



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

28  
29  
ATC  
ALIA?

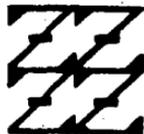
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

ESTUDIOS DE FORMULACION PARA  
TABLETAS DE NAPROXEN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A,  
MARTHA ALICIA GARCIA LIMON

U N A M  
F E S  
ZARAGOZA



LO VINCULO A MI  
DE NUESTRA REPUBLICA

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1996

1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO FARMEX  
BAJO LA ASESORIA DE :

Q.F.B. Ma. ESTHER HERNANDEZ

Q.F.B. CESAR S. FLORES ESCAMILLA

SINODALES DEL JURADO:

*PRESIDENTE:* Q.F.B. LOURDES CERVANTES MARTINEZ

*VOCAL:* Q.F.B. CESAR S. ESCAMILLA FLORES

*SECRETARIO:* Q.F.B. MA. ANGELICA PEREZ MORA

*SUPLENTE:* Q.F.B. MARTHA UGALDE HERNANDEZ

*SUPLENTE:* Q.F.B. IDALIA LETICIA FLORES

Agradezco con toda mi fé y Amor al SUPREMO  
CREADOR, al permitirme concluir una de las  
metas más preciadas.

**A MIS PADRES CON TODO MI RESPETO:**

Que a lo largo de la vida, con cariño ,  
apoyo y comprensión me enseñaron a  
confiar en mí, a soñar, a trazarme metas  
y a luchar por conseguirlas.

Gracias por motivarme a seguir adelante  
su ayuda y confianza, han sido  
imprescindibles en mi formación, se que  
estaran conmigo siempre.

Me siento dichosa de que sean mis padres,  
ustedes han sido mi mayor ejemplo de  
DEDICACION , HONESTIDAD Y FORTALEZA.

**A MI ABUELITA:**

Por llenar mi niñez de felicidad y  
cuidados, por haber sido el más  
desinteresado cariño.

Tu presencia siempre estará en mi corazón.

**A MIS HERMANOS ALEJANDRO, LÁZARO Y YOLA:**

Por los consejos y apoyo que me han  
brindado a lo largo del camino, en todos  
los momentos y aspectos. Gracias por todo  
lo que hemos compartido juntos en especial  
por ese cariño que nos mantiene unidos.

**A SANTI:**

Gracias a ti he llenado mi vida de momentos únicos y maravillosos, descubriendo de esta manera el verdadero concepto del amor.

Con tu paciencia y cariño sincero he logrado llegar a esta importante meta, porque tu confianza me da fuerza para seguir superandome.

Estaremos siempre unidos.

A mis amigas **JUANITA, BETTA, MAGO, TORA, PATT, LUIZ ANGEL:**

Por todas las locuras que compartimos, por la amistad sincera que siempre me brindaron, pero sobre todo en los momentos difíciles.

CON AGRADECIMIENTO A **CIGATAM**

Muy especialmente a:

**FABIOLA GAUCIA,** por la oportunidad de realizarme en un trabajo honesto, porque me diste la responsabilidad de ser útil en una gran compañía, espero nunca defraudarte.

**RAUL RIVERA,** por haber depositado tu confianza en mi trabajo, porque con tu forma de ser y honestidad has sido para mí un ejemplo a seguir, te agradezco tu sinceridad y consejos.

Un agradecimiento especial a mis compañeros : Gerardo Barona, Rufies, Ma. Esther, Martín L., Martha C. por su apoyo técnico en la realización de este trabajo.

A Todos mis sinodales , especialmente a José S. Flores Española E Italia Flores por su conocimiento y experiencia, sin ellos no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

Finalmente a todos aquellos que contribuyeron en mi formación profesional.

## TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEORICO.....	3
III. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA.....	15
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
V. OBJETIVOS.....	20
VI. HIPÓTESIS.....	21
VII. MATERIAL Y EQUIPO.....	22
VIII. MÉTODOS.....	23
IX. RESULTADOS.....	44
X. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	58
XI. CONCLUSIONES.....	60
XII. APENDICES.....	61
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	70

## I. INTRODUCCION

En el presente trabajo se muestra la metodología empleada para desarrollar una formulación de tabletas de Naproxén, un fármaco sintético derivado del ácido fenilpropiónico que tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, efectos atribuidos a su capacidad de interferir con la biosíntesis de la prostaglandina a nivel de ciclooxigenasa.

El Naproxén es relativamente de reciente inclusión en el cuadro básico por lo que pocos laboratorios lo manejan. En esta empresa particularmente, existía una formulación de tabletas de Naproxén que no cumplía con los requerimientos oficiales, especialmente la prueba de disolución, ni estaba establecida debidamente su metodología de fabricación, por lo que la finalidad del laboratorio que financió este proyecto fue desarrollar una formulación bien establecida, con un mínimo de excipientes en comparación con la fórmula anterior, para poder competir en el mercado, surgiendo como una necesidad para aumentar la productividad de esta empresa.

Se seleccionó la compresión por vía húmeda, dado que se observaron propiedades reológicas irregulares, además de baja cohesión en el Naproxén. Cabe mencionar que los métodos para analizar el principio activo en valoración y disolución en el producto en proceso y terminado, son los especificados en Norma IMSS, Clave (3407) a los cuales se les modificó la cantidad y el número de diluciones, con el objeto de minimizar el tiempo de análisis y el posible error existentes en la toma de muestra.

En la situación actual, la innovación de la industria esta estrechamente relacionada con factores económicos, ya que la inversión de tiempo dinero y mano de obra esta destinada a resolver situaciones y obtener resultados que ofrezcan una compensación en un plazo razonable.

Siendo las tabletas la forma farmacéutica más común de administración del Naproxén, el desarrollo de la formulación se inició con los estudios de preformulación que comprendieron principalmente la compatibilidad con excipientes y estabilidad del principio activo, donde se eligieron los excipientes que se utilizaron en la etapa de formulación; en esta última parte se trabajo en la selección de un aglutinante, desintegrante, y lubricante en las proporciones más adecuadas.

Es importante mencionar que siendo la disolución la prueba más crítica en el desarrollo de las tabletas de Naproxén se hizo énfasis en cuidar este aspecto, validándose los métodos de análisis establecidos para producto terminado.

En las etapas preliminares para el desarrollo de un nuevo producto farmacéutico se contempla inicialmente la preformulación, en donde se realizan los estudios de estabilidad analítica, química y física para facilitar los estudios de formulación y el escalamiento industrial, de manera que el principio activo se expone bajo condiciones drásticas de temperatura, luz y humedad evaluando con estas etapas las posibles interacciones con el material de empaque y compatibilidad con los excipientes lo cual conduce a la interfase de preformulación-formulación.

La finalidad de la preformulación es evitar problemas futuros en la formulación. Durante el desarrollo de la etapa de formulación se elige a los excipientes y concentración de éstos, los cuales acompañaran a el principio activo en la fórmula maestra, así como los aspectos que involucra el proceso de fabricación.

Los resultados obtenidos indican que se desarrolló una formulación de tabletas de Naproxén óptima, en la cual se garantiza el cumplimiento de los requerimientos oficiales, especialmente la prueba de disolución, estableciendo detalladamente su proceso de fabricación por vía húmeda, así como validando el método de análisis para producto terminado.

## II. MARCO TEÓRICO

### A. TABLETAS (22,24,28)

#### A.1 DEFINICION

Las *tabletas* como forma farmacéutica tienen hoy en día la mayor importancia dentro de los preparados farmacéuticos, ya que se pueden elaborar a gran escala con referencia al resto de las formas farmacéuticas además de que su envase, transporte y almacenamiento, son de fácil manejo.

Las *tabletas* se definen como formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria que contiene uno o varios fármacos y que junto con excipientes apropiados se preparan mediante compresión y moldeado, pueden ser de forma cilíndrica, cúbica, ovoide etc. (24)

Mencionaremos algunos ventajas que tienen las tabletas:

1. Precisión en la dosificación
2. Estabilidad Física y Química por períodos prolongados de almacenamiento.
3. Facilidad de administración.
4. Simplicidad y economía.
5. Facilidad de transporte y manejo al paciente.

#### A.2 EXCIPIENTES (22,24,28)

La función de los excipientes es proporcionar las cualidades y ventajas de una tableta, particularmente: resistencia al manejo hasta su consumo, fácil desintegración en un tiempo y ambiente adecuados, la efectiva deglución sin dejar un sabor desagradable, una presentación atractiva y en la medida de lo posible elegante.

Estos componentes presuntamente inertes, así como los métodos de producción empleados, influyen en algunos casos sobre la liberación del fármaco. Esto obliga a proceder con cuidado en la selección y evaluación de aditivos y métodos de preparación, para asegurarse que la biodisponibilidad y eficacia terapéutica del componente activo no disminuya. (28)

Los excipientes se definen a continuación :

**DILUYENTES:**

Los diluyentes son excipientes que tienen por objeto dar cuerpo a la tableta (volumen), a un tamaño conveniente para la compresión, éstos se eligen dependiendo de la vía de fabricación.

Estos se seleccionan en base a la experimentación, factores de estabilidad, toxicidad, compresibilidad y costo. Ejemplos de éstos son: lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, manitol, etc.

**AGLUTINANTES:**

El aglutinante tiene la función de impartir cohesividad entre el fármaco y el resto de los excipientes para dar origen a granulados compresibles. En algunas formulaciones son adicionadas en seco, en otras son suspendidos en líquidos para adicionarse a la mezcla de polvos y llevar al proceso de granulación. Ejemplos: Almidón pregelatinizado, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), alginato de sodio, polietilenglicol, etc.

**LUBRICANTES:**

El lubricante dependiendo de la función que desempeña, se clasifica en :

**A) DESLIZANTES:**

Son compuestos químicos que imparten fluidez al granulado mediante la reducción de la fricción ,interparticular, ejemplos: almidón de maíz , talco.

**B) ANTIADHERENTE:**

Evita la adherencia del comprimido en punzones y matrices, ejemplos: talco, almidón de maíz , estearato de magnesio o calcio, sílica coloidal, etc.

**C) LUBRICANTE:**

Compuesto químico cuya función es reducir la fricción entre punzón y matriz, durante el ciclo de la expulsión de tableas, evitando el astillamiento de éstas. Ejemplos Esterarato de Magnesio, ácido esteárico, etc.

Usualmente estos compuestos son adicionados en el último paso de fabricación (mezclado), antes de la compresión.

### **DESINTEGRANTE:**

El desintegrante es un excipiente que tienen por objeto facilitar la ruptura de la tableta en un medio líquido, venciendo las fuerzas de cohesión debidas a la compresión y al aglutinante.

Al entrar en contacto con dicho medio absorbe agua, esto hace que se incremente su volumen, provocando la fragmentación de la tableta en gránulos y partículas.

EJEMPLOS: Almidón de maíz, glicolato sódico de almidón (primojel), metilcelulosa, etc.

Existen otros excipientes como son tensoactivos, colorantes, saborizantes y edulcorantes, sin embargo en este proyecto no se utilizan por lo que solo se mencionan.

### A.3 METODOS DE MANUFACTURA (24,28)

Los métodos utilizados en la preparación de tabletas son los siguientes:

- 1) COMPRESIÓN DIRECTA
- 2) DOBLE COMPRESIÓN
- 3) GRANULACIÓN HÚMEDA
- 4) GRANULACIÓN DIRECTA

1) COMPRESIÓN DIRECTA. Este método consiste en comprimir la mezcla de fármaco(s) con excipientes compresibles, tales como celulosa microcristalina la cual que tiene propiedades de fluidez y compresibilidad. Su ventaja principal es la reducción del costo de manufactura porque requiere de poco espacio, tiempo y equipo.

2) DOBLE COMPRESIÓN O GRANULADO SECO. El método consiste en compactar una mezcla de polvos en unidades de peso mayor de las tabletas que finalmente se obtendrán. Dichas unidades son molidas y tamizadas para dar el tamaño del gránulo, se adiciona el lubricante, se mezcla y se comprime para obtener las tabletas deseadas.

La principal ventaja es que es un método de fabricación opcional cuando los fármacos son sensibles a la humedad y al calor.

3) GRANULACIÓN HÚMEDA. Este método es ampliamente utilizado en la manufactura de tabletas. Consiste en humedecer la mezcla de polvos con una solución aglutinante, proporcionando cohesividad a los componentes de la formulación ( fármaco y excipientes ), obteniéndose un granulado húmedo, este se seca en un horno y ya seco se tamiza se mezcla con el lubricante y se comprime.

La ventaja es que con este proceso se obtienen gránulos con una buena compresibilidad, especialmente para aquellos fármacos que no son compresibles, y que no les afecta la humedad.

4) **GRANULACIÓN DIRECTA.** Este método se basa en llevar a cabo la granulación mediante el uso de un compuesto químico que funde a temperaturas relativamente bajas como el ácido estárico, al fundir el compuesto se dispersa alrededor de las partículas que lo rodean, uniéndolas entre sí, y al ir descendiendo la temperatura, solidifica dando origen a la formación del granulado.

Las ventajas que presenta este método son la reducción de costos y tiempo de fabricación de tabletas porque no requiere la etapa de secado.

#### A.4. DISOLUCION

En los últimos años ha tomado mayor importancia la disponibilidad del fármaco, ésta es usualmente determinada por la proporción de liberación de la forma farmacéutica. La liberación del fármaco por otros componentes del sistema está gobernado por procesos tales como la absorción del fármaco y otros factores.

Debido a la gran importancia que en la actualidad está adquiriendo la prueba de disolución de fármacos contenidos en una forma dosificada, se hace necesario que en un estudio de formulación se garantice la liberación del fármaco en el organismo.

La **DISOLUCIÓN** es el proceso por el cual un soluto sólido de relativamente poca solubilidad entra en solución. La prueba de disolución se considera como la prueba más importante del control de calidad que se realiza sobre las formas farmacéuticas de dosificación.

La **PRUEBA DE DISOLUCION** se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.

En el siguiente diagrama de ISHIKAWA mostrado en la FIG. 1 se observan los factores que afectan a la velocidad de disolución de fármacos de tabletas fabricadas por vía húmeda.

# DIAGRAMA DE ISHIKAWA

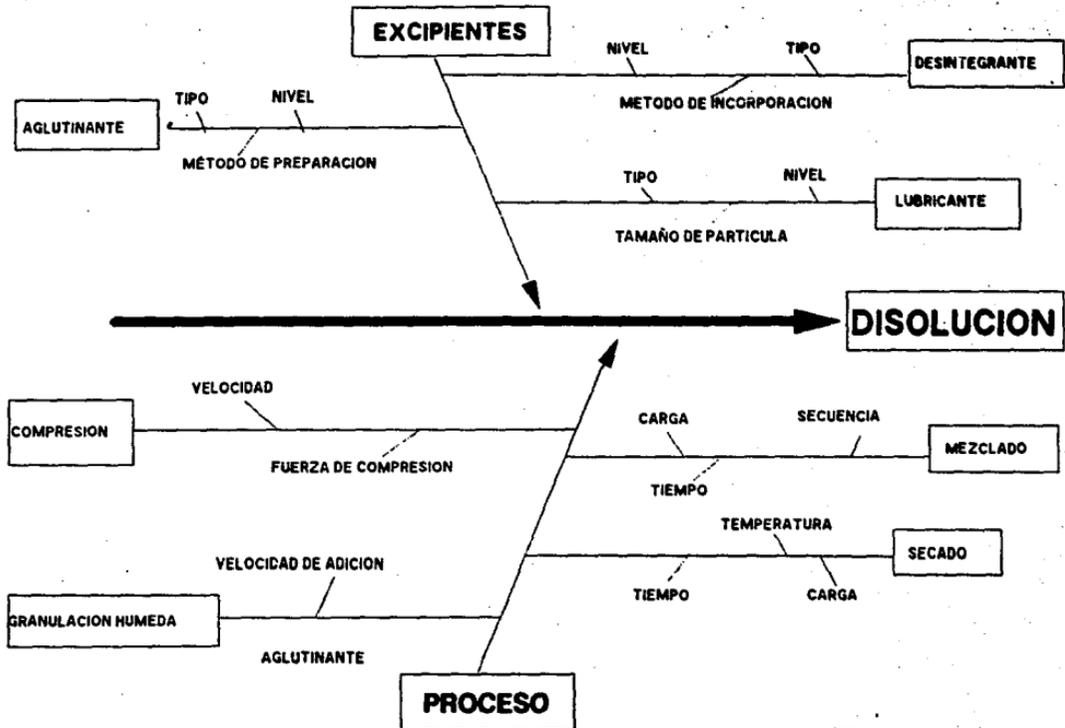


FIG.1 FACTORES INVOLUCRADOS EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION

(28)

## B. MONOGRAFÍA DEL NAPIROXÉN

### B.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

#### B.1.A Nombres químicos: (1,2,3)

a) ácido d-2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico

b) ácido +6-metoximetilo-2-naftalacético

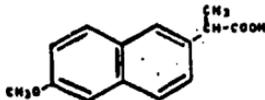
#### B.1.B Nombre común: (1,2)

Naproxén

#### B.1.C Fórmula química condensada: (1,2)



#### B.1.D Fórmula química Desarrollada: (1,2,3)



#### B.1.E Peso Molecular: (1,1,3)

230.26 g/mol

#### B.1.F Descripción: (1,1,4)

Polvo Cristalino blanco e inodoro

B.1.G. Solubilidad: (1,2,4)

\* Soluble en alcohol, cloroformo, acetona y en soluciones ácidas y alcalinas.

\* Es ligeramente soluble a un pH alto.

B.1.H Punto de Fusión: (1,2,4)

153-155 °C

B.1.I Rotación específica: (1,2,4)

+65.2, determinada en una solución de cloroformo al 1 %

B.1.J Identificación: (2,4)

El espectro de absorción en la región U.V. en una celda de 2 cm de espesor en una solución de muestra al 0.002 % (m/v) en metanol, exhibe cuatro máximas a: 262nm, 272 nm, 316 nm y 332nm.

El espectro de absorción del Naproxén se presenta en la FIG.2

# ESPECTRO DE ABSORCION AL U.V.

## NAPROXEN

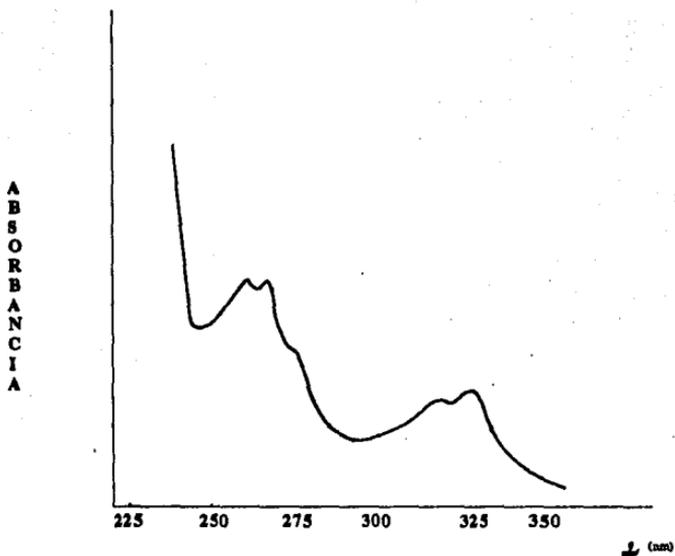


FIG.2 ESPECTRO DE ABSORCION AL U.V DEL NAPROXEN

(6)

## B.2. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### B.2.A. FARMACOLOGÍA

El Naproxén es un fármaco sintético derivado del Ácido fenilpropiónico y al igual que el Ácido Acetilsalicílico y la Indometacina tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias; efectos atribuidos a su capacidad de interferir con las prostglándinas, tromboxano y prostaciclina, a nivel de ciclooxigenasa.

El efecto analgésico del Naproxén se presenta únicamente cuando existe dolor asociado a una reacción inflamatoria; así el Naproxén difiere cualitativamente de la morfina, la cual inhibe el dolor sin existir un proceso inflamatorio. (7,8)

Se ha reportado que el Naproxén bloquea la síntesis de prostglándinas a partir de su precursor, el ácido araquidónico. (9)

En asociación con la respuesta inmune del cuerpo a la lesión tisular, se produce la migración de leucocitos polimorfonucleares y liberación de enzimas lisosómicas, que contribuyen al daño celular. Se ha sugerido que los efectos antiinflamatorios y antirreumáticos del Naproxén podrían ser atribuibles, en parte a su capacidad para suprimir la quimiotaxis inhibiendo la migración de leucocitos polimorfonucleares y la liberación subsecuente de enzimas lisosómicas. (10)

Miligramo a miligramo, la potencia analgésica y antiinflamatoria del Naproxén es menor que la observada con la indometacina y mayor que la de la aspirina. (11)

La sustancia puede causar anomalías en la mucosa gástrica incluyendo úlcera y hemorragias, inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. (12)

Fried y Cols, (3) examinaron al Naproxén como inhibidor de la biosíntesis de prostglándinas en las microsomas de vesícula seminal de bovino: en este sistema el Naproxén fue 150 veces más activo que la aspirina en la inhibición de la síntesis de prostglándina "E" a partir del ácido araquidónico.

### B.2.B. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

**B.2.B.1. Absorción** (11,13,14) El Naproxén se absorbe fácil y completamente a través del tracto gastrointestinal, debido a que es un fármaco ácido con alto grado de fijación.

Runkel y Col,<sup>(14)</sup> en un estudio realizado para determinar la absorción del Naproxén a partir de diferentes formulaciones orales (tabletas, suspensión y cápsulas), encontraron diferencias entre las diversas formulaciones orales en cuanto al tiempo que tardan en absorberse; las sales de sodio, al parecer se absorben más rápidamente que el ácido libre, estas diferencias radican en la solubilidad de estas sales y a pesar de que la absorción es más rápida, la cantidad total absorbida se ve alterada. Debido a ello la cantidad total absorbida después de la administración de suspensión, cápsulas o tabletas es prácticamente la misma.

La presencia de alimentos en el estómago y de otros medicamentos, como el óxido de magnesio e hidróxido de aluminio, disminuyen la velocidad de absorción más no la cantidad absorbida, en tanto que la administración de bicarbonato de sodio la acelera, lo cual posiblemente se debe a que el pH del jugo gástrico se incrementa, y por lo tanto, la solubilidad y la absorción de ácidos débiles como el Naproxén.<sup>(11,14)</sup>

La concentración plasmática máxima ( 55 mcg-ml ) se alcanza después de 2-4 horas de la administración oral. Los niveles plasmáticos después de la administración oral son más bajos que los valores obtenidos después de una administración intravenosa (I.V.) a todos los tiempos de muestreo. La diferencia ha sido atribuida a la pared intestinal, o a su rápido metabolismo ya que este fármaco presenta efecto de primer paso.<sup>(15)</sup>

Aún cuando la absorción rectal es completa, existen controversias acerca del tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima; algunos autores indican que se alcanza más rápidamente al ser administrada por vía oral, en tanto que otros autores, encuentran que dicha concentración se alcanza en tiempos similares.<sup>(16)</sup>

Después de una dosis terapéutica (500 mg por día en dos dosis), más del 99% de Naproxén se encuentra unido a proteínas del plasma.<sup>(11)</sup>

**B.2.B.2. Distribución.** El Naproxén se une extensamente a proteínas plasmáticas. Su unión a albúmina es de 98-99% y esto influye no sólo en la distribución, sino también en el metabolismo y la eliminación.

El Naproxén tiene un pequeño volumen de distribución, pues su afinidad por las proteínas plasmáticas aparentemente actúa para restringir el fármaco principalmente al compartimiento plasmático.

El volumen de distribución es de 0.16 l/kg este valor indica que la mayor cantidad se encuentra en el compartimiento vascular, lo cual se debe no sólo al extenso grado de unión sino también a que al pH de 7.4 de la sangre, el Naproxén se encuentra en forma ionizada y no puede pasar a membranas celulares.

El Naproxén atraviesa la barrera placentaria de 20 a 30 min., después de su administración oral en mujeres embarazadas; aparece en la leche de mujeres lactantes en una concentración aproximada de 1% del nivel del suero materno.

**B.2.B.3. Metabolismo.** El Naproxén se metaboliza; extensamente en hígado, por conjugación principalmente y se elimina en vía renal en forma de glucorónido. El único metabolito de Naproxén detectado en el hombre es el 6-desmetilnaproxén, que es eliminado en forma de conjugado.

**1.2.B.4. Excreción.** Después de 5 días el Naproxén es excretado en la orina en un 10%, su metabolito 6-desmetilnaproxén en un 5%, y sus conjugados un 82%. La excreción en las heces y en la leche materna es del 1%.

### B.2.C. INDICACIONES

El Naproxén es un agente efectivo para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, espondilitis anquilosante, la tendinitis, bursitis agudas, artritis gotosa aguda, y como un analgésico en la dismenorrea.

En el tratamiento de artritis, Naproxén alivia el dolor y la rigidez, reduce la tumefacción articular, el dolor y la duración de la rigidez matutina mejorando el dominio de la fuerza y movilidad. Cuando el compuesto es retirado los síntomas casi siempre reaparecen.

Además es eficaz para aliviar el dolor producido en lesiones de tejidos blancos, el dolor postparto, el consecutivo a cirugía ortopédica, oftálmica, y el que acompaña a la dismenorrea, sin embargo si existe una probabilidad de embarazo, estos compuestos deben de evitarse para evitar la exposición del feto.

### B.2.D. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN.

El Naproxén se presenta como el ácido libre en tabletas de 250, 375 y 500 mg y como una suspensión oral. (250 mg/10 ml).

El Naproxén es administrado oralmente en dos dosis diarias, la administración del fármaco más de dos veces al día no es necesaria.

La dosificación debe de ser cuidadosa y de acuerdo a los requerimientos y respuestas individuales usando lo menos posible la dosis efectiva. Los síntomas de mejoramiento empiezan usualmente dentro de las dos semanas de empezar la terapia. (18, 19)

#### B.2.E. Contraindicaciones y Precauciones

El uso de Naproxén está contraindicado en pacientes hipersensibles al medicamento y a la aspirina. Deberá emplearse con precaución en pacientes que tienen intolerancia gastrointestinal a sustancias antiinflamatorias y a los pacientes con antecedentes de úlcera péptica.

No deberá emplearse en pacientes con insuficiencia renal, ni durante el embarazo y la lactancia. El Naproxén compite con los anticoagulantes orales (Warfarina), hipoglucemiantes orales (Sulfonilureas) e hidantoínas, por los sitios de unión a proteínas dando por consecuencia mayores concentraciones del fármaco libre. (15)

#### B.2.F. TOXICOLOGÍA.

Los efectos colaterales más frecuentes de Naproxén afectan al tracto gastrointestinal y puede incluirse anorexia, agruras, dispepsia, náusea, vómito, dolor abdominal, y úlcera. (19)

Los efectos en el Sistema Nervioso Central, van desde somnolencia, cefalea, mareo, sudoración hasta fatiga y depresión.

Son menos frecuentes erupciones en la piel, urticaria los cuales desaparecen cuando es retirado el tratamiento. El tratamiento para la toxicidad indica que la administración de carbón activado reduce la absorción de la sustancia. (18, 19)

#### B.2.G. INTERACCIONES DE NAPROXÉN.

Naproxén se conjuga fuertemente con las proteínas, por lo que puede desplazar de los sitios de unión a otra sustancia que también se una a proteínas como las sulfonilureas, hidantoínas, dicumarol, warfarina, y salicilatos, los cuales pueden causar efectos tóxicos.

Se ha demostrado que la administración conjunta de Naproxén con Salicilatos, Fenilbutazona, Indometazina, Ibuprofén, y Fenopofén, pueden potenciar los efectos ulcerogénicos de esas sustancias. (13)

### III. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

La industria Farmacéutica en nuestro país está constituida por laboratorios nacionales y transnacionales, en los cuales se elaboran los medicamentos que ayudan a la prevención, alivio y curación de las enfermedades de nuestra población.

Esta industria presenta marcada dependencia del exterior en lo que respecta a tecnología, ya que las empresas de capital mayoritario extranjero adquieren directamente la tecnología de su casa matriz, en tanto que las de capital nacional tienen problemas para obtenerla.

Esto significa una gran responsabilidad por parte de la Industria Farmacéutica Nacional, en donde el Q.F.B. desempeña un papel importante que debe realizar con ética profesional para elaborar medicamentos útiles, de acuerdo a los lineamientos de las Buenas Prácticas en la fabricación y Control de Calidad de Medicamentos. (20)

También existen razones económicas y competitivas. Así un medicamento en malas condiciones, sea porque no contiene la dosis establecida en su marbete y por ello no se logren los efectos terapéuticos deseados o porque sus características organolépticas no son óptimas y el paciente lo rechaza, ocasionará una baja en las ventas del laboratorio que lo produce.

Por esta razón es éste el momento de empezar el abastecimiento de nuestras propias necesidades, creando y desarrollando la tecnología suficiente e indispensable para sostener un autofinanciamiento en las grandes y pequeñas empresas paraestatales y privadas, que a la vez asegure excelente calidad y bajo costo. (21)

Para alcanzar dicha meta sólo se puede lograr, si el profesionista se desempeña dentro del campo mismo y contribuye al Desarrollo Farmacéutico, para adquirir la experiencia necesaria y solventar en un futuro no lejano la actual problemática, a la que se enfrente la economía nacional, actuando con firmeza, sin disminuir su profesionalismo. (22)

## DESARROLLO FARMACÉUTICO. (22,23)

El desarrollo farmacéutico se define como un conjunto de pasos y procedimientos que tienen como objeto el fabricar a nivel de producción una forma farmacéutica de calidad uniforme que mantenga sus características físicas y químicas, que sea biodisponible y segura durante el tiempo que este en el mercado.

Los considerables avances científicos en las ciencias farmacéuticas, hacen que las actividades del diseño de una formulación se vuelva cada día más compleja, porque se deben desarrollar sistemas y procedimientos que garanticen de una manera más completa la seguridad en el uso de medicamentos.

El diseñador de medicamentos en su propio beneficio, deberá profundizar investigaciones para actualizar sus conocimientos, cumplir los requisitos oficiales y además en la medida de lo posible, cubrir requisitos que la legislación pudiera crear en lo futuro.

El desarrollo de medicamentos, desde el punto de vista farmacéutico lo podemos dividir en tres partes:

- \* El Concepto del Diseño
- \* El Desarrollo del Preparado
- \* La Adaptación de la Producción

Antes de conformar el concepto ó modelo de Diseño es necesario adentrarse en la información general sobre el fármaco para conocer las propiedades físicas y químicas.

Una vez reunida la información necesaria se procede a entrar directamente a el desarrollo farmacéutico que comprende:

- \* Selección de la preparación del Fármaco
- \* Selección de los excipientes
- \* Optimización tecnológica Farmacéutica del producto
- \* Estudio de Interacción Fármaco-Excipiente y Empaque Primario.
- \* Estudio de Estabilidad.

El objetivo es llegar a la Formulación farmacéutica en este caso tabletas, que es el medio por el cual los componentes y el principio activo son convertidas en preparaciones seguras, efectivas y convenientes para su uso.

Siendo uno de los factores más importantes la velocidad de liberación del fármaco y su absorción después de ser administrado, se requiere de formulaciones eficientes a costos accesibles. (24)

Por otro lado la necesidad de desarrollar mejores fármacos de acción antiinflamatoria, antipirética y analgésica, en los últimos años ha llevado al descubrimiento de los agentes antiinflamatorios derivados del ácido arilpropiónico, entre los cuales el ácido d-2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico conocido genéricamente como Naproxén (Syntex), es uno de los que ha tenido mayor demanda en el Sector Salud de varios países. (25,26)

El Naproxén introducido en 1973, ha demostrado tener excelentes propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas y tiene además la ventaja de ejercer una larga duración de acción necesitando administrarse cada 12 horas únicamente.

La forma farmacéutica por la cual se administra el Naproxén generalmente es por medio de Tabletas, las cuales tienen hoy en día la mayor importancia dentro de los preparados farmacéuticos dado que se pueden elaborar a gran escala con referencia al resto de las formas farmacéutica, además de la simplicidad de su envase, transporte y almacenamiento. (27)

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La falta de producción de fármacos de gran consumo por parte de Sector Salud, hace que la Industria Farmacéutica Mexicana investigue y adapte tecnología, así como genere innovación que es necesaria para toda empresa y, cuando está bien dirigida resulta ser una inversión rentable y posible de realizarse de manera importante, aún con recursos limitados ésta puede surgir espontáneamente, como respuesta a las necesidades nacionales de crecimiento económico o de otra índole, cuando no es posible adquirirla, o bien cuando existe el ingenio para mantener el liderazgo de la empresa.

En la actualidad la industria farmacéutica prefiere dedicar su esfuerzo a obtener productos optimizados, de los ya existentes, pensando en estrategias económicas y mercadotécnicas bien establecidas para aumentar su productividad.

Algunos directivos están convencidos de que la innovación ofrece la fuente más importante de crecimiento para sus compañías, pues es un factor indispensable para poder llenar las necesidades cambiantes de la sociedad; además con lo anterior se permite reducir el costo unitario de sus productos y aumentar las características cualitativas de estos, para obtener la liquidez necesaria, y mantener ventajas competitivas sostenibles para la empresa. (30)

En nuestro país existen una serie de medicamentos que conforman el cuadro básico y que a últimas fechas ha sufrido bastantes cambios en cuanto a su constitución, estos se canalizan y distribuyen a través del IMSS, institución ampliamente reconocida en nuestro país y que en los últimos años ha marcado las pautas a seguir en lo que toca a la calidad de los medicamentos. El IMSS, no fabrica las formas farmacéuticas sino que las compra a los diversos laboratorios y distribuye al paciente, por lo que se requiere que lo comprado sea de buena calidad y que el producto llegue en buen estado al paciente. Debido a la reciente inclusión del Naproxén en el cuadro básico, ha cobrado gran importancia la producción de este analgésico, puesto que tiene un amplio mercado (36)

Por otra parte es bien conocido que los excipientes, el proceso de manufactura y la forma farmacéutica en la cual se presenta el principio activo, puede afectar la biodisponibilidad del fármaco, así como su acción farmacológica.

Esto es debido a que causan modificaciones en sus características farmacotécnicas, tales como: tiempo de desintegración, tiempo de disolución, friabilidad, dureza, etc. En el caso de tabletas, estas variables influyen de una forma u otra sobre la biodisponibilidad del medicamento modificando sus propiedades de absorción. (12)

El fármaco tiene que ser perfectamente selectivo en su acción biológica, sin efectos colaterales y sin toxicidad. Por supuesto que tal fármaco no existe, pero al desarrollar una forma farmacéutica se procura que se acerque a este modelo. (37)

En esta empresa existía una formulación de tabletas de Naproxén que contenía demasiados excipientes, el proceso de fabricación estaba confuso, sin una documentación apropiada, y por otra parte el método de análisis para la cuantificación del Naproxén no estaba validado.

Por lo expuesto anteriormente se hizo evidente la necesidad de diseñar un medicamento con una formulación óptima de Naproxén que se inició desde los estudios de preformulación, para establecer debidamente su documentación, detallar su procedimiento de fabricación, y validar el método de análisis para su cuantificación.

Los resultados contemplan la disminución de excipientes en la formulación, a la vez que se realizó el cumplimiento de los requerimientos oficiales especialmente la prueba de disolución, ya que esta prueba es en cierto modo indicativa de la biodisponibilidad del producto, tratando de garantizar su acción farmacológica, ofreciendo así a la compañía una posibilidad de competir en el mercado y con esto aumentar su productividad.

## V. OBJETIVOS

### 1. OBJETIVO GENERAL

1.1. Desarrollar una formulación de Naproxén tabletas que cumpla con las especificaciones oficiales, en especial la prueba de disolución, estableciendo y documentando la metodología utilizada.

### 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

#### 2.1. Llevar a cabo los Estudios de Preformulación

2.1.1. Establecer la estabilidad del principio activo a diferentes condiciones de Temperatura.

2.1.2. Establecer la Interacción Fármaco- Excipiente analizando su compatibilidad con una serie de excipientes propuestos.

2.2. Seleccionar los excipientes más estables, para poder probar en diferentes concentraciones cada uno de ellos.

2.3. Seleccionar una formulación en la cual no exista alguna interacción de excipientes y que cumpla con las especificaciones oficiales primordialmente la prueba de disolución.

2.4. Llevar a cabo la selección de la vía de fabricación más apropiada.

2.5. Documentar el proceso de fabricación, analizando las variables de control para el Lote Piloto.

2.6. Validar la Metodología analítica para cuantificar el Principio Activo en producto Terminado.

## VI. HIPÓTESIS

El Desarrollo correcto de las pruebas de compatibilidad Fármaco-Excipiente, analizando las concentraciones óptimas de cada excipiente en la formulación nos conducirá a obtener una formulación de Naproxén tabletas, que cumpla con las especificaciones oficiales, especialmente la prueba de disolución para asegurar la optimización del producto, aumentando su calidad y disminuyendo costos.

## VII. MATERIAL Y EQUIPO

### 7.1. MATERIAL

Matraces volumétricos 25,50, 100 ml. Pyrex  
Matraces Erlenmeyer 250 ml Pyrex  
Vasos de Precipitado 100 ml Pyrex  
Frascos de vidrio ámbar 5 ml Vitromex  
Bureta de 50 ml. Pyrex  
Pipeta volumétrica de 2,5 10 ml. Pyrex  
Soporte Universal.  
Pinzas para bureta  
Agitador Magnético. Spinbar.  
Goteros para frascos 20 ml Tecnocomercial  
Mechero Bunsen  
Probeta graduada 500 ml. Kimax  
Espátula de acero inoxidable  
Mortero con pistilo

### 7.2. REACTIVOS Y SOLUCIONES

Hidróxido de Sodio. GR. JT Baker  
Biftalato de Potasio. GR. JT Baker  
Tartrato de Sodio dihidratado. GR JT Baker  
Fenolftaleína. Sigma  
Naproxén. USP technologies. INC Lote C4515  
Polivinilpirrolidona K30. G.T. HELM Lote C4716  
Polivinilpirrolidona K90. G.T. HELM Lote C3512  
Plasdone .USP technologies INC  
Almidón de Maíz. Terra  
Prejel. USP HELM  
Metanol. J.T. Baker  
Etanol. J.T. Baker  
Estearato de Magnesio. G.T. HELM Lote 6320020  
Crosarmelosa Sodica G.T. HELM Lote 3007

### 7.3. EQUIPO

Estufa para estabilidad calibrada 45°C. Thelco Mod M08194  
Estufa para estabilidad calibrada 60°C. Thelco Mod M08194  
Parrilla de Agitación Magnética. Thermolyne SPA 1025 B  
Balanza Granataria. Ohaus 2610  
Balanza Analítica Startorius Mod. 2464.  
Friabilizador. Elecsa  
Disolutor. Elecsa Mod 6310  
Durometro. Stokes Mod 02410  
Espectro U.V., Visible. Spectronic 2000  
Baño de Ultrasonido Cole Parmer 850  
Tableteadora Stokes. Penwalt  
Desintegrador marca Elecsa. Mod 6210  
Rotap  
Tamices (Malla No. 4,8,10,12,14,16,20)

## VIII. METODOS

Los estudios de preformulación para la elaboración de tabletas de Naproxén consistieron en las siguientes actividades:

### 1. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Se realizaron todos los controles a Materia Prima del Naproxén de acuerdo a la Farmacopea 5a ed. <sup>[2]</sup>, para verificar que esta materia prima cumpla con los requerimientos oficiales y podía ser utilizada en la elaboración de tabletas.

Los resultados de esta caracterización se encuentran en la Tabla X.

### 2. PROPIEDADES REÓLOGICAS

#### 2.A. Distribución del tamaño de partícula <sup>(2,36,37,38)</sup>

La distribución de tamaño de partícula se determinó por el método del tamizado, utilizando un agitador mecánico Rotap, en el cual se colocaron tamices con número de malla 20, 40, 60, 80, 100 y 200.

**PROCEDIMIENTO:** Se pesaron 50 g. de polvo en el tamiz superior, se ajustó el aparato y se agitó durante 30 min.

#### **EVALUACIÓN:**

Para determinar la distribución de tamaño de partícula, se pesó la cantidad de polvo retenida en cada malla.

Los resultados se presentan en la tabla XI ,(ver grafica 1)

La abertura de referencia se muestra en la tabla A, apéndice I.

### 2.B Ángulo de Reposo (22,33,36)

El ángulo de reposo fue determinado utilizando un embudo de acero inoxidable con capacidad de 10 cm, cuyo orificio de salida se encontraba cerrado con tapón de hule látex. El embudo fue colocado a 20 cm. de distancia de una superficie horizontal.

**PROCEDIMIENTO:** Se colocó la muestra en el embudo hasta enrasar, se retiró el tapón y se permitió que fluyera libremente.

#### **EVALUACIÓN:**

Del cúmulo de polvo formado sobre la superficie, se calculó el ángulo de reposo mediante la siguiente relación:

$$\text{TAN } \theta = \frac{h}{r}$$

en donde:

h= altura del cono formado

r= radio de la base del cono formado

$\theta$  = Ángulo de reposo

El criterio para determinar el tipo de flujo se muestra en la Tabla B del APENDICE I. Los resultados se presentan en la Tabla XI, con las características reológicas del Naproxén.

### 2.C. Velocidad de Flujo (22,28,36,39)

**PROCEDIMIENTO:** Se siguió el mismo procedimiento establecido para ángulo de reposo, determinándose el tiempo que tardó en fluir todo el polvo pesándose la cantidad que se utilizó en la determinación.

#### **EVALUACIÓN:**

La velocidad de flujo esta dada por la siguiente ecuación: (22)

$$v = \frac{m}{t}$$

en donde:

v = Cantidad en gramos de la muestra que pasó a través de un orificio por unidad de tiempo.

m = Cantidad de muestra en gramos que se utilizó para la determinación.

t = tiempo que tardó en fluir la muestra completamente.

### 2.D. Densidad (22,28,33,35,39)

La densidad de Naproxén fue determinada de la siguiente manera:

#### 2.D.1. Densidad aparente.

PROCEDIMIENTO: Se utilizó una probeta de vidrio de 50 ml. de capacidad, con tapón esmerilado.

#### **EVALUACIÓN:**

Se calculó la densidad aparente mediante la relación:

$$d = \frac{m}{v}$$

en donde:

d = densidad del polvo expresada en g/ml

m = cantidad de muestra en gramos utilizada para la determinación.

v = volumen total ocupado por la muestra expresada en ml.

#### 2.D.2 Densidad compactada

Para determinar la densidad real se empleó una probeta de vidrio de 50 ml con tapón esmerilado.

**PROCEDIMIENTO:** Se pesaron 20 g de Naproxén en la probeta cubriéndola con su respectivo tapón, después se dejó caer la probeta verticalmente sobre una superficie lisa desde la altura de aproximadamente 2 cm., las veces que fueron necesarias (aproximadamente 300 veces) hasta que el volumen ocupado por el polvo no experimentó cambios. Medir el volumen final que ocupa el polvo.

**EVALUACIÓN:**

Se calculo con la misma ecuación que la densidad aparente, los resultados se encuentran en la Tabla XI.

**2.E. Porcentaje de Compactabilidad (22,34,28,39,40)**

Para determinar el porcentaje de compactabilidad, se realizó el cálculo matemático, el cual relaciona a la densidad real con la densidad aparente, de la manera siguiente:  
en donde:

$$\% C = \frac{d_r - d_a}{d_r} \times 100$$

donde:

$d_r$ = densidad real  
 $d_a$ = densidad aparente  
 $\%C$ = porcentaje de compactabilidad.

**EVALUACIÓN:**

El porcentaje de compactabilidad se catalogó de acuerdo al criterio, según Lachman. (23) ver APENDICE I, TABLA C.

Los resultados se muestran en la tabla XI.

### 3. ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN ESTADO SÓLIDO (22,24,28,36,40)

Para estudiar la estabilidad del principio activo se sometió el Naproxén a condiciones extremas de pH, luz, temperatura, por un período de 15 días.

**PROCEDIMIENTO:** Se pesó 1 g de principio activo en frascos de vidrio transparente y se sometieron durante 15 días a las condiciones presentadas en la Tabla I.

ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN ESTADO SÓLIDO			
CONDICIÓN			
1. ÁCIDO CLORHÍDRICO	6N	60°C	A PH =1
2. HIDRÓXIDO DE SODIO	6N	60°C	A PH=14
3. LUZ BLANCA	LA CÁMARA DE LUZ CON 150 WATTS		
4. TEMPERATURA AMBIENTE			

**TABLA I. CONDICIONES PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL P.A.**

Las muestras 1 y 2, se colocaron en una estufa para estabilidad a 60°C durante 15 días.

#### **EVALUACIÓN:**

La estabilidad del principio activo se evaluó empleando el método de cromatografía en capa fina y analizando posibles cambios físicos con las condiciones presentadas en la Tabla II.

<b>CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA</b>	
SISTEMA DE ELUCIÓN	ACETATO DE ETILO/METANOL
CROMATOPLACA	10 X 20 CM CON SILICA GEL GF254
TIEMPO DE ELUCION	15 minutos
SISTEMA DE REVELADO	LUZ DE ONDA CORTA
TIEMPO DE REVELADO	10 minutos
CONCENTRACIÓN DE LA MUESTRA	10 mcg/ml
CANTIDAD APLICADA	50 mcg=ml

TABLA II. CONDICIONES PARA LA EVALUACIÓN POR CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.

4. COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE (22,24,28,36,40)

Para realizar este estudio se seleccionaron 11 excipientes tomando como criterios principales de selección:

- A) La existencia del excipiente en el laboratorio de trabajo o en su defecto aquellos de fácil adquisición.
- B) El menor costo económico.
- C). Aquellos reportados en la Bibliografía.

**PROCEDIMIENTO:** Para evaluar los excipientes se prepararon diferentes mezclas, en diferentes proporciones dependiendo de la función del excipiente:

Principio Activo: Desintegrante (2:1)  
 Principio Activo: Aglutinante (2:1)  
 Principio Activo: Lubricante (1:1)

Preparadas las mezclas se colocaron en frascos de vidrio cerrados y se sometieron a 60°C por un periodo de 15 días.

Estos excipientes se muestran en la Tabla III.

No.	EXCIPIENTES	USO FRECUENTE
1	Croscarmelosa sódica	DESINTEGRANTE
2	Avicel pH 101	DESINTEGRANTE
3	Polivinilpirrol idona	AGLUTINANTE
4	Hidroxipropilme tilcelulosa	AGLUTINANTE
5	Primojel	AGLUTINANTE
6	Almidón de Maíz pregelatinizado	AGLUTINANTE
7	Plasdone	AGLUTINANTE
8	Acido esteárico	LUBRICANTE
9	Estearato de Magnesio	LUBRICANTE
10	Talco	ANTIADHERENTE
11	Oxido de silicio	ANTIADHERENTE

TABLA III. EXCIPIENTES UTILIZADOS PARA EL ESTUDIOS DE LA COMPATIBILIDAD CON NAPROXÉN.

### EVALUACIÓN

La compatibilidad de los excipientes fue evaluada analizando visualmente las muestras, tomando en base el aspecto inicial y por C.C.F. (TABLA II), de acuerdo a los muestreos de 1,7 y 15 días.

## 5. FORMULACIÓN

Siguiendo la política establecida del laboratorio donde se realizó este trabajo, a cada lote fabricado se le asignó un número progresivo antecedido por las palabras DEM.

### 5.1 SELECCIÓN DE AGLUTINANTE Y DESINTEGRANTE (22,24,26,37,38,39)

De acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios de preformulación ( reología y compactabilidad) se seleccionó el método de fabricación de tabletas de granulación por vía húmeda.

Para realizar la selección de aglutinante y desintegrante se tomaron como base los resultados de compatibilidad de excipientes, obtenidos en la etapa de preformulación.

Para el diseño experimental se planteó un diseño factorial de 3 x 3 , las concentraciones de aglutinante y desintegrante se presentan en la tabla IV.

AGLUTINANTE %	DESINTEGRANTE %		
	2.14	3	3.50
2.90			*
3.4		*	
4.2	*		

\* LOTES PILOTO REALIZADOS

TABLA IV. MATRIZ QUE REPRESENTA LOS PORCIENTOS DE AGLUTINANTE A EVALUAR PARA UNA FORMULACIÓN DE NAPROXÉN TABLETAS.

La matriz anterior dio origen a las 3 primeras formulaciones propuestas , en las cuales el porcentaje de principio activo y lubricante permanecieron constantes, de acuerdo a la dosis establecida de 250 mg/ tableta.

Las formulaciones resultantes se presentan en la Tabla V.

EXCIPIENTES	FORMULACIONES %		
	DEM F1	DEM F2	DEM F3
NAPROXEN	92.60	92.60	92.60
AC-DI-SOL	2.14	3.50	3
PVP K 90	4.26	2.90	3.4
ESTEARATO DE MAGNESIO	1	1	1

TABLA V. FORMULACIONES RESULTANTES DE LA MATRIZ DE EXPERIMENTOS, VARIANDO LA CANTIDAD DE AGLUTINANTE Y DESINTEGRANTE.

#### EVALUACIÓN:

Se realizaron los siguientes controles de calidad como variables de respuesta para analizar cual de los lotes anteriores contaba con las especificaciones oficiales, estas se presentan en la Tabla VI.

DETERMINACION	ESPECIFICACION	BIBLIOGRAFIA
TIEMPO DE DESINTEGRACION	No más de 15 min.	F.N.E.U.M. 5a ED. Pág. 1340
FRIABILIDAD	No más del 1 %	INTERNA
VARIACION DE PESO	261.9-278.1	INTERNA
DUREZA	6-12 Kg	INTERNA
VALORACION	De 225 A 275 mg /tableta	NORMA IMSS
DISOLUCION	Q=70 %	NORMA IMSS

TABLA VI. CONTROLES DE CALIDAD A LOTES PILOTO

#### 5.2 SELECCIÓN DEL SISTEMA LUBRICANTE (22,38,39,40,41)

La propuesta inicial de sistema lubricante funcionó adecuadamente en las formulaciones planteadas para la selección de aglutinante y desintegrante.

Por tanto se considera innecesario sugerir una nueva matriz de tratamientos para evaluarlos.

## 6. PRODUCCION DE LOTES PILOTO

### 6.A DIAGRAMA DEL FLUJO DEL PROCESO

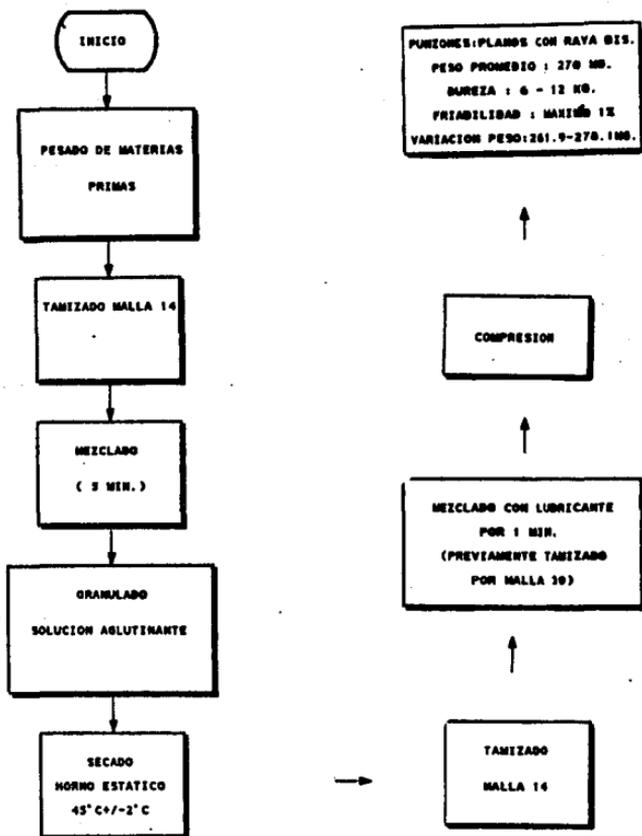


FIG. 3. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO PARA LA FABRICACION DE TABLETAS NAPROXEN.

## 6.B. PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

1. Pesar los componentes de la formulación

2. Tamizar individualmente por malla 14 a el Naproxén, desintegrante, y aglutinante. Ponerlos en bolsas de plástico identificadas.

Tamizar a el lubricante por la malla 30.

3. Mezclar el principio activo con el desintegrante por 5 minutos.

4. Preparar la solución aglutinante, empleando como solvente el alcohol etílico. ( 1 g. de aglutinante en 10 g de etanol).

5. Humectar con la solución aglutinante, la mezcla de principio activo-desintegrante hasta el punto de granulación, que se identifica cuando la masa no se adhiere a las paredes del equipo.

6. Granular la masa húmeda, empleando malla 8 y recibiendo al granulado en charolas previamente identificadas.

7. Secar el granulado en una estufa a 40°C durante aproximadamente 2 Hrs. Se verifica que la humedad no exceda en un 5 %.

8. Reducir el tamaño de granulado, empleando malla 14.

9. Mezclar el granulado con el sistema lubricante por 1 minuto.

10. Comprimir la mezcla.

11. Evaluar las propiedades de las tabletas obtenidas.

## 7. CONTROLES DE PROCESO DE FABRICACIÓN (22,24,28)

En la Tabla VII se muestran los controles de proceso de fabricación, que se consideraron críticos, en la fabricación de tabletas de Naproxén.

ETAPA DEL PROCESO	CONTROL	ESPECIFICACION
Mezclado	Tiempo de Mezclado	15 minutos
	Velocidad de Mezclado	40 rpm
Secado	Tiempo de Secado	2 hrs
	Temperatura de Secado	40°C + 2°C
Mezclado con lubricantes	Tiempo de Mezclado	5 min
	Velocidad de Mezclado	40 rpm

TABLA VII. CONTROLES DE PROCESO DE FABRICACIÓN.

A continuación se describen los procedimientos utilizados para el control de calidad a producto terminado de los lotes piloto para las tabletas de Naproxén que fueron tomadas de la Norma IMSS, para así establecer cual de las formulaciones presentadas en la tabla V cumpliera con las especificaciones.

## 8. FRIABILIDAD DE TABLETAS (2,4,12)

Esta prueba mide la resistencia a la abrasión entre tabletas lo que ocasiona una pérdida de polvo. Su importancia radica debido a que el producto debe permanecer intacto físicamente desde la fecha de su producción, hasta que el paciente lo consuma.

**PROCEDIMIENTO:** Se limpiaron las tabletas cuidadosamente con un lienzo seco, para eliminar el polvo; pesando con exactitud 20 tabletas y se colocaron en el friabilizador; se accionó el aparato a 20 rpm durante 5 minutos. Posteriormente se limpiaron nuevamente las tabletas para remover el polvo, y se pesaron con exactitud.

### EVALUACIÓN:

El porcentaje de friabilidad (% F) en las tabletas fue calculado con la siguiente fórmula:

$$\%F = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

en donde:

% F= Porcentaje de Friabilidad  
P<sub>i</sub> = Peso inicial  
P<sub>f</sub> = Peso final

## 9. TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (1, 4, 12)

Es el tiempo necesario para que la desintegración de una forma farmacéutica sólida sea llevada a cabo, en un líquido de inmersión controlado.

Se utilizó el desintegrador marca Elecsa, el cual está constituido por una canasta de 6 tubos y un baño con termostato, para mantener la temperatura del fluido a 37°C + 2°C.

**PROCEDIMIENTO:** Según el procedimiento F.N.E.U.M. 5a ed (2), Se utilizaron 6 tabletas, colocando una tableta en cada uno de los tubos; utilizando como líquido de inmersión agua a 37 + 2 °C, accionando el aparato.

**EVALUACIÓN:**

El tiempo en el que se desintegren todas las tabletas no deberá exceder de 15 minutos.

**10. DUREZA DE LAS TABLETAS (1,4,42)**

Es la resistencia que poseen las tabletas a romperse al aplicar una fuerza diametral sobre ella; este parámetro indica la resistencia que presentan las tabletas durante el empaque, almacenamiento y transporte, afectando a la biodisponibilidad del producto.

**PROCEDIMIENTO:** Se colocó la tableta en el durómetro Stokes y se aplicó la fuerza diametralmente.

**EVALUACIÓN:**

La dureza de la tableta no deberá ser menor de 3 kg.

**11. VARIACIÓN DE PESO DE LAS TABLETAS (1,4,42)**

El peso de las tabletas deberá de concordar con la especificación interna de la empresa y estuvo en función del diámetro de los punzones. El peso establecido fue de 270 mg + 3%.

**PROCEDIMIENTO:** Se pesaron individualmente 20 tabletas y se calculó el peso promedio.

**EVALUACIÓN:**

El peso de las tabletas deberá entrar en el rango establecido de 261.9 a 278.1 mg.

## 12. VALORACIÓN (3,4,13)

La valoración nos permite cuantificar la cantidad de principio activo que se encuentra en la tableta.

**PROCEDIMIENTO: PREPARACIÓN DE LA MUESTRA.** Se pesaron no menos de 20 tabletas, se calculó su peso promedio, se trituro hasta polvo fino, se pesó con precisión una cantidad de polvo equivalente a 47 mg de Naproxén, transfiriéndose a un matraz volumétrico de 50 ml, agitándose y aforándose con metanol. Se filtró una porción y se tomó una alícuota de 2 ml con una pipeta volumétrica, transfiriéndose a un matraz volumétrico de 25 ml se mezcló y aforó con metanol.

**PREPARACIÓN DEL PATRÓN DE REFERENCIA.** Se pesó con precisión una cantidad de patrón de referencia equivalente a 47 mg de Naproxén transfiriéndolo a una matraz de 50 ml., se disolvió y aforó con metanol. Se tomó una alícuota de 2 ml., con una pipeta volumétrica, transfiriéndose a un matraz volumétrico de 25 ml, mezclándose y aforándose con metanol.

A continuación se determinó la absorbancia de la preparación de la muestra y del patrón de referencia, a la longitud de onda máxima de 332 nm, en celdas de 1 cm, empleando metanol como blanco para ajustar el aparato.

Calcular la cantidad de miligramos de Naproxén de la manera siguiente:

$$\text{mg de Naproxén} = \frac{A_m}{A_{std}} \times P_{std}(\text{mg}) \times \frac{PP \text{ de tabletas}(\text{mg}) \times \text{Pureza del Std}}{\text{Peso de la muestra}(\text{mg}) \times 100}$$

en donde:

$A_m$  = Absorbancia de la muestra  
 $A_{std}$  = Absorbancia del estándar  
 $P_{std}$  = Peso del estándar en mg  
 $PP$  = Peso promedio de las tabletas en mg.

### EVALUACIÓN:

La valoración de Naproxén tabletas debe estar comprendida de 90-110 % de lo indicado en el marbete.

En el caso específico de la tableta de 250 mg, debe contener entre 225-275 mg/tableta.

### 13. DISOLUCIÓN DE LAS TABLETAS (2,4,(3))

Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo.

**PROCEDIMIENTO:** El procedimiento utilizado en disolución se realizó en el aparato que consta de PALETAS, según F.N.E.U.M 5a ed (2).

Preparación de la solución reguladora se disolvió 2.62 g de fosfato monobásico de sodio y 11.50 g de fosfato dibásico de sodio en 1 litro de agua y se mezcló. Se ajusta el pH de la solución a 7.4, empleando la solución de hidróxido de sodio o ácido fosfórico.

**PREPARACIÓN DEL PATRÓN DE REFERENCIA.** Se pesó con precisión una cantidad de patrón de referencia equivalente a 125 mg de Naproxén, se colocó en un matraz volumétrico de 50 ml, disolviendo y aforando con solución reguladora, se tomó una alícuota de 2 ml con una pipeta volumétrica y se paso a un matraz volumétrico de 100 ml. aforándose con solución reguladora. Esta solución contiene aproximadamente 50 mcg/ml de Naproxén.

A continuación se colocó cada tableta en el aparato con 900 ml. de la solución reguladora como medio de disolución; se accionó a 75 rpm durante 45 min. Se filtró inmediatamente una porción de la solución, transfiriéndose un alícuota de 5 ml del filtrado a un matraz volumétrico, aforándose y mezclándose con solución reguladora.

Se determinó la absorbancia de la preparación del patrón de referencia y de la solución de la muestra a la longitud de onda de 332 nm en celdas de 1 cm y empleando la solución reguladora para ajustar el aparato.

#### EVALUACIÓN:

Para conocer el % de Disolución, a los 45 min. especificados en F.N.E.U.M.(2), se empleó la fórmula siguiente:

$$\% \text{ DISOLUCIÓN} = \frac{A_m \times P_{std}(\text{mg}) \times 9 \times \text{Peso promedio de tab}}{A_{std} \quad P_{tab} \quad \text{Valoración en mg}} \times \text{Pureza del Std}$$

en donde:

$A_m$  = Absorbancia de la muestra

$A_{std}$  = Absorbancia del estándar

$P_{std}$  = Peso del estándar en mg

$P_{tab}$  = Peso de la tableta en mg.

#### 14. VALIDACIÓN DEL MÉTODO

##### DESARROLLO ANALÍTICO (2,4,43)

Consistió principalmente en la validación de un método analítico para U.V., aplicado a un control Rutinario de Calidad propuesto por Norma IMSS, (12) para la cuantificación de Naproxén en tabletas, como producto terminado.

Estos métodos se basan en la absorción que presenta el Naproxén al U.V. (332 nm) en metanol.

##### DISEÑO DEL EXPERIMENTO PARA EVALUAR CADA PARÁMETRO.

##### 14.A. LINEALIDAD DEL SISTEMA (43,44,45)

En este parámetro se registró la variación de la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito, ésta se realizó para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo pre-establecido.

**PROCEDIMIENTO:** Se construyó una curva de Calibración de la respuesta del equipo (Espectro Spectronic 2000) contra la cantidad adicionada de patrón secundario de Naproxén, a los niveles 50%, 75%, 100%, 125% y 150% partiendo de una solución Stoke.

**PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN STOKE.** Se pesaron 16.9 mg. del estándar de referencia de Naproxén y se llevaron a un matraz volumétrico de 100 ml. Se disolvió y aforó con metanol. (Esta solución contiene 250 mcg/ ml). Se tomó el volumen de la alícuota de acuerdo a la tabla VIII, aforando esta alícuota a 25 ml. con Metanol.

Posteriormente se llevó cada alícuota al espectro y se leyeron a una longitud de onda de 332 nm.

NIVEL %	VOLUMEN DE ALICUOTA (ml)	CONCENTRACIÓN g/ml	No. REPLICAS
50	2	37.50	3
75	3	56.25	3
100	4	75.00	6
125	5	93.75	3
150	6	112.5	3

TABLA VIII. NIVELES PORCENTUALES DE NAPROXEN PARA DETERMINAR LA LINEALIDAD DEL SISTEMA.

**EVALUACIÓN:**

Esta se evaluó por el método de mínimos cuadrados.

El valor del coeficiente de correlación (r) debe ser de 0.99 o mayor.

El valor del coeficiente de determinación  $r^2$  debe de ser de 0.98 o mayor.

**14.B PRECISIÓN DEL SISTEMA (4,44,45)**

Este parámetro nos indica el grado de similitud entre los resultados de las pruebas individuales.

**PROCEDIMIENTO:** Se tomaron los resultados obtenidos con el nivel al 100% de Linearidad del Sistema, ya que se realizó por sextuplicado.

**EVALUACIÓN:**

Se calcularon los parámetros estadísticos  $\bar{x}$ ,  $\sigma$ , C.V.

Criterio de Aceptación: El C.V. debe de ser menor de 1.5%

#### 14.C LINEALIDAD DE MÉTODO (4,44,45)

En este parámetro se consideró a la variación de la cantidad de fármaco recuperada en el análisis como una función de la cantidad de fármaco adicionado a la muestra.

El objetivo de esta prueba fue reconocer el intervalo de concentración en el cual la respuesta es lineal, esto se determinó para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo pre-establecido.

**PROCEDIMIENTO:** Se construyó una curva de calibración de cantidad recuperada contra cantidad adicionada de principio activo a los niveles: 80, 100, 110, y 120% mediante el método de adición de estándar a placebo.

Este método se realizó de la siguiente manera: Se pesaron 38 mg de placebo disolviéndose en 10 ml de etanol, tomándose una alícuota de 1 ml con una pipeta volumétrica, transfiriéndose a un matraz volumétrico de 50 ml.; para cada determinación se le adicionó la cantidad especificada de Naproxén de acuerdo a la tabla IX, mezclándose y aforándose con metanol.

Posteriormente se tomó una alícuota de 2 ml, con un pipeta volumétrica, transfiriéndose a un matraz de 25 ml, aforándose con metanol.

% NIVEL	PLACEBO (mg)	NAPROXEN (mg)	No.REPLICAS	CONCENTRACIÓN mcg/ml
80	3.8	37.60	6	60.16
90	3.8	42.30	6	67.68
100	3.8	47	6	75.20
110	3.8	51.70	6	87.72
120	3.8	56.40	6	90.24

TABLA IX. NIVELES DE NAPROXEN UTILIZADOS PARA LINEALIDAD DEL MÉTODO

#### **EVALUACIÓN:**

Calcular los mg recuperados a partir de los adicionados y de estos resultados calcular parámetros estadísticos.

Posteriormente calcular por medio de mínimos cuadrados la linealidad del método (Regresión Lineal).

#### **Criterio de Aceptación:**

- El valor de la pendiente (m) se aproxima a 1.
- El valor del intercepto con y debe ser cercano a 0.
- El valor de coeficiente de correlación (r) debe ser 0.99 o mayor.
- El valor del coeficiente de determinación  $r^2$  debe de ser de 0.98 o mayor.

#### **14.D. EXACTITUD DEL MÉTODO (4, 44, 45)**

Este parámetro es una medida de la concordancia entre los resultados de un método analítico, obtenidos experimentalmente y el del valor real para una muestra, al 100 %.

Este parámetro se examina por comparación de la cantidad recuperada a la adicionada al placebo. Esto demuestra que el método analítico es confiable cuando se efectúa en varias ocasiones por un mismo analista en las mismas condiciones de operación.

**PROCEDIMIENTO:** Se determinó empleando los resultados del nivel al 100% de linealidad del método, ( % recobro )

#### **EVALUACIÓN:**

Calcular los parámetros estadísticos  $x, \sigma, C.V.$  y % de recobros.

#### **Criterio de Aceptación:**

El C.V. debe de ser menor de 2.0%.

#### **14.E. PRECISIÓN DEL MÉTODO (4, 44, 45)**

Es el grado de concordancia entre medidas individuales en un proceso. Se mide de la manera siguiente:

**14.E.1. Repetibilidad.** Precisión del método analítico expresado como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un sólo analista, usando los mismos aparatos.

Con fines prácticos el estudio está evaluado por el C.V. de la prueba de Exactitud al 100%, así como por la linealidad del método. El criterio establecido es que el C.V. sea menor de 2.0%.

**14.E.2. Reproducibilidad.** Precisión del método analítico expresado como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes analistas en diferentes días.

**PROCEDIMIENTO:** Para evaluar este parámetro, se fabricaron lotes piloto de las tabletas con el principio activo y se analizaron por dos analistas diferentes, en dos días diferentes y por triplicado.

**EVALUACIÓN:**

Se realiza un Análisis de Varianza.

Criterio de Aceptación:

El Método se considera reproducible y válido si:

- i) No existe efecto estadísticamente significativo entre el % recuperado cuando el análisis se realiza por personas diferentes.
- ii) No existe efecto estadísticamente significativo entre el porcentaje recuperado cuando el análisis se realiza en días diferentes.

**14.F. INTERFERENCIA CON EXCIPIENTES** (1,4,45)

Es la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente al analito en presencia de componentes que puedan estar en la muestra.

**PROCEDIMIENTO:** Se tomaron los resultados de las respuestas de 6 replicas involucrando el 100 % de placebo.

**EVALUACIÓN:**

Se evaluó la interferencia que podía presentar el placebo. Y se tomaron en cuenta los resultados obtenidos en C.C.F de acuerdo a las condiciones presentadas en la Tabla II.

## IX RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos en la etapa de PREFORMULACION.

1. Se caracterizó a el naproxén para verificar que este cumpliera con los requerimientos oficiales para poder ser utilizado en la elaboración de tabletas, los resultados se presentan en la Tabla X.

<b>CARACTERIZACION DEL NAPROXEN</b>		
<b>DETERMINACIONES</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>
DESCRIPCIÓN †	Polvo cristalino blanco, inodoro	Satisface
SOLUBILIDAD†	Soluble en cloroformo, etanol, metanol, casi insoluble en agua	Satisface
TEMPERATURA DE FUSIÓN†	Alrededor de 156 °C	155°C
ROTACIÓN ÓPTICA†	63°C	65.49°
RESIDUOS DE IGNICION†	No más del 0.1%	0.0099
PERDIDA AL SECADO†	No más de 0.5 %	0.05
MATERIALES PESADOS†	No más de 20 ppm	18 ppm
VALORACIÓN†	Entre 98.5-101.5 %	100.01

† Referencia: F.N.E.U.N. 5a ed, pag 1314.

TABLA X. CARACTERIZACION DEL NAPROXEN COMO MATERIA PRIMA

Los resultados de las PROPIEDADES REÓLOGICAS del Naproxén se presentan en la Tabla XI.

CARACTERISTICAS REOLOGICAS DEL NAPROXÉN	
ÁNGULO DE REPOSO ( ' )	47.26 ° Se considera flujo libre
VELOCIDAD DE FLUJO(g/seg)	3.4 g/seg
DENSIDAD (g/ml)	APARENTE 0.4 g/ml
	REAL 0.98 g/ml
COMPACTABILIDAD(%)	50 %

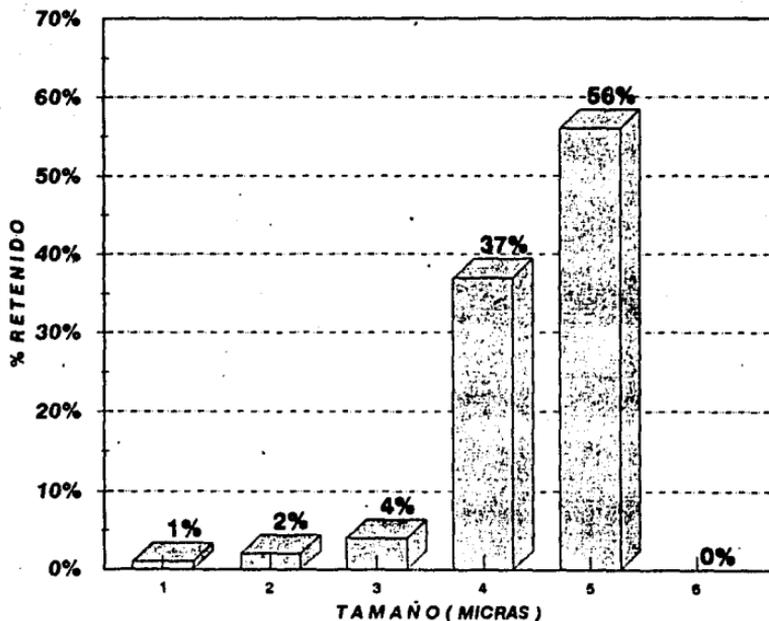
TABLA XI. RESULTADOS DE LAS CARACTERISTICAS REOLOGICAS DE NAPROXÉN. (EL RESULTADO ES PROMEDIO DE 3 DETERMINACIONES)

Los resultados para la distribución del tamaño de partícula del naproxén se presentan en la Tabla XII representados en grafica 1.

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA PARA EL NAPROXEN		
No. DE INTERVALO	INTERVALO	% RETENIDO
1	BASE-74 $\mu$	1
2	75-149 $\mu$	2
3	150-177 $\mu$	4
4	178-250 $\mu$	37
5	251-420 $\mu$	56
6	421-840 $\mu$	0

TABLA XII. RESULTADOS DE DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA PARA EL NAPROXÉN

**DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA**  
**PARA NAPROXEN (GRAFICA 1)**



GRAFICA 1. DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA PARA NAPROXEN

A continuación se presentan las condiciones a las que fue sometido el Naproxen, así como los cambios físicos y químicos que se presentan al transcurrir 15 días. Estos resultados se muestran en la Tabla XIII.

ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN ESTADO SOLIDO			
CONDICIÓN		TEMPERATURA	
		T. AMBIENTE	T A 60 °C
HCl 6 N	F	-	-
	Q	-	-
NaOH 6 N	F	*	*
	Q	-	-
LUZ BLANCA	F	-	-
	Q	-	-

TABLA XIII. ESTABILIDAD DEL NAPROXEN EN DIFERENTES TEMPERATURAS Y CONDICIONES.

F: Cambios físicos

\* Cambios de color y forma  
- No hay cambios

Q: Cambios Químicos

● Existe degradación parcial  
- No hay degradación

Los resultados de COMPATIBILIDAD-P.A y sus cambios se presentan en la Tabla XIV.

COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO- EXCIPIENTE EN CONDICIONES ACCELERADAS DE TEMPERATURA.				
TEMPERATURA 60 °C		DIAS		
MEZCLA	CAMBIOS	1	7	15
1	F	-	-	-
	Q	-	-	-
2	F	-	-	-
	Q	-	-	-
3	F	-	-	-
	Q	-	-	-
4	F	-	-	-
	Q	-	-	-
5	F	-	-	-
	Q	-	-	-
6	F	-	-	-
	Q	-	-	-
7	F	-	-	-
	Q	-	-	-
8	F	-	-	-
	Q	-	-	-
9	F	-	-	-
	Q	-	-	-
10	F	-	-	-
	Q	-	-	-
11	F	-	-	-
	Q	-	-	-

TABLA XIV. RESULTADOS DE LA COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO- EXCIPIENTE EN CONDICIONES ACCELERADAS DE TEMPERATURA.

F: CAMBIOS FÍSICOS : \* CAMBIOS DE COLOR Y/O FORMA

- NO HAY CAMBIOS

Q: CAMBIOS QUÍMICOS: ● EXISTE DEGRADACIÓN PARCIAL

- NO HAY DEGRADACIÓN

## FORMULACION

### SELECCIÓN DE AGLUTINANTE Y DESINTEGRANTE

A las tabletas obtenidas en las formulaciones de la tabla IV se les evaluó las características de friabilidad, tiempo de desintegración, dureza, variación de peso; de la misma manera se determinó tiempo de disolución y valoración.

Los resultados se presentan en la Tabla XV.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACION OFICIAL	LOTE DEM F1	LOTE DEM F2	LOTE DEM F3
FRIABILIDAD(%)	< 1%	2.72	0.52	0.77
DESINTEGRACIÓN (min)	< 15	4.5	9	14
VARIACIÓN DE PESO (mg)	270 +/- 3%	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
DUREZA (Kg)	5-12 kg	4.2	3.2	14
VALORACIÓN (mg/tab)	225-275 mg/tab	237.5	242.5	240.9
<b>DISOLUCIÓN (x)</b>	q=70 %	94.54	90.53	96.37

\* EL RESULTADO ES EL PROMEDIO DE 3 LOTES

TABLA XV. RESULTADOS DE LOS CONTROLES PARA LOTES PILOTO EN LOS 3 NIVELES DE DESINTEGRANTE.

## VALIDACIÓN DEL MÉTODO

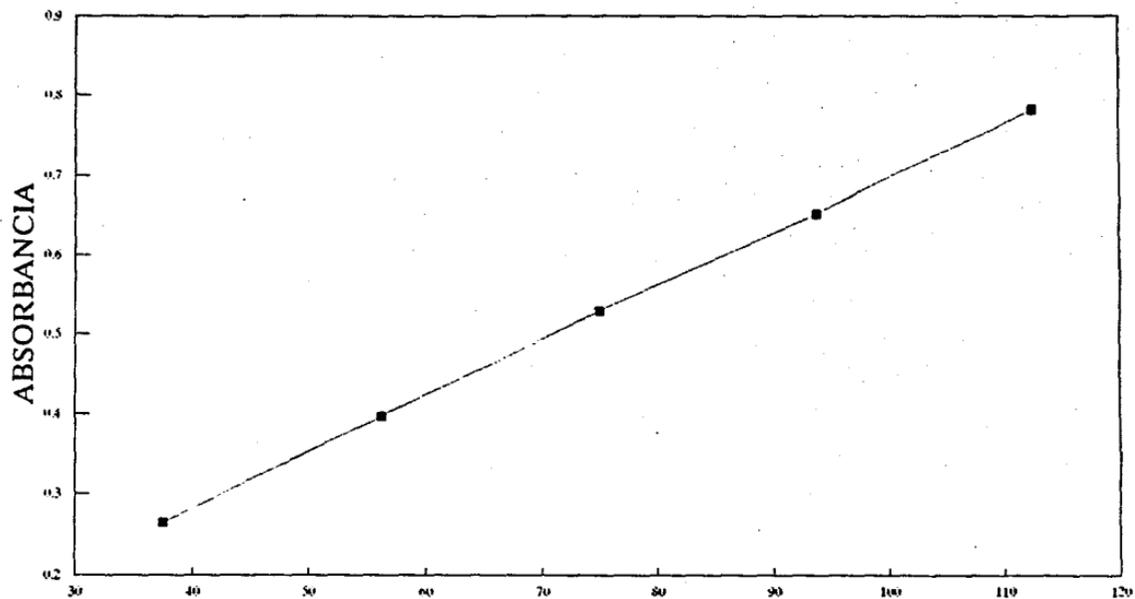
Una etapa fundamental en el diseño de medicamentos es el desarrollo de la metodología analítica exacta y precisa que garantice la calidad del producto.

### LINEALIDAD DEL SISTEMA

Los resultados de las respuestas obtenidas se muestran en la Tabla XVI y se presentan en la gráfica II.

LINEALIDAD DEL SISTEMA					
NIVEL (%)	CONCENTRACIÓN (mcg/ml)	No. REPLICA	VARIABLE DE RESPUESTA ABSORBANCIA	PROMEDIO DE ABS	C.V. (%)
50	37.50	1	0.264	0.2637	0.2189
		2	0.263		
		3	0.264		
75	56.25	1	0.396	0.3970	0.2518
		2	0.398		
		3	0.397		
100	75.00	1	0.525	0.5287	0.5168
		2	0.532		
		3	0.527		
		4	0.531		
		5	0.527		
		6	0.530		
125	93.75	1	0.652	0.6520	0.1533
		2	0.653		
		3	0.650		
150	112.50	1	0.787	0.7847	0.1633
		2	0.783		
		3	0.784		

TABLA XVI. RESULTADOS DE LINEALIDAD DEL SISTEMA



CONCENTRACION (mcg/ml)

$$m=6.996 \times 10^{-3}$$

$$b=2.292 \times 10^{-3}$$

$$r=0.99994$$

GRAFICA 2. RESULTADOS DE LINEALIDAD DEL SISTEMA PARA NAPROXEN

En base a los datos obtenidos en la Tabla XVI, se realizó un ANALISIS ESTADÍSTICO para observar si efectivamente era confiable la validación para Linearidad de Sistema.

Para linearidad del Sistema se realizó el siguiente análisis:

1. Inferencia Estadística para la Evaluación de la Ordenada al origen.
2. Análisis de Varianza para Linealidad del Sistema.

De acuerdo a estos análisis se concluyó que el método posee una ordenada al origen cerca de cero, y que existe una estrecha relación entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada además de que el modelo utilizado lo describe adecuadamente.

Este análisis estadístico se detalla en el APÉNDICE II.

#### PRECISIÓN DEL SISTEMA.

Tomándose en cuenta los resultados de linealidad del sistema al 100 % se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla XVII.

CONCENTRACIÓN mcg/ml	No. RÉPLICA	VARIABLE DE RESPUESTA (ABSORBANCIA)	PARÁMETROS ESTADÍSTICOS
75	1	0.525	y= 0.5287 $\sigma=0.0027$ C.V. =0.5169 %
	2	0.532	
	3	0.527	
	4	0.530	
	5	0.527	
	6	0.531	

TABLA XVII. RESULTADOS DE PRECISIÓN DEL SISTEMA

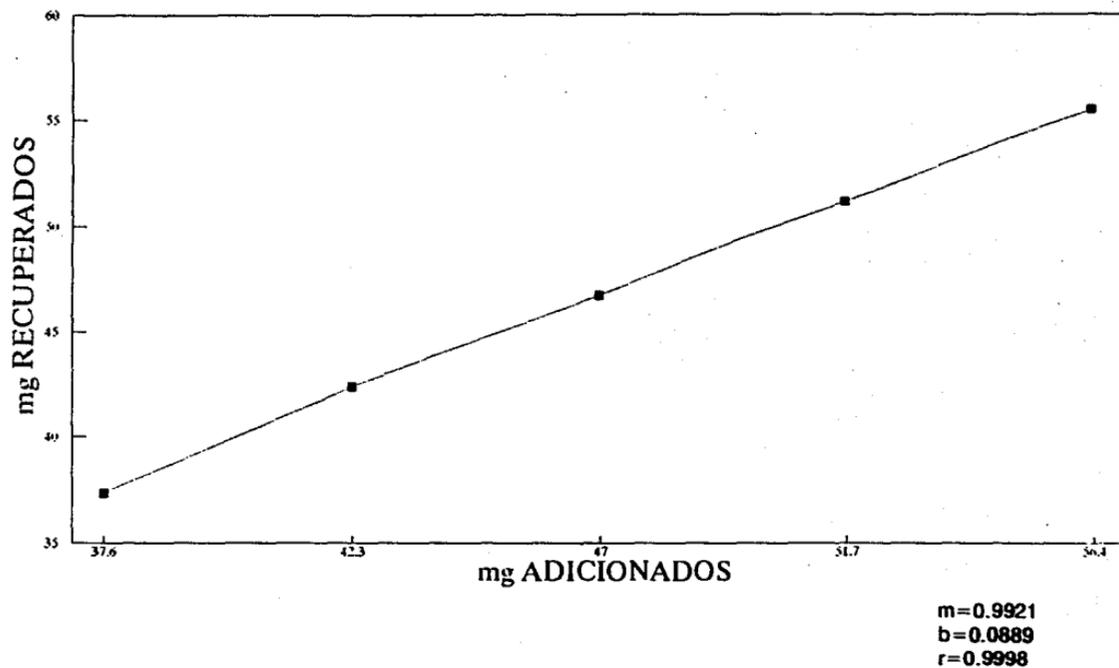
El C.V. es menor al 2.0 % establecido, por lo que se concluye que el sistema es preciso en la concentración al 100 %.

LINEALIDAD DEL MÉTODO

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla XVIII y se presentan en la gráfica 3.

NIVEL X	mg adic.	REPLICA No.	mg rec.	y	$\bar{0}$	C.V.	XREC.
80	37.60	1	37.03	37.30	0.246	0.661	98.51
		2	37.33				99.30
		3	37.30				99.22
		4	37.33				99.39
		5	37.44				99.59
		6	37.11				99.91
90	42.30	1	42.02	42.35	0.217	0.512	99.36
		2	42.32				100.06
		3	42.46				100.40
		4	42.39				101.70
		5	42.67				100.89
		6	42.25				99.89
100	47.00	1	47.00	46.77	0.172	0.369	10.00
		2	46.81				99.61
		3	46.93				99.87
		4	46.55				99.06
		5	46.73				99.43
		6	46.63				99.23
110	51.70	1	52.53	51.83	0.420	0.811	100.62
		2	52.11				100.28
		3	51.83				100.26
		4	51.52				99.67
		5	51.47				99.51
		6	51.53				99.29
120	56.40	1	56.33	55.43	0.315	0.612	99.39
		2	55.51				98.49
		3	55.81				98.97
		4	55.69				98.75
		5	55.87				99.97
		6	55.39				99.94

TABLA XVIII. RESULTADOS DE LINEALIDAD DEL MÉTODO



En base a los datos obtenidos en la Tabla XVII, se realizó un ANALISIS ESTADÍSTICO para observar si efectivamente era confiable la validación para Linealidad de Método.

Para linealidad del Método se realizó el siguiente análisis:

1. Inferencia estadística para la evaluación de la ordenada al origen.
2. Inferencia estadística para la evaluación de la pendiente al origen.
3. Análisis de Varianza para Linealidad del Método.

De acuerdo a estos análisis se concluyó que el método posee una ordenada al origen cerca de cero en los datos de Linealidad del Método.

El método posee una pendiente que puede considerarse igual a uno.

Además el modelo de la regresión lineal describe adecuadamente la relación entre las variables.

Este análisis estadístico se detalla en el APÉNDICE II.

#### EXACTITUD DEL MÉTODO

Tomando el nivel al 100 % de la curva de linealidad del método se obtienen los siguientes resultados mostrados en la Tabla XIX.

mg adicionados	REPLICA No.	mg recuperados	% recuperados	PARÁMETROS ESTADÍSTICOS
47	1	47.00	100.00	$x=46.77$ $\bar{O}=0.1729$ $C.V.=0.3697$
	2	46.81	99.60	
	3	46.93	99.87	
	4	46.55	99.05	
	5	46.73	99.43	
	6	46.63	99.23	

TABLA XIX. RESULTADOS DE EXACTITUD DEL MÉTODO

El C.V. es menor al 2.0 % establecido, por lo que se concluye que el método es repetible en el intervalo de concentraciones especificado.

En base a los datos obtenidos en la Tabla XX, se realizó un ANALISIS ESTADÍSTICO para observar si efectivamente era confiable la validación para Exactitud del Método.

Para Exactitud del Método se realizó el análisis siguiente:

1. Inferencia estadística para la Exactitud del Método

De acuerdo a estos análisis se concluyó que la Exactitud del método es exacto en el intervalo especificado.

Para los calculos de este análisis refierase al Apéndice I.

REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO

Resultados expresados en % de principio activo obtenidos en la valoración mostrado en la Tabla XIX.

DÍA	ANALISTA	
	1	2
1	95.58	96.43
	97.47	96.20
	96.18	97.25
2	97.35	94.35
	98.63	96.62
	97.52	98.88

TABLA XX. RESULTADOS EXPRESADOS EN % DE PRINCIPIO ACTIVO OBTENIDO EN LA VALORACIÓN.

En base a los datos obtenidos en la Tabla XIX, se realizó un ANALISIS ESTADÍSTICO para observar si efectivamente era confiable la validación para Reproducibilidad del Método.

Para Reproducibilidad del Método se realizó el análisis siguiente:

1. Análisis de Varianza para reproducibilidad del Método.

De acuerdo a estos análisis se concluyó que la Reproducibilidad del Método es reproducible por los dos analistas y también es reproducible en distintos días por un mismo analista.

En conclusión el método es reproducible para los fines requeridos.

Para los calculos de este análisis refierase al Apéndice II.

#### 16.F ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO

De acuerdo a las muestras leídas al espectro con placebo al 100 %, no se encontró ningún producto de interferencia.

Por otro lado de acuerdo a las pruebas realizadas por C.C.F (TABLA II), no se encontró algún producto de degradación, por lo que se concluye que el método es específico para los fines que se requieren.

## X. ANALISIS DE RESULTADOS

Se realizó la caracterización del Naproxén como Materia prima de acuerdo a la F.N.E.U.M 5a ed., para verificar que esta materia cumplía con los requerimientos oficiales marcados por farmacopea, (Tabla IX), demostrandose que ésta podía ser utilizada en la elaboración de las tabletas de Naproxén.

De los resultados obtenidos en los estudios de *preformulación* para la elaboración de tabletas de Naproxén se observó que el principio activo se clasifica como un polvo grueso, por su tamaño de partícula y presenta una distribución uniforme, (Tabla X , GRAFICA 1).

En las características del flujo se presenta una velocidad de flujo de 3.4 g/seg, además se observa que la fluidez del polvo es libre, presentando un ángulo de reposo de 47.26 (Tabla IX) ,por lo tanto se considera que este polvo es considerado adecuado para la vía de fabricación elegida ya que no presentara problemas de fluidez.

Durante los *estudios de estabilidad* del sólido se determinó que el Naproxén presenta la estabilidad química frente a los factores estudiados tales como condiciones extremas de pH y temperatura (Tabla XII), evaluandose esto por cromatografía en capa fina, por lo tanto se considera que la vía de fabricación para las tabletas de Naproxén adecuada es por vía húmeda.

En la *confrontación de excipientes* se observó que el principio activo presenta estabilidad química frente a todos los excipientes estudiados, sin embargo en estabilidad física no es compatible con el óxido de silicio ya que presenta diferente coloración a la original, después de 1 semana, por lo que no se recomienda este excipiente en la formulación de tabletas de Naproxén.

Por los resultados anteriores obtenidos en los estudios de preformulación, se llevo a cabo el método de fabricación de las tabletas por vía húmeda.

En la tabla V se presentan las 3 formulaciones resultantes, donde se proponen diferentes concentraciones de aglutinante y desintegrante, con los respectivos porcentajes de principio activo y excipientes. La evaluación de las 3 formulaciones se llevo a cabo realizando los controles de calidad a producto terminado según NORMA IMSS, y de acuerdo a este análisis el LOTE DEMF2 fue el que cumple con todos los requerimientos oficiales

especialmente con el de la prueba de disolución.

Es importante señalar que durante la fabricación son críticos los *controles en el proceso*, sobre todo el tiempo de mezclado, así como la velocidad establecida para el lubricante, ya que si excede el tiempo mencionado o la velocidad, puede darse lugar a un aumento en el tiempo de disolución.

Otro factor importante es el tiempo de secado, ya que si no mantenemos este tiempo y se comprime el granulado antes, se tendrán problemas de pegado en el punzón y matriz de la tableteadora, debido a la humedad existentes en el granulado.

En el *método analítico* de acuerdo a los resultados obtenidos se demostró que la determinación de Naproxén por método espectrofotométrico, para un control rutinario de calidad es confiable de acuerdo a los parámetros estadísticos de Linealidad, exactitud, precisión y reproducibilidad establecidos, mostrados en el apéndice II, siendo adecuado para los fines requeridos.

Por otro lado se sugiere se realicen los estudios de estabilidad pertinentes para esta formulación, y así garantizar la inocuidad a el consumidor.

## XI. CONCLUSIONES

1. Se llevaron a cabo los *estudios de preformulación*, estableciendo la *estabilidad del principio activo* a diferentes condiciones extremas de pH y temperatura, mostrando que el Naproxén es estable química y físicamente en las condiciones estudiadas.
2. De acuerdo al estudio de *confrontación de excipientes* se seleccionaron los excipientes para la formulación de tabletas de Naproxén, que no presentarán interacción química o física con el principio activo.
3. Se estableció el *método de fabricación* para obtener las tabletas de Naproxén, proponiéndose la formulación por el método de vía húmeda.
4. De los lotes piloto fabricados el que presento las mejores características físicas, así como el cumplimiento de las especificaciones oficiales es el LOTE DEMF2, el cual también presento el menor tiempo de disolución.
5. Se estableció detalladamente el *proceso de fabricación*, documentando esta metodología en el laboratorio donde se realizó esta investigación.
6. En la *validación del método* analítico para análisis espectrofotométrico utilizado para la valoración de Naproxén en solución amortiguadora de fosfatos, por sus características de Linealidad y Precisión éste resultó ser adecuado para la cuantificación de Naproxén en la prueba de disolución.

## APENDICE I

No. MALLA	ABERTURA (mm)	MICRAS
4	4.76	4760
8	2.38	2380
10	1.68	1680
12	1.41	1410
14	1.19	1190
16	1.00	1100
18	1.00	1000
20	0.84	840
24	0.71	710
40	0.42	420
60	0.25	250
80	0.17	170
100	0.14	140

TABLA A. ABERTURA DE REFERENCIA (2)

**ÁNGULO DE REPOSO**

ÁNGULO DE REPOSO $\theta$	CRITERIO
$\theta = 25^\circ$ ó menor	FLUYE LIBREMENTE
$\theta = 25^\circ - 55^\circ$	EL FLUJO ES LIBRE
$\theta = 55^\circ - 60^\circ$	FLUJO MODERADO
$\theta =$ Mayor de $60^\circ$	EL POLVO ES COHESIVO

TABLA B. CRITERIO DE FLUIDEZ PARA ÁNGULO DE REPOSO <sup>(21)</sup>**COMPACTABILIDAD**

PORCIENTO DE COMPACTABILIDAD (%)	CRITERIO
5-11	EXCELENTE FLUIDEZ
12-16	BUENA FLUIDEZ
17-21	ACEPTABLE FLUIDEZ
22-33	POBRE FLUIDEZ
33-38	MUY POBRE FLUIDEZ
MAYOR DE 40	POLVO COHESIVO

TABLA C. CRITERIO DE FLUIDEZ <sup>(21)</sup>

## APENDICE II

### EVALUACIONES ESTADISTICAS PARA LA VALIDACION DEL METODO ANALITICO DE NAFEXIEN

De acuerdo a los datos obtenidos en la tabla se realizó un análisis estadístico para analizar si efectivamente era confiable la validación.

#### LINEALIDAD DEL SISTEMA:

1. INFERENCIA ESTADISTICA PARA LA EVALUACION DE LA ORDENADA AL ORIGEN EN LINEALIDAD DEL SISTEMA.

1. INFERENCIA ESTADÍSTICA PARA LA EVALUACIÓN DE LA ORDENADA ORIGEN	
<p><b>ESTADIGRAMO UTILIZADO</b></p> <p style="text-align: center;">t Student</p>	<p><b>CRITERIO DE ACEPTACIÓN</b></p> <p>Si <math>t_{calc}</math> es <math>&lt;</math> que <math>t_{tab}</math> entonces el método posee una ordenada al origen cerca de cero.</p>
<p><b>PLANTAMIENTO DE HIPÓTESIS</b></p> <p><math>H_0: b=0</math></p> <p><math>H_a: b \neq 0</math></p>	<p>Si <math>t_{calc}</math> es <math>&gt;</math> que <math>t_{tab}</math> entonces el método no posee una ordenada al origen cerca de cero.</p>
<p><b>RESULTADOS</b></p>	<p><math>t_{calc} = 0.0310</math></p> <p><math>t_{tab}</math> con <math>\alpha = 0.05</math>, <math>g_{-1}(5) = 2.1318</math></p>
<p><b>CONCLUSIÓN</b> Como <math>t_{calc}</math> es <math>&lt;</math> que <math>t_{tab}</math> se concluye que el método posee una ordenada al origen cerca de cero.</p>	

TABLA A. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA PARA LA ORDENADA AL ORIGEN DE LINEALIDAD DEL SISTEMA.

## 2. ANALISIS DE VARIANZA PARA LINEALIDAD DEL SISTEMA.

Por otro lado se realizó una tabla de ANDEVA para analizar si existe una dependencia entre las variables.

2. ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LINEALIDAD DEL SISTEMA				
FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CALC
REGRESIÓN	1	SCR=0.3989	SCR=0.3989	F <sub>calc</sub> =37898.52
ERROR DE REGRESIÓN	4	SCR=4.26X10 <sup>-5</sup>	SCR=1.0512X10 <sup>-5</sup>	F <sub>tab</sub> =4.39
FALTA DE AJUSTE	2	SCFA=0.7511	MCIA=0.3734	F <sub>facal</sub> =1.9688
ERROR PURO	10	SCPE=0.7469	MCPE=0.074689	F <sub>atab</sub> =4.53

TABLA B. ANALISIS DE VARIANZA PARA LINEALIDAD DEL SISTEMA

CRITERIO PARA ANÁLISIS DE VARIANZA EN LINEALIDAD DEL SISTEMA	
<p>PLANTAMIENTO DE HIPÓTESIS ORDENADA AL ORIGEN</p> <p>H<sub>0</sub>: b=0</p> <p>H<sub>a</sub>: b≠0</p> <p>COMPORTAMIENTO DEL MODELO</p> <p>H<sub>0</sub>: El modelo de la regresión lineal describe adecuadamente la relación entre la cantidad adicionada y recuperada.</p> <p>H<sub>a</sub>: El modelo de la regresión lineal NO describe adecuadamente la relación entre la cantidad recuperada y la cantidad adicionada.</p>	<p>CRITERIO DE ACEPTACIÓN</p> <p>Si <math>f_{r \text{ calc}} \geq f_{r \text{ tab}}</math> se rechaza H<sub>0</sub>. Y por lo tanto existe una dependencia entre la cantidad adicionada y recuperada.</p> <p>Si <math>f_{r \text{ calc}} &lt; f_{r \text{ tab}}</math> se acepta H<sub>0</sub>. Y por lo tanto no existe dependencia entre una variable y otra.</p> <p>Si <math>f_{fa \text{ calc}} \leq f_{fa \text{ tab}}</math>, H<sub>0</sub> se acepta por lo que el modelo de la regresión describe adecuadamente la relación entre la cantidad adicionada y recuperada.</p> <p>Si <math>f_{fa \text{ calc}} &gt; f_{fa \text{ tab}}</math>, H<sub>0</sub> se rechaza por lo que el modelo no describe adecuadamente las variables</p>
<p>CONCLUSIÓN</p> <p>Como <math>f_{r \text{ calc}} &gt; f_{r \text{ tab}}</math> se rechaza H<sub>0</sub>. Y por lo tanto podemos decir que existe una estrecha dependencia entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada.</p> <p>En el caso de <math>f_{fa \text{ calc}} &lt; f_{fa \text{ tab}}</math>, por lo tanto se acepta que el modelo de regresión describe adecuadamente al modelo la relación que existe entre la cantidad adicionada y recuperada.</p>	

TABLA C. CRITERIO PARA ANALISIS DE VARIANZA EN LINEALIDAD DEL SISTEMA

### LINEALIDAD DEL MÉTODO:

1. INFERENCIA ESTADÍSTICA PARA LA EVALUACION DE LINEALIDAD DEL MÉTODO.
2. INFERENCIA ESTADÍSTICA PARA LA EVALUACION DE LA PENDIENTE EN LINEALIDAD DEL MÉTODO.
3. ANALISIS DE VARIANZA PARA LINEALIDAD DEL MÉTODO.

INFERENCIA ESTADÍSTICA PARA LA EVALUACIÓN DE LA ORDENADA ORIGEN	
<b>ESTADIGRAMO UTILIZADO</b>  t Student	<b>CRITERIO DE ACEPTACIÓN</b>  Si $t_{calc}$ es $<$ que $t_{tab}$ entonces el método posee una ordenada al origen cerca de cero.  Si $t_{calc}$ es $>$ que $t_{tab}$ entonces el método no posee una ordenada al origen cerca de cero.
<b>PLANTAMIENTO DE HIPÓTESIS</b>  H <sub>0</sub> : b=0  H <sub>a</sub> : b≠0	
<b>RESULTADOS</b>	t calc= 0 .0310 t tab con $\alpha = 0.05$ , g.l. (5) = 2.12318
<b>CONCLUSIÓN</b>	Como $t_{calc}$ es $<$ que $t_{tab}$ se concluye que el método posee una ordenada al origen cerca de cero.

**TABLA D. CRITERIO PARA ANALISIS DE VARIANZA EN LINEALIDAD DEL SISTEMA**

De acuerdo a los datos obtenidos en la tabla XV se realizó un análisis para observar si el método describe un comportamiento lineal.

INTERFERENCIA PARA LA EVALUACIÓN DE LA PENDIENTE	
<b>ESTADÍSTICO UTILIZADO</b> t student  <b>PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS</b> Ho: $m=1$ Ha: $m \neq 1$	<b>CRITERIO DE ACEPTACIÓN</b> Si t calc es $<$ que t tab entonces el método posee una pendiente que puede considerarse igual a uno.  Si t calc es $>$ que t tab entonces se considera lo contrario
<b>RESULTADOS</b>	t calc = 0.1213  t tab con $\alpha = 0.06$ , g.l.(5) = 2.1318
<b>CONCLUSIONES</b> Como t calc es menor que t tablas entonces se acepta Ho y se concluye que el método posee una pendiente que puede considerarse igual a uno.	

TABLA E. CRITERIO PARA EVALUACION ESTADÍSTICA DE LA PENDIENTE DEL MÉTODO.

Se realizó un Tabla de Andeva para analizar la dependencia de una variable con otra.

ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LINEALIDAD DEL MÉTODO				
FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	FA CALC
REGRESIÓN	1	SCR=2029.83	MCR=2029.83	F <sub>calc</sub> =0.1867
ERROR DE REGRESIÓN	4	SCRR=43475.94	SCRR=10868.98	F <sub>rtab</sub> =4.29
FALTA DE AJUSTE	2	SCRA=25587.51	MCA=2550.75	F <sub>facal</sub> =2.522
ERROR PURO	10	SCRP=17968.43	MCEP=897.21	F <sub>ftab</sub> =1.52

TABLA F. TABLA DE ANDEVA PARA LINEALIDAD DEL MÉTODO

ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LINEALIDAD DEL MÉTODO	
<p><b>PLANTAMIENTO DE HIPÓTESIS</b></p> <p>Ho : <math>b = 0</math></p> <p>Ha : <math>b \neq 0</math></p> <p><b>COMPORTAMIENTO DEL MODELO</b></p> <p>Ho: El modelo de la regresión lineal describe adecuadamente la relación entre la cantidad adicionada y recuperada.</p> <p>Ha: El modelo de la Regresión lineal NO describe adecuadamente la relación entre la cantidad adicionada y recuperada.</p>	<p><b>CRITERIO DE ACEPTACIÓN:</b></p> <p>Si <math>f_r \text{ calc} &lt; f_r \text{ tab}</math> se rechaza Ho. Y por lo tanto existe una dependencia entre la cantidad adicionada y la recuperada.</p> <p>Si <math>f_r \text{ calc} &gt; f_r \text{ tab}</math> se acepta Ho. Y por lo tanto no existe dependencia entre una variable y otra.</p> <p>Si <math>F_{fa} \text{ calc}</math> es <math>&lt; F_{fa} \text{ tab}</math> Ho. se acepta por lo que el modelo de la regresión describe adecuadamente la relación entre la cantidad adicionada y recuperada.</p> <p>Si <math>F_{fa} \text{ Cal}</math> es <math>&gt; F_{fa} \text{ tab}</math> Ho se rechaza por lo que el modelo no describe adecuadamente a las variables.</p>
<p><b>CONCLUSIÓN</b></p> <p>Como <math>f_r \text{ calc} &gt; f_r \text{ tab}</math> se rechaza Ho y por lo tanto podemos decir que existe una estrecha dependencia entre la cantidad adicionada y la cantidad recuperada.</p> <p>En el caso de <math>F_{fa} \text{ calc}</math> es <math>&lt;</math> que <math>F_{fa} \text{ tab}</math>, por lo tanto se acepta que el modelo de la regresión describe adecuadamente al modelo relación que existe entre cantidad adicionada y recuperada.</p>	

TABLA G. ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LINEALIDAD DEL MÉTODO

### EXACTITUD DEL MÉTODO:

Tomando el nivel al 100 % de la curva de Linearidad del Método se tienen los siguientes resultados:

1. INFERENCIA ESTADÍSTICA PARA LA EVALUACION DE EXACTITUD DEL MÉTODO.

INFERENCIA ESTADÍSTICA PARTA LA EXACTITUD DEL MÉTODO	
ESTADIGRAFO UTILIZADO t student  PLANTAMIENTO DE HIPÓTESIS  Ho: $m = m_0$  Ha: $m \neq m_0$	CRITERIO DE ACEPTACIÓN  Si $t_{calc}$ es $< t_{tab}$ Ho se acepta.  Si $t_{calc}$ es $> t_{tab}$ Ho se rechaza
CONCLUSIÓN  Como $t_{calc}$ es $<$ que $t_{tab}$ Ho se acepta y se concluye que el método es exacto en el intervalo especificado.	

TABLA H. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA PARA EXACTITUD DEL MÉTODO

### REPRODUCIBILIDAD DEL METODO:

1. ANALISIS DE VARIANZA PARA LA EVALUACION DE REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.

TABLA DE ANDEVA PARA REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO				
FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CALC
ANALISTA	1	SCA=0.7500	MCA=0.75	FA=0.4935
DIA	2	SCD=3.0390	MCD=1.51	FD=0.3869
ERROR	8	SCE=13.704	MCE=1.71	TAB=2.13

TABLA I. TABLA DE ANDEVA PARA REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**CRITERIO DE ACEPTACION PARA REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO**

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN**

Si  $F_a$  es menor que  $F_{tab}$ . Entonces el método es reproducible por los dos analistas

Si  $F_a$  es mayor que  $F_{tab}$  entonces es método no es reproducible por los dos analistas.

Si  $F_d$  es menor que  $F_{tab}$  entonces el método analítico es reproducible en los distintos días por un mismo analista.

Si  $F_d$  es mayor que  $F_{tab}$  entonces el método no es reproducible en distintos días por el mismo analista

**CONCLUSIÓN**

Por lo tanto concluimos que el método es reproducible por los dos analista y también es reproducible en distintos días por un analista.

El método es reproducible para los fines requeridos.

**TABLA J. ANÁLISIS DE VARIANZA PARA REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO**

# X I I B I B L I O G R A F Í A

1. The Merck Index. tenth edition, Merck & Co., Inc. New Jersey, USA 1983, pp. 180-181.
2. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 5a. ed., Secretaría de Salud, México 1988, pp 1340.
3. The Extra Pharmacopoeia Martindale, 27 edition, The Pharmaceutical Press. London 1977. pp 815
4. United States Pharmacopoeia, 21 rev. Mack Publishing Company, Easton USA., 1984. pp 1205
5. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 31a. ed., Ediciones PLM, México 1985.
6. Clarke, E.; "Isolation and Identification of drugs", Pharmaceutical Press., Great Britain, 1974. pp 998
7. Rozskowski, A.P. "Pharmacological properties of Naproxén", Scand. J. Rheumatol (suppl) 2, 12, 1973.
8. Hallesly, D.W., "Comparative toxicology of Naproxen", Scand. J. Rheumatol. 7, 1973.
9. Fried, J.H. "Structure activity relationship among 6-substituted 2-naphthacetic acids", Scand. J. Rheumatol, 2, (1973).
10. Runkel, R. "Naproxén metabolism, excretion and comparison pharmacokinetics" Scand. J. Rheumatol, (suppl) 2: 109, 1973.
11. Rozskowsky A.P. "Antiinflammatory and analgetic properties of d-2 (6 methoxy-2-naphthyl) propionic acid Naproxen", J. Pharmacol. Exp. Ther., 1 (1971).
12. Van Arman, C.G. "Antipyretics", Pharmac. Ther, 29, (1985).
13. Nigel, W. "Antiinflammatory Compounds", 2a ed., Ed. marcel Dekker Inc. 1987.
14. Runkel, R. "Naproxen oral absorption characteristics", Chem. Pharm. bull, 20, 1972.
15. Goodman L.; et. al. ; "Bases Farmacológicas de la Terapéutica" 6a. ed., Ed. Panamericana 1982. Cap.14 "Análgesicos".
16. Gamst O.N., "Bioavailability of Naproxen sodium suppositories", J. Pharm. ther toxicol, 22 (1984).
17. Runkel, R. "Absorption, distribution, metabolism and excretion of Naproxen in various Laboratory animals and human Subject", Chem. Pharm. Sci, 61 (5), 703-708 (1972).
18. Credic, M., "Farmacología" Ed. Panamericana 1993.
19. Goth et. al. "Farmacología Clínica." 12a ed. Ed. Médica panamericana., 1990
20. García V., "La Industria Farmacéutica en América Latina" Instituto Mexicano del Seguro Social, México 1982.
21. De María Campos, "La Industria Farmacéutica en México", Revista Comercio Exterior, Vol. 8. México 1977.

22. Villafuerte, L. "Diseño de Medicamentos en la industria farmacéutica", Escuela Nacional de Ciencias Biológicas., IPN, México 1988.
23. Roman F., "Innovación y Desarrollo Farmacéutico", Asociación Farmacéutica, México 1990. pp 17-55.
24. In Remington's Pharmaceutical Science. Mack Publishing Company Easton, 17 th. ed. Pennsylvania U.S.A., 1985.
25. Katzung B., Farmacología Básica y Clínica., 5a. ed., Ed. Manual Moderno, México 1991. pp 385
26. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. "Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud" México D.F., 1984.
27. Terrence D., "Naproxén controled Release Matrix Tablets: Fluid Granulation Feasibility", Drug. Develop. Ind. Pharm., 6 (4), 1990.
28. Lachman L., "The theory and Practice of Industrial Pharmacy" 2a. ed., Lead & Febriger, Philadelphia, 1976.
29. Sbarbati F. "Estabilidad de Medicamentos ", 3- ed., Ed. El Ateneo, Buenos Aires Argentina (1975).
30. Goldstein M.D., "Farmacología", 2a. ed., Ed. Limusa, México 1979. pp 456.
31. Treviño de León E., "Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Naproxén en 4 diferentes formulaciones en voluntarios sanos". Tesis de Maestría en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina UNAM, 1991.
32. Parrot E.L., "Solids, Characteristics of Particles", Experimental Pharmaceutical technology; USA, Burgess publishing company 1971.
33. Amidos, G.E.; "Power Flow testing in Preformulation and Formulation Development", Pharmaceutical Manufacturing; 1, 22-23, (1985).
34. Vazquez G.O., "Propiedades Reológicas de Algunos Materiales Cristalinos de Uso farmacéutico", Rev. Mex. de Ciencias Farmacéuticas, 7, 9-26, 9, (1976).
35. Shami, E.G., "Preformulation"; The theory and practice of Industrial Pharmacy; USA, Ed. lead & febriger Philadelphia, 1976.
36. Huerta, G., "Diseño de Fármacos y Formas Farmacéuticas", Asociación Farmacéutica Politécnica, ENCB, IPN, México 1986.
37. Handbook f Pharmaceutical Excipientes. American Pharmaceutical Association and the pharmaceutical Society of Great Britain, USA, 1986.
38. Cartewnsen J.T. "Pharmaceutical of Solid and Solid dosage Forms", Jhon Wiley ans Sons, USA (1977).
39. Banker, G.S., "Tablet Formulation and Design" in Lieberman, and Lachman, L. Phrmceutical Dosage forms: Tablets. Vol. 1, Marcel Dekker Inc. USA. (1980).
40. Bossert J., "Effect of mixing of lubriccant of cristaline lactose by magnesium stearate", Drug Development and Industrial Pharmacy, 6, 513, (1980).

41. Colombo M.B., "Control of physical properties in pharmaceutical forms", Ed. Organizzazione Editoriale, Italia 1976.
42. Norma del Instituto Mexicano del Seguro Social, "Naproxen tabletas", Clave 3407, México 1984.
43. Vander W., "Guidelines for Assay Validation", Pharm. Techn. March 1982.
44. Taylor J. "Validation of Analytical Methods ", Anal. Chem 55 (6) pp 800-808, 1993.