestreo y es una medida de la similitud del porcentaje de disolución entre ambas curvas.

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

Las curvas son consideradas similares cuando el valor de f_2 este cercano a 100, aunque puede encontrarse en un intervalo entre 50 y 10. ^{6,7}

Donde:

n= número de tiempos de muestreo.

R_t= es el valor del % disuelto en cada punto de muestreo para la formulación de referencia.

T_t= es el valor del % disuelto en cada punto de muestreo para la formulación de prueba. ^{6,7}

2.1.4 Factores fisicoquímicos que influyen en la velocidad de disolución del fármaco.

Solubilidad

La solubilidad acuosa del fármaco dependerá de las interacciones intermoleculares del cristal, de la solución en que se está disolviendo, así como también del pH del fármaco y los cambios de pH en el medio.

Tamaño de partícula

Dado que el área superficial aumenta con la disminución del tamaño de partícula, pueden lograrse velocidades de disolución mayores. El aumento del área de superficie efectiva o el área expuesta al medio de disolución es directamente proporcional a la velocidad de disolución.

Estado cristalino

Polimorfismo. Muchos fármacos pueden existir en más de una forma cristalina. Esta propiedad se conoce como polimorfismo y cada forma cristalina se llama polimorfo. Los polimorfos metaestables suelen disolverse más rápido que los polimorfos estables. En consecuencia, el polimorfo metaestable de un fármaco poco soluble puede presentar una biodisponibilidad mayor que el polimorfo estable. ^{4,5}

Sólidos amorfos. Además de las diferentes formas cristalinas, un fármaco puede existir en forma amorfa. Dado que la forma amorfa suele disolverse con mayor rapidez que la forma cristalina correspondiente, se puede producir diferencias significativas en la biodisponibilidad. ^{4,5}

Solvatos. Algunos fármacos pueden asociarse con moléculas del disolvente, formando un solvato. Cuando el disolvente es agua, el solvato se llama hidrato. En general, cuanto mayor sea la solvatación del cristal, menor será su solubilidad y su velocidad de disolución en un disolvente idéntico a las moléculas de solvatación. ^{4,5}

2.1.5 Factores de la forma farmacéutica que influyen en la prueba de disolución

Existen diferentes excipientes en la formulación de los comprimidos que pueden tener una influencia o llegar a modificar la prueba de disolución. Los cuales en general son:

Desintegrantes. El aumento en el porcentaje de la formulación del desintegrante puede dar como resultado una mejor velocidad de disolución. Debido a que fármacos con superficies cristalinas hidrofóbicas adquieren una capa superficial de finas partículas de desintegrante que imparte una propiedad hidrofílica aumentando el área de superficie efectiva y por tal una mayor velocidad de disolución.

Uno de los mecanismos de desintegración es mediante la formación de poros, lo cual facilita la penetración del medio de disolución, pero si es demasiado grande, puede inhibir la penetración por disminución de la tensión interna causada por el hinchamiento debido al desintegrante.

Aglutinantes. La granulación húmeda mejora la velocidad de disolución de muchos fármacos escasamente solubles por medio de la adjudicación de propiedades hidrofílicas a la superficie de los gránulos.

Lubricantes. Una vez que el comprimido se ha desintegrado, las características de penetración desempeñan un papel muy importante para la disgregación. Coadyuvantes como los lubricantes hidrofóbicos, como el talco y el estearato de magnesio retardan la velocidad de penetración y por lo tanto la disolución, reducen el área interfase de fármaco-medio efectiva por modificación de las características de superficie del comprimido lo cual da como resultado un cambio en la capacidad de humectación. En cambio cuando se utiliza un lubricante hidrosoluble aumenta la humectación y mejora la penetración del medio de disolución a los comprimidos y gránulos mediante la disminución de la tensión interfacial entre la superficie sólida y el medio. ^{4,5}

2.2. TABLETAS

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas de polvos con uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. Contienen uno o más principios activos y diversos excipientes, llamados coadyuvantes. ⁹⁻¹³

Para una formulación de cualquier forma farmacéutica es importante que se encuentre en equilibrio la biodisponibilidad del producto así como su estabilidad física y química. De tal manera que en muchas de las propiedades requeridas para obtener una buena biodisponibilidad es la rápida desintegración y disolución de los comprimidos, tienen que disgregarse dentro del organismo para liberar al principio activo y disolverse en los líquidos biológicos para su absorción. ⁹⁻¹³

Es preciso que el polvo o granulado reúna una serie de condiciones reológicas de una forma que las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir a la manipulación tras la compresión y por otra parte deben deslizarse sin resistencia por la maquina y no adherirse a los punzones ni a otros componentes. ⁹⁻¹³

Otras características que deben de cumplir los excipientes son:

Presentar una compatibilidad física y química y con el fármaco y los demás excipientes.

Deben ser fisiológicamente inertes.

No alteren el efecto de la biodisponibilidad. ⁹⁻¹³

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">• Dosificación exacta.• Más estables que otras formas Farmacéuticas• Fácil administración.• Control de la actividad del activo.• Versátil.	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes que presenten dificultad en deglución.• No se pueden administrar a personas inconscientes.

Componentes de las tabletas

- Diluyente
- Aglutinante
- Desintegrante
- Agentes antifricción (lubricante, deslizante y antiadherente)

Diluentes

Sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de la tableta. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez y sus propiedades de flujo. Uno de los más utilizados es la lactosa, por su rapidez de disolución en agua y agradable sabor, pero sus propiedades de flujo y deslizamiento son desfavorables. Ejemplos lactosa, celulosa microcristalina, almidón y sus derivados, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio y dextrosa.⁹⁻¹³

Aglutinantes

Unen a las partículas entre si, proporcionan propiedades cohesivas para el polvo, cuando la sola presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos, además aumentan la resistencia a la ruptura de las tabletas. Pueden utilizarse en seco, en general se agregan a la formulación en solución o dispersión para garantizar una distribución más homogénea. Ejemplos Pasta de almidón, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), maltodextrina, carbómero (Carbapol), metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica.⁹⁻¹³

Desintegrantes

Aceleran la ruptura del medicamento y la disgregación del principio activo, facilitando su disolución y absorción. El proceso de desintegración se produce cuando el líquido humecta al sólido y penetra en los poros del comprimido para después fragmentar el comprimido en trozos más pequeños que se disgregan en partículas del fármaco. Pueden actuar mediante diferentes mecanismos:

a) Los que aumentan la captación de agua; facilitan el transporte de los líquidos hacia el interior del comprimido mediante la formación de poros, disminuyendo la tensión interfacial hacia el líquido, como consecuencia el comprimido se fragmenta.

b) Provocan el hinchamiento del comprimido. Son materiales hidrofílicos que cuando entran en contacto con el agua la absorben provocando el hinchamiento del comprimido.

c) Productores de gas: utilizados para una rápida desintegración. La descomposición de un ácido orgánico y sales de bicarbonato o carbonato, que al contacto con el agua provocan la liberación de dióxido de carbono. Ejemplos Almidón, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón (Explotab, Primojel), croscaramelosa sódico (Ac-di-sol), carbinato de calcio, goma guar, ácido algínico y crospovidona.⁹⁻¹³

Agentes antifricción (Lubricante, deslizador y antiadherente)

Denominados agentes antifricción debido a que una de sus funciones principales consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir, previenen la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, y facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad de la matriz.

Lubricantes

Permiten disminuir la fricción entre las partículas durante la compresión, mejorando la transmisión de la fuerza de compresión en la masa de polvo o granulado. Garantizan que la formación y eyección del comprimido pueden producirse con una fricción baja entre el sólido y la pared de la matriz.

a) Lubricación por fluidos; se sitúa una capa de líquido entre las superficies en movimiento de los sólidos, separándolas entre sí, reduciendo la fricción; por lo general son utilizados aceites minerales o aceites vegetales.

b) Lubricación por contacto en la barrera; es un fenómeno de superficie. Forman una pequeña película de micropartículas sólidas en la superficie en movimiento de los sólidos.

Ejemplos: Estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, estearato de calcio, polietilenglicol 400 y 600 (Carbowax), ácido esteárico y aceite vegetal hidrogenado.⁹⁻¹³

Deslizantes

Sustancias que mejoran las propiedades de flujo de la mezcla en la cámara de compresión. Se añaden para reducir la cohesividad por interposición entre la superficie de las partículas.

El Talco es uno de los más comúnmente usados ya que también puede ser utilizado como antiadherente.⁹⁻¹² Ejemplos: Talco, dióxido de silicio coloidal (Cab-o-sil, Aerosol), celulosa micronizada, lauril sulfato de magnesio y almidón.

Antiadherentes

Reducen la adhesión entre el polvo y las caras de los punzones, previenen que se adhieran las partículas a los punzones. Ejemplos Estearato de magnesio, talco y almidón.⁹⁻¹²

Por supuesto que también dentro de la formulación de los comprimidos se debe de tomar en cuenta las características físicas y químicas del principio activo. Ya que existen diferentes principios activos con diferentes propiedades reológicas. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son de los principios activos que su forma farmacéutica más común es en comprimidos.

2.3. ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Los AINES presentan efectos antiplaquetarios, analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, debido a que son inhibidores efectivos de la ciclooxigenasa, responsable de la biosíntesis de las prostanglandinas. Son muy eficaces en el tratamiento contra el dolor leve o moderado, fiebre, artritis reumatoide, tendinitis, migraña, gota.

La mayoría de estos fármacos son de carácter ácido. Su carácter lipófilo y la gran proporción de fármaco unido a proteínas plasmáticas determinan una distribución selectiva en los tejidos inflamados.

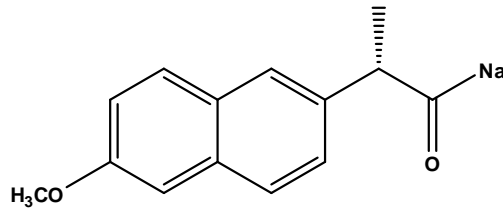
Farmacocinética: Por vía oral la absorción es rápida y completa, es la vía preferente de administración y aunque la absorción es fácil en el estómago, cuantitativamente es mas importante en el intestino delgado proximal. La absorción digestiva se realiza por difusión pasiva y en ella influye mucho la ionización del compuesto que depende el pH, presencia de alimentos y biodisponibilidad del preparado farmacéutico, casi todos se eliminan por riñón en gran proporción como metabolitos.^{14, -16}

Se distribuyen de manera uniforme por todo el cuerpo mediante difusión pasiva, casi todos se eliminan por riñón en gran proporción como metabolitos.

Se pueden clasificar por su estructura en:

- a) Ácidos N -aril antranílicos (fenamatos): ácido mefenámico, ácido metafenámico, ácido niflumico.
- b) Coxibes: celecoxib, rofecoxib.
- c) Derivados del ácido fenil propiónico: butibufeno, dexketoprofeno, fenobuteno, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno.
- d) Derivados del ácido acético: acetaminofeno, diclofenaco, indometacina, ketorolaco, sulindaco y suxibuzona.
- f) Derivados del p-amino fenol: paracetamol y cloxinato de lisina.
- g) Oxicames: meloxicam y piroxicam.
- h) Pirazolonas y analogos: metamizol (dipirona), fenilbutazona.

2.4 NAPROXENO SÓDICO



Propiedades generales:

PM. 252.2

Cristales blancos. Soluble en agua, etanol, ligeramente soluble en alcohol, muy ligeramente soluble en acetona, prácticamente insoluble en cloroformo y tolueno.

Constante de disociación pKa. 4.2 (25°C)

Coefficiente de reparto. LogP (octanol/agua), 3.2. ¹⁶⁻¹⁸

Características farmacológicas:

Tiempo de concentración máxima alcanzada en suero 2-4 horas

Vida media en suero 12-15horas

Fijación a proteínas 99%

Antiinflamatorio, analgésico y antipirético. Como antiinflamatorio asociado al tratamiento antibiótico específico de enfermedades infecciosas.

Se utiliza para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis juvenil, la osteoartritis, la tendinitis, artritis gotosa, como analgésico en la dismenorrea

Compite con la aspirina por los sitios de fijación de proteínas plasmáticas. Presenta doble efecto analgésico y seis veces el efecto antiinflamatorio

Farmacocinética: Cuando se administra por vía oral su absorción gastrointestinal es rápida, se obtiene una rápida fijación a proteínas plasmáticas e un inicio de la desaparición del dolor a los 20 minutos posteriores a su administración. Sufre metabolismo hepático, cerca del 30% del fármaco sufre una 6-desmetilacion, se excreta en la orina cerca del 95% como metabolito glucoronido inactivo.

Efecto adverso: ulcerógeno, somnolencia, mareos, vértigo, náuseas, alteraciones visuales y auditivas, trombocitopenia, prurito.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los AINES. ¹⁴⁻¹⁸

3. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD APLICADAS A TABLETAS DE NAPROXENO SÓDICO.

Uniformidad de dosis

Variación de masa; se utiliza cuando la forma farmacéutica por analizar contiene 50mg o más de un principio activo y si constituye el 50% o más de la masa total de la unidad de dosis.

El método de variación de masa se basa en la variación de la masa individual de las unidades de dosis en prueba, relacionada con el contenido del principio activo, y suponiendo una distribución homogénea. La variación se expresa en términos de desviación estándar relativa.⁸

Uno de los parámetros críticos en esta prueba es la variación de peso, que se puede deber a problemas de granulación y mecánicos.

Desintegración

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 preestablecidas.

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

El volumen de agua que contiene a la canastilla debe ser tal que, cuando el conjunto está en la posición más elevada, la rejilla metálica se encuentra por lo menos a 25mm por debajo de la superficie del líquido, y cuando el conjunto está en la posición más baja, la rejilla está por lo menos a 25mm del fondo del recipiente.⁸

Prueba de Disolución

Es un método para medir la liberación de un principio activo a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de este, en el medio de prueba. Indica la cantidad de fármaco liberado por unidad en un tiempo bajo condiciones establecidas volumen del medio, pH del medio, temperatura, revoluciones por minuto, etc. las cuales afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y para la obtención de resultados repetibles de la prueba.⁸

Dureza

Este método se realiza mediante la aplicación de una fuerza necesaria para romper o fracturar un comprimido. Las tabletas requieren una cierta dureza para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, acondicionamiento, distribución y consumo. El durómetro, es el equipo que mide la dureza, mediante la aplicación de una fuerza transversal sobre el comprimido. ^{11,8}

Valoración

Es un parámetro trascendental para la evaluación del control de calidad por que mediante esta prueba se indica el contenido exacto del principio activo presente en una forma farmacéutica o en este caso el comprimido.⁸

Peso promedio

Esta prueba determina la variación de peso en una muestra representativa del lote mediante la determinación en 20 unidades las cuales se pesan individualmente, permitiendo conocer la variación y el control en el proceso de fabricación.

Las variables que pueden influir en el proceso de fabricación de comprimidos pueden ser.

Tamaño y forma irregular del granulado.

Excesos de fino.

Humedad excesiva.

Exceso de velocidad de compresión.

Punzón inferior flojo.

4. VALIDACIÓN

La NOM-177-SSA1 en su numeral define validación como 4.29 Validación, “a la evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para que el fue diseñado.”⁹

El objetivo de una validación analítica es demostrar mediante evidencia documentada que un procedimiento analítico sirve para el fin que fue desarrollado.

Para la validación se toman en cuenta diferentes parámetros como son la linealidad, precisión y exactitud y, se definen como:

Linealidad “a la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra.”⁹

Exactitud, “a la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el de referencia.”

Precisión, “al grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto, se evalúa como repetibilidad y reproducibilidad.”⁹

5. JUSTIFICACIÓN

Según la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos define como calidad “al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto a cual se destina.”¹⁹

Con el decreto presidencial que modificó el artículo 168 del reglamento de insumos para la salud, se eliminó el requisito de planta, de manera que las empresas podrán importar libremente medicamentos, para los cuales no se ha comprobado su calidad, pero deben de preservar los estándares de calidad establecidos en México. En consecuencia es necesario generar estudios donde se conozcan los parámetros de calidad de los medicamentos susceptibles de ser importados a México y se comparen con los comercializados actualmente, con la finalidad de establecer si esta medida puede ser ó no benéfica para la salud de la población.

Para poder importar un medicamento se debe de conseguir el registro sanitario ante Secretaria de Salud. Uno de los requisitos para el registro sanitario es demostrar su intercambiabilidad, mediante la comparación de los perfiles de disolución en un medicamento de prueba y en un medicamento de referencia. Con esta prueba *in vitro* se puede predecir el comportamiento *in vivo* del medicamento.

6. OBJETIVO

Establecer si la calidad farmacéutica de los medicamentos de Naproxeno sódico de venta en el mercado norteamericano es comparable con la de los productos de fabricación nacional.

6.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la existencia de similitud entre los perfiles de disolución de las diferentes marcas comerciales del mercado nacional y del extranjero.

Determinar el cumplimiento de los requisitos de calidad farmacéutica establecidos en la FEUM 8ª edición para los medicamentos del mercado nacional y del extranjero.

7. HIPÓTESIS

Con base en la comparación del perfil de disolución y las pruebas de control de calidad, con el medicamento de referencia nacional, se conocerá si los medicamentos que contienen naproxeno sódico del mercado norteamericano poseen la misma calidad que los fabricados en México bajo las condiciones actuales de la regulación sanitaria.

8. METODOLOGÍA

8.1. DIAGRAMA DE FLUJO



8.2. ADQUISICIÓN DE PRODUCTOS

En Estados Unidos de Norteamérica los productos Aleve capletas 220mg, Aleve tabletas 220mg y Kirkland capletas 220mg fueron adquiridos en Wal Mart y Wallgreen's en San Diego California en el mes de enero del 2007.

Los productos adquiridos en México, Distrito Federal son Flanax tabletas 275mg, Analgen tabletas 220mg y Diferbest tabletas 275mg en las Farmacias de Paris y en la Farmacia similares respectivamente en el mes de Febrero del 2007.

Tabla. 1. Medicamentos de Prueba

No.	Marca	Presentación	No. de lote	Fecha de caducidad	Laboratorio Fabricante
1	Analgen	Tabletas 220mg	M03036	Mar. 2010	Liomont S.A de C.V.
2	Flanax	Tabletas 275mg	X76150	Oct. 2010	Syntex S.A de C.V
3	Diferbest	Tabletas 275mg	070153	Ene. 2010	Best S.A.
4	Kirkland	Capletas 220mg	7JE0650	Oct. 2010	Costco Corporation
5	Aleve	Capletas 220mg	244257C	Feb. 2010	Bayer Health Care
6	Aleve	Tabletas 220mg	234756L	Feb. 2010	Bayer Health Care

Tabla. 2. Equipos empleados en el estudio.

Equipo	Marca	Modelo	No. de Serie
Milli-Q	Millipore	Milli-Q Sintesis	QGARD00R1
Potenciómetro	Corning Pinnacle	540pH	303647
Espectrofotómetro	Varian	Cary 50B10	EL04073539
Balanza Analítica	OHAUS Explorer	EP214C	H16011222113708
Disolutor	Vankel	VK700	IF-013
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución	Varian	ProStar 410	50321
Desintegrador	Mayasa	M/S	No Disponible

Tabla.3. Reactivos empleados en el estudio

Reactivo	Marca	Grado	No. de lote
Fosfato de sodio dibásico 7-hidratado	J. T. Baker	Analítico	747C24
Fosfato de sodio monobásico Monohidratado	J. T. Baker	Analítico	B33C31
Naproxeno sódico	USP	(Sust. Ref.)	JOC379
Acetonitrilo	Burdick and J.	HPLC	CH343
Agua destilada	Theissier	N/A	N/A
Metanol	J. T. Baker	HPLC	A38C91

8.3. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

8.3.1. Desintegración

En cada uno de los seis tubos de la canastilla, se depositó una tableta, colocando en cada tubo un disco. Poniendo el aparato en operación con agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, en un número de 30 inmersiones por minuto. La prueba finalizó cuando se disgregaron completamente las tabletas.¹⁸

8.3.2. Dureza

Esta prueba se realizó con 10 tabletas. Colocando cada tableta en el durómetro. Que determino la dureza, mediante unidades de kp.^{10, 18}

8.3.3 Peso Promedio

Se pesaron individualmente 20 tabletas en una balanza analítica y se calculó la media, desviación estándar y la desviación estándar relativa.¹⁸

8.3.4. Prueba de Disolución

Aparato 2 Q= o mayor a 70% a los 45min.

Solución amortiguadora de fosfatos 0.1M pH 7.4. Se pesó 2.62g de fosfato monobásico de sodio y 11.50g de fosfato dibásico de sodio anhidro, pasar a un matraz volumétrico de 1000mL, disolver y llevar al aforo con agua, mezclar y se ajusto el pH con solución de hidróxido de sodio.

Preparación de referencia. Se pesó una cantidad de 25mg de sustancia de referencia de naproxeno sódico depositandola en un matraz volumétrico de 10mL, se aforó con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, se tomo una alícuota de 2mL y se deposito en un matraz volumétrico de 100mL y se aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH7.4. Esta solución tiene una concentración de $50\mu\text{g}/\text{mL}$.

Procedimiento. Se colocó cada tableta en el aparato USP II con 900ml de solución amortiguadora de fosfatos 0,1M pH 7.4, como medio de disolución, en condiciones de 50rpm por un tiempo de 45min. Se tomaron 3mL de cada vaso la muestra de a los 45min. Se filtraron las muestras con un filtro de membrana de nylon de $0.45\mu\text{m}$. Se tomaron alícuotas de 1mL de la muestra diluyéndola en 2mL de medio de disolución.

Se determino su absorbancia a una longitud de onda de 332nm en celdas de cuarzo de 1cm, empleando una solución amortiguadora de fosfatos como blanco de ajuste.

Calculando el porcentaje de naproxeno sódico disuelto, por medio de la siguiente formula:

$$100(CD/M)(A_m/A_{ref})$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de naproxeno sódico en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

M = Cantidad de naproxeno sódico indicada en el marbete.

A_m = Absorbancia obtenida con preparación de la muestra.

A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

8.3.5. Uniformidad de Dosis

Se pesaron con exactitud 10 tabletas individualmente. Con el resultado de la valoración del principio activo se calculó el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas, además de la desviación estándar relativa.¹⁸

8.3.6. Valoración

Preparación de referencia. Se pesó una cantidad de 27.5mg sustancia de referencia de naproxeno sódico, pasando a un matraz volumétrico de 10mL, y se aforó con la mezcla de disolventes, se tomó una alícuota de 1mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100mL y se aforo con la fase móvil. Esta solución contiene 27.5µL/mL de naproxeno sódico.

Preparación de la muestra. Se pesaron 20 tabletas y se trituraron hasta polvo fino y se pesó una cantidad equivalente a 275mg de naproxeno sódico, se deposito en un matraz volumétrico de 100mL y se aforó con acetonitrilo. Se tomó 1mL de alícuota de esta solución y se paso a un matraz volumétrico de 100mL, se añadió 1mL de la preparación de referencia y se llevó al aforo con la fase móvil. Las muestras y la referencia se filtraron con membrana de nylon de 0.45 µm.

Condiciones del equipo. Detector de luz UV; Longitud de onda 254nm; flujo de 1.2mL/min.

Procedimiento. Se inyectaron al cromatógrafo, por separado, un volumen de 20µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, se obtuvieron sus cromatogramas y las áreas bajo los picos. Se calculó la cantidad de naproxeno sódico en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente formula:

$$CD(A_m/A_{ref})$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de naproxeno sódico en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

A_m = Área relativa obtenida en el cromatógrama con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área relativa obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

Contiene no más del 90 por ciento y no más del 110 por ciento de la cantidad de naproxeno sódico indicada en el marbete. ¹⁸

8.4 METODOLOGÍA VALIDACIÓN

8.4.1 Validación del sistema para el perfil de disolución.

Preparación de la solución de referencia (stock). Se pesó una cantidad de 30mg de sustancia de referencia de naproxeno sódico, se depositó en un matraz volumétrico de 25mL, se disolvió la sustancia de referencia y posteriormente se aforo. Esta solución contiene una concentración de 1.2mg/mL

Preparación de la solución de trabajo. Se tomaron alícuotas por sextuplicado de la solución de referencia de 0.25, 0.5, 0.75, 1.0 y 1.2mL. Se llevaron en matraces volumétricos de 10mL y se aforaron. Para obtener concentraciones de 30, 60, 90, 100 y 120%. Obteniendo unidades de concentración de 30, 60, 90, 120 y 140µg/mL respectivamente.

Se leyeron las soluciones de trabajo en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 332nm.

Los parámetros que se evaluaron en la validación del sistema son linealidad, exactitud y precisión.

8.4.2 Validación del método analítico para el perfil de disolución.

Preparación del placebo cargado. Se pesaron 10 tabletas de cada marca comercial se trituraron hasta polvo fino. Se peso una cantidad equivalente a 275mg de naproxeno sódico de cada marca comercial, y se realizo un pool con todas las muestras, del cual se peso una cantidad equivalente de 30mg de naproxeno sódico, se deposito en un matraz volumétrico de 25mL y se aforo. Esta solución tiene una concentración 1.2mg/mL.

Preparación de la solución de trabajo. Se tomaron alícuotas por sextuplicado de la solución del placebo cargado de 0.25, 0.5, 0.75, 1.0 y 1.2mL, se depositaron en matraces volumétricos de 10mL y se aforaron con medio de disolución. Las soluciones son de 30, 60, 90, 100 y 120% respectivamente y se filtrarán con filtro de nylon de 0.45 μ m. Obteniendo unidades de concentración de 30, 60, 90, 120 y 140 μ g/mL respectivamente.

Se leyeron las soluciones de trabajo en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 332nm.

Los parámetros de validación del método fueron especificidad, linealidad, precisión repetibilidad, precisión intermedia, exactitud.^{6, 8, 20}

8.5 PERFIL DE DISOLUCIÓN

Solución amortiguadora de fosfatos 0.1M pH 7.4. Pesar 2.62g de fosfato monobásico de sodio y 11.50g de fosfato dibásico de sodio anhidro, pasar a un matraz volumétrico de 1000mL, disolver y llevar al aforo con agua, mezclar, ajustar el pH si es necesario con solución de hidróxido de sodio o ácido sulfúrico.

Preparación de la solución para la curva de referencia. Se pesó una cantidad de 30mg de sustancia de referencia de naproxeno sódico, se depositó en un matraz volumétrico de 25mL, se disolvió la sustancia de referencia y posteriormente se aforo. Esta solución contiene una concentración de 1.2mg/mL. Se tomaron alícuotas de la solución anterior de 0.25, 0.5, 0.75, 1.0 y 1.2mL. Se llevaron en matraces volumétricos de 10mL y se aforaron. Para obtener concentraciones de 30, 60, 90, 100 y 120%. Obteniendo unidades de concentración de 30, 60, 90, 120 y 140 μ g/mL respectivamente.

Procedimiento. Se colocó cada tableta en el aparato USP II con 900ml de solución amortiguadora de fosfatos 0,1M pH 7.4, como medio de disolución, con una velocidad de agitación de 50rpm por un tiempo de 60min. Se tomaron muestras de 3mL a los tiempos de 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min sin reemplazo. Se filtraron las muestras con un filtro de membrana de nylon de 0.45 μ m. Se tomaron alícuotas de

1mL de la muestra diluyéndola en 2mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.1M pH7.4.

Para la preparación de referencia, así como los muestreos realizados para el perfil de disolución, se determino su absorbancia a una longitud de onda de 332nm en celdas de cuarzo de 1cm, empleando solución amortiguadora de fosfatos como blanco de ajuste. Calculando el porcentaje de naproxeno sódico disuelto, por medio de la siguiente formula:

$$100(CD/M)(A_m/A_{ref})$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de naproxeno sódico en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

M = Cantidad de naproxeno sódico indicada en el marbete.

A_m = Absorbancia obtenida con preparación de la muestra.

A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

Se compararon los perfiles mediante el método de modelo independiente empleando factores de similitud y diferencia, además de un análisis de varianza evaluando los valores de Q a los 15 min. y Q a los 30 min. La prueba se realizó a 12 unidades de cada producto.¹⁸

9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Tabla 4. Criterios de aceptación para el control de calidad de las tabletas

Parámetro	Desintegración (min)	Dureza (Kp)	Peso promedio (mg)	Prueba de Disolución (% Disuelto)	Uniformidad de contenido (% P.A)	Valoración (% P.A.)
Especificación	No mayor de 30min.	No menor a 4kp	± 5%	Q≥70%a 45min	Del 85- 115%	Del 90 al 110%

Pruebas de control de la calidad a las tabletas de marca kirkland

Parámetro	Desintegración (min)	Dureza (Kp)	Peso promedio (mg)	Prueba de Disolución (% Disuelto)	Uniformidad de contenido (% P.A)	Valoración (% P.A.)
Promedio	13.2966	12.0600	0.3134	97.7458	99.1113	95.2590
D.E	0.4860	1.2747	0.0052	1.7717	1.6541	0.8358
C.V.	3.7687	10.5697	1.6706	1.8046	1.6689	0.8774

Pruebas de control de la calidad a las capletas de marca Aleve

Parámetro	Desintegración (min)	Dureza (Kp)	Peso promedio (mg)	Prueba de Disolución (% Disuelto)	Uniformidad de contenido (% P.A)	Valoración (% P.A.)
Promedio	12.0830	11.2400	0.3163	95.3710	99.6341	96.8935
D.E	0.5578	1.2240	0.0034	2.3648	1.3171	1.3270
C.V.	4.7750	10.8898	1.0888	2.4706	1.3219	1.3696

Pruebas de control de la calidad a las tabletas de marca Aleve

Parámetro	Desintegración (min)	Dureza (Kp)	Peso promedio (mg)	Prueba de Disolución (% Disuelto)	Uniformidad de contenido (% P.A)	Valoración (% P.A.)
Promedio	9.3433	12.7100	0.3172	98.9615	98.3699	95.9082
D.E	0.2272	1.0969	0.0071	2.1811	1.5612	1.3401
C.V.	2.4320	8.6303	2.2462	2.2038	1.5870	1.3973

Pruebas de control de la calidad a las tabletas de marca Analgen

Parámetro	Desintegración (min)	Dureza (Kp)	Peso promedio (mg)	Prueba de Disolución (% Disuelto)	Uniformidad de contenido (% P.A)	Valoración (% P.A.)
Promedio	9.0060	10.0800	0.3078	100.2699	100.1186	97.3585
D.E	0.3110	0.5884	0.0032	2.0245	1.2421	0.6939
C.V.	3.4524	5.8374	1.0440	2.0177	1.2406	0.7127

Pruebas de control de la calidad a las tabletas de marca Flanax

Parámetro	Desintegración (min)	Dureza (Kp)	Peso promedio (mg)	Prueba de Disolución (% Disuelto)	Uniformidad de contenido (% P.A)	Valoración (% P.A.)
Promedio	10.1400	11.7800	0.3976	100.9039	99.9761	96.7028
D.E	0.4170	1.3481	0.0056	2.0245	0.6204	1.2646
C.V.	4.1122	11.4438	1.4087	2.4152	0.6206	1.3077

Pruebas de control de la calidad a las tabletas de marca Diferbest

Parámetro	Desintegración (min)	Dureza (Kp)	Peso promedio (mg)	Prueba de Disolución (% Disuelto)	Uniformidad de contenido (% P.A)	Valoración (% P.A.)
Promedio	9.5766	13.4200	0.3617	93.5468	100.0346	97.2985
D.E	0.3465	1.8486	0.0022	4.0974	0.6578	1.2217
C.V.	3.6185	13.7750	0.6085	4.3844	0.6576	1.2556

Todas las marcas cumplen con los parámetros de calidad establecidos por la FEUM 8ª Edición, pero existen diferencias en los resultados que interfieren directamente en los perfiles de disolución. Cabe destacar, en la prueba de desintegración, la mayoría de los medicamentos presentó un tiempo de desintegración no mayor a los 10 minutos, el medicamento de marca Kirkland presentó 13.29 minutos. La desintegración es un factor trascendente para la disolución, permite al comprimido disgregarse formando gránulos o agregados y por lo tanto obtener una mayor superficie de contacto del fármaco en el medio de disolución.

La dureza presentó valores altos en las marcas analizadas, uno de los factores es debido a la presencia del recubrimiento, ya que regularmente se componen de metacrilatos, es decir polímeros que forman una película en la superficie de los comprimidos, una de sus funciones es proteger al fármaco de los factores ambientales; como la humedad y la luz, otra de sus funciones es dar estética al producto. En el recubrimiento varían los componentes de la formulación dependiendo del fabricante y por lo tanto puede variar del tipo de polímero afectando directamente la formación de la película sobre la superficie del comprimido.

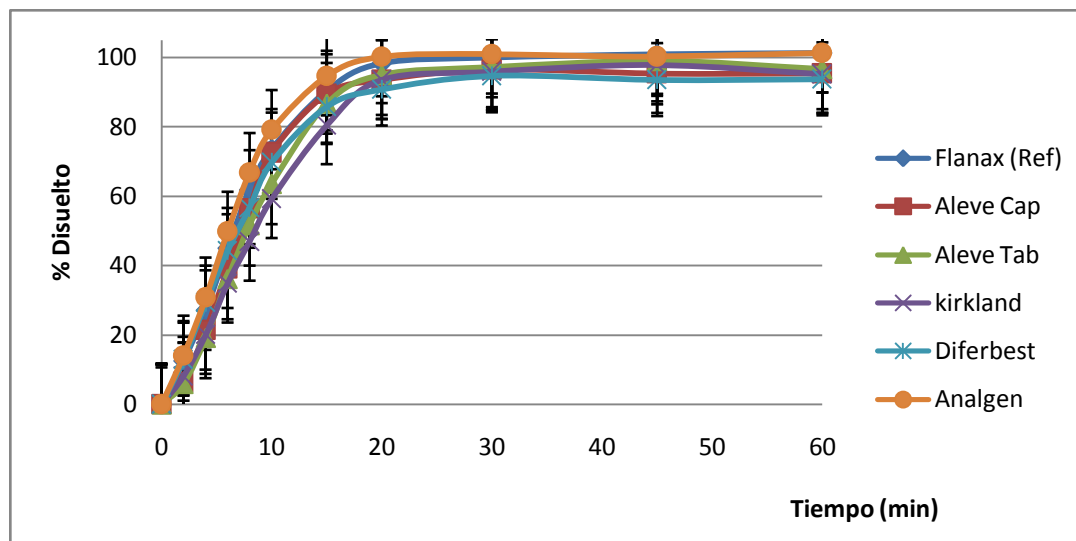
En la determinación del peso promedio las marcas analizadas muestran un coeficiente de variación menor al 2%. Mediante esta determinación se pudo observar el control en el proceso de fabricación en las etapas de compresión y recubrimiento, en donde existe poca variación en el peso de los comprimidos.

En el porcentaje disuelto todas las marcas presentaron más del 90%, los medicamentos norteamericanos no alcanzaron el 100% Kirkland, Aleve capletas y Aleve tabletas. Las marcas nacionales Flanax y Analgen lograron el 100%.

Para la uniformidad de contenido todas las marcas cumplen y presentan un promedio mayor de principio activo que en la valoración, esto se debe a que esta prueba no se analizaron los 10 comprimidos individualmente, sólo se utilizó el resultado de la valoración, para determinar la cantidad de principio activo en base a la variación de masa de cada unidad de dosificación.

La valoración del principio activo de las marcas estudiadas cumple con el porcentaje del principio activo y no existe una variación mayor del 5% entre ellas. Por lo tanto, cumplen con la especificación de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, para realizar la comparación de los perfiles de disolución.

Para la validación del método analítico el método es lineal en un intervalo de concentración de 30 a 140µg/mL con un coeficiente de correlación de 0.995, con un coeficiente de variación de 1.35 para precisión, en la precisión intermedia del método analítico no existe influencia del analista, día o la interacción analista-día y en la exactitud se obtuvo un porcentaje de recobro de 98.66%.



Gráfica 1. Comparación de los perfiles de disolución de las marcas analizadas.

En la gráfica 1 se presentan los perfiles de disolución de las marcas analizadas de las cuales, se observa que son muy similares, pero mediante el análisis estadístico se presentaron resultados diferentes. Se puede apreciar, que en las marcas Flanax y Analgen, sus perfiles son muy similares alcanzando el 100%, mientras que las otras marcas se encuentran por debajo del 100%.

Tabla. 5. Coeficiente de variación y porcentaje disuelto de los perfiles de disolución de las marcas Kirkland, Aleve capletas, Aleve tabletas, Diferbest, Analgen y Flanax.

Marca	Kirkland		Aleve capletas		Aleve tabletas		Diferbest		Analgen		Flanax	
	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV
4	19.9939	13.1662	21.3324	16.5935	19.6105	13.7473	29.3472	7.3003	30.7880	16.6895	27.0607	13.5244
6	34.7991	8.9192	39.1106	9.8004	36.6241	9.9697	44.1850	3.9740	49.7634	10.2784	45.0441	9.7034
8	46.8699	10.3320	56.4944	7.7948	51.9557	10.4339	56.6013	4.8223	66.7123	10.1690	61.7031	9.1863
10	59.1828	8.0552	72.5765	8.8081	65.3977	8.0560	69.6702	4.4332	79.1076	10.4483	73.5702	8.8937
15	80.4766	6.4721	89.4053	4.2932	88.8762	9.5631	85.8476	2.9504	94.6415	4.8185	90.3770	9.4258
20	93.5578	6.3749	93.5721	3.5876	95.8454	4.2120	90.8134	1.8737	100.1505	1.9722	98.2387	4.8721
30	95.8764	2.1766	96.4583	3.6708	97.8984	2.1738	94.6429	3.0153	100.9392	1.9491	99.9363	3.5714
45	97.7458	1.8046	95.3710	2.4706	98.8993	2.2038	93.5468	4.3844	100.2699	2.0177	100.9039	2.4152
60	95.1417	2.6929	95.4425	3.1933	97.3359	4.2163	93.7587	3.0509	101.2398	2.5088	101.3183	2.8060

En la tabla 5 en el porcentaje disuelto a los 15 minutos la marca Analgen ya había alcanzado un 94% mientras que la marca kirkland sólo liberó un 80%. En este tiempo de muestreo el coeficiente de variación para las muestras no excede el 10% el cual es un criterio de acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998.

A los 30 minutos todas las marcas alcanzaron más del 90%. En todas se presenta un coeficiente de variación no mayor al 4% esto puede indicar que, en el estudio de los perfiles de disolución, al final de la prueba no existió mucha variación del porcentaje disuelto liberado, al determinarlo a las 12 unidades de dosificación para cada marca.

Se realizó el tratamiento estadístico de los datos ANOVA (análisis de varianza) con la ayuda del software Statgraphics plus versión 5.0.

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

La decisión estadística es que cuando el valor de P sea menor a 0.05 existirá una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95%.

Para el tratamiento estadístico mediante el ANOVA se identificaron las muestras de la siguiente manera:

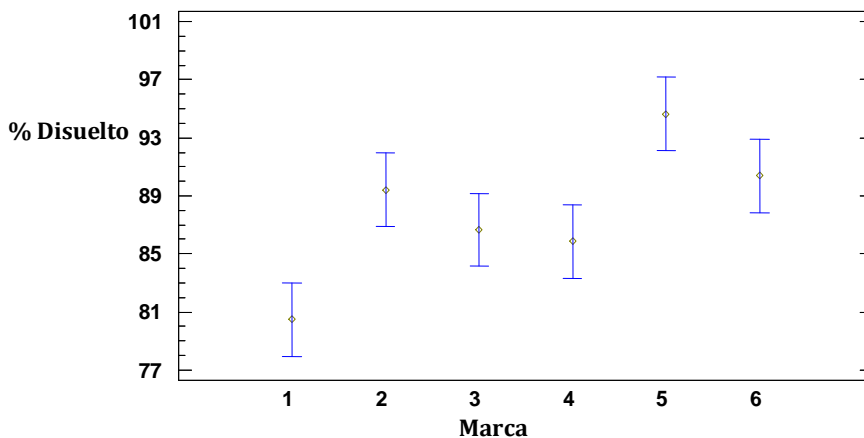
1. kirkland
2. Aleve capletas
3. Aleve tabletas
4. Diferbest
5. Analgen
6. Flanax (Referencia).

Tabla. 6. Marcas vs % Disuelto a los 15 min

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>GL</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>Razón de F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	688.236	5	137.647	7.46	0.0001
Dentro de los grupos	553.624	30	18.4541		
Total (Corr.)	1241.86	35			

La razón de F es igual a 7.46 el valor de P en la prueba de F es menor que 0.05 estimado entre los grupos, por lo tanto en el muestreo a los 15 minutos existe una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95% entre las marcas analizadas.

Gráfica 2 Marcas vs Intervalo del % disuelto



En la gráfica 2 se grafican los valores del porcentaje disuelto del perfil de disolución para cada marca a un determinado tiempo de muestreo.

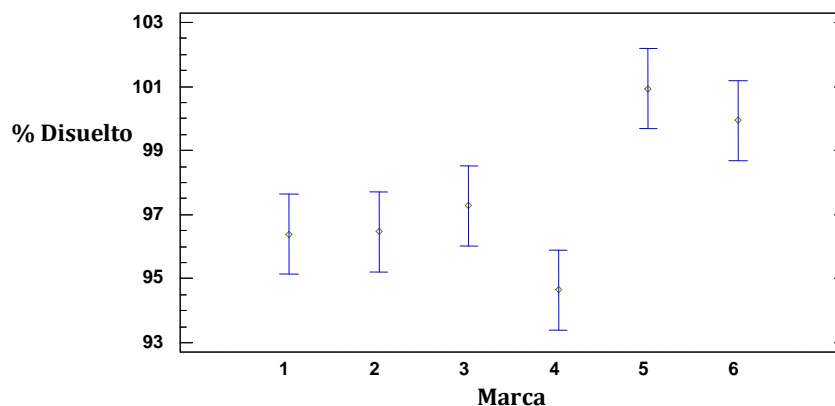
Es notable que en la gráfica 2 la marca kirkland se encuentra por debajo de las otras marcas, a los 15 minutos, además se observa claramente que las marcas nacionales Flanax y Analgen son las que presentan una mayor cantidad de porcentaje disuelto alcanzando más del 90% en las unidades de prueba.

Tabla. 7. Marca vs % Disuelto a los 30 min.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>GL</i>	<i>Media de cuadrados</i>	<i>Razón de F</i>	<i>Valor de P</i>
Entre grupos	169.41	5	33.882	7.56	0.0001
Dentro de los grupos	134.444	30	4.48147		
Total (Corr.)	303.854	35			

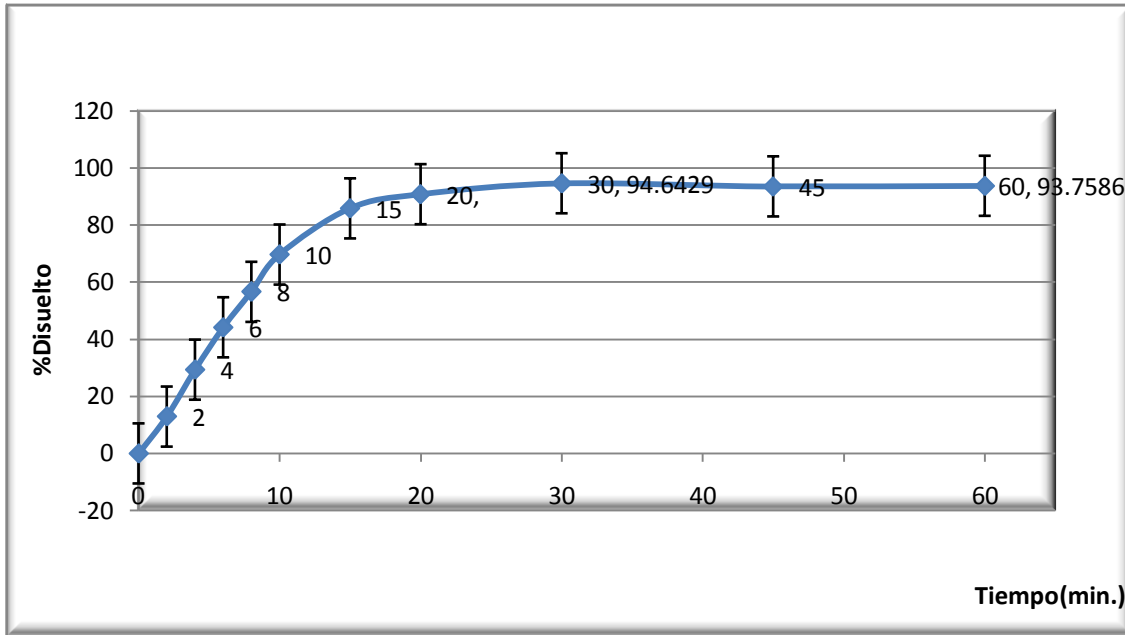
La razón de F es igual a 7.46 el valor de P en la prueba de F es menor que 0.05 estimado entre los grupos, por lo tanto en el muestreo a los 30 minutos existe una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95% entre las marcas analizadas.

Gráfica 3 Marcas vs Intervalo del % disuelto



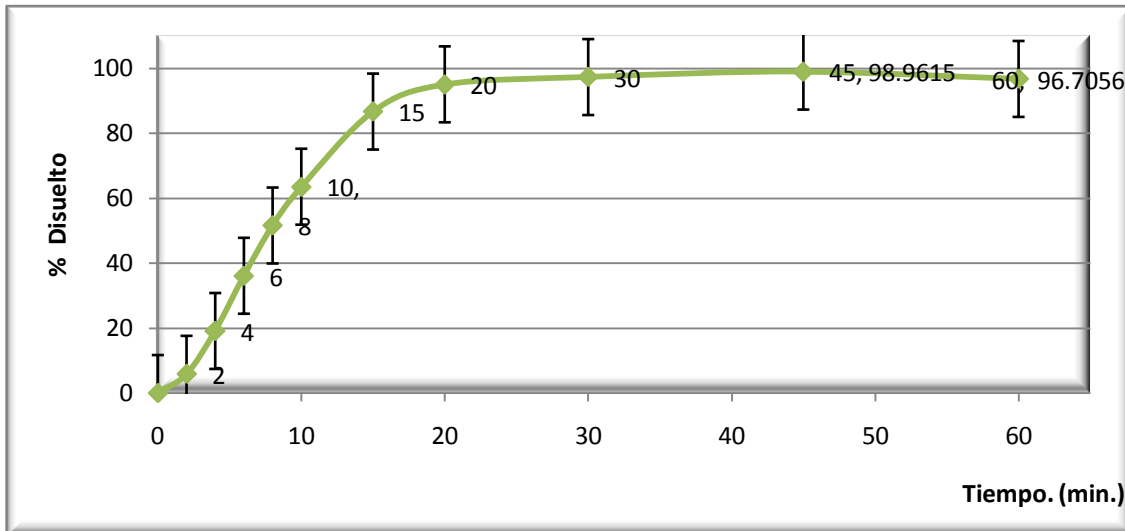
En la gráfica 3 se observa que en las unidades de prueba para las marcas norteamericanas presentan una distribución muy similar del 90%, dos marcas nacionales Flanax y Analgen liberan un porcentaje mayor, alcanzando mas del 100%, solo una marca nacional Diferbest queda por debajo de la distribución. En esta gráfica se puede corroborar el resultado de la tabla 7 en donde se presenta que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las marcas analizadas.

Gráfica 4. Perfil de disolución de las tabletas de marca Diferbest



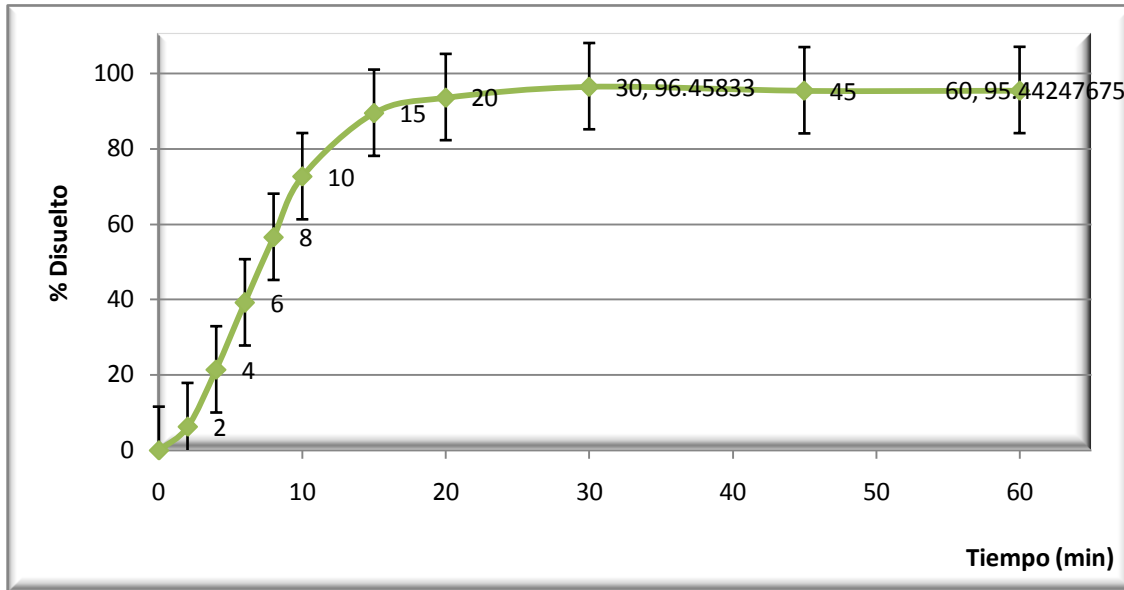
En la grafica 4 el perfil de disolución de la tabletas marca Diferbest se alcanza el porcentaje disuelto máximo a los 30 minutos con un 94.64%.

Gráfica 5. Perfil de disolución de las tabletas de la marca Aleve



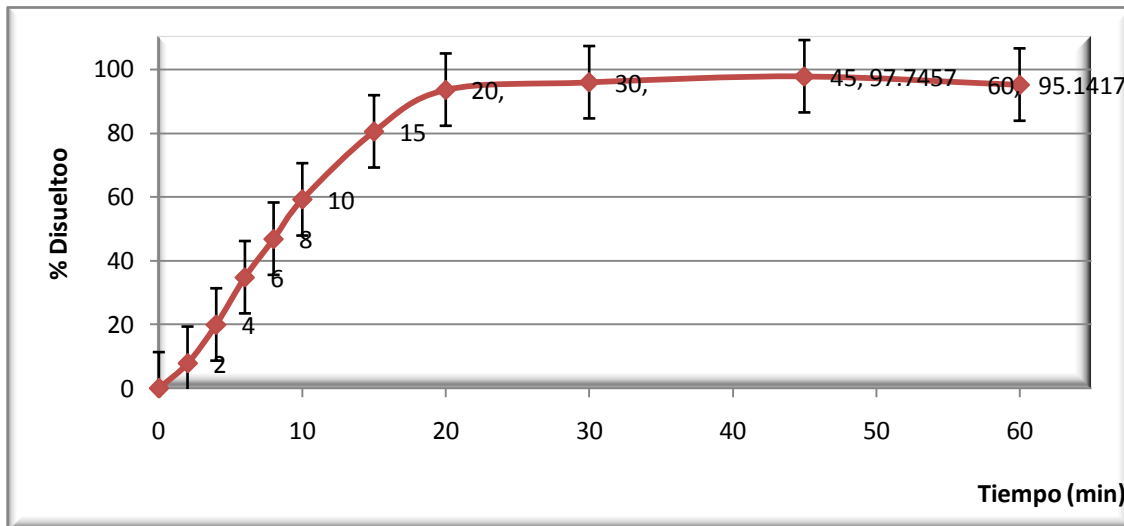
En la grafica 5 el perfil de disolución de la las tabletas marca Aleve alcanza un porcentaje disuelto máximo a los 45 minutos con un 98.96% .

Gráfica 6. Perfil de disolución de las capletas de marca Aleve.



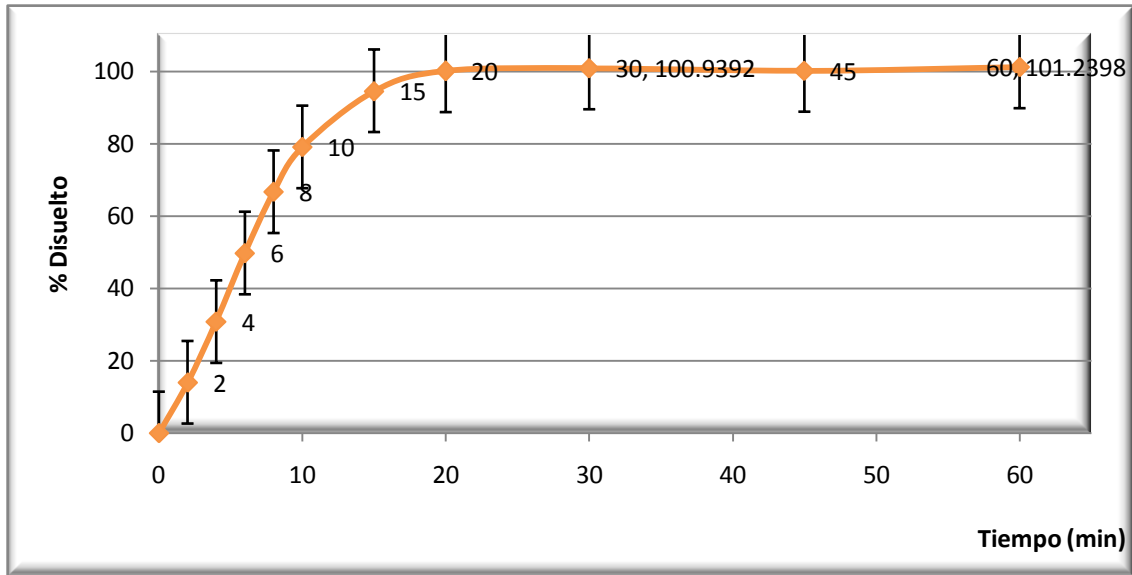
En la grafica 6 el perfil de disolución de las capletas marca Aleve se alcanza un porcentaje disuelto máximo a los 30 minutos con un 96.45%.

Gráfica 7 Perfil de disolución de las tabletas de marca Kirkland



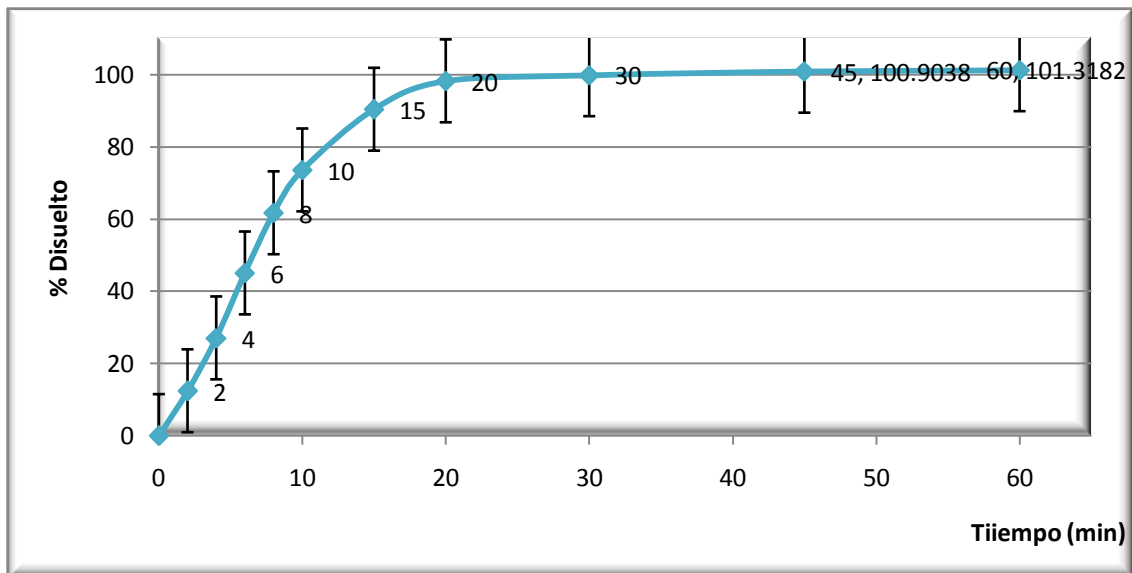
En la grafica 7 el perfil de disolución de las capletas marca Kirkland se alcanza un porcentaje disuelto máximo a los 45 minutos con un 97.74%.

Gráfica 8. Perfil de disolución de la marca analgen



En la grafica 8 el perfil de disolución de las tabletas marca Analgen se alcanza un porcentaje disuelto máximo a los 30 minutos con un 100.93%.

Gráfica 9. Perfil de disolución de las tabletas de marca Flanax



En la grafica 9 el perfil de disolución de las tabletas marca Flanax se alcanza un porcentaje disuelto máximo a los 60 minutos con un 101.31%.

Evaluando los perfiles de disolución a los tiempos máximos en que obtuvieron el mayor porcentaje disuelto se encuentran inicialmente las marcas de Analgen alcanzando un el 100% disuelto a los 30min en ese mismo tiempo de muestreo la marca Flanax presenta un 99.93% disuelto sin embargo llega a su máximo porcentaje disuelto a los 45 min con un valor de 101.31%, mientras que las marcas Aleve capletas y Diferbest presentan su mayor porcentaje disuelto a los 30 min con valores de 96.45. y 94.64% respectivamente, pero ninguna de estas marcas llegan a el 100%, las marcas Aleve tabletas y Kirkland alcanzan su máximo a los 45 min. con un porcentaje disuelto de 98.96 y 97.74% de manera similar estas marcas no alcanzan el 100%. Las marcas Analgen y Flanax son las marcas que alcanzan el 100% disuelto desde el tiempo de muestreo a los 30 min., en comparación las otras marcas no presentan el 100% disuelto en el mismo tiempo de muestreo, ni al tiempo de muestreo de 45min.

Tabla 8. Coeficientes de determinación de los modelos propuestos para la disolución de comprimidos de Naproxeno sódico

Marca	Modelo			
	Orden cero	Orden uno	Higuchi	Raíz cubica
Kirkland	0.60344	0.72719	0.69945	0.75045
Aleve capletas	0.50627	0.66192	0.61680	0.65647
Aleve tabletas	0.55267	0.72348	0.67837	0.70271
Diferbest	0.55025	0.69212	0.65044	0.70000
Analgen	0.93084	0.98993	0.99880	0.97283
Flanax	0.90207	0.97672	0.99887	0.95743

Entre las marcas comerciales de medicamentos difieren los modelos matematicos para el mejor modelo de ajuste, en el caso de kirkland los datos se ajustan mejor para el modelo de Raiz cúbica con un valor de $r^2 = 0.75045$, las marcas Aeve capletas y Aleve tabletas se ajustan mejor para el modelo de Orden uno con valores de $r^2 = 0.66192$ y 0.72348 respectivamente, dos de las marcas nacionales Analgen y Flanax presentan el mismo modelo estadistico de Higuchi, la marca Diferbest presente un modelo de Raíz cúbica con una $r^2 = 0.7000$. En las marcas analizadas Aleve tabletas y Aleve capletas se debe de considerar que presentaron los mismos modelos de ajuste por que las dos son fabricadas por el mismo laboratorio y por tal motivo presentan los mismos componentes en su formulación, esto declarado en su marbete, mientras que las marcas Analgen y Flanax aunque no son fabricadas por el mismo laboratorio se ajustan al mismo modelo con un valor $r^2 = 0.9988$ para ambas. Como resultado,

pudo obtenerse que el mejor modelo en el que se ajustan los datos de los productos de prueba es diferente al modelo en que se ajusta el de referencia con excepción de la marca Analgen, por lo tanto si los modelos estadísticos difieren, entonces el porcentaje liberado de fármaco en los tiempos muestreados cambia dependiendo de la marca.

Tabla 9. Comparación de los perfiles de disolución mediante el Método del Modelo Independiente utilizando F2

Referencia	Muestra	Resultado
Flanax	kirkland	45.85555
Flanax	Aleve capletas	65.03661
Flanax	Aleva tabletas	53.40928
Flanax	Diferbest	72.31892
Flanax	Analgen	65.50403

Comparando los perfiles de disolución mediante la determinación de F2 o factor de similitud (tabla 9), solo una marca de tabletas que son las norteamericanas (Kirkland) no cumplen con él, es decir, que su perfil de disolución en comparación con el de referencia no presentó similitud dando un resultado fuera de rango con un valor de 45.8555, en donde la especificación indica que los valores son de 50- 100, además en el análisis estadístico se demuestra que existen diferencias significativas en la cantidad de fármaco liberado en los tiempos de muestreo evaluado en por ciento disuelto.

Todas las marcas estudiadas cumplen con las determinaciones de control de calidad establecidos en la FEUM 8^a. edición, hasta con el porcentaje disuelto para la prueba de disolución.

Las marcas que alcanzan un mayor porcentaje disuelto y en menor tiempo son Analgen y Flanax teniendo un 100.15% y 98.23% a los 20 minutos, ambas presentan un 100% a los 30 minutos, considerando que en el mismo tiempo de muestreo las otras marcas no alcanzan el 100%.

Es importante tomar en cuenta que los perfiles de disolución para las marcas del mercado norteamericano no alcanzan el 100% debido a que se presentaba en el fondo de los vasos del disolutor sólidos insolubles; es decir partículas suspendidas que no alcanzaban a solubilizarse en el medio de disolución y por lo tanto parte del fármaco unido con el excipiente no podía ser solubilizado, una de las materias primas utilizadas en la formulación de los comprimidos del mercado norteamericano que

pudo afectar a la liberación del fármaco es el estearato de magnesio, el cual es utilizado en las formulaciones de comprimidos como lubricante, presenta una propiedad hidrofóbica, cuando se utiliza un porcentaje mayor en la formulación retarda la velocidad de penetración y por lo tanto la disolución, reduce el área interfase de fármaco-medio efectiva por modificación de las características de superficie del comprimido lo cual da como resultado un cambio en la capacidad de humectación.

Otro parámetro importante es la desintegración en donde existe una diferencia en el tiempo para la marca Kirkland presentando 13.29min mientras que las demás marcas se desintegraron en los 10min. Esto se puede corroborar con los datos de porcentaje disuelto de la gráfica 2 en donde la marca Kirkland se encuentra por debajo de las otras marcas, a los 15 minutos.

10. CONCLUSIONES

En el análisis estadístico mediante la ANOVA se demostró que existen diferencias significativas en los perfiles de disolución en cuanto a las marcas mostrando gráficamente este resultado a los tiempos de muestreo indicados, se sustenta el resultado anterior mediante el análisis por el mejor modelo matemático para el ajuste de los datos en donde se presentó diferentes tipos de ajuste para cada marca comparadas con el de referencia con excepción de la marca Analgen.

Las marcas Analgen y Flanax (referencia) presentaron resultados estadísticos muy similares por lo tanto se puede concluir que en los perfiles de disolución existe similitud.

En cuanto a los resultados mediante el factor de similitud F2 solo la marca Kirkland no lo cumple, todas las otras marcas se encuentran dentro del rango de la especificación de 50-100.

Todas las marcas cumplen con los parámetros de calidad establecidos por la FEUM 8ª edición, por lo tanto los medicamentos del mercado norteamericano podrían ser comercializados en el mercado nacional.

Un factor muy importante que se debería tomar en cuenta en este estudio, es que una de las marcas (Kirkland) cumple con los parámetros de calidad establecidos en México cumpliendo con las pruebas farmacopeicas además de presentar una $Q > 70\%$ para la determinación de la prueba de disolución, pero presenta un valor menor de 50 al aplicar la prueba estadística F2 para el perfil de disolución, es decir no presenta similitud con el de referencia, la cantidad de fármaco no se libera de manera similar al de referencia, a los tiempos de muestreo establecidos en este análisis.

Por lo tanto se debe de considerar que solo se analizaron tres marcas del mercado norteamericano Kirkland, Aleve tabletas y Aleve capletas, de las cuales una de las marcas no presentó similitud con el medicamento de referencia y dos son fabricadas por el mismo laboratorio farmacéutico. De manera que se sugiere analizar más marcas del mercado norteamericano para determinar su calidad farmacéutica, por que aunque cumplan los parámetros de calidad no cumplen con un factor muy importante para denominar que un medicamento es intercambiable y es el perfil de disolución.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Reglamento de insumos para la salud. Secretaria de Salud. Publicado en el Diario Oficial el 4 de Febrero de 1998 referente a los establecimientos que se destinen a la fabricación de insumos (medicamentos, fármacos, materias primas y aditivos).
2. http://cofepris.salud.gob.mx/notas_principal/req_planta.html. La COFEPRIS respalda la decisión de eliminar el requisito de planta. 04 agosto 2008.
3. Mercado Farmacéutico México. Publicado por IMS A,G- CHAM Switzerland impreso en México. 2008.
4. Ashford M. Biodisponibilidad: Factores Físicoquímicos. En: Aulton M. Farmacia la Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas. 2da.ed. España: Elsevier, 2004: 235-253.
5. Abdou M, Samir H. Disolución. En: Remington. Farmacia. 20.ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2003: Tomo 1: 764-780.
6. Guidance for the Industry. Dissolution testing of immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. 1997.
7. Niluter Yuksel, Arzu E. Kanik. 2000. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA based, model-dependent an independent methods. El servier.
8. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8va. ed. México: Secretaria de Salud, 2005: Vol. 1 y 2: 384-397, 1897,1898.
9. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. 1999.
10. Marshall K. and Rudnic E. M. Tablet dosage forms. En: Banker G., Rhodes C. T., Modern Pharmaceutics. 2da.ed. New York: 1990: 388-400.

-
11. Alderbon G. Comprimidos y compactación. En: Aulton M. Farmacia la Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas. 2da.ed. España: Elsevier, 2004: 441-448
 12. Rudnic E., Joseph B. Formas farmacéuticas orales sólidas. En: Remington. Farmacia. 20. ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2003: Tomo I: 996-1004.
 13. QFB Manzano O., QFB Morales M. Formas farmacéuticas sólidas tabletas. Parte IV. Informaceutico, 2007 enero/febrero: Vol.14: No.1: México: 42-66.
 14. Serrano J, Serrano M. Fármacos antitérmicos-analgésicos antiinflamatorios. En: Velasco A, San Roman L editores. Farmacología fundamental. Madrid España: McGraw-Hill interamericana, 2003: 376-377.
 15. Rodríguez C, Rodríguez A. Farmacología clínica. México, D. F: McGraw-Hill interamericana, 2005: 253-277.
 16. D. Kadar. Analgésicos antiinflamatorios. En: Harold Katalant, Walter H. E. editores. Principios de Farmacología Medica. México D. F: Oxford University, 2002: 418-427.
 17. Martindale. The complete drug reference. 35. ed. Gran Bretaña: Pharmaceutical Press, 2005: 65.
 18. The merck index. 11^a. ed. USA: Merck & CO., Inc.,1998: 1014.
 19. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
 20. Guideline for the Industry. Text on Validation of Analytical Procedures Q2A y Q2B. International Conference on Harmonisation of Technical of Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use (ICH).1994
 21. Center for Drug Evaluation of Research. Reviewer Guidance. Validation of Chromatographic Methods. 1994.

12. APÉNDICE

Tabla 10. Resultados de la validación del sistema

Concentración (mg)	ABS	Y	S	CV
30	0.1882 0.1943 0.1873 0.1874 0.1929 0.1879	0.1897	0.0031	1.6325
60	0.3693 0.3722 0.3745 0.3693 0.372 0.374	0.3719	0.0022	0.5987
90	0.5661 0.555 0.573 0.5677 0.5662 0.5772	0.5675	0.0075	1.3286
120	0.7483 0.7494 0.7537 0.7489 0.7548 0.7557	0.7518	0.0033	0.4381
140	0.9052 0.8943 0.9046 0.9068 0.9074 0.9007	0.9032	0.0049	0.5470

Tabla 11. Resultados de validación del método

Concentración (mg)	ABS	Y	S	CV
30	0.1952 0.1945 0.1914 0.1895 0.1949 0.1945	0.1933	0.0023	1.2040
60	0.3783 0.3794 0.3791 0.3817 0.3802 0.3796	0.3797	0.0012	0.3041
90	0.571 0.568 0.571 0.5811 0.5612 0.5601	0.5687	0.0077	1.3506
120	0.718 0.7135 0.7269 0.7134 0.721 0.7213	0.7190	0.0052	0.7208
140	0.9017 0.902 0.9009 0.9024 0.9012 0.902	0.9017	0.0006	0.0619

Tabla. 12. Resultados de Precisión Intermedia

Concentracion (mg)	ABS			
	Analista		Analista	
	Dia 1	Dia 2	Dia 1	Dia2
90	0.5661	0.5669	0.5454	0.5418
	0.555	0.5692	0.5492	0.5567
	0.573	0.5611	0.5554	0.5425
	0.5677	0.5608	0.5420	0.5431
	0.5662	0.5678	0.5479	0.5508
	0.5772	0.5646	0.5476	0.5517

Tabla. 13. Resultados de la Validación del sistema para el perfil de disolución.

Parámetro	Valor esperado	Valor obtenido
Linealidad	$r^2 \geq 0.98$ $m \neq 0$ $b=0$	$r^2=0.998$ I.C m ($\alpha=0.05$ n=30) =(0.006-0.0939) I.C b ($\alpha=0.05$ n=30) =(-0.009-0.012)
Precisión	CV \leq 2.00	CV=1.32
Exactitud	% de recobro > 98%	% de recobro=98.56%

Tabla. 14. Resultados de la Validación del método analítico para el perfil de disolución

Parámetro	Valor esperado	Valor obtenido
Especificidad	La respuesta analítica no es afectada por la presencia de impurezas o excipientes	Cumple
Linealidad	$r^2 \geq 0.98$ $m \neq 0$ $b=0$	$r^2=0.995$ I.C m ($\alpha=0.05$ n=30) =(0.006-0.090) I.C b ($\alpha=0.05$ n=30) =(0.003-0.052)
Precisión	CV \leq 2.00	CV=1.35
Precisión intermedia	Razón de F día \leq 1 Razón de F analista \leq 1 Razón de F analista-día \leq 1	Razón de F día \leq 1=0.34 (p=5665) Razón de F analista \leq 1=0.34(p=5665) Razón de F analista-día \leq 1=1.83 (p=1916)
Exactitud	% de recobro > 98%	% de recobro=98.66%