



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

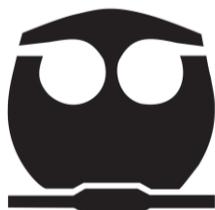
TESIS

***“PERFIL DE DISOLUCIÓN APARENTE DE DICLOFENACO SÓDICO CON
LIBERACIÓN PROLONGADA”***

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

ALMA ROSA JIMÉNEZ RODRÍGUEZ



CIUDAD DE MÉXICO 2018



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: INÉS FUENTES NORIEGA

VOCAL: Profesor: LAURO MISAEL DEL RIVERO RAMÍREZ

SECRETARIO: Profesor: HERNÁN ISAAC CORTES ANDRADE

1er. SUPLENTE: Profesor: JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERÓN

2° SUPLENTE: Profesor: GUILLERMO DE ANDA JAUREGUI

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: EDIFICIO E, LAB-113
BIOFARMACIA. FACULTAD DE QUÍMICA**

ASESOR DEL TEMA:

Dra. INÉS FUENTES NORIEGA

SUPERVISOR TÉCNICO:

M.C KENNETH RUBIO CARRASCO

SUSTENTANTE:

ALMA ROSA JIMÉNEZ RODRÍGUEZ

AGRADECIMIENTOS:

PROGRAMA PAL 3000-3067, FACULTAD DE QUÍMICA

DEFINICIONES ⁽¹⁾

Para efectos de este trabajo profesional se entiende por:

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

Bioexención, a las pruebas de disolución comparativa para la exención de los requisitos de bioequivalencia;

Curva de calibración, al conjunto de concentraciones que describen el rango en el cual se cuantifica el compuesto por analizar;

Equivalentes farmacéuticos, a los medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM. Cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente;

Estabilidad de la muestra, a la propiedad del compuesto por analizar, de conservar sus características, desde el momento del muestreo hasta su análisis;

Exactitud, a la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia;

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;

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

Medicamento de referencia, al medicamento indicado por la Secretaría de Salud como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los siguientes criterios:

Medicamento innovador. En caso de no existir, cualquiera de los siguientes en el orden en que aparecen:

Producto cuya bioequivalencia esté determinada.

Producto que cuente con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria y que haya demostrado su eficacia y seguridad.

Producto con una correlación *in vitro* - *in vivo* establecida.

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

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

Perfil de disolución, a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica;

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;

Repetibilidad, a la precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones;

Reproducibilidad intralaboratorio, a la precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en el mismo laboratorio, pero en diferentes condiciones de análisis, tales como días, equipo, columnas o analistas;

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

Rango, al intervalo de un método analítico definido por las concentraciones comprendidas entre los niveles superior e inferior del compuesto, en el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal;

Selectividad, a la capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra;

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

Tolerancia, a la capacidad del método analítico para obtener resultados precisos y exactos ante variaciones pequeñas pero deliberadas, en sus parámetros y condiciones de trabajo y que proporciona una indicación de su confiabilidad durante el uso normal;

Validación, a la evidencia experimental documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado;

ÍNDICE

1. Introducción	10
2. Generalidades	12
2.1 Factores que afectan la solubilidad	13
2.2 Factores que afectan la velocidad de disolución	14
2.3 Factores relacionados con la forma farmacéutica	15
2.4 Prueba de disolución	16
2.5 Sistema de clasificación biofarmacéutico	20
2.6 Clasificación de formulaciones de liberación modificada	22
2.7 Factores que influyen en el desarrollo de formulación de liberación modificada	25
3. Monografía de diclofenaco sódico	27
3.1 Indicaciones terapéuticas	28
3.2 Farmacocinética y farmacodinamia	28
3.2.1 Efectos fármacodinámicos	28
3.2.2 Propiedades farmacocinéticas	29
4. Objetivos	32
4.1 Objetivos generales	32
4.2 Objetivos específicos	32
5. Parte experimental	33
5.1 Reactivos	33
5.2 Reactivos	33
5.3 Equipos e instrumentos	34
5.4 Material de vidrio	35
5.5 Insumos	35
5.6 Selección de medicamentos del estudio	35
5.7 Procedimiento	36
5.7.1 Pruebas de control de calidad	36
5.7.2 Peso promedio	36
5.7.3 Valoración	36
5.8 Estudios de perfiles de disolución	39
5.8.1 Validación del sistema	42
5.8.2 Validación del método	44

5.8.3 Evaluación perfiles de disolución	46
6. Resultados	48
6.1 Valoración	48
6.2 Linealidad y precisión del sistema	50
6.3 Precisión	52
6.3.1 Repetibilidad con el medicamento de referencia (Voltaren Retard)	52
6.4 Repetibilidad con el medicamento de prueba (Nediclon)	54
6.5 Factor respuesta	57
6.6 Evaluación del filtro	57
6.7 Estabilidad de la muestra	59
6.8 Evaluación perfiles de disolución	59
7. Discusión de resultados	62
7.1 Validación con el fármaco	62
7.2 Validación con el medicamento	62
7.3 Perfiles de disolución	63
7.4 Factor de similitud	64
8. Conclusión	66
9. Bibliografía	67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Productos farmacéuticos de liberación prolongada empleados en el estudio	35
Tabla 2.	Requisitos para cumplir con la validación del método	39
Tabla 3.	Preparación de curva de calibración estándar de referencia en medio de disolución Fosfatos pH = 7.5	42
Tabla 4.	Preparación de curva de calibración de estándar de referencia en medio de HCl pH =1.2	45
Tabla 5.	Valoración de diclofenaco sódico	48
Tabla 6.	Linealidad y precisión del sistema	50
Tabla 7.	Repetibilidad del método analítico producto Voltaren (patente)	52
Tabla 8.	Repetibilidad del método producto Nediclon (genérico)	54
Tabla 9.	Factor respuesta con el fármaco	57

Tabla 10.	Influencia del filtro producto patente	57
Tabla 11.	Influencia del filtro producto genérico	58
Tabla 12.	Estabilidad de S. Referencia	59
Tabla 13.	Perfil de disolución (%di) producto patente (Voltaren)	60
Tabla 14.	Perfil de disolución (%di) producto genérico (Nediclon)	61
Tabla 15.	Validación de método analítico	62
Tabla 16.	Comparación %disuelto de diclofenaco sódico.	64
Tabla 17.	Factor de Similitud.	64

ÍNDICE DE FIGURA

Figura 1.	Tabla del sistema de clasificación biofarmacéutica a base de solubilidad y permeabilidad	22
Figura 2.	Representación gráfica de los niveles plasmáticos en diferentes sistemas de liberación	24
Figura 3	Cromatograma de S. Referencia de Diclofenaco sódico	48
Figura 4.	Cromatograma de producto innovador (Voltaren)	49
Figura 5.	Cromatograma de producto genérico (Nediclon)	49
Figura 6.	Linealidad promedio del fármaco S. Referencia	50
Figura 7.	Linealidad del fármaco	51
Figura 8.	Linealidad del fármaco	51
Figura 9.	Linealidad promedio del medicamento producto patente (Voltaren)	52
Figura 10.	Linealidad del medicamento Voltaren Retard	53
Figura 11.	Linealidad del medicamento Voltaren Retard	53
Figura 12.	Linealidad del medicamento Voltaren Retard	54
Figura 13.	Linealidad promedio del medicamento producto genérico (Nediclon)	55
Figura 14.	Linealidad del medicamento Nediclon	55
Figura 15.	Linealidad del medicamento Nediclon	56
Figura 16.	Linealidad del medicamento Nediclon	56
Figura 17.	Perfil de disolución (%di promedio) producto Voltaren	60
Figura 18.	Perfil de disolución (%di promedio) producto Nediclon	61
Figura 19.	Comparación de perfiles de disolución de los 2 productos	65

1. INTRODUCCIÓN:

En los sistemas de liberación de medicamentos, la vía oral es la que ha recibido una mayor atención por su fácil administración y relativa inocuidad, por eso es la vía de administración más utilizada. La fórmula galénica cuando se trata de formulaciones de liberación prolongada es la forma clásica de comprimidos; los cuales son elaborados por el método de compresión, empleando como excipientes aquellos de tipo metacrílico y celulósico los cuales retardan la velocidad de disolución del principio activo.

La utilidad de este tipo de sistemas de liberación está justificada a la hora de obtener formulaciones de diclofenaco sódico, ya que es un principio activo que pertenece al grupo de analgésicos no esteroideos, que reúne las siguientes características para ser formulado como de liberación prolongada: vida media plasmática corta, toxicidad e inactivación a nivel gástrico.

Debido a que es más económico el desarrollo de nuevas formulaciones partiendo de sustancias activas conocidas y que además implican menos riesgos debido a que ya se ha estudiado la toxicidad y sus efectos secundarios que puedan causar; es por ello que se ha modificado este tipo de liberación para dar ventajas al paciente.

En las últimas décadas la prueba de disolución se ha convertido en una herramienta útil para evaluar productos farmacéuticos de administración oral. Esta prueba, que inicialmente fue empleada como control de calidad, actualmente se emplea para establecer la equivalencia de algunos productos farmacéuticos de administración oral.

En el presente trabajo como parte de un estudio de control de calidad de productos de diclofenaco, liberación prolongada, presentes en el mercado nacional, se evaluarán las características de disolución de 2 productos de tabletas de liberación prolongada, dosis 100 mg, Diclofenaco sódico (innovador y genérico), se validó el método analítico, reportado en FEUM 11ª Edición, para la cuantificación del fármaco con aplicación en perfiles de disolución y se compararon sus perfiles de disolución mediante el (% disuelto “ % di”), con aplicación de la prueba estadística f2.

Adicionalmente se realizaron las pruebas de identidad, y valoración de acuerdo a la monografía de la FEUM 11° edición y se encontró que los dos productos cumplen con los requisitos de la prueba de control de calidad de la FEUM 11ª. Edición, con base a las especificaciones de validación de la NOM-177-SSA1-2013, se comprobó que el método analítico es lineal, preciso y exacto y que el tipo de filtro empleado no interfiere con los estudios de perfiles de disolución.

2. GENERALIDADES

Para que se presente una respuesta farmacológica a nivel sistémico, el medicamento que sea administrado por cualquier vía deberá liberar su principio activo (excepto soluciones), el cual tendrá que ser absorbido y transportado al tejido u órgano blanco. La liberación de fármaco es la salida del mismo de la forma farmacéutica y su disolución; estos procesos que se efectúan bajo la influencia del medio biológico y de las condiciones mecánicas del sitio de administración, pueden cambiar la velocidad de absorción, la cantidad de fármaco absorbido y por lo tanto su biodisponibilidad.⁽²¹⁾

Con el fin de que el fármaco sea absorbido es necesario que se encuentre en solución en el sitio de absorción, por esto la solubilidad es una de las características más relevantes de un medicamento sin importar la vía de administración.

Para toda sustancia farmacológicamente activa existen dos concentraciones límites, que es característico para cada fármaco y las interacciones con el organismo, las cuales deben estar correctamente determinadas. Estas son: la concentración mínima efectiva (CME) y la concentración mínima tóxica (CMT).⁽¹⁰⁾

La CME es un límite que, por debajo de ella, las concentraciones del fármaco no presentan efecto terapéutico, por lo tanto, el fármaco resulta totalmente ineficaz y la CMT, que indica que sobre ella el fármaco resulta tóxico para el organismo. Con ambos límites se define el índice terapéutico (IT), que relaciona la CMT con la CME:⁽¹⁰⁾

$$\text{CMT/CME} = \text{Índice terapéutico.}$$

Las concentraciones de un determinado fármaco siempre deben situarse entre estos límites, cuanto más alto sea el valor del índice terapéutico, mayor será la tolerancia y las posibilidades de dosificación de un fármaco. Luego de la administración de un fármaco de dosis única por vía extravascular, la concentración del fármaco aumenta hasta un valor máximo y luego disminuye debido a procesos farmacocinéticos como la excreción y/o biotransformación metabólica.⁽²¹⁾

Para obtener un nivel terapéutico efectivo durante un amplio periodo de tiempo se requieren dosis adecuadas que permitan obtener concentraciones que se encuentren dentro del intervalo de la ventana terapéutica. La solución a este problema radica en la utilización de sistemas de liberación modificada, lo que permite administrar fármacos que se liberan paulatinamente en el tiempo, con lo que se obtienen concentraciones constantes de fármaco en el organismo.

Los preparados de liberación modificada están constituidos por un sistema que contiene al fármaco en su interior y son capaces de modular la liberación y localización en el tracto gastrointestinal. Estos sistemas se dividen en sistemas de liberación prolongada y sistemas de liberación retardada, entre otros. Los sistemas de liberación prolongada inicialmente liberan una dosis de fármaco suficiente para ejercer el efecto deseado, luego la cantidad de fármaco restante es liberado en forma paulatina y lenta, a una velocidad no mayor a la de eliminación, de esta manera se consigue aumentar el tiempo de duración del efecto en comparación a los sistemas de liberación convencionales. Los sistemas de liberación retardada, mediante un recubrimiento que debe ser destruido mediante hidrólisis o disolución, liberan el fármaco de su interior después de un tiempo de haber sido ingerido, de este modo retarda la liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal.

Generalmente, las formulaciones utilizan recubrimientos (por ejemplo, cubierta entérica o pH dependiente) que tienen el propósito de demorar la liberación del fármaco hasta que la forma farmacéutica llegue al sitio de absorción donde el pH permita la liberación del o los fármacos. ⁽¹⁴⁾

- **2.1 Factores que afectan la solubilidad del fármaco**

La absorción es el paso del fármaco a través de diversas membranas desde su sitio de administración hasta la circulación sistémica, básicamente depende de los siguientes factores: ⁽¹²⁾

*Fisicoquímicos: pKa, forma, tamaño, polimorfismo, estabilidad, distribución de la carga y el tamaño de la molécula, entre otros.

*Biológicos: pH del medio, viscosidad, permeabilidad de la membrana, superficie de absorción, etc.

La disolución de fármacos sólidos y semisólidos es prerequisite para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral. ⁽²⁴⁾

La liberación *in vitro* de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene depende de las características fisicoquímicas del fármaco, de los excipientes empleados y de la tecnología utilizada para su fabricación. Los estudios comparativos de disolución *in vitro* son útiles cuando la disolución es el paso limitante de la absorción. Permiten, además, establecer especificaciones de disolución, en el control de calidad para probar la consistencia de fabricación entre diferentes fabricantes, entre distintos lotes de un mismo fabricante y si está documentada la correlación *in vitro-in vivo*, es posible predecir el comportamiento *in vivo* a través del modelo encontrado, por lo que el perfil *in vitro* puede ser empleado como un sustituto de bioequivalencia y por consiguiente es posible solicitar la bioexención.

- **2.2 Factores que afectan la velocidad de disolución**

La disolución es el proceso por el cual una sustancia sólida interactúa con un disolvente para producir una solución. La velocidad a la que se efectúa dicho proceso puede ser modificado por:

***Propiedades relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco**

- Solubilidad: la solubilidad acuosa del principio activo determina la velocidad de disolución.

-Tamaño de la partícula: la velocidad de disolución se favorece con el aumento en el área superficial expuesta al medio, lo que se logra con la reducción del tamaño de la partícula.

-Estado cristalino: se ha observado que las características del activo en fase sólida como la cristalina, el grado de hidratación, la estructura polimórfica, el estado de hidratación tiene importancia significativa.

-Estado químico: es posible alterar la solubilidad de un compuesto mediante la formación de sales ya que en general las sales orgánicas son mas solubles en agua que su correspondiente molécula no ionizada. En el caso de las moléculas que carecen de grupos ionizables, la forma química y en

consecuencia la solubilidad, pueden ser modificadas adicionando una molécula orgánica con un grupo funcional reactivo.

- **2.3 Factores relacionados con la forma farmacéutica**

-Método de fabricación: los diferentes métodos de manufactura (compresión directa, granulación vía seca y granulación vía húmeda).

Influyen sobre la dureza y porosidad de las tabletas.

-Fuerza de compresión: a medida que la fuerza de compresión aumenta, la superficie de contacto entre las partículas es mayor, lo cual provoca que la porosidad de la tableta sea baja. Dado que los poros son una vía de entrada del agua hacia el interior del comprimido, la disminución de la porosidad implica una reducción en la velocidad de disgregación y por consiguiente, en la velocidad de disolución del principio activo. Los superdesintegranes permiten aumentar el área superficial disponible y promover una rápida liberación del fármaco. Son efectivos en bajas concentraciones, por lo general del 1% al 10% del total de peso por unidad. Al mismo tiempo, mejoran la compresibilidad, la resistencia a la fractura, la friabilidad, y no producen un impacto negativo en la fuerza mecánica de formulaciones que contienen altas dosis de fármaco. Los superdesintegranes promueven la penetración de agua y la dispersión en el núcleo del comprimido. Existen diversos compuestos utilizados como superdisgregantes, que van desde compuestos naturales hasta los sintéticos; sin embargo, en esta revisión solo se abordarán las principales características de los tres superdisgregantes sintéticos más utilizados en la actualidad, los cuales son la crospovidona (CPVP), la croscarmelosa sódica (CS) y el glicolato sódico de almidón (GSA).⁽³³⁾

-Formulación: los excipientes necesarios para elaborar tabletas pueden tener un papel fundamental sobre la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de un fármaco. Esta influencia es mayor cuando la dosis del principio activo contenida en el medicamento es baja y su absorción es pobre. Los excipientes que pueden afectar la velocidad de disolución son diluyentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes.

- **2.4 Prueba de disolución**

La prueba de disolución se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución, después de un tiempo de agitación de la forma farmacéutica en determinadas condiciones; a diferencia de los perfiles de disolución, la prueba de disolución solo se evalúa la cantidad del fármaco disuelto a un tiempo de muestreo, mientras que, en el perfil de disolución, se determina la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos de muestreo.

Los perfiles de disolución in vitro se realizan con 12 unidades de cada uno de los medicamentos del estudio. Los tiempos de muestreo deben estar distribuidos a lo largo del tiempo para garantizar la caracterización completa del perfil de disolución. ⁽²⁹⁾

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo empleando métodos modelo dependiente o modelo independiente. Un método modelo independiente simple, es el cálculo del factor de similitud, f_2 , propuesto por Moore y Flanner. ⁽²⁾

El factor f_2 es la transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los errores al cuadrado y es una medida de la similitud entre las curvas de disolución obtenidas de los productos de prueba y de referencia. Este factor se calcula a partir de la media de los perfiles de disolución en cada uno de los tiempos de muestreo empleando la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde: n = número de tiempos de muestreo

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

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

El valor de f_2 varía de 0 a 100. Si el valor es igual o mayor a 50, se considera que el producto cumple con el factor de similitud en relación al producto de referencia. Hay que hacer notar que el factor f_2 se calcula a partir de la diferencia entre los valores promedio del porcentaje disuelto entre el producto

de prueba y de referencia y no toma en cuenta las diferencias individuales en disolución de los medicamentos evaluados.

Se han desarrollado varios equipos e instrumentos para realizar la prueba de disolución; las Guías de la FDA y la EMA describen cuatro aparatos que pueden ser empleados para evaluar los Perfiles de Disolución de formulaciones de liberación modificada: ⁽¹⁶⁾ ⁽³⁾ ⁽²⁰⁾ ⁽²⁹⁾

1. Equipo de canastilla USP (aparato 1)
2. Equipo de paletas USP (aparato 2)
3. Cilindro recíproco (Bio-dis) (aparato 3)
4. Celda de flujo continuo (aparato 4)
5. Paleta sobre disco (aparato 5)
6. Cilindro (aparato 6)
7. Cilindro recíprocante modificado.

Las recomendaciones iniciales incluyen el uso de los aparatos I y II de disolución, los cuales son más sencillos fáciles de manejar, antes de usar los aparatos III y IV, los cuales deben ser empleados cuando no se obtienen resultados satisfactorios. La principal aplicación del aparato 3 ha sido determinada para formas farmacéuticas de perlas con sistemas de liberación modificada, mientras que en el aparato 4 ofrece ventajas para sistemas de liberación modificada que incluyan algún ingrediente con una solubilidad muy limitada.

El aparato 5 y el aparato 6 han demostrado utilidad para evaluar formas farmacéuticas de parches transdérmicos.

La velocidad de agitación puede ser un factor crítico en la disolución *in vitro*, ya que tiende a ser menos discriminativa a altas velocidades. Por ello, si se selecciona el método de canastas, la agitación habitual debe ser de 50-100 rpm, con el de paletas de 50-75 y 25 si se trata de una suspensión.

Debido a la estrecha relación entre la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de ciertos productos, en las últimas décadas la prueba de disolución se ha convertido en una herramienta muy valiosa.

En algunos casos, la prueba de disolución se emplea para identificar problemas de biodisponibilidad relacionado con escalamiento o cambios

posterior de la aprobación, este tipo de prueba se ha empleado para desarrollar nuevas formulaciones, predecir su comportamiento *in vivo* de medicamentos sólidos de administración oral y asegurar la calidad, cuando se utiliza con este objetivo, la prueba de disolución es la base para establecer especificaciones que permitan la liberación del producto al mercado, verificando algunas de sus características físicas; como distribución del tamaño de partícula, forma cristalina, etc. Para productos de liberación inmediata, la prueba de disolución es, comúnmente, de un solo tiempo de muestreo, sin embargo se ha sugerido una prueba de dos tiempos o un perfil de disolución para caracterizar la forma farmacéutica⁽¹⁾

Mientras que para productos de liberación prolongada al menos la prueba de disolución tendrá más de 5 tiempos. Para ello existen, criterios de aceptación para evaluar la disolución de formas farmacéuticas de liberación modificada que a continuación se mencionan:

Para productos de liberación modificada, la forma farmacéutica está diseñada para que la velocidad de absorción sea más lenta que la velocidad de eliminación. Así para la mayoría de productos de liberación modificada, la disolución es el paso limitante y por ende el más importante.

Las formulaciones de liberación modificada están expuestas a diferentes valores de pH en el tracto gastrointestinal (pH inicial 1 y un pH final de 8 en la parte distal del tracto gastrointestinal). Estas variables pueden ser de gran influencia en la velocidad de disolución de una forma farmacéutica de liberación modificada y presentan un comportamiento más complejo que una formulación convencional.

Se puede establecer especificaciones de disolución para cada producto de liberación modificada empleando el medio de disolución adecuado y en ocasiones más de un pH que permita discriminar entre lotes.

La FDA describe 3 casos generales para disolución de fármacos de liberación modificada. ⁽³⁶⁾ En el Capítulo 1088 de la USP también describe técnicas apropiadas para las correlaciones de los 3 casos; así como métodos para establecer las especificaciones de disolución:

CASO 1. Se incluyen las formulaciones que se adoptan a los siguientes criterios

- ✓ Aparato 1, 100 rpm y Aparato II a 50 rpm
- ✓ Volumen del medio de disolución de 900 mL
- ✓ El medio de disolución y el pH del mismo, dependerá de cada fármaco
- ✓ El criterio de aceptación es el siguiente:

En un tiempo de 0.25 del intervalo de dosificación (D) indicado, deberá encontrarse del 20% al 50 % del fármaco disuelto

En un tiempo de 0.50 de intervalo de dosificación (D) indicado, deberá encontrarse del 45 % al 75 % del fármaco disuelto.

En un tiempo de 1.00 del intervalo de dosificación indicado, deberá encontrarse, no menos del 75 % del fármaco disuelto.

Si se indican dos o más intervalos de dosificación en el marbete del producto la especificación se establecerá para el intervalo más corto de D.

El propósito de la especificación de 0.25 de dosificación (D) es asegurar que no haya un depósito de dosis y el propósito de la última especificación es asegurar la disolución completa del fármaco.

La especificación intermedia asegura que la liberación del fármaco entre el periodo de 0.25 - 0.50 D no sea ni tan rápida ni tan lenta.

La FDA emplea más de 12 unidades de dosis en la prueba sin repetición de la misma. ^(22,25)

La USP propone que en el registro del producto se incluya una gráfica del perfil de disolución usando las condiciones de disolución especificadas en la monografía.

CASO 2: Esta clasificación se aplica cuando las propiedades del fármaco o de la formulación no se ajustan a las condiciones indicadas en el caso 1; principalmente, en el caso de fármacos de vida media larga o en las cuales su acción se presenta en intervalos reducidos de tiempo; en este caso las condiciones para la prueba de disolución se indican en la monografía individual.

CASO 3: Corresponde cuando las propiedades físicas o químicas de las formulaciones y el proceso de fabricación difieren de una formulación a otra. En este caso, debido a que no es posible contar con una reglamentación de las

condiciones de disolución, cada monografía individual tiene su propia prueba de disolución. ^(24,25)

Bajo ciertas condiciones, la prueba de disolución puede ser sustituto de la bioequivalencia y puede justificar una bioexención.

Para que sea útil una prueba debe ser simple, económica, confiable, reproducible y debe ser capaz de discriminar entre formulaciones y comportamientos in vivo. Los parámetros que pueden afectar la velocidad de disolución en la prueba son:

- ✓ **Agitación:** forma y diseño del agitador, tipo y velocidad de la agitación
- ✓ **Temperatura:** puesto que la solubilidad depende de la temperatura, su control cuidadoso es de suma importancia y debe de mantenerse dentro de un rango determinado.
- ✓ **Equipo de disolución:** tipo de aparato, calibración del equipo.
- ✓ **Medio de disolución:** volumen, composición, pH, temperatura, gas disuelto, presencia de enzimas y viscosidad. ⁽²⁶⁾

En general se prefieren medios acuosos para los ensayo de disolución. En las guías de la USP Y FDA, las recomendaciones acerca del pH difieren ligeramente. Por lo regular ambas agencias aceptan el agua como medio o soluciones amortiguadas que no excedan un pH de 6.8 como medio inicial para desarrollar una correlación *in vitro-in vivo* (IVIVC). Tal y como recomienda la USP, el agua deuterada, una solución amortiguadora (generalmente entre 4 y 8) o soluciones ácidas diluidas (0.001 a 0.1 N), son más deseadas como medios de disolución para sistemas de liberación modificada. Por otro lado, el volumen de fluidos en el tracto gastrointestinal se modifican a lo largo del recorrido, así como las condiciones de ayuno o comida pueden modificarlos, lo cual dificulta la reproducción *in vitro* del proceso de disolución *in vivo*. Con el fin de simular el fluido intestinal o gástrico, se requieren de medios de disolución con pH de 6.8 y 1.2 respectivamente. ⁽²⁹⁾

- **2.5 Sistema de clasificación biofarmaceutico (BCS)**

La disolución del fármaco contenido en una forma farmacéutica, depende considerablemente de la solubilidad intrínseca del principio activo, asimismo, la

absorción en el tracto gastrointestinal depende de la permeabilidad del fármaco. Por otra parte, la velocidad de disolución está ligada a las características biofarmacéuticas de la formulación, mientras que la absorción puede ser afectada por la presencia de ciertos excipientes que modifiquen el tránsito intestinal o la permeabilidad de la membrana.

De acuerdo con los principios de solubilidad, permeabilidad y velocidad de disolución, el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS) puede ser usado para establecer las especificaciones de las pruebas de disolución y predecir el comportamiento *in vivo* de un fármaco.

El sistema de clasificación biofarmacéutico considera factores fisiológicos del tracto gastrointestinal como pH, volumen de fluido gástrico, tiempo de tránsito intestinal, vaciamiento gástrico y permeabilidad. El BCS agrupa a los fármacos en: (2,4,37)

Clase I: Alta solubilidad - Alta permeabilidad

Clase II: Baja solubilidad - Alta permeabilidad

Clase III: Alta solubilidad - Baja permeabilidad

Clase IV: Baja solubilidad - Baja permeabilidad

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, un fármaco es de alta solubilidad cuando la relación entre la dosis más alta y la solubilidad es menor a 250 mL a 37°C en un rango de pH de 1.2 a 6.8. Asimismo, un principio activo es de alta permeabilidad cuando se absorbe el 85 % o más. (35)

Con base en la velocidad de disolución del fármaco, las formas farmacéuticas pueden ser consideradas de muy rápida y rápida disolución.

Un producto farmacéutico se considera de muy rápida disolución cuando no menos del 85% de la cantidad de principio activo indicada en el marbete se disuelve en 15 minutos o menos en el aparato I a 100 rpm o en el aparato II a 75 rpm en un volumen de no menos de 900 mL de cada uno de los siguientes medios: solución de HCl pH 1.2, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

Actualmente se ha establecido que los productos de liberación inmediata incluidos en la clase 1 del BCS y que son de muy rápida disolución puede ser consideradas para la bioexención de una prueba de biodisponibilidad *in vivo*. Cabe mencionar que aunque la Relación de Especialidades Farmacéuticas Susceptibles de Incorporarse al Catálogo de Medicamentos genéricos establece que para demostrar la intercambiabilidad de Diclofenaco sódico se requiere de un estudio de bioequivalencia, *in vivo* por medio de la caracterización del perfil farmacocinético del medicamento de prueba respecto al medicamento de referencia, en donde el fármaco queda clasificado dentro de la clase 2 de BCS. ⁽⁴⁾⁽³⁰⁾

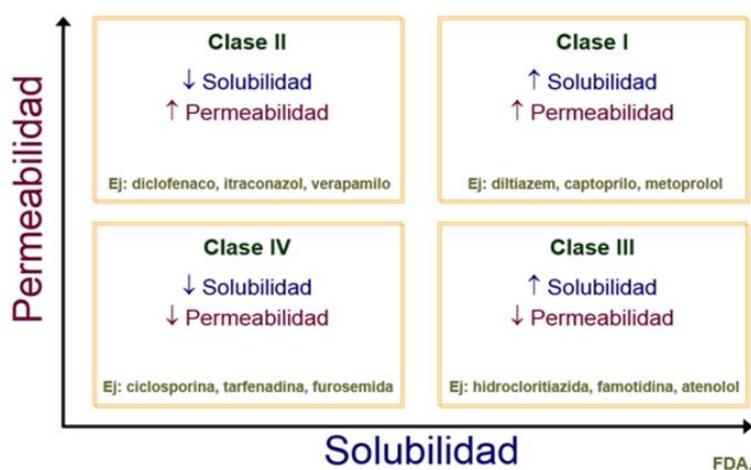


Figura 1. Tabla del sistema de clasificación biofarmacéutica en base a solubilidad y permeabilidad.

- **2.6 Clasificación de formulaciones de liberación modificada**

En los últimos años, se han venido desarrollando nuevos sistemas para la liberación de fármacos; los cuales la USP (United States Pharmacopoeia) y la FDA (Food & Drug Administration) han decidido llamarlos como formulaciones de liberación modificada, entre las cuales se encuentran: ^(9,14)

- ✓ Liberación retardada o lenta (delayed release): son formas farmacéuticas de liberación modificadas para retrasar la liberación de la sustancia o sustancias activas. La liberación retardada se consigue por una formulación particular y por un método de fabricación especial. Las formas farmacéuticas de liberación retardada incluyen preparaciones gastroresistentes.: Este tipo de liberación, lo que hace es retrasar el momento y sitio de liberación total del fármaco, en este tipo de liberación

se encuentran capsulas de gelatina dura y tabletas recubiertas con capa entérica.

- ✓ **Liberación controlada (controlled release) y/o extendida:** tiene por objeto prolongar la acción del medicamento, es decir, el principio activo es liberado escalonadamente en el tiempo (la velocidad de liberación es limitante en el proceso de absorción) alargándose el efecto terapéutico. Es importante decir que para que se pueda decir que es de liberación controlada es necesario que por lo menos, se reduzca a la mitad la frecuencia de administración del medicamento, en comparación con una forma convencional.

Dentro de la liberación controlada se puede distinguir 2 subgrupos principales:⁽⁹⁾

- **Liberación sostenida (sustained release) y/o liberación continuada:** El principio activo se libera a una velocidad constante, con el objeto de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir las fluctuaciones de los niveles plasmáticos.
- **Liberación prolongada (prolonged release) y/o ampliada:** Formas farmacéuticas de liberación modificadas para garantizar una liberación más lenta de la sustancia o sustancias activas que la de una forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía. La liberación prolongada se consigue por una formulación particular y un método de fabricación especial.

Las ventajas de emplear este tipo de sistemas son:

- a) Reducción en el número y frecuencia de la dosis administrada.**
- b) Eliminación de los cambios y fluctuaciones de la concentración sanguínea del fármaco que son inevitables al administrar medicamentos de liberación inmediata.**
- c) Disminución de la cantidad de fármaco a administrar para mantener niveles por un tiempo prolongado sin alcanzar niveles tóxicos y evitando la acumulación de fármaco en terapia de uso crónico.**

d) Disminución de la posibilidad de que el paciente interrumpa su tratamiento por olvido y eliminación del inconveniente de administraciones nocturnas.

g) Reducción e irritación gastrointestinal y otros efectos colaterales relacionados con la dosis.

Aunque, así como este tipo de formulaciones da ventajas, también va a tener desventajas como:

- a) Que el tamaño de la forma farmacéutica sea más grande que el medicamento de liberación inmediata.
- b) Y que la tecnología empleada para realizar esa formulación sea más costosa.

En los sistemas de liberación modificada, uno de los objetivos más importantes es mantener los niveles sanguíneos constantes durante un periodo de tiempo prolongado, en comparación con las formas convencionales como se muestran en la siguiente figura. ⁽²³⁾

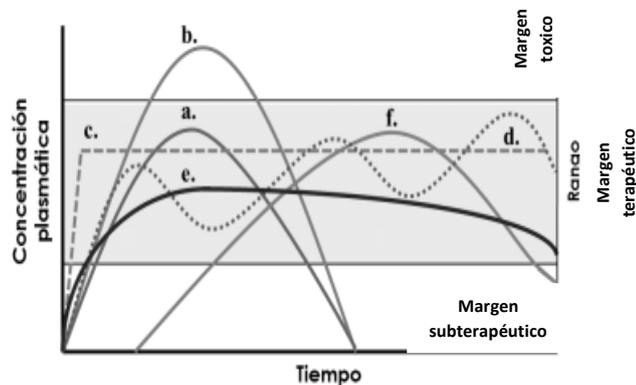


Figura N.2 Representación gráfica de los niveles plasmáticos en diferentes sistemas de liberación

- a) Liberación inmediata, b) liberación inmediata doble dosis, c) liberación a velocidad constante, d) liberación repetida, e) liberación prolongada y f) liberación retardada.

- **2.7 Factores que influyen en el desarrollo de formulaciones de liberación modificada**

Existen factores biológicos que influyen en el diseño y desarrollo de productos de liberación modificada, las cuales dependerán de las características del sistema ADME del principio activo, después de su administración. Tales características son:

Absorción: Para mantener niveles constantes de fármacos en sangre y tejidos, la liberación del principio activo debe ser uniforme, lo ideal sería que la dosis liberada sea absorbida por completo, no hay que olvidar que el paso limitante para la absorción del fármaco es la velocidad de liberación del mismo de la forma farmacéutica.

Así se espera que una rápida absorción del fármaco se deba a una rápida liberación de este, pero muchas veces puede que este no sea el caso.

Distribución: La distribución de un fármaco en tejidos es un factor importante sobre todo en la cinética de eliminación del fármaco.

Fármacos con altos volúmenes de distribución, son pésimos para este tipo de formulaciones, debido a que, al variar el volumen de distribución, la velocidad de eliminación del fármaco se ve influida directamente. ⁽¹⁵⁾

Duración del Efecto: La vida media y por tanto la duración de la acción de un fármaco juegan un papel importante en el proceso de consideración para que un fármaco sea candidato a ser formulado en un sistema de liberación modificada. ⁽¹⁵⁾

Los fármacos con vida media corta requieren de dosificación frecuente con el fin de obtener mínimas fluctuaciones en los niveles sanguíneos al utilizar formas farmacéuticas convencionales, por lo cual este tipo de fármacos son excelentes para ser formulados en sistemas de liberación modificada debido a que es posible ampliar el intervalo de dosificación. Así para fármacos de vida media corta, su velocidad de liberación deseada podrá ser bastante larga.

- **Fármacos adecuados para ser formulados como de liberación modificada**

Las características para que un fármaco sea adecuado para ser formulado como de liberación modificada son:

- ✓ **Vida media de eliminación corta**
- ✓ **Grande dosis**
- ✓ **Baja absorción**
- ✓ **Baja solubilidad**
- ✓ **Estrecho margen terapéutico.**

Fármacos con una vida media de eliminación menor a 2 horas, son excelentes candidatos para ser administrados en dosis altas, en formulaciones de liberación modificada.

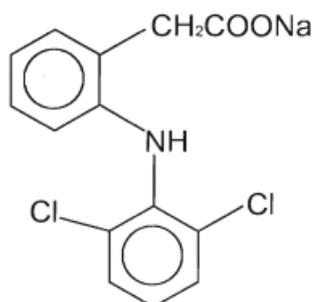
3. MONOGRAFÍA DE DICLOFENACO SÓDICO

Nombre genérico: Diclofenaco sódico

Nombre químico: Sal monosódica del ácido 2-(2,6- diclorofenil,amino)benzenacético

Formula condensada: $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

Formula estructural:



Masa molecular: 318.13 g/mol

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

Punto de fusión: 283.0°C – 285.0°C

Solubilidad: Soluble en metanol, soluble en soluciones alcalinas de hidróxido y carbonatos, poco soluble en agua. (7)

Forma farmacéutica e ingrediente activo:

Tabletas de liberación prolongada conteniendo 100 mg de diclofenaco sodico.

En el mercado se encuentran disponibles diferentes formas farmacéuticas de diclofenaco sódico, pero dado el alcance del presente trabajo solo se mencionarán los registros de liberación prolongada; los cuales son alrededor de 8 productos genéricos de liberación prolongada. Tales productos llevan por nombre:

Artrotec (laboratorio titular del registro sanitario: Pfizer S.L), **Di-Retard** (laboratorio titular del registro sanitario LLORENS, S.L), **DicloabaK** (laboratorio titular del registro Laboratories THEA), **Dolotren** (laboratorio titular del registro sanitario FAES FARMA S.A), **Luase** (laboratorio titular del registro Alfasigma España S.L), **Normuen** (laboratorio titular del registro Pfizer, S.L), **Nediclon** (laboratorio titular del registro BRULUART,S.A) y **Genoren** (laboratorio titular del registro Genomma Laboratorios México). Su prueba de disolución en la FEUM indica que se debe desarrollar en dos medios, se decidió estudiar los perfiles de disolución para ver el comportamiento de

productos comerciales de diclofenaco y observar si cumplían con la calidad que se exige.

- **3.1 Propiedades farmacológicas**

Grupo farmacoterapéutico (Código ATC) M01AB05, Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, derivados del ácido acético y sustancias relacionadas. (5, 6, 31)

- **3.2 Farmacocinética y farmacodinámica en humanos:**

Mecanismo de acción Diclofenaco sódico:

Es un compuesto no esteroideo con marcadas propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, que ha sido demostrada experimentalmente, se considera que tiene una importante relación con su mecanismo de acción. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la inflamación, del dolor y de la fiebre. El diclofenaco sódico no suprime *in vitro* la biosíntesis de proteoglicanos en el cartílago, a concentraciones equivalentes a las que se alcanzan en humanos. (5, 6, 11, 18, 31)

3.2.1 Efectos farmacodinámicos:

En las afecciones reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de diclofenaco sódico proporcionan una respuesta clínica caracterizada por una marcada mejoría de los signos y síntomas, tales como dolor en reposo, dolor en movimiento, rigidez matinal, tumefacción de las articulaciones, así como por una mejora de la capacidad funcional. En las inflamaciones postraumáticas, diclofenaco alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático. En los ensayos clínicos se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona diclofenaco sódico en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves. Los estudios clínicos han mostrado asimismo que diclofenaco sódico calma los dolores en la dismenorrea primaria.

3.2.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

La disponibilidad sistémica del diclofenaco comprimidos de liberación modificada es en promedio de un 82% respecto a la que se alcanza con la misma dosis de comprimidos gastrorresistentes, debido a un efecto de primer paso dependiente de la velocidad de liberación. Como resultado de una liberación más lenta de sustancia activa a partir de los comprimidos de diclofenaco sódico, las $C_{m\acute{a}x}$ alcanzadas son menores que las obtenidas con los comprimidos gastrorresistentes. Las concentraciones máximas medias de 0.5 microgramos/mL ó 0.4 microgramos/mL (1.6 micromol/L ó 1,25 micromol/L) se alcanzan en promedio a las 4 horas de la administración de 1 comprimido de diclofenaco sódico de 100 mg ó 75 mg.⁽³¹⁾ Los alimentos no ejercen una influencia clínicamente relevante sobre la absorción ni la disponibilidad sistémica de diclofenaco sódico. Por otra parte, se registran concentraciones plasmáticas medias de 13 ng/mL (40 nmol/L), al cabo de 24 horas (16 horas) de administrar diclofenaco sódico en presentaciones de 100 mg o 75 mg). Las concentraciones son aproximadamente 22 ng/ml ó 25 ng/ml (70 nmol/l u 80 nmol/l) durante el tratamiento con diclofenaco sódico 100 mg una vez al día o 75 mg dos veces al día. Dado que aproximadamente la mitad de la sustancia activa sufre un efecto de primer paso hepático, tras administración oral o rectal, el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) es aproximadamente la mitad de la obtenida tras administración de la misma dosis por vía parenteral. El perfil farmacocinético permanece inalterado tras la administración repetida. No se produce acumulación siempre que se respeten los intervalos de dosificación recomendados.

Distribución:

El diclofenaco está ligado en un 99,7% a proteínas séricas, principalmente a la albúmina (99,4%), el volumen de distribución aparente tiene valores situados entre 0,12 y 0,17 L/Kg. El diclofenaco pasa al líquido sinovial, obteniéndose las concentraciones máximas a las 2-4 horas después de haber alcanzado los valores plasmáticos máximos. La vida media aparente de eliminación del líquido sinovial es de 3-6 horas. Dos horas después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, las concentraciones de principio

activo son más elevadas en el líquido sinovial que en plasma se mantienen más altas durante 12 horas.

En una madre lactante, se han detectado bajas concentraciones de diclofenaco en leche materna (100 ng/mL). La cantidad estimada que el lactante podría haber ingerido tras mamar sería equivalente a 0,03 mg/Kg/dosis diaria.

Metabolismo o Biotransformación:

La biotransformación del diclofenaco tiene lugar parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación, dando lugar a varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4'5-dihidroxi- y 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco), la mayoría de los cuales se convierten en gran parte en conjugados glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, pero en mucho menor grado que el diclofenaco.

Eliminación:

El aclaramiento sistémico total del diclofenaco del plasma es de 263 + 56 mL/min. La semivida terminal en plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluyendo los dos activos tienen también semividas plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3'-hidroxi-4'-metoxidiclofenaco tiene una semivida plasmática mucho más larga, sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo. Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta con la orina como conjugado glucurónido de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también convertidos a conjugados glucurónidos. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis con las heces.

Linealidad/ No linealidad:

La cantidad absorbida es linealmente proporcional a la dosis ingerida de 100 mg de comprimidos de liberación prolongada de diclofenaco sódico.

Datos preclínicos sobre seguridad:

Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad parecen indicar que el

diclofenaco no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratogénico de diclofenaco en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, diclofenaco puede afectar negativamente a la gestación y/o desarrollo del embrión/ feto en mujeres.

En ratas, el diclofenaco no influyó en la fertilidad de los animales genitores, a excepción de un mínimo efecto fetal, a dosis tóxicas maternas. El desarrollo prenatal, perinatal y posnatal de las crías no se vio afectado. Sin embargo, el diclofenaco puede alterar la fertilidad en mujeres. La administración de AINEs, incluido diclofenaco, inhibe la ovulación en conejos, la implantación y placentación en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. Diclofenaco, a dosis tóxicas maternas, se ha asociado en ratas a distocia, gestación prolongada, disminución de la supervivencia fetal y retraso del crecimiento intrauterino. Los mínimos efectos de diclofenaco en la reproducción y parto, así como en la constricción del conducto arterial en el útero son consecuencias farmacológicas de esta clase de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. ⁽³¹⁾

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERALES:

- Llevar a cabo la comparación de 2 formulaciones (Voltaren-Retard “producto de referencia en el mercado” y Nediclon “producto genérico”) de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico, evaluando la liberación del principio *activo in vitro* del fármaco en 2 medios de disolución, como parte de un estudio de control de calidad de estos productos.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Validación del método analítico de cuantificación de diclofenaco en medios de disolución reportado en FEUM 11^a Ed.
- Determinar el perfil de disolución *in vitro* del producto de referencia del mercado (Voltaren–Retard), y de un producto genérico (Nediclon), ambos productos ya comercializados.
- Comparar % disuelto (% di) de ambos productos y decidir si cumplen con criterios establecidos en la FEUM.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Sustancia de Referencia

ESTANDAR DE REFERENCIA		
NOMBRE	MARCA	PUREZA
Diclofenaco sódico	USP	99.9%

5.2 Reactivos

REACTIVOS	
NOMBRE	MARCA
Ácido clorhídrico (HCl)	J.T Baker
Fosfato de potasio monobásico (KH ₂ PO ₄)	Fermont
Agua destilada	Milli Q
Agua desionizada	Milli Q
Metanol HPLC
Tetrahidrofurano	Sigma Aldrich
Ácido fosfórico	Tsq (teqsiquim)
Hidroxido de potasio	MEYER

5.3 Equipos e instrumentos

EQUIPOS E INSTRUMENTOS		
NOMBRE	MARCA	
HPLC Agilent 1100 series	Agilent technologies	
COMPARTIMENTOS DE HPLC	Desgasificador de vacio	Modelo:G1322A N.Serie:JP05030769
	Bomba	Modelo:G1311A N.serie:DE11115898
	Inyector automatico	Modelo:G1313A N.Serie:DE11116471
	Compartimiento de columna	Modelo:G1316A N. Serie:DE43650359
	Detector	Modelo:G1315B N.Serie:DE1113489
Disolutor	DISOLUTION TESTER	
Balanza analítica	BEL Engineering	
Balanza o analítica	Sartorius	
Espectrofotómetro UV Evolution	Thermo SCIENTIFIC	
Vortex Genie2	Scientific Industries	
Pipeta automática 20-100(µL), 50-200 (µL) y 200-1000 (µL)	Eppendorf	

5.4 Material de vidrio

MATERIAL DE VIDRIO	
NOMBRE	MARCA
Matraz capacidad 50, 200 y 250 mL	BRAND
Matraz capacidad 100 y 1000mL	PYREX

5.5 Insumos

INSUMOS	
NOMBRE	MARCA
Filtro de membrana PVDF, hidrófila; 0.45 µm, 47 mm, blanca, superficie lisa	Durapore

5.6 Selección de los medicamentos del estudio:

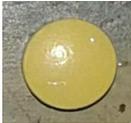
Para la realización del estudio se seleccionarán 2 productos farmacéuticos (un lote de cada laboratorio), tabletas de liberación prolongada, conteniendo diclofenaco sódico como monofármaco (principio activo).

Se seleccionó el medicamento de referencia Voltaren Retard indicado por la Cofepris como medicamento patente y un medicamento genérico, Nediclon de Laboratorios Bruluart en base a: precio.

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

En la siguiente tabla se enlistan los 2 productos con su clave respectiva, dosificación y forma farmacéutica.

Tabla 1. Productos farmacéuticos de liberación prolongada utilizados en el estudio

FÁRMACO	FORMA FARMACÉUTICA	NOMBRE DEL PRODUCTO	COLOR DE LA TABLETA	DOSIS DE DICLOFENACO SÓDICO
Patente	Tableta de liberación prolongada	Voltaren Retard (NOVARTIS) 	Anaranjada 	100 mg
Genérico	Tableta de liberación prolongada	Nediclon (GRUPO BRULUART) 	Amarilla 	100 mg

5.7 Procedimiento:

- **5.7.1 Pruebas de control de calidad**

Se realizarón de acuerdo a la FEUM 11a edición.

5.7.2 Peso promedio:

Se evaluarón 10 unidades individuales de cada uno de los medicamentos del estudio, se pesaron individualmente y se determinó el peso promedio.

- **5.7.3 Valoración**

Metodología según FEUM 11a edición.

Preparación de la solución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio de 0.05 M. pH 4.0.

En un matraz volumetrico de 1000 mL.,se disolvieron 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 950 mL de agua y se ajustó el pH 4.0 ± 0.05 con ácido fosfórico diluido(o con solución de hidroxido de potasio diluida) y se llevó al volumen con agua y se mezcló.

- **Diluyente:** Mezcla de acetonitrilo: agua (43:57 %,v/v)

➤ **Preparación de fase móvil**

Se mezclarón acetonitrilo: solución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio 0.05 M pH 4.0 : tetrahidrofurano (43:57:2) % v/v; la fase se filtró y desgasificó.

➤ **Preparación de diclofenaco compuesto relacionado A.**

Preparar una solución del estandar de referencia de diclofenaco sódico en solución de diluyente, a una concentración equivalente a 200 µg/mL.

➤ **Preparación de Referencia.**

Se preparó una solución del estandar de referencia de diclofenaco sódico en solución de diluyente a una concentración equivalente a 200 µg/mL de diclofenaco sódico.

Se pesó el equivalente a 20 mg de diclofenaco sódico del estándar de referencia, se transfirió a un matraz de 100 mL, y se llevó al aforo con medio 2 (fluido intestinal simulado sin enzima).

➤ **Preparación de la solución de (verificación del sistema) para el equilibrio del cromatógrafo.**

Se tomarón 10 mL de la preparación de referencia y 5 mL de la solución de diclofenaco compuesto relacionado A, a un matraz volumétrico de 20 mL, y se llevó al aforo con el diluyente y se mezcló.

➤ **Preparación de la muestra**

Se tomaron no menos de 20 tabletas, se pesaron individualmente y se determinó el peso promedio y posteriormente se trituraron hasta polvo fino. Se pesó una cantidad del polvo equivalente a 100 mg de diclofenaco sódico y se transfirió cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL se agregaron 50 mL de diluyente (mezcla acetonitrilo:agua 43:57), se sometió a la acción de un baño de ultrasonido durante 15 minutos y se agitó por medios mecánicos otros 15 minutos. Se agregaron unas gotas de metanol, para remover la espuma. Se llevó al aforo con diluyente y se mezcló. Se transfirió una alícuota de 10.0 mL del sobrenadante a un matraz volumétrico de 50 mL, se llevo al volumen con diluyente y mezclo.

➤ **Condiciones del equipo de Cromatografía de Líquidos**

Columna C18 de 15 cm x 4.6 mm empacada con L1 de 5 μm ; (marca Agilent modelo ZORBAX SB-C18) detector de luz UV, a una longitud de onda de 254 nm; velocidad de flujo de 1,5 mL/min. ⁽²⁰⁾

➤ Verificación del sistema

Se inyectarán al cromatógrafo, repetidas veces 40 μL de la solución de verificación (solución de referencia con la solución de diclofenaco compuesto relacionado A) y se registrarán los picos respuesta. Los tiempos de retención relativa son de 0.9 para el diclofenaco compuesto relacionado A y de 1.0 para el diclofenaco. El factor de resolución entre los picos del diclofenaco y del diclofenaco compuesto relacionado A no es menor de 2.0. Se inyectan al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales (20 μL) de la preparación de referencia y se registraron los picos respuesta. El factor de coe de pico de diclofenaco no es mayor de 2.0 y la desviación de estandar relativa no es mayor que 2.0%.

➤ Inyección de las muestras.

Se inyectarán al cromatografo, por separado, volúmenes iguales (20 μL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra y se registran los picos respuesta.

El porcentaje de $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_{12}\text{NNaO}_2$ en la porción de la muestra tomada, se determinó por medio de la siguiente formula matemática:

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

Donde:

C=cantidad por mililitro de diclofenaco sódico en la preparación de referencia

D=factor de dilución de la muestra

A_m =área bajo el pico obtenido en el cromatógrama con la preparación de la muestra

A_{ref} = área bajo el pico obtenido en el cromatógrama con la preparación de referencia

➤ Estudios de disolución

Preparación de los medios de disolución

En esta prueba se utilizarón dos medios:

SR de fluido gástrico simulado sin enzima (solución de HCl 0.1 N)

Solución de fosfato monobásico de potasio 0.05 M pH 7.5

➤ Solución de ácido clorhídrico 0.1 N, pH 1.2

Se transfirieron 8.5 mL de HCl concentrado (37% m/v) a un matraz volumétrico de 1000 mL, previamente lleno con un volumen de 400 mL de agua destilada, se mezcló el contenido del matraz y se aforó con agua destilada hasta el aforo. Se ajustó el pH con hidróxido de sodio.

➤ Solución amortiguadora de fosfatos pH= 7.5 (Medio de fluido intestinal simulado sin enzima)

Se mezclaron 6.8 gr de fosfato monobásico de potasio con 1.8 gr de hidróxido de sodio y se disolvieron con 250 mL de agua destilada. Se llevó al aforo con agua destilada; se ajustó el pH a 7.5 con solución de hidróxido de sodio 0.2 N.

• 5.8 Estudio del perfil de disolución

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

1. Validación del método analítico

Tabla N. 2 Requisitos para cumplir con el perfil de disolución, según la NOM-177-SSA1-2013. ⁽²⁷⁾

Tabla de parámetros de validación

VALIDACIÓN DEL SISTEMA		
Parámetro	Requisito	Criterios de aceptación o rechazo
Linealidad	Se debe demostrar una linealidad del sistema con al menos 5 puntos	Se debe contar con un coeficiente de regresión mayor o

	(excepto el cero) por duplicado	igual que 0.99 u un error relativo debido a la regresión no mayor que el 2.0%
Precisión	En base a la linealidad	De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%
Estabilidad de la muestra	Determinar las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable	Sustentar científicamente
VALIDACIÓN DEL MÉTODO		
Linealidad	El método debe mostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado	Debe contar con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3%
Exactitud	Emplear resultados evaluación de linealidad	El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad

		nominal en más de 3% en cada punto.
Precisión/repetibilidad	Emplear resultados evaluación de linealidad	El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3%
Precisión/reproducibilidad	Evaluar el efecto de los eventos aleatorios en la precisión del método analítico, tales como los días, los analistas o los equipos. Debe analizarse una muestra homogénea del producto, al menos por triplicado para probar cada condición	El coeficiente de variación global no debe ser mayor que el 3%
Selectividad	Se debe demostrar que la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra	Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

*** Validación del método analítico**

2. Perfiles de disolución en 2 medios de disolución.

3. Comparación de los perfiles de disolución.

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

- **5.8.1 Validación del sistema**

* La metodología seguida fue la siguiente: Se pesó el equivalente a 20 mg de diclofenaco sódico del estándar de referencia (Fármaco), se transfirió a un matraz de 100 mL, y se llevó al aforo con medio 2 (fluido intestinal simulado sin enzima).

Curva de calibración

A partir de la solución de referencia se tomaron diferentes alícuotas y se transfirieron a un matraz volumétrico de diferentes capacidades, se llevaron a volumen con medio 2 (fluido gástrico simulado sin enzima “fosfatos”)

En la siguiente tabla se muestran las alícuotas y concentraciones obtenidas. Las cuales se leyeron a una longitud de onda de 276nm.

Tabla 3. Preparación de la curva de calibración del estándar de diclofenaco sódico en medio de fosfatos, a partir de la solución de referencia de 200 $\mu\text{g/mL}$

ALICUOTA (μL)	AFORO (mL)	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/mL}$)
5000	20 * alícuota de la de 4	1
200	10	$(200 \cdot 0.20) / 10 = 4$
200	5	$(200 \cdot 0.20) / 5 = 8$
600	10	$(200 \cdot 0.60) / 10 = 12$
800	10	$(200 \cdot 0.80) / 10 = 16$
1200	10	$(200 \cdot 1.2) / 10 = 24$

Linealidad: Se determinó este parámetro preparando una curva de calibración utilizando cinco niveles de concentración 1, 4, 8,16 y 24 $\mu\text{g/mL}$, las cuales se

prepararon a partir de una solución de referencia conteniendo una concentración de 200 µg/mL de diclofenaco sódico, haciéndose el análisis de manera independiente y por duplicado.

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

Influencia del filtro: Para la evaluación del filtro se recomienda en los métodos generales de análisis (MGA 0291), que la muestra se tome de la zona intermedia de la solución, el filtro deberá tener un poro nominal de no más de 1 µm, ser inerte, no causar absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no deba interferir con los procesos analíticos. De tal manera que, para esta prueba se seleccionó el filtro de membrana hidrofílica de 45 µm PVDF. Se preparó una solución de estándar de referencia de diclofenaco sódico con una concentración de 4 y 16 µg/mL, se tomaron 6 alícuotas de cada concentración. Dichas muestras se leyeron de manera independiente y fueron comparadas contra alícuotas de la solución del estándar de referencia de diclofenaco sódico de concentraciones de 4 y 16 µg/mL sin filtrar.

Preparación del estándar de referencia de diclofenaco sódico de 4 µg/mL y 16 µg/mL, respectivamente: en un matraz volumétrico 10 mL se colocaron 8 mg del estándar de referencia de diclofenaco sódico, y se llevó a volumen con solución amortiguadora de fosfatos pH=7.5; (800 µg/mL); de esta solución se toma una alícuota de 250 µL y otra de 200 µL a las cuales se llevaron al aforo a matraz volumétrico de 50 y 10 mL respectivamente, dichas soluciones tendrán concentraciones de 4 y 16 µg/mL.

Estabilidad de la muestra: Para esta prueba se utilizó una solución de 16 µg/mL de diclofenaco sódico preparada como se indica en el inciso anterior, se tomaron alícuotas de 3 mL y se colocaron en distintos tubos de polipropileno por duplicado; tales alícuotas se mantuvieron a temperatura ambiente y otra se mantuvieron en el refrigerador a una temperatura de -5°C. Se tomaron alícuotas a las: 2, 4, y 6 h y se leyeron directamente a una longitud de onda de 276 nm.

- **5.8.2 Validación del método**

Linealidad: se determinó este parámetro preparando una curva de calibración utilizando cinco concentraciones diferentes 1, 4, 8, 16 y 24 µg/mL, las cuales se prepararon a partir de una solución de referencia conteniendo una concentración de 200 µg/mL de diclofenaco sódico, haciéndose el análisis de manera independiente y por triplicado.

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

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

Este parámetro se evaluó mediante la preparación de cada una de las curvas de calibración bajo las mismas condiciones y metodología, en un día. Se realizó por duplicado la preparación de las muestras y la toma de lecturas.

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

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

Se pesaron 20 mg de diclofenaco sódico S. Ref., se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 mL, y se llevó al aforo con medio 1 (fluido gástrico simulado sin enzima “ácido clorhídrico”), obteniendo una concentración Stock de 200 µg/mL para la elaboración de la curva.

Curva de calibración

A partir de la solución de referencia se tomaron diferentes alícuotas y se transfirieron a un matraz volumétrico de diferentes capacidades.

En la siguiente tabla se muestran las alícuotas y concentraciones obtenidas. Las cuales fueron leídas a una longitud de onda de 276 nm.

Tabla 4. Curva de calibración del estándar de diclofenaco sódico (200µg/mL) en ácido clorhídrico pH 1.2 a 276 nm.

ALICUOTA (µL)	AFORO (mL)	CONCENTRACIÓN (µg/mL)
5000	20 * alícuota de la de 4	1
200	10	$(200 \cdot 0.20) / 10 = 4$
200	5	$(200 \cdot 0.20) / 5 = 8$
600	10	$(200 \cdot 0.60) / 10 = 12$
800	10	$(200 \cdot 0.80) / 10 = 16$
1200	10	$(200 \cdot 1.2) / 10 = 24$

➤ *Metodología para el estudio de perfiles de disolución.

Preparación de la curva de calibración de estándar de referencia en medio 2; (solución amortiguadora de fosfatos pH 7.5)

Solución de referencia

Se pesaron 20 mg de estándar de referencia de diclofenaco sódico, se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 mL, se adicionó el medio 2 y se llevó al aforo. A partir de este momento solo se trabajó con medio 2; debido a que el diclofenaco sódico como se mencionó en la parte de generalidades se disuelve en medio básico.

***Solución de referencia del método:**

Se pesaron 5 tabletas Voltaren-Retard, a las cuales se les determinó el peso promedio. En un mortero se molieron dichas tabletas y se homogenizó su contenido. Se pesó una cantidad equivalente 0.020 g de la mezcla, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL al cual se le agregó medio 2 (fluido intestinal

simulado sin enzima), se disolvió y se llevó al aforo. Se hizo pasar el contenido de dicho matraz por un filtro de membrana de $0.35\ \mu\text{m}$. El filtrado tiene una concentración de $200\ \mu\text{g/mL}$.

A partir de la solución de referencia del método ($200\ \mu\text{g/mL}$), se tomaron las mismas alícuotas que para la curva de calibración del medio 1; es decir 5000, 200, 200, 600, 800 y $1200\ \mu\text{L}$ y se transfirieron a matraz de 20, 10, 5, 10, 10, y 10 mL respectivamente (considerando que para la alícuota de $5000\ \mu\text{L}$, se tomó de la alícuota de concentración de $4\ (\mu\text{g/mL})$). Todas las muestras se leyeron por espectroscopia UV a una longitud de onda de 276 nm.

➤ 5.8.3 Evaluación de los perfiles.

Este estudio se realizó con el aparato 1 (canastillas).^(3, 17, 29) Se usaron mas tiempos de muestreo que los marcados por la FEUM, para obtener un mejor perfil de disolución.

Procedimiento:

Se transfirieron a cada uno de los vasos del disolutor un volumen de 600 mL de medio de disolución HCl 0.1 N. (Fluido gastrico simulado sin enzima), previamente desgasificado).

El equipo se enciende con anterioridad, programándolo con las condiciones de la prueba (velocidad: 30rpm, temperatura $37\ ^\circ\text{C}$, durante 1 hora), en el aparato 1 (canastilla).

Llegando a la temperatura señalada ($37\ ^\circ\text{C}$), se depositarán las formas farmacéuticas (tabletas) de dosificación del estudio. Una vez transcurridas la hora en el medio ácido, se toma una alícuota de 10 mL con jeringas de capacidad de 10 mL, a la cual se le adapto un muestreador de 15 cm de longitud y un filtro de membrana con un poro de $0.45\ \mu\text{m}$.

Las tabletas previamente identificadas fueron tomadas con pinzas y colocadas en un papel filtro. El contenido de los vasos se vació para posteriormente transferirle 900 mL del medio de disolución de fosfatos $\text{pH}=7.5$, previo enjuague de los vasos con dicho medio de disolución.

Se programó el equipo a diferentes condiciones (velocidad: 100 rpm, temperatura $37\ ^\circ\text{C}$; durante 16 horas, en el aparato 1 de canastilla). Tomando

muestras de 10 mL cada 2, 3, 4, 6, 8 y 16 horas, colocándolas en tubos eppendorff; posteriormente se tomarón alícuotas de 2.0 mL de muestra y se transfirieron a un tubo de polipropileno que contenía 10.5 mL de medio de fosfatos, (factor de dilución 6.25).

Las muestras fueron agitadas y posteriormente se analizarón utilizando el método espectofotométrico a una longitud de onda de 276 nm, empleando como blanco medio de fosfatos pH 7.5.

Con estos valores se obtuvieron datos de concentración, obtenidos de la interpolación en la curva de calibración.

6. RESULTADOS

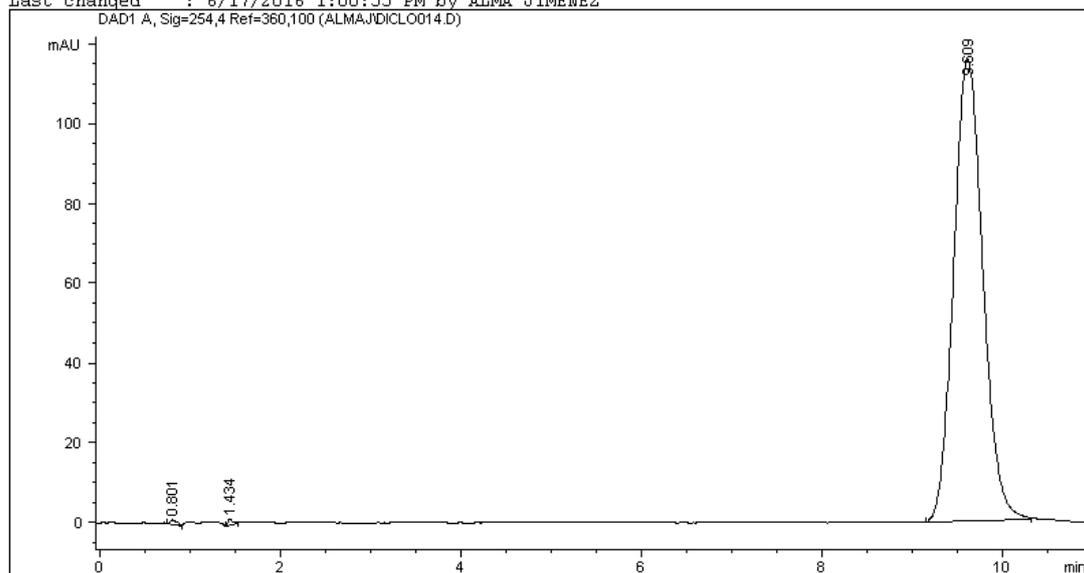
➤ 6.1 Valoración:

En la tabla 5 se muestran los resultados de la valoración del Diclofenaco sódico conteniendo 100 mg

Tabla N.5. Valoración de diclofenaco sódico en los productos estudiados.

FARMACO	% DE DICLOFENACO SÓDICO	CONCENTRACIÓN (mg)
Voltaren Retard	96.557	0.0965
Nediclon	99.316	0.0993

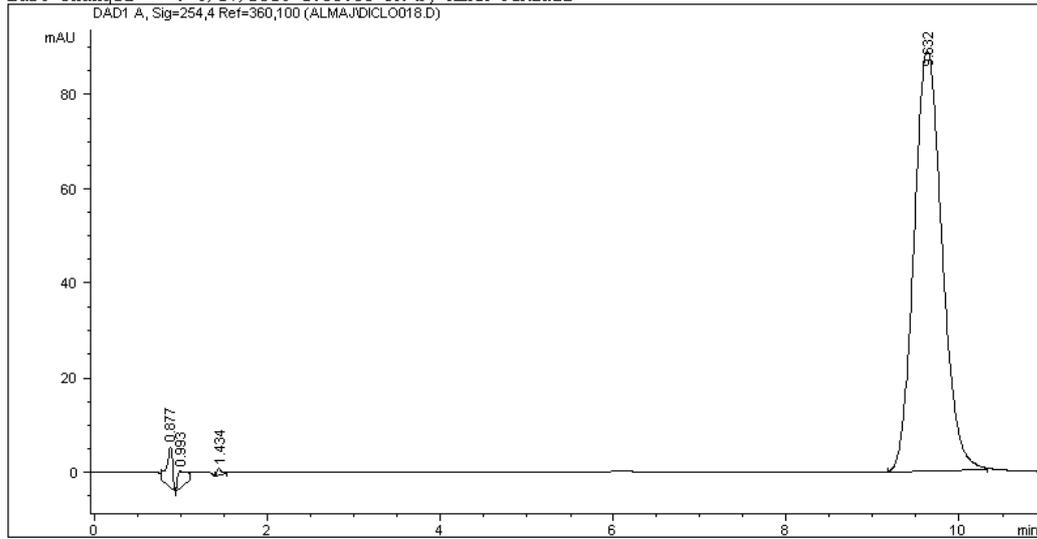
Injection Date : 6/17/2016 2:51:39 PM Seq. Line : 2
Sample Name : DICLO ERVIN Location : Vial 2
Acq. Operator : ALMA JIMENEZ Inj : 4
Acq. Instrument : Instrument 1 Inj Volume : 20 µl
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\ALMA.M
Last changed : 6/17/2016 1:00:55 PM by ALMA JIMENEZ



=====
Area Percent Report

Figura N.3 Cromatógrama de S. de Referencia de Diclofenaco Sódico

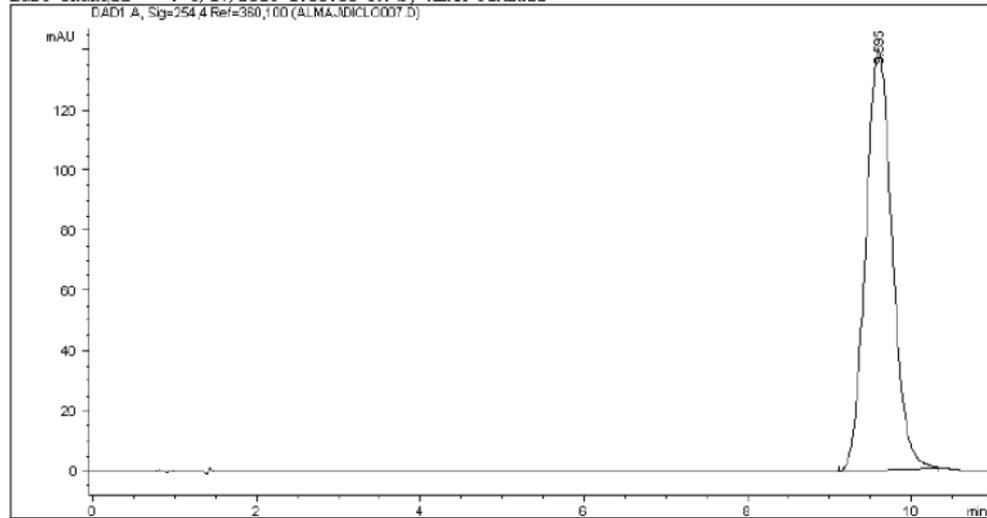
=====
Injection Date : 6/17/2016 3:42:20 PM Seq. Line : 3
Sample Name : DICLO PATENTE Location : Vial 3
Acq. Operator : ALMA JIMENEZ Inj : 1
Acq. Instrument : Instrument 1 Inj Volume : 20 µl
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\ALMA.M
Last changed : 6/17/2016 1:00:55 PM by ALMA JIMENEZ
=====



=====
Area Percent Report
=====

Figura N.4 Cromatógrama del producto innovador (Voltaren Retard 200 µg/mL)

=====
Injection Date : 6/17/2016 1:23:03 PM Seq. Line : 1
Sample Name : DICLO GENERICO Location : Vial 1
Acq. Operator : ALMA JIMENEZ Inj : 1
Acq. Instrument : Instrument 1 Inj Volume : 20 µl
Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\ALMA.M
Last changed : 6/17/2016 1:00:55 PM by ALMA JIMENEZ
=====



=====
Area Percent Report
=====

Figura N.5 Cromatógrama del producto genérico intercambiable (Nediclon 200 µg/mL)

➤ **6.2 Linealidad y precisión del sistema**

En la tabla 6 y figura 3 se presentan los datos de linealidad y precisión del sistema en medio de fosfatos pH=7.5

Tabla No.6 Linealidad y precisión del sistema analítico para diclofenaco sódico en medio 2 (fluido intestinal simulado sin enzima).

Concentración (ug/mL)	ABS 1	ABS 2	MEDI A	D.E	C.V %	FACT RESP 1	FACT RESP 2	CV% FACTO R RESP1	CV% FACTO R RESP2
1	0.055	0.054	0.055	0.001	1.297	0.055	0.054	1.286	1.309
4	0.248	0.249	0.249	0.001	0.285	0.062	0.062	0.285	0.284
8	0.536	0.537	0.536	0.001	0.132	0.067	0.067	0.132	0.132
12	0.758	0.759	0.759	0.001	0.093	0.063	0.063	0.093	0.093
16	0.937	0.938	0.938	0.001	0.075	0.059	0.059	0.075	0.075
24	1.388	1.387	1.387	0.002	0.153	0.058	0.058	0.153	0.153

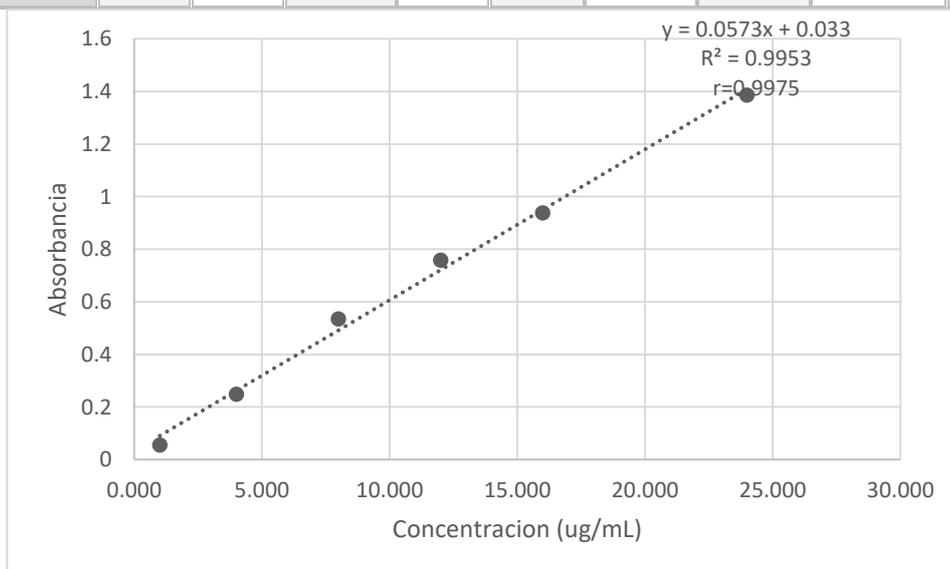


FIGURA 6: LINEALIDAD DEL FARMACO

Observamos que encontramos una pendiente de 0.0573 y un intercepto de 0.033.
Con un coeficiente de correlación $r = 0.9975$ y un %EER= 0.141

CURVA 1(ABS₁)

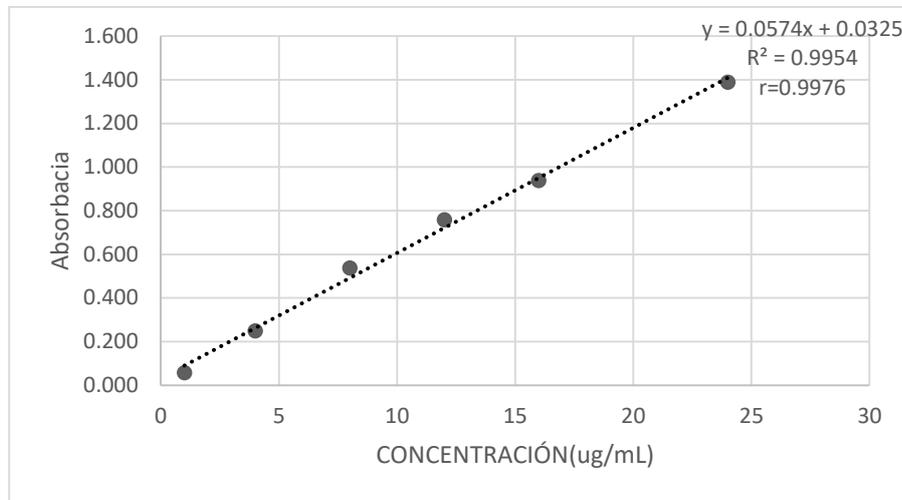


FIGURA 7: LINEALIDAD DEL FARMACO

Observamos que encontramos una pendiente de 0.0574 y un intercepto de 0.0325.
Con un coeficiente de correlación $r = 0.9976$

CURVA 2 (ABS₂)

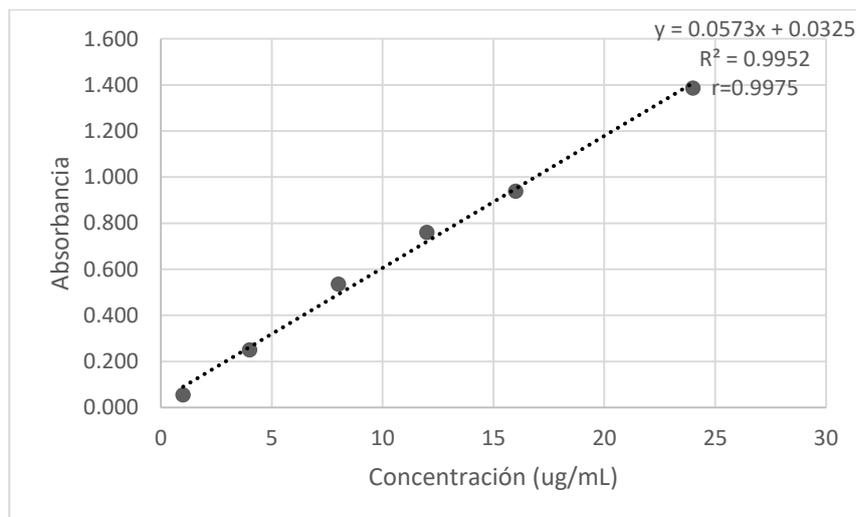


FIGURA 8: LINEALIDAD DEL FARMACO

Observamos que encontramos una pendiente de 0.0573 y un intercepto de 0.0325.
 Con un coeficiente de correlación $r = 0.9975$.

➤ **6.3 Precisión**

➤ **6.3.1 Repetibilidad con el medicamento (Voltaren Retard)**

En la tabla 7 se presentan los resultados de reproducibilidad para el producto de diclofenaco sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH=7.5. Presentación patente (Voltaren Retard)

Tabla No. 7 Repetibilidad con el medicamento (método analítico)

Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	ABS1	ABS2	ABS3	MEDIA	DESVIACION	CV (%)
1	0.028	0.029	0.028	0.028	0.000	2.037
4	0.056	0.058	0.058	0.057	0.001	2.014
8	0.111	0.112	0.113	0.112	0.001	0.892
12	0.142	0.141	0.142	0.141	0.000	0.407
16	0.176	0.174	0.175	0.175	0.001	0.571
24	0.247	0.246	0.247	0.246	0.000	0.234

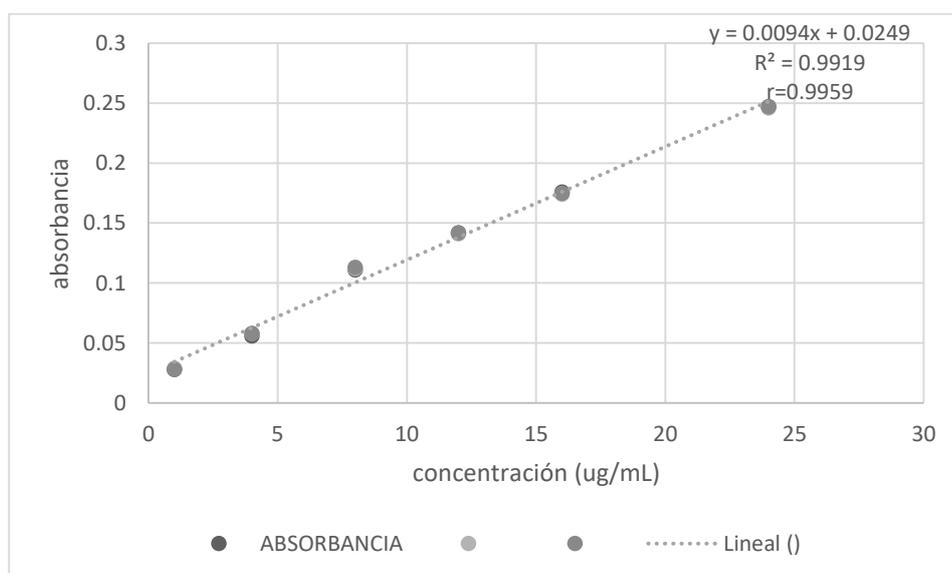


FIGURA 9: PROMEDIO LINEALIDAD CON EL MEDICAMENTO (Voltaren Retard)

Observamos que encontramos una pendiente de 0.0094, un intercepto de 0.0249. Con un coeficiente de correlación $r = 0.9959$ y un %EER= 0.0147

Curva 1 (ABS₁)

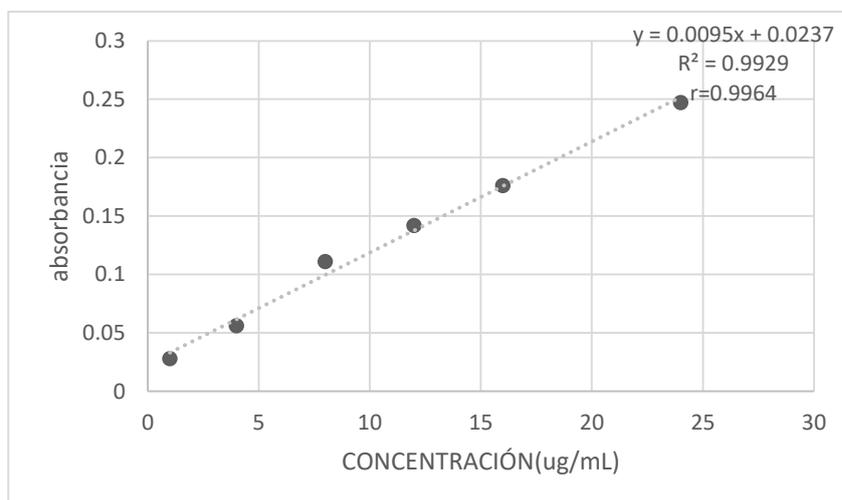


FIGURA 10: LINEALIDAD CON EL MEDICAMENTO (Voltaren Retard)

Observamos que encontramos una pendiente de 0.0095 y un intercepto de 0.0237. Con un coeficiente de correlación $r = 0.9964$.

Curva 2 (ABS₂)

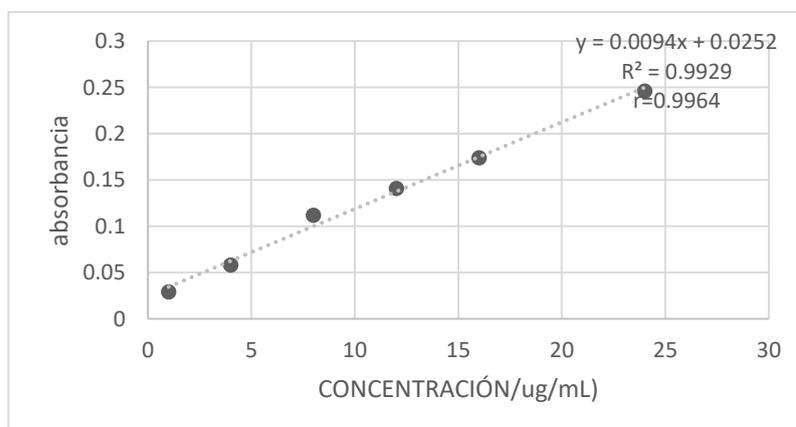


FIGURA 11: LINEALIDAD CON EL MEDICAMENTO (Voltaren Retard)

Observamos que encontramos una pendiente de 0.0094 y un intercepto de 0.0252. Con un coeficiente de correlación $r = 0.9964$.

Curva 3(ABS₃)

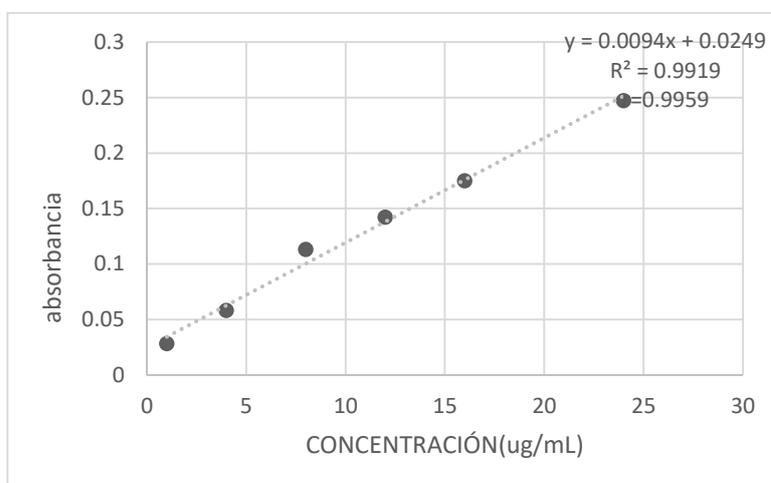


FIGURA 12: LINEALIDAD CON EL MEDICAMENTO (Voltaren Retard)

Observamos que encontramos una pendiente de 0.0094 y un intercepto de 0.0249. Con un coeficiente de correlación $r = 0.9959$.

➤ **6.4 Repetibilidad con el medicamento (Nediclon)**

En la tabla 8 se presentan los resultados de reproducibilidad para el producto de diclofenaco sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH=7.5. Presentación genérica (Nedición)

Tabla No. 8 Repetibilidad con los medicamentos (método analítico).

Concentración (µg/mL)	ABS1	ABS2	ABS3	MEDIA	DESVIACION	CV (%)
1	0.023	0.022	0.022	0.022	0.000	2.585
4	0.089	0.091	0.09	0.09	0.001	1.111
8	0.168	0.165	0.166	0.166	0.001	0.918
12	0.261	0.264	0.263	0.262	0.001	0.581
16	0.322	0.318	0.319	0.319	0.002	0.651
24	0.448	0.443	0.447	0.446	0.002	0.593

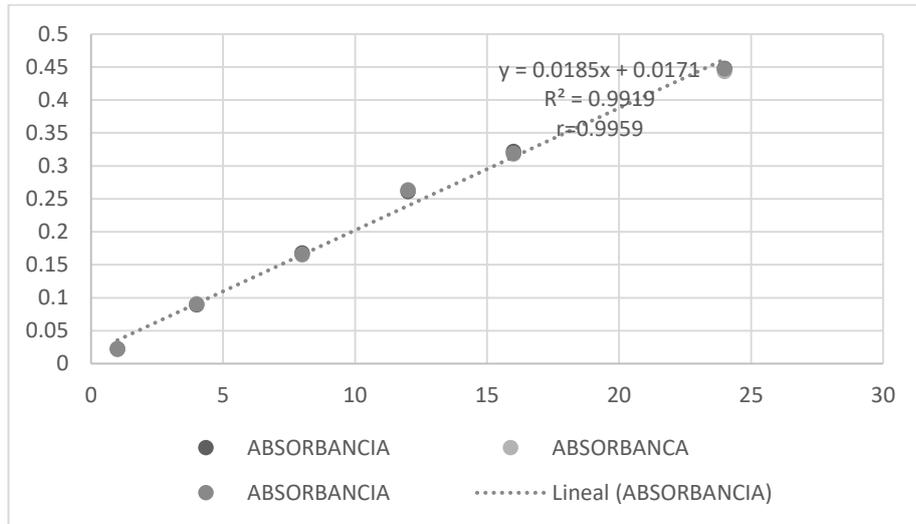


FIGURA 13: PROMEDIO LINEALIDAD CON EL MEDICAMENTO (Nedidlon)

Observamos que encontramos una pendiente de 0.0185, un intercepto de 0.0171. Con un coeficiente de correlación $r = 0.9959$ y un %EER=0.0516

Curva 1 (ABS₁)

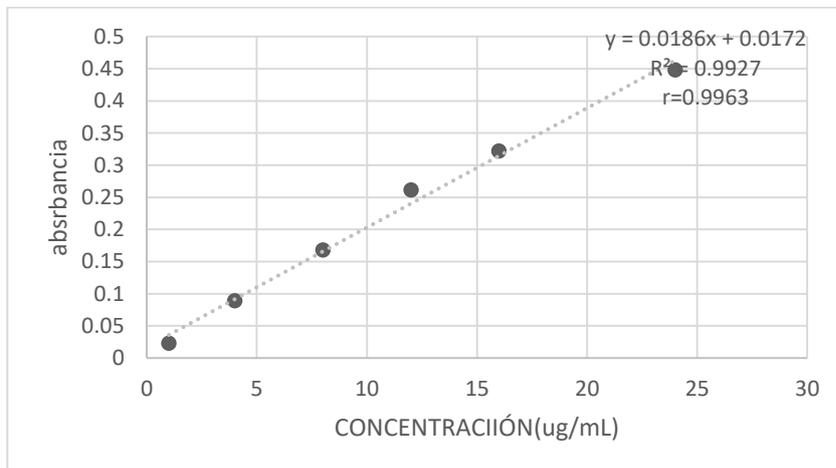


FIGURA 14: LINEALIDAD CON EL MEDICAMENTO (Nedidlon)

Observamos que encontramos una pendiente de 0.0186 y un intercepto de 0.0172. Con un coeficiente de correlación $r = 0.9963$

Curva 2 (ABS₂)

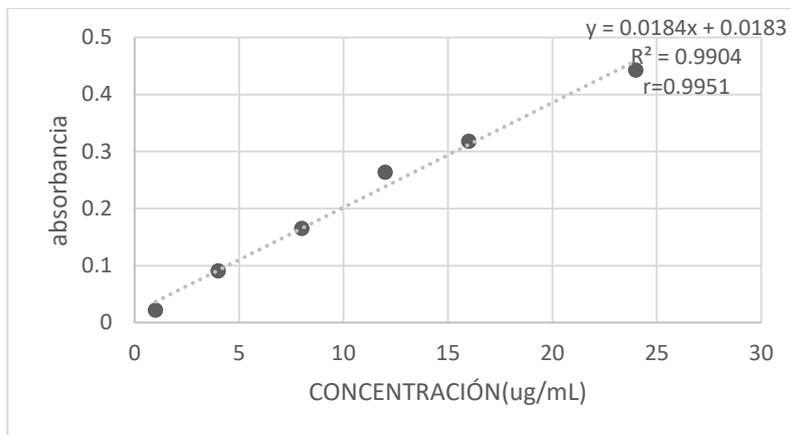


FIGURA 15: LINEALIDAD CON EL MEDICAMENTO (Nediclón)

Observamos que encontramos una pendiente de 0.0184 y un intercepto de 0.0183
Con un coeficiente de correlación $r = 0.9951$.

Curva 3 (ABS₃)

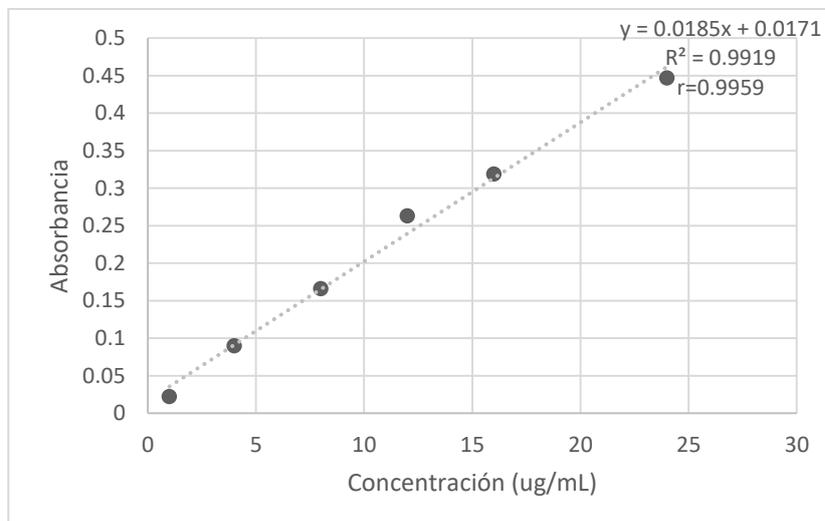


FIGURA 16: LINEALIDAD CON EL MEDICAMENTO (Nediclón)

Observamos que encontramos una pendiente de 0.0185 y un intercepto de 0.0171
Con un coeficiente de correlación $r = 0.9959$.

➤ **6.5 Factor respuesta**

En la tabla 9 se presentan los resultados obtenidos del factor respuesta de cada uno de los productos evaluados:

TABLA No. 9 FACTOR RESPUESTA CON EL FÁRMACO

FACT RESP1	FACT RESP2	PROMEDIO	DESV	%C.V Factor Respuesta
0.055	0.054	0.055	0.00070711	1.297
0.062	0.062	0.062	0.00017678	0.000
0.067	0.067	0.067	8.8388E-05	1.063
0.063	0.063	0.063	5.8926E-05	0.000
0.059	0.059	0.059	4.4194E-05	0.000
0.058	0.058	0.058	8.8388E-05	1.230

➤ **6.6 Evaluación del filtro**

En la tabla 10 y 11 se presentan los resultados de evaluación del filtro para el producto de diclofenaco sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH=7.5

Tabla No. 10 Influencia del filtro (medicamento Voltaren Retard)

FILTRO PRODUCTO PATENTE(VOLTAREN)				
MUESTRA SIN FILTRAR	CONC. BAJA	% RETENIDO	CON.ALTA	%RETENIDO
	0.056		0.153	
FILTRADAS				
1	0.056	0.00	0.153	0.00
2	0.055	1.79	0.15	1.96

3	0.053	5.36	0.145	5.23
4	0.055	1.79	0.15	1.96
5	0.053	3.64	0.151	1.30
6	0.057	3.57	0.146	4.58
PROMEDIO	0.055	3.230	0.149	3.006
DE	0.002		0.003	
%CV	2.921		2.453	

CALCULOS:

0.056 EQUIVALE AL 100%

$0.055/0.056*100=98.214$

$100-98.214=1.79$

Tabla N. 11. Influencia del filtro (producto Nediclón)

FILTRO PRODUCTO GENERICO(NEDICLON)				
MUESTRA SIN FILTRAR	CONC. BAJA	% RETENIDO	CON.ALTA	% RETENIDO
	0.122		0.249	
FILTRADAS				
1	0.122	0.000	0.249	0.000
2	0.119	2.459	0.245	1.606
3	0.120	1.639	0.248	0.402
4	0.121	0.820	0.249	0.000
5	0.121	0.820	0.248	0.402
6	0.121	0.820	0.242	2.811
PROMEDIO	0.121	1.31	0.242	1.044
DE	0.001		0.007	
%CV	1.169		2.627	

➤ **6.7 Estabilidad de la muestra**

En la tabla 12, se presentan los resultados de estabilidad de la muestra a temperatura ambiente y en refrigeración, de la S.Ref; para ver si es estable el diclofenaco sódico y no se ve afectado durante la prueba de disolución.

Esta prueba al igual que la influencia del filtro se realizaron en solución amortiguadora de fosfatos pH=7.5

Tabla No. 12 Estabilidad de S.Ref

ESTABILIDAD DE DICLOFENACO SÓDICO		
*REFRIGERACION:		%estabilidad
INICIO	0.99	100.00
2 h	0.981	99.09
4 h	0.981	99.09
6 h	0.978	99.69
PROMEDIO	0.98	99.29
DE	0.001	0.35
%CV	0.18	0.35
*TEMPERATURA AMB.		%estabilidad
INICIO	0.99	100.00
2 h	0.979	98.89
4 h	0.971	99.08
6 h	0.971	98.08
PROMEDIO	0.97	98.68
DE	0.004	0.53
%CV	0.474	0.54

➤ **6.8 Evaluación de perfil de disolución**

En la tabla 13, se presentan los resultados de perfil de disolución de diclofenaco sódico producto patente (Voltaren Retard).

Tabla No. 13 Perfil de disolución (% di) para Voltaren Retard.

% Disuelto Promedio de 12 vasos						
TIEMPO (h)	% di (FEUM)	Prom. %di	X+De	X-De	DE	%CV
2	22-42	23.6	24.50	22.7	0.897	3.80
3		32.9	35.41	30.3	2.540	7.73
4	34-61	37.3	39.44	35.2	2.127	5.70
6		60.5	64.26	56.8	3.726	6.15
8	32-82	70.9	73.94	67.9	3.008	4.24
16	No menos de 73	80.4	83.35	77.4	2.950	3.67

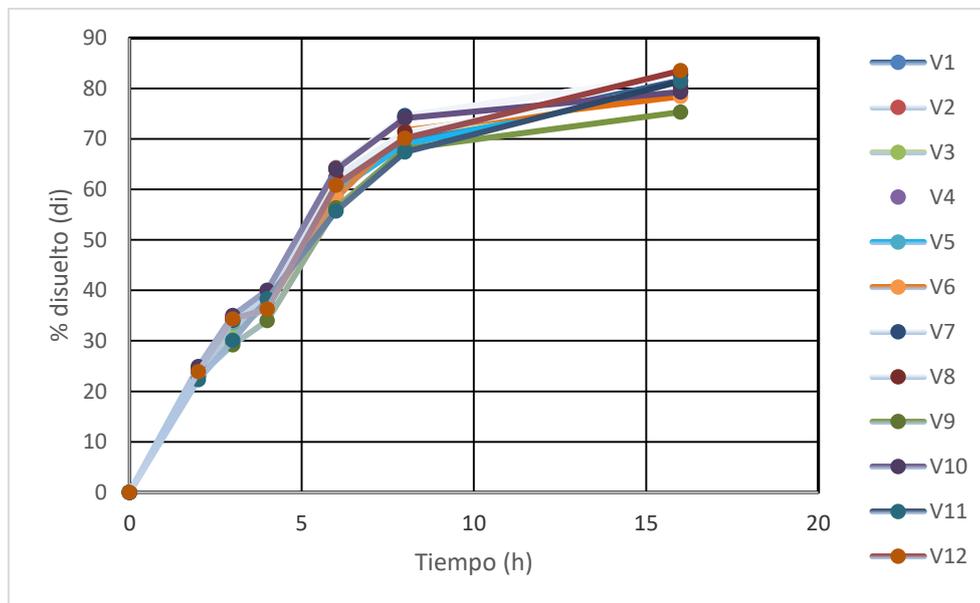


FIGURA 17: (PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PROMEDIO DE TABLETAS %di VOLTAREN RETARD)

En la tabla 14, se presentan los resultados de perfil de disolución de diclofenaco sódico producto patente (Nediclon).

Tabla No. 14 Perfil de disolución (% di) para Nediclon

% Disuelto Promedio de 12 vasos						
TIEMPO (min)	% di (FEUM)	Prom. %di	X+De	X-De	DE	%CV
2	22-42	10.3	11.78	8.8	1.488	14.46
3		19.2	21.28	17.2	2.049	10.65
4	34-61	27.9	29.89	25.8	2.028	7.28
6		42.0	45.40	38.7	3.360	7.99
8	32-82	51.0	54.17	47.8	3.170	6.21
16	No menos de 73	75.9	80.77	71.1	4.858	6.40

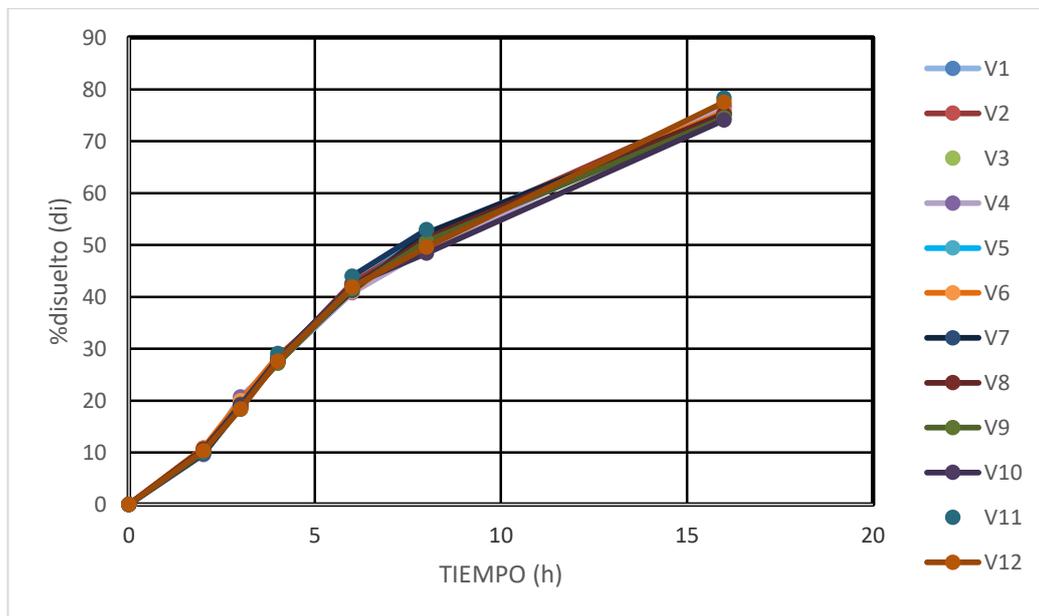


FIGURA 18: (PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PROMEDIO DE TABLETAS %di NEDICLON)

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos en el apartado de validación según los criterios de la NOM -177- SSA1-2013, podemos resumir que:

Tabla 15. Validación de método analítico.

7.1 VALIDACIÓN CON EL FARMACO			
Parámetro	Resultado	Criterio de aceptación o rechazo de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013	Cumple o No cumple
Linealidad	Coeficiente de regresión: $r^2=0.9952$ ERR=0.1405	Coeficiente de regresión: $r^2=$ mayor o igual a 0.99 ERR= no mayor al 2%	CUMPLE
Precisión	Coeficiente de variación CV%= 1.230	Coeficiente de variación (CV%) del factor respuesta no es mayor al 2%	CUMPLE
7.2 VALIDACIÓN CON EL MEDICAMENTO			

Linealidad	Coeficiente de regresión: Producto Voltaren $r^2=0.9919$ ERR%= 0.0147	Coeficiente de regresión: $r^2=$ mayor o igual a 0.99 ERR= no mayor al 3%	CUMPLE
	Producto genérico $r^2= 0.9919$ EER%=0.0516		CUMPLE
Exactitud	PROM= 1.05	Promedio del porcentaje de recuperación de datos de linealidad no debe variar más de 3% en cada punto.	CUMPLE
Precisión/ Repetibilidad	Producto patente CV%= 2.037	CV% de recuperación de datos no debe ser mayor a 3%	CUMPLE
	Producto genérico CV%= 2.585		CUMPLE
Precisión/ Reproducibilidad	CV%= 1.026	CV% global no debe ser mayor a 3%	CUMPLE

Al evaluar la influencia del filtro se encontró que al utilizar el filtro de membrana el % de fármaco adherido fue de 3.006% para el Voltaren y 1.044 % para Nedición en las muestras de concentración alta, mientras que se obtuvo un % mayor los cuales fueron de 3.23% y 1.31% respectivamente en las muestras de concentración baja, por lo cual se empleó el filtro para todo el trabajo experimental.

Los estudios de estabilidad muestran que las soluciones de diclofenaco sódico en medio de fosfatos son estables a temperatura ambiente cuando menos 6 h ya que el coeficiente de variación entre las determinaciones es menor a 2% en las 2 concentraciones.

7.3 Perfiles de disolución

Como se puede observar los resultados obtenidos en el apartado de la prueba de disolución; los porcentajes disueltos en el producto genérico, se observa claramente que no cumple en los primeros tiempos de muestreo, indicando que le cuesta más trabajo liberar el principio activo de acuerdo con los porcentajes disueltos especificados en la monografía, pero al finalizar el tiempo de muestreo indicado por la FEUM se observa que el %di (disuelto) de diclofenaco sódico de la tableta de Nediclón solo alcanza lo estipulado en esta misma en el último tiempo de muestreo. Los cuales son:

Tabla 16. Comparación de porcentaje disuelto de diclofenaco sódico de los productos, según la FEUM.

Tiempo de muestreo (horas)	% di (FEUM)	% di obtenido (producto patente "Voltaren")	%di obtenido (producto genérico "Nediclón")
2	22-42	23.6	10.3
3		32.9	19.2
4	34-61	37.3	27.9
6		60.5	42.0
8	52-82	70.9	51.0
16	No menos de 73	80.4	75.9

Mientras que para el producto patente (Voltaren Retard), todos los tiempos de muestreo para cuantificar % di de diclofenaco sódico cumplieron de acuerdo a lo que señala la FEUM.

7.4 Factor de Similitud

Tabla 17. Factor de similitud.

Tiempo (h)	(%di) Voltaren	(%di) Nediclon	[R _t -P _t]	[R _t -P _t] ²
2	23.6	10.3	13.3	176.89
3	32.9	19.2	13.7	187.69
4	37.3	27.9	9.4	88.36
6	60.5	42	18.5	342.25
8	70.9	51	19.9	396.01
16	80.4	75.9	4.5	20.25

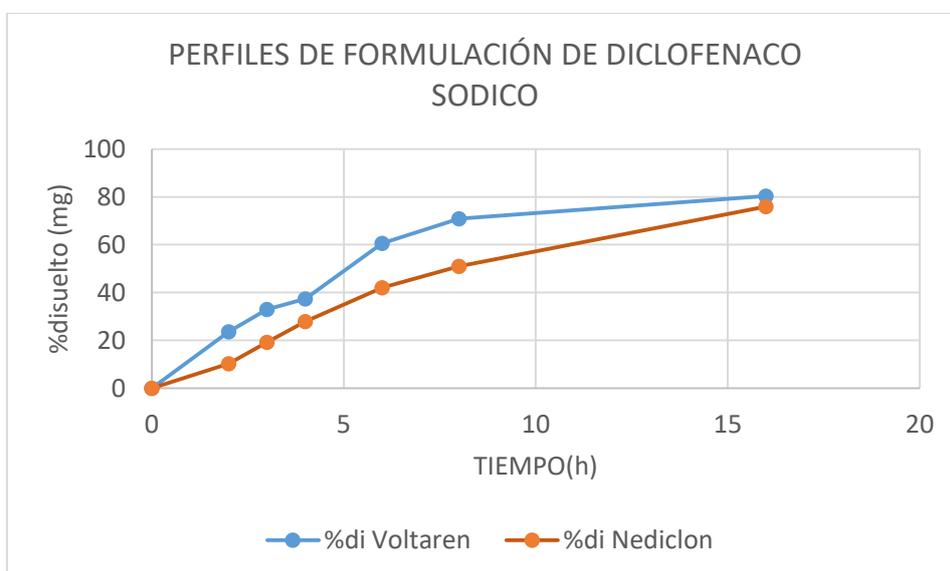


FIGURA 19: COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCIÓN PATENTE VS GENÉRICO

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/6) \sum_{t=1}^n (1211.45) \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

$$f_2 = 50 \times \log 7.02$$

$$f_2 = 42.3$$

8. CONCLUSIÓN

Los resultados de valoración muestran que ambos productos efectivamente contienen diclofenaco sodico como principio activo de acuerdo a la valoración realizada según la FEUM y de acuerdo a la parte de validación se observa que el método empleado está validado ya que cumple con los criterios de exactitud, linealidad, precisión y reproducibilidad, indicados en la NOM-177-SSA1-2013.

La comparación de los perfiles de disolución, enfocándonos en todos los tiempos de muestreo nos indican que los perfiles del medicamento innovador y genérico no llegan a ser semejantes; lo que sugiere que estos dos productos no podrían tener el mismo comportamiento in vivo; debido a que se observa que la liberación del principio activo en el producto genérico va a ser lenta. Mostrando que al producto Nediclon (genérico), le cuesta más trabajo liberar el principio activo; esto se concluye en base a que el producto genérico no cumple con los criterios de porcentaje disuelto (%di) en los primeros tiempos; según la FEUM en el apartado de la monografía de diclofenaco sódico de liberación prolongada.

Y de acuerdo al resultado obtenido para el factor de similitud (f_2) podemos confirmar que no son semejantes debido a que la f_2 dio un resultado de 42.32; que es menor a 50.

Con base a los resultados obtenidos se puede concluir que el producto genérico (Nediclon) a pesar de que contiene diclofenaco sodico como principio activo y en la misma cantidad que el producto patente (Voltaren Retard), no tiene un perfil de disolución similar a este último; tarda en liberarse en los primeros tiempos, aunque en los últimos tiempos sí cumple, lo indicado en FEUM 11ª Ed.

9. BIBLIOGRAFÍA

(1) Consulta realizada el día 10 de agosto 2016.

http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013

NORMA oficial Mexicana NOM -177- SSA1-2013, 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 de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

(2) Consulta realizada el día 12 de agosto 2016.

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201453.htm#P133>

(3) Consulta realizada el día 10 de agosto 2016.

Estudios de liberación

<http://www.uv.es/~mbermejo/LiberacionTema26-05.pdf>

(4) Consulta realizada el día 12 de agosto 2016.

Biofarmacia y Farmacocinética II: Biofarmacia

<https://docs.google.com/document/d/1IBNaR6wAD0dO18HQgQM3MtCb09u6Poe3hE0gFvbYmJ4/edit#heading=h.sw8wmdsboa3y>

(5) Consulta realizada el día 13 de agosto 2016.

Diclofenaco

<http://www.vademecum.es/principios-activos-diclofenaco-m01ab05>

(6) Consulta realizada el día 13 de agosto 2016.

Diclofenaco

<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d020.htm>

(7) Consulta realizada el día 10 de agosto 2016.

Diclofenaco sódico

<http://www.farmacopea.org.mx/Repositorio/Documentos/126.pdf>

(9) Consulta realizada el día 22 de agosto 2016.

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Catalogacion/DIGEMID/Productos Farmaceuticos/Diccionarios/D Tipo Liberacion.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Catalogacion/DIGEMID/Productos_Farmaceuticos/Diccionarios/D_Tipo_Liberacion.pdf)

(10) Consulta realizada el día 24 de agosto 2016. Página 1157

Farmacía. Remington 20° edición tomo 1. Editorial Panamericana.

<https://books.google.com.mx/books?id=Av4IIsyH-qcC&pg=PA1157&dq=factores+que+afectan+solubilidad+farmaco&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiHjqON0avRAhUBWWMKHTVEAhA4ChDoAQgsMAQ#v=onepage&q=factores%20que%20afectan%20solubilidad%20farmaco&f=true>

(11) Consulta realizada el día 12 de agosto 2016.

Diclofenaco

http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Diclofenaco%20Iny.htm

(12) Consulta realizada el día 29 de agosto 2016. Página 11

Farmacocinética clínica. John G. Wagner. Editorial Reverte. Barcelona España, 1983 pp 11

<https://books.google.com.mx/books?id=cIJItwVGEbQC&pg=PA11&dq=factores+que+afectan+solubilidad+farmaco&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiCmJS90KvRAhWpr1QKHd5EDV4Q6AEIGTAA#v=onepage&q=factores%20que%20afectan%20solubilidad%20farmaco&f=false>

(13) Consulta realizada el día 24 de agosto 2016.

Diclofenaco sódico

<http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=11313>

(14) Consulta realizada el día 02 de septiembre 2016.

Guía de estudios de bioequivalencia de medicamentos solidos orales de liberación modificada

<http://www.cofepris.gob.mx/as/documents/registrosanitariomedicamentos/guias/Gu%C3%ADa%20de%20bioequiv%20de%20med%20s%C3%B3lidos%20orales%20de%20liberaci%C3%B3n%20modificada.pdf>

(15) Consulta realizada el día 30 de agosto 2016.

Introducción a la química terapéutica. 2° edición. Delgado Cirilo, Minguillon LLombart, Joglar Tamargo. Editorial DIAZ DE SANTOS. Madrid España, 2004 pp 4.

<https://books.google.com.mx/books?id=4LwpfcjAhoMC&printsec=frontcover&dq=indice+terapeutico+definicion&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwi62IrryKvRAhVK2WMKHQz-CF0Q6AEIIDAB#v=onepage&q&f=false>

(16) Román F. Innovación y Desarrollo Farmacéutico". Asociación Farmacéutica Mexicana 1990.

(17) FEUM 10°edición página: 1662-1664

(18) Consulta realizada el día 11 de agosto 2016.

Osteoartrosis. Biología, fisiopatología clínica y tratamiento. Quintero, Monfort, Mitrovic. Editorial Médica Panamericana. Madrid España, 2010 pp344

<https://books.google.com.mx/books?id=0hrAyzC6WV0C&pg=PT371&dq=diclofenaco+sodico&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwj2PzK3IzPAhXD8YMKHU2IBFUQ6wEIJDAB#v=onepage&q=diclofenaco%20sodico&f=false>

(19) Consulta realizada el día 03 de septiembre 2016.

VOLTAREN SR 75 / VOLTAREN RETARD Grageas de Liberación Prolongada

<http://www.farmaciasahumada.cl/fasa/MFT/PRODUCTO/P8603.HTM>

(20) Consulta realizada el día 05 de septiembre 2016.

Columnas HPLC

<http://www.analitica.cl/PDF/INSUMOS/Columnas%20HPLC.pdf>

(21) Consultado el día 05 de septiembre 2016.

[http://www.academia.edu/11228684/Biofarmacia - Biodisponibilidad](http://www.academia.edu/11228684/Biofarmacia_-_Biodisponibilidad)

(22) Consulta realizada el día 07 de septiembre 2016.

SUPAC-MR: Formas posológicas orales sólidas de liberación modificada

Cambios en escala y posteriores a la aprobación: química, fabricación y controles; pruebas de disolución in vitro y documentación de bioequivalencia in vivo

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201461.htm>

(23) Consulta realizada el día 28 de agosto 2016.

Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco sódico a partir de una matriz hidrofílica. Facultad de ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Nuevo León

<http://eprints.uanl.mx/3298/1/1080224674.pdf>

(24) Amidon GL, Lenernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res. 1995; 12, 413-420.

(24) Consulta realizada el día 09 de noviembre 2016.

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm201461.htm>

SUPAC-MR: Formas posológicas orales sólidas de liberación modificada

Cambios en escala y posteriores a la aprobación: química, fabricación y controles; pruebas de disolución in vitro y documentación de bioequivalencia in vivo

(25) Consulta realizada el día 10 de noviembre 2016.

Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>

(26) Consulta realizada el día 10 de noviembre 2016.

Farmacía. Remington. 20ª edición Tomo I. Editorial Medica Panamericana.

Buenos Aires, 2003 pp pp.767-775

<https://books.google.com.mx/books?id=Av4llsyH-qcC&pg=PA767&dq=factores+que+afectan+velocidad+de+disolucion&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjEroKniofSAhUK0YMKHbXEDTgQ6AEIIDAB#v=onepage&q=factores%20que%20afectan%20velocidad%20de%20disolucion&f=false>

(27) Consulta realizada el día 01 de febrero 2017.

LINEAMIENTOS PARA LA APLICACIÓN DE LA NORMA 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 (UNIDADES ANALÍTICAS PERFILES DE DISOLUCIÓN) QUE REALICEN LAS PRUEBAS.

<http://www.cofepris.gob.mx/tys/documents/tercerosautorizados/linup2012.pdf>

(28) Consulta realizada el día 29 de diciembre 2016.

NEDICLON

<http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=9320>

(29) Consulta realizada el día 20 junio 2017.

Metodologías Biofarmacéuticas en el desarrollo de medicamentos. Gonzales Alvares, Cabrera Pérez, Bermejo Sanz. Edita. Universidad Miguel Hernández de Elche, 2015

<https://books.google.com.mx/books?id=Y4DXCQAAQBAJ&pg=PT189&dq=aparatos+de+disolucion&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiRioyjnpiVAhXJ7SYKHUPwCDoQ6AEILTAB#v=onepage&q=aparatos%20de%20disolucion&f=false>

(30) Consulta realizada el día 20 de junio 2017

ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD Y DE DISOLUCION DE DISPERSIONES SOLIDAS DE DICLOFENAC POTASICO CON MANITOL

http://www.etif.com.ar/img/posters/desarrolloFarmaceutico/Estudio_de_compatibilidad.pdf

(31) Consulta realizada el día 21 de junio 2017

FICHA TECNICA VOLATREN RETARD

https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62024/62024_ft.pdf

**(32) USP 32. Unites State Pharmacopeia 31 and National Formulary 27.
Pharmacopeia Convention, Rockville, 2009.**

(33) Consulta realizada el día 21 de junio 2017

Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad

<http://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/54211/53492>

(34) Consulta realizada el día 21 de junio 2017

Prueba d disolución MGA 711

http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/ES/c711usp33spa.pdf

(35) Consulta realizada el día 21 de junio 2017

Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata.

<https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm200707.htm>

(36) Consulta realizada el día 22 de junio 2017

Guía para la Industria: Formas de dosificación oral de liberación prolongada: elaboración, evaluación y aplicación de correlaciones in vitro/in vivo

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200739.htm>

(37) Consulta realizada el día 17 de agosto 2017

Guía para la industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral solidas de liberación inmediata.

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>