



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

División de ciencias biológicas y de la salud

Departamento de sistemas biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Línea de investigación:

Evaluación biofarmacéutica de medicamentos

Informe final de servicio social:

“Comparación de los resultados del factor de similitud en perfiles de disolución de formulaciones de liberación prolongada de diclofenaco sódico”

Presenta:

Jesús Enrique Silva Tinoco

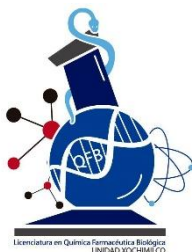
Matrícula: 2183030357

Lugar de realización:

UAM- Xochimilco, Edificio N, Laboratorio de Control de Calidad (N-107)

Asesora:

M. en C. María Luisa Margarita Vázquez Ramírez



Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica
UNIDAD XOCHIMILCO

Marzo 2025

Tabla de contenido

Introducción	4
Planteamiento del problema y justificación	5
Objetivo general	5
Objetivos específicos	5
Antecedentes	6
Formas farmacéuticas	6
Diclofenaco de sodio	6
Validación del método analítico	7
Linealidad	7
Precisión	7
Exactitud	8
Pruebas farmacopeicas	8
Valoración y uniformidad de contenido	8
Perfil de disolución	8
Limitaciones del factor de similitud f_2	9
Materiales y métodos	9
Materiales	9
Equipos	9
Reactivos	10
Materia prima	10
Medicamentos	10
Metodología	10
Estandarización de la materia prima con respecto al estándar de la FEUM	11
Validación del método analítico para valoración y uniformidad de contenido	12
Valoración de las tabletas por espectrofotometría UV	15
Uniformidad de contenido	16
Validación del método analítico para disolución	16
Perfiles de disolución	19
Resultados y análisis	23
Estandarización de la materia prima con respecto al estándar de la FEUM	23
Validación del método analítico para valoración y uniformidad de contenido	24
Validación del sistema	24

Validación del método	26
Valoración	30
Uniformidad de contenido	31
Validación del método analítico para disolución	33
<i>Validación del sistema</i>	33
<i>Validación del método</i>	35
Influencia del filtro	39
Perfiles de disolución	41
<i>Parámetros modelo dependientes</i>	62
<i>Parámetros modelo independientes</i>	66
Conclusiones	67
Referencias bibliográficas	69

Introducción

Dentro de las formas farmacéuticas disponibles actualmente en el mercado, el comprimido es la de mayor uso debido a las ventajas que ésta provee, como su practicidad, una fácil manipulación, y el aseguramiento de una mayor exactitud en la dosificación. Una de las propiedades más importantes de una forma farmacéutica es comprendida por su capacidad para liberar su principio activo en el organismo para que éste pueda ser absorbido de manera eficiente, que llegue al sitio de acción y finalmente logre el efecto terapéutico deseado.

Dentro de los comprimidos se encuentran los de liberación prolongada, caracterizados por mostrar una reducción en la frecuencia de dosificación comparada con la liberada por una forma de dosificación convencional; de esta manera, estos sistemas de liberación son capaces de mantener los niveles plasmáticos dentro del margen terapéutico y por un tiempo más largo (FDA, 2010; Sáez, et al, 2004).

Hoy día la comercialización de medicamentos genéricos representa en la industria farmacéutica una importante estrategia, pues a través de esta se permite ampliar el acceso de la población a medicamentos debido al menor costo que estos presentan en comparación con productos innovadores o de patente. Uno de los requisitos para el uso de los medicamentos genéricos es que estos deben ser intercambiables, es decir, que tengan la misma calidad biofarmacéutica que los medicamentos innovadores o de referencia (Gutiérrez, 2011).

Una de las pruebas *in vitro* a través de la que esta calidad biofarmacéutica se puede analizar es la de disolución, caracterizada por evaluar en forma rápida las características de disolución del principio activo a través de la velocidad a la cual se disuelve éste a partir de una forma farmacéutica sólida. El perfil de disolución, indica la cantidad de fármaco que se disuelve a un determinado tiempo en condiciones experimentales controladas partiendo de su forma farmacéutica (Mayet, 2008).

Dentro de esto mismo, Para la correcta evaluación del principio activo en el medicamento es imprescindible el empleo de un método analítico que permita cuantificar el principio activo presente en una formulación, y que sea validado previamente; de esta manera se puede asegurar que los resultados obtenidos sean confiables y específicos. Una de las técnicas analíticas más empleadas dentro de la validación es la espectrofotometría Ultravioleta-visible (UV-Vis), que permite determinar la concentración de un compuesto en solución.

Por otra parte, el diclofenaco de sodio es un derivado del ácido fenilacético y pertenece al grupo de los Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas pronunciadas (Maldonado, 2006). Ampliando en su comportamiento en cuanto a la solubilidad y permeabilidad, el diclofenaco de sodio se encuentra en la clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, indicando una baja solubilidad, pero alta permeabilidad dentro del organismo (Chuasuwana, 2009).

Planteamiento del problema y justificación

El desarrollo de nuevos medicamentos genéricos requiere de estudios *in vitro* e *in vivo* que demuestren su habilidad de proveer la misma cantidad de principio activo que el producto innovador o de referencia. La disolución de un fármaco es prerequisite para la absorción y respuesta clínica de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral. La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo empleando métodos modelo dependiente o independiente.

Un método modelo independiente simple es el cálculo del factor de similitud, f_2 , el cual es una medida de la similitud entre las curvas de disolución de los productos de prueba y de referencia. Este método ha sido empleado para comparar perfiles de disolución de formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada y ha sido adoptado internacionalmente por agencias regulatorias como criterio para asegurar la similitud entre dos perfiles de disolución *in vitro*. Sin embargo, analistas han reportado que el factor f_2 es una estimación sesgada que no toma en cuenta las diferencias en disolución entre lotes tanto del medicamento de referencia como el de prueba, además de ser insensible a las formas de las curvas de los perfiles de disolución y ser demasiado liberal al concluir la similaridad entre los factores de disolución. Adicionalmente, las agencias internacionales no han armonizado hasta qué tiempo de muestreo en relación con el porcentaje disuelto debe tomarse para hacer el cálculo de f_2 . (Ngwuluka et al., 2009; Jung Cook et al., 2012)

Debido a lo antes mencionado, es importante conducir pruebas de disolución con distintas variables que prueben la eficacia del factor f_2 , que últimamente es un punto crucial en la determinación de la bioequivalencia entre un fármaco de referencia y genérico, siendo que estos últimos constituyen una alternativa para la población de bajos recursos económicos al tener un menor costo.

Objetivo general

Evaluar el factor de similitud f_2 obtenido de perfiles de disolución de tabletas de diclofenaco de sodio 100 mg de liberación prolongada de medicamentos genéricos con respecto al medicamento innovador

Objetivos específicos

- Validar el método y el sistema para la cuantificación del principio activo (diclofenaco de sodio) presente en las formulaciones, por espectrofotometría UV-Vis
- Validar el método analítico para la disolución
- Cuantificar la cantidad de principio activo (diclofenaco de sodio) del medicamento innovador y genérico
- Realizar la prueba de disolución del medicamento innovador y el medicamento genérico en condiciones de acuerdo con la FEUM.

- Realizar la prueba de disolución del medicamento innovador y el medicamento genérico, modificando las variables pH y RPM.
- Determinar el modelo matemático más adecuado a la cinética de cada perfil de disolución, empleando el software Excel con el aditamento DDSolver.
- Comparar el tiempo medio de disolución y el porcentaje de eficacia
- Determinar y comparar los factores de similitud (f_2) obtenidos a partir de los diferentes perfiles de disolución

Antecedentes

Formas farmacéuticas

De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), la forma farmacéutica tiene que ver con la forma física en que se administran los fármacos con sus excipientes para conformar el medicamento y de esa manera facilitar su dosificación y administración (FEUM, 2014). Los comprimidos son las formas farmacéuticas de mayor uso debido a su fácil manipulación y a que tiene una mayor exactitud en la dosificación.

Los comprimidos o tabletas se pueden definir como formas sólidas que contienen el fármaco(s) y los excipientes, se caracterizan por ser obtenidas por compresión. Tienen formas y tamaños variables (FEUM, 2014). Dentro de estas formas sólidas se encuentran los comprimidos de liberación modificada las cuales se caracterizan por tener una velocidad de liberación del principio activo diferente al de una forma farmacéutica convencional a pesar de que son administradas por la misma vía (oral para el caso de los comprimidos). Un ejemplo de comprimidos de liberación modificada son los de liberación prolongada, estos se encuentran diseñados para liberar el principio activo a una velocidad constante y así reducir las fluctuaciones de la concentración plasmática. La ventaja de estas formas farmacéuticas es la reducción de la frecuencia de administración para mejorar el cumplimiento terapéutico (Silva, 2012).

Diclofenaco de sodio

El diclofenaco de sodio es uno de los medicamentos que se administra en forma de comprimido de liberación prolongada, pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroides, los cuales son utilizados para tratar dolor, inflamación y fiebre (Pérez, 2012). Se encuentra en forma de polvo o como cristales de color blanco o amarillo claro, es higroscópico, fácilmente soluble en metanol, soluble en etanol, ligeramente soluble en agua y casi insoluble en cloroformo y éter dietílico (FEUM, 2014).

En cuanto a la farmacocinética del diclofenaco de sodio, la absorción es casi completa tras la administración oral en comparación con la intravenosa (IV), pero por el efecto de primer paso, sólo del 50 a 60% de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica. Cuando se administra diclofenaco de sodio de liberación prolongada con alimentos, se retrasa una a dos horas el tiempo máximo (T_{max}) e incrementa dos veces los valores de la concentración máxima (C_{max}) (Rang, 2007). El diclofenaco se distribuye en los tejidos del cuerpo ya que se une a las proteínas séricas,

principalmente, la albúmina. Su volumen de distribución oscila entre 0.12 y 0.17 L/kg (Muvva, 2013). Este fármaco se metaboliza en el hígado (Silva, 2012). Aproximadamente el 65% de la dosis que se administra es eliminada por vía renal en forma de un conjugado glucurónico de la molécula intacta y como metabolitos. Menos del 1% se elimina como sustancia inalterada y el resto de la dosis es eliminada como metabolitos por las heces fecales (Chuasuwana, 2009).

Validación del método analítico

La validación de un método analítico es muy importante para asegurar que los medicamentos cumplen con las especificaciones y calidad requeridas para su administración y venta a la población. Al momento de evaluar un medicamento, es importante usar un método analítico que pueda cuantificar el principio activo, se valida el método con el fin de garantizar resultados confiables. De acuerdo con la undécima edición de la FEUM, el método para analizar el diclofenaco de sodio es por espectrofotometría UV-Vis. Los parámetros que se van a evaluar para la validación del método son la linealidad, la precisión, la exactitud y la repetibilidad

Linealidad

Verifica que la respuesta analítica y la concentración del principio activo se ajusten a un modelo matemático, en un intervalo de concentraciones pertinentes a la aplicación analítica. La relación concentración-respuesta debe incluir mínimo 5 niveles y se realiza por triplicado. El intervalo de concentraciones debe estar en un rango de lo que se espera observar según la aplicación analítica del método. Normalmente se le conoce como “curva de calibración” (FEUM, 2014). Se considera que el modelo es lineal cuando el valor del coeficiente de determinación (r^2) es ≥ 0.98 (Morante, 2007; Ruisánchez et al., 2014).

Precisión

Indica el grado de concordancia relativa de la respuesta analítica de soluciones de referencia de concentración o magnitud conocida (FEUM, 2014).

La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 divide la determinación de la precisión en dos niveles: Repetibilidad y Reproducibilidad (NOM-177-SSA1-2013, 2013).

- Repetibilidad: Indica la precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo
- Reproducibilidad: Es la precisión bajo las variaciones que pueden ocurrir (diferente día, analista, equipo, etcétera).

Se considera que el modelo es preciso cuando el coeficiente de variación (CV) es $\leq 2\%$ para métodos cromatográficos y volumétricos, $\leq 3\%$ para métodos químicos o espectrofotométricos y $\leq 5\%$ para métodos biológicos (Navarreta et al., 2020).

Exactitud

Es la concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método y la cantidad verdadera del principio activo, a una cantidad fija.

Criterio de aceptación: el intervalo de confianza para la media poblacional (IC (μ)) debe incluir el 100 % o el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo: 98-102 % si es método cromatográfico o volumétrico, 97-103 % si el método es químico o espectrofotométrico y entre el 95 y 105 % si es microbiológico. El coeficiente de variación del porcentaje de recobro no debe ser mayor de 2 % si es método cromatográfico o volumétrico, no mayor al 3 % si es químico o espectrofotométrico y no mayor al 5 % si el método es microbiológico (Navarreta et al., 2020).

Pruebas farmacopeicas

Una vez validado el método, se procederá a realizar las pruebas farmacopeicas como lo indica la FEUM en su 11^{va} edición.

Valoración y uniformidad de contenido

Esta prueba sirve para conocer la efectividad de la forma de dosificación al observar que contenga la cantidad de principio activo indicado en el marbete y que no exista una gran variación entre lote y lote. Esta prueba se realiza comúnmente con 20 tabletas y se determina al mismo tiempo la cantidad promedio del ingrediente activo. Para esta prueba se cuantifica los contenidos individuales del principio activo de un número de unidades (Navarreta et al., 2020).

Perfil de disolución

Es un estudio *in vitro* utilizado para determinar la velocidad (cantidad/tiempo) y extensión (cantidad total) a la que un fármaco se disuelve a partir de su forma farmacéutica. Es de utilidad para asegurar la calidad y uniformidad de un medicamento genérico con respecto al medicamento de referencia, es decir, nos permite demostrar si ambos medicamentos son equivalentes (CENCON, 2008). Se utiliza el criterio de la FDA, el cual consta de un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2). El factor de diferencia es una medida del error relativo entre dos curvas, mientras que el factor de similitud, como su nombre lo dice, mide la similitud de la disolución porcentual entre dos curvas y se utiliza para determinar si la liberación de un fármaco desde una forma farmacéutica es comparable con una de referencia (FDA, 2010).

Para que los medicamentos se puedan considerar intercambiables, f_1 debe tener un valor de 0 a 15, mientras que f_2 debe tener valores entre 50 y 100 (Navarro, 2009).

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_1^n |R_t - T_t|}{\sum_1^n (R_t)} \right\} 100$$

Figura 1. Fórmula para el cálculo del factor de diferenciación

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

Figura 2. Fórmula para el cálculo del factor de similitud

Limitaciones del factor de similitud f_2

Pese a su uso aprobado por diversas agencias internacionales como la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicine Agency (EMA) debido a la simplicidad de su uso, se ha reportado que el factor f_2 es una estimación sesgada que no toma en cuenta las diferencias en disolución entre lotes tanto del medicamento de referencia como el de prueba, además de ser insensible a las formas de las curvas de los perfiles de disolución y ser demasiado liberal al concluir la similaridad entre los factores de disolución. Aunado a esto, estas agencias internacionales no han armonizado hasta qué tiempo de muestreo en relación con el porcentaje disuelto debe tomarse para hacer el cálculo de f_2 , siendo que este es una de las características importantes para la toma de decisión al efectuar el cálculo. (Ngwuluka et al., 2009; Jung Cook et al., 2012)

Sin embargo, diversos estudios analizando el perfil de disolución de distintos fármacos han demostrado que el factor f_2 es sensible a cambios en el sistema; Soni y colaboradores (2008) reportaron la sensibilidad del factor al cambiar el pH del medio de disolución (Soni et al., 2008), también en cuanto al tipo de aparato empleado (Pali et al., 2020) y en distintos lotes de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco de sodio (De Castro et al., 2006).

Materiales y métodos

Materiales

Equipos

- ❖ Balanza analítica modelo PIONEER, marca OHAUS®
- ❖ Balanza granataria modelo TRIPLE BEAM 700/800 series, marca OHAUS®
- ❖ Espectrofotómetro UV/VIS modelo 553 Fast Scan, marca PERKIN-ELMER®
- ❖ Aparato de pruebas de disolución modelo DS 8000, marca LABINDIA Analytical®
- ❖ Potenciómetro modelo pH120, marca CONDUCTRONIC®
- ❖ Ultrasonido modelo 2510, marca BRANSON®

Reactivos

- ❖ Hidróxido de Sodio, lentejas A.C.S. 2435, marca Meyer, pureza ≥ 97
- ❖ Ácido clorhídrico, solución 35 % v/v A.C.S., marca Meyer
- ❖ Ácido nítrico, solución 68-70% A.C.S., marca Meyer
- ❖ Cloruro de sodio, cristales A.C.S., marca Meyer, pureza ≥ 97
- ❖ Fosfato de potasio monobásico, cristales A.C.S. 3246, marca J.T. Baker, pureza mínima del 99%

Materia prima

Se empleó un estándar de diclofenaco provisto por las oficinas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) en su 11^{va} edición para la estandarización de la materia prima empleada.

De igual forma, para el resto del proyecto, se empleó un estándar de diclofenaco proporcionado por el laboratorio de Control de Calidad, Departamento de Sistemas Biológicos (edificio N), Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

Medicamentos

El medicamento de referencia conforme al listado actualizado de medicamentos de referencia de la COFEPRIS al momento de inicio del presente proyecto (julio de 2022) es el Voltaren® Retard, tabletas de liberación prolongada de diclofenaco de sodio de 100 mg, elaborado por Novartis Biociencias S/A.

Por otro lado, los medicamentos genéricos empleados fueron los siguientes:

1. Genérico 1: Diclofenaco de sodio de la marca Aurax, empleado para la prueba de uniformidad de contenido y estandarización de la materia prima.
2. Genérico 2: Diclofenaco de sodio de la marca del Ahorro.

Metodología

El presente trabajo se condujo en el laboratorio de Control de calidad (N-107) del edificio N de la Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco. El tipo de investigación es experimental, el tamaño de la muestra comprendió al menos 60 tabletas de liberación prolongada de diclofenaco de sodio de 100 mg y en consecuencia el universo de estudio comprende medicamentos de referencia y genéricos correspondientes a tabletas de liberación prolongada de diclofenaco de sodio de 100 mg.

Estandarización de la materia prima con respecto al estándar de la FEUM

Con el objetivo de emplear una cantidad estandarizada que contenga el 100% de diclofenaco de sodio conforme a la cantidad especificada en la metodología, se procedió a obtener la pureza real de la materia prima de diclofenaco de sodio empleada durante el proyecto, empleando el siguiente procedimiento:

1. Pesarse una cantidad del estándar de referencia de diclofenaco de sodio provisto por la oficina de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, equivalente a 12.5 mg
2. Transferir a un matraz volumétrico de 25 ml, agregar 5 ml de metanol y 0.5 ml de solución de NaOH 1N; disolver y aforar con agua destilada
3. Transferir una alícuota de 1ml a un matraz volumétrico de 10 ml; aforar con solución de NaOH 0.01 N
4. Repetir los pasos 1-3 por cinco veces (quintuplicado). Estas soluciones contienen 50 µg/ml de diclofenaco de sodio
5. Repetir los pasos 1-4 para la materia prima de diclofenaco de sodio

Preparación del blanco

1. Transferir una alícuota de 1ml a un matraz volumétrico de 50 ml; aforar con solución de NaOH 0.01N.

Análisis espectrofotométrico

1. Transferir por separado a matraces Erlenmeyer de 25 ml, alícuotas de 5 ml de cada matraz volumétrico conteniendo las soluciones con el estándar de referencia FEUM y 5 ml del blanco
2. A cada matraz agregar 10 ml de solución de ácido nítrico 5N, mezclar y dejar reposar por 30 minutos a temperatura ambiente.
3. Analizar en el espectrofotómetro a 380 nm.
4. Repetir los pasos 1-3 con los matraces volumétricos conteniendo la materia prima (25 µg/ml)

Preparación de soluciones

❖ NaOH 1N (50 ml)

1. Pesarse 2 gr de NaOH en la balanza analítica
2. Verter en matraz aforado de 50 ml
3. Aforar con agua destilada

❖ NaOH 0.01N (500 ml)

1. Pesarse 0.2 gr de NaOH en la balanza analítica
2. Verter en matraz aforado de 500 ml
3. Aforar con agua destilada

❖ HNO₃ 5N (1 L)

1. Medir en probeta de 250 ml 208.6 ml de HNO₃
2. Agregar a un matraz volumétrico de 1,000 ml una porción de agua destilada
3. Agregar el ácido
4. Aforar con agua destilada

Validación del método analítico para valoración y uniformidad de contenido

Se realizó la valoración del método analítico para la cuantificación del principio activo, contemplando los siguientes parámetros: linealidad y precisión del sistema. Para el método se evaluaron la linealidad, exactitud y precisión.

Validación del sistema

Linealidad del sistema

Para la linealidad del sistema se prepararon cinco curvas de calibración con cinco niveles de concentración preparadas a partir de una solución estándar de diclofenaco de sodio. El intervalo de concentración fue de 12 µg/mL a 28 µg/mL ascendiendo cada 4 µg/mL y se realizó un análisis espectrofotométrico de cada muestra a una longitud de onda de 275 nm, el blanco de muestra, el cual fue agua destilada. El criterio de aceptación fue de $R^2 \geq 0.98$. El procedimiento empleado fue el siguiente:

1. Pesar 13.5 mg de SRef de diclofenaco de sodio y transferir a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Agregar 5 ml de solución NaOH 0.1N y aforar.
3. Transferir alícuotas correspondientes de 600, 800, 1000, 1200 y 1400 µL a matraces volumétricos de 25 ml
4. Aforar con agua destilada (las concentraciones obtenidas fueron de 12, 16, 20, 24 y 28 µg/mL, respectivamente).

Análisis espectrofotométrico

1. De las soluciones anteriores, leer en el espectrofotómetro a 275 nm.

Preparación de solución 0.1N de NaOH (500 ml)

1. Pesar 2 gr de NaOH
2. Transferir a matraz volumétrico de 500 ml
3. Aforar con agua destilada

Precisión del sistema

La precisión del sistema se llevó a cabo siguiendo la misma metodología de la linealidad del sistema, analizando 5 muestras correspondientes a la concentración media (20 µg/mL), seguido del análisis espectrofotométrico de cada muestra a una longitud de onda de 275 nm. El criterio de aceptación incluye al coeficiente de variación, el cual debía ser menor al 3 %. El procedimiento empleado se detalla a continuación:

1. Pesar 13.5 mg de SRef de diclofenaco de sodio y transferir a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Agregar 5 ml de solución NaOH 0.1N, disolver y aforar.
3. Transferir alícuotas correspondientes de 600, 800, 1000, 1200 y 1400 µL a matraces volumétricos de 25 ml
4. Aforar con agua destilada (las concentraciones obtenidas fueron de 12, 16, 20, 24 y 28 µg/mL, respectivamente).

Análisis espectrofotométrico

1. De las soluciones anteriores, leer en el espectrofotómetro a 275 nm, empleando agua destilada como el blanco.

Validación del método

Linealidad

Se determinó mediante el análisis de dos curvas de calibración con seis niveles de concentración, los cuales fueron preparados a partir del triturado de cinco tabletas de liberación prolongada de diclofenaco de sodio, de la marca Del Ahorro, del lote 0122178. El intervalo de concentración empleado fue de 30 a 70 µg/mL. El procedimiento empleado fue el siguiente:

1. Pesar 37.55 mg de medicamento genérico y transferir a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Agregar 5 ml de solución NaOH 0.1N y sonicar por 15 minutos a 40°C para disolver.
3. Aforar con agua destilada y filtrar con filtros de membrana de vidrio microporoso, con ayuda de un sistema de vacío.
4. Transferir alícuotas de 600, 800, 1000, 1200 y 1400 µL a matraces volumétricos de 25 ml.
5. Aforar con agua destilada (las concentraciones obtenidas fueron de 12, 16, 20, 24 y 28 µg/mL, respectivamente).

Análisis espectrofotométrico

1. De las soluciones anteriores, leer en el espectrofotómetro a 275 nm, empleando agua destilada como el blanco.

Para el análisis se compararon las absorbancias de la curva estándar con las absorbancias de las curvas obtenidas a partir de las tabletas y se calculó la cantidad recuperada y el porcentaje de recobro. Como criterio de aceptación se tiene que la $R^2 \geq 0.98$, además de que el coeficiente de variación del porcentaje de recobro debe de ser menor al 3%.

Precisión del método

La precisión del método se llevó a cabo siguiendo la misma metodología de la linealidad del método, analizando 5 muestras correspondientes a la concentración media (20 $\mu\text{g/mL}$), seguido del análisis espectrofotométrico de cada muestra a una longitud de onda de 275 nm. El criterio de aceptación indica que el coeficiente de variación debe ser menor al 3 %. El procedimiento empleado se detalla a continuación:

1. Pesar 37.55 mg de medicamento genérico y transferir a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Agregar 5 ml de solución NaOH 0.1N y sonicar por 15 minutos a 40°C para disolver.
3. Aforar con agua destilada y filtrar con filtro de membrana de vidrio microporoso, con ayuda de un sistema de vacío
4. Transferir alícuotas de 1000 μL a matraces volumétricos de 25 ml.
5. Aforar con agua destilada.

Análisis espectrofotométrico

1. De las soluciones anteriores, leer en el espectrofotómetro a 275 nm, empleando agua destilada como el blanco.

Exactitud del método

Se obtuvo a través del mismo procedimiento de la linealidad del método, llevado a cabo en dos días distintos. A partir de la curva de la linealidad del método se obtuvieron los porcentajes de la concentración en $\mu\text{g/ml}$ para cada punto analizado de ambas curvas, para posteriormente obtener el porcentaje de recobro.

Como criterio de aceptación, el coeficiente de variación no debió ser mayor al 3%.

Repetibilidad del método

Para el análisis de este parámetro se siguió el mismo procedimiento que la precisión del método, la cual fue realizada en dos días distintos por el mismo analista, empleando los mismos materiales y equipos.

Empleando la ecuación de la recta de la linealidad del método se obtuvieron se determinó el porcentaje de recobro de cada punto de cada día y a partir de estos se condujo una prueba de ANOVA de un factor.

Como criterio de aceptación se contempló que el valor de la F calculada debe de ser menor que el de la F crítica para que se acepte la hipótesis nula y se demuestre la repetibilidad.

Valoración de las tabletas por espectrofotometría UV

El procedimiento llevado a cabo fue conforme a la FEUM en su 11^{va} edición.

Preparación de referencia

El procedimiento efectuado fue el siguiente:

1. Pesarse una cantidad de SRef equivalente a 13.5 mg de diclofenaco de sodio y transferir a un matraz volumétrico de 25 ml.
2. Agregar 5 ml de solución NaOH 0.1N y aforar con agua destilada. Este preparado tiene una concentración de 20 µg/mL de diclofenaco de sodio.
3. Transferir alícuotas de 1 ml a matraces volumétricos de 25 ml y aforar con agua destilada.

Preparación de la muestra

Se siguió el siguiente procedimiento:

1. Determinar el peso promedio de 5 tabletas del medicamento genérico, de marca del Ahorro (lote empleado: 0122171), y del medicamento de referencia Voltaren Retard (lote empleado: 21343098).
2. Triturar hasta la obtención de un polvo fino y pesar el equivalente a 12.5 mg de diclofenaco de sodio.
3. Transferir a un matraz volumétrico de 25 ml, agregar 5ml de solución NaOH 0.1 N y mezclar en sonicador por 15 min a 40°C.
4. Aforar con agua destilada y filtrar con ayuda de un filtro de membrana microporosa 0.45 µl.
5. Trasferir una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 25 ml y aforar con agua destilada.

El blanco empleado fue agua destilada.

Procedimiento

Para calcular la cantidad de diclofenaco de sodio en la porción de la muestra tomada, se procedió con lo siguiente:

1. Leer a 275 nm en el espectrofotómetro las preparaciones llevadas a cabo en los puntos anteriores, empleando celdas de 1 cm y agua destilada como blanco para el ajuste del espectrofotómetro.
2. Por medio de la siguiente fórmula se calculó la cantidad de diclofenaco de sodio en la porción de las muestras:

$$CD \left(\frac{A_m}{A_{Ref}} \right)$$

Figura 3. Fórmula para calcular la cantidad de diclofenaco de sodio en la porción de las muestras

Donde:

C = Cantidad por ml de la SRef de diclofenaco de sodio de la preparación de referencia

D = Factor de dilución de la muestra

A_m = Absorbancia de la preparación de la muestra

A_{Ref} = Absorbancia de la preparación de referencia

Uniformidad de contenido

Para esta prueba se siguió el mismo procedimiento de la valoración de las tabletas, usando también el mismo método para la preparación de la solución de referencia de la valoración de las tabletas.

Preparación de la muestra (tabletas de referencia y genéricas)

1. Pesarse por separado 5 tabletas, depositando cada tableta en 5 matraces volumétricos de 250 ml correspondientes.
2. Determinar el peso promedio de cada grupo de tabletas (grupo de tabletas de referencia y de tabletas genéricas).
3. Agregar 50 ml de solución NaOH 0.1 N y calentar a 40°C por 15 minutos con agitación constante.
4. Aforar con agua destilada, enfriar y aforar.
5. Transferir alícuotas de 0.5 ml a matraces volumétricos de 10 ml y aforar con agua destilada (por duplicado).
6. Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la muestra a 275 nm en el espectrofotómetro.
7. Calcular la cantidad de diclofenaco de sodio en la porción de la muestra tomada con fórmula de la figura 3.
8. Calcular el valor de aceptación (VA) conforme a la fórmula de la figura 4, donde se asume que T tiene un valor del 100%. T refiere al valor asignado en el momento de la fabricación del fármaco, aprobado por el fabricante.

$$VA = \bar{x} - 101.5 + ks$$

Figura 4. Fórmula para calcular el valor de aceptación en la prueba de uniformidad de contenido

Donde:

\bar{x} = Media de los contenidos individuales expresados como el porcentaje de la cantidad declarada

k = Constante de aceptabilidad (valor empleado conforme a la FEUM = 2.4)

s = Desviación estándar de la muestra

En cuanto al criterio de aceptación conforme a la FEUM en su 11^{va} edición, el valor de aceptación debe de tener un valor inferior a 15 para pasar la prueba de uniformidad de contenido.

Validación del método analítico para disolución

De manera previa a la realización de los perfiles de disolución se llevó a cabo la validación del método analítico para la cuantificación de diclofenaco de sodio en el medio de disolución.

Los parámetros que se valoraron fueron: linealidad y precisión del sistema. Para el método se evaluaron la linealidad, exactitud, precisión y repetibilidad.

Validación del sistema

Linealidad del sistema

De manera similar a la linealidad para la valoración uniformidad de contenido, se procedió de la siguiente manera:

1. Pesar una cantidad de SRef equivalente a 12.5 mg de diclofenaco de sodio y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml.
2. Disolver y evaluar con solución amortiguadora de fosfatos (medio de disolución 2)
3. Transferir por separado alícuotas de 100, 200, 400, 800, 1,000 y 1,400 μl a matraces volumétricos de 10 ml.
4. Aforar con solución amortiguadora 2 y mezclar hasta homogenizar. Las concentraciones finales obtenidas fueron de 2.5, 5, 10, 20, 25 y 35 $\mu\text{g/ml}$ de diclofenaco de sodio, respectivamente.

Análisis espectrofotométrico

1. Leer a 276 nm en el espectrofotómetro, empleando el medio de disolución 2 como blanco. El criterio de aceptación para esta prueba fue de $R^2 \geq 0.98$

Precisión del sistema

Se determinó al analizar 6 muestras correspondientes a la concentración de 20 $\mu\text{g/ml}$, siguiendo el procedimiento de la linealidad.

Análisis espectrofotométrico

1. Leer a 276 nm empleando el medio de disolución 2 como blanco. En cuanto al criterio de aceptación, el coeficiente de variación debe ser no mayor que el 3%.

Validación del método

Linealidad del método

Esta se determinó preparando dos curvas de calibración con seis niveles de concentración. Para esta, de igual manera, se siguió la metodología de la linealidad del sistema, teniendo en cuenta que el peso promedio de las tabletas es de 297.26 mg, y de manera consecuente, que el equivalente a 12.5 mg de diclofenaco de sodio, fue de 37.15 mg.

1. Pesar el equivalente a 12.5 mg de diclofenaco de sodio y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml.
2. Adicionar medio de disolución 2 y calentar a 40°C por 15 min, y aforar con el mismo medio de disolución.
5. Filtrar y transferir por separado a matraces volumétricos de 10 ml de la solución filtrada, alícuotas de 100, 200, 400, 800, 1,000 y 1,400 μl , correspondientemente. Aforar con medio de disolución 2.

Análisis espectrofotométrico

1. Leer a 276 nm, empleando el medio de disolución 2 como blanco en el espectrofotómetro.
2. Comparar las absorbancias de la curva estándar con las de las tabletas y calcular la cantidad adicionada y porcentaje de recobro.

En cuanto al criterio de aceptación, al igual que en la validación del sistema, la R^2 debe ser mayor o igual que 0.98.

Precisión del método

Esta se determina analizando seis muestras correspondientes a la concentración de 20 µg/ml, siguiendo el mismo procedimiento de la linealidad.

Análisis espectrofotométrico

1. Leer a 276 nm, empleando el medio de disolución 2 como blanco.

El criterio de aceptación contempla que el coeficiente de variación sea menor que el 3%.

Exactitud del método

Se obtuvo a través del mismo procedimiento de la linealidad del método, llevado a cabo en dos días distintos. A partir de la curva de la linealidad del método se obtuvieron los porcentajes de la concentración en µg/ml para cada punto analizado de ambas curvas, para posteriormente obtener el porcentaje de recobro.

Como criterio de aceptación, el coeficiente de variación no debió ser mayor al 3%.

Repetibilidad

Para el análisis de este parámetro se siguió el mismo procedimiento que la precisión del método, la cual fue realizada en dos días distintos por el mismo analista, empleando los mismos materiales y equipos.

Empleando la ecuación de la recta de la linealidad del método se obtuvo el porcentaje de recobro de cada punto de cada día y a partir de estos se condujo una prueba de ANOVA de un factor.

Como criterio de aceptación se contempló que el valor de la F calculada debe de ser menor que el de la F crítica para que se acepte la hipótesis nula y se demuestre la repetibilidad.

Influencia del filtro

Como último paso antes de la realización de las pruebas de disolución, se analizó como variable adicional la influencia que el filtro empleado para esta misma prueba podría tener sobre el porcentaje de fármaco recuperado a la hora de tomar las muestras.

Para llevar a cabo este análisis, se siguió el mismo procedimiento para el parámetro de la linealidad de la validación del sistema:

1. Pesarse una cantidad de SRef equivalente a 12.5 mg de diclofenaco de sodio y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml.
2. Disolver y aforar con medio de disolución 2.

3. Transferir por separado alícuotas de 500 μl y 4,000 μl a matraces volumétricos de 50 ml, y aforar con medio de disolución 2. Las concentraciones obtenidas fueron de 2.5 y 20 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.
4. De cada una de estas soluciones preparadas, transferir alícuotas de 5 ml a siete tubos de ensayo respectivos. Uno de estos tubos se etiqueta como “sin filtrar” y el resto como “filtrados”.
5. De los tubos etiquetados para filtrar, filtrar seis alícuotas de 5 ml cada una, utilizando jeringas de 10 ml, provistas de un muestreador y un filtro de teflón, y depositarlas en sus tubos de ensayo respectivos.

Análisis espectrofotométrico

1. Leer cada muestra, tanto de las soluciones filtradas como de las no filtradas, para obtener las absorbancias a 276 nm en el espectrofotómetro. El blanco empleado fue el medio de disolución 2.

Los filtros empleados fueron los siguientes:

- Millipore 0.45 μm HAWD
- PDVF 0.45 μm multigrade glassfiber.

Al no encontrarse una diferencia significativa, el filtro seleccionado para las pruebas fue el PDVF 0.45 μm por motivos de mayor cantidad disponible.

Perfiles de disolución

Después de haber llevado a cabo la validación del sistema, del método analítico y de la influencia de los filtros, se procedió a realizar los perfiles de disolución de los siguientes medicamentos, conforme a la FEUM en su 11^{va} edición:

- Medicamento de referencia, Voltaren Retard.
- Medicamento genérico, Del Ahorro.

Con el objeto de probar el factor de similitud bajo distintas condiciones, tomando como variables el pH del medio de disolución 2, y las revoluciones por minuto (RPM) en cuanto al giro de las canastillas que contienen a las tabletas en el aparato de disolución; se trabajó con tres niveles distintos para la variable de las RPM (80, 100 y 120), y tres niveles para el pH del medio de disolución 2 (6.5, 7.5 y 8.5). El procedimiento ejecutado y el análisis de los resultados pertinentes fue el mismo para todos los niveles de las distintas variables.

En total se realizaron diez perfiles de disolución; cinco con el medicamento de referencia y cinco con el medicamento genérico.

Preparación de los medios de disolución

Medio de disolución 1 (SR de fluido gástrico simulado sin enzima)

1. Pesar 4 gr de cloruro de sodio (NaCl) y transferir a un matraz volumétrico de 2 L, para después disolver con agua destilada.
2. Adicionar 14 ml de ácido clorhídrico (HCl) y aforar con agua destilada

Este medio tiene un pH aproximado de 1.2.

Medio de disolución 2 (Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M, Ph 7.5.)

1. Disolver 6.81 gr de fosfato monobásico de potasio en agua destilada y transferir a un matraz volumétrico de 1 L. Aforar con agua destilada.
2. Transferir la solución anterior a un matraz volumétrico de 2 L, ajustando al pH pertinente (6.5, 7.5 u 8.5) con una solución 0.2 M de hidróxido de sodio
3. Aforar con agua destilada.

- Ambos medios de disolución fueron desgasificados empleando la técnica del vacío antes de comenzar con cualquier perfil.
- El medio 1 fue empleado durante la primera hora de todas las pruebas de disolución.
- El medio 2 fue empleado a partir de la segunda hora hasta la última de todas las pruebas de disolución, tomando muestras en las horas 2, 3, 4, 5, 17 y 18.

Preparación de las muestras de referencia

Referencia para el medio de disolución ácido

1. Pesar una cantidad de SRef equivalente a 12.5 mg de diclofenaco de sodio y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml.
2. Disolver y aforar con el medio de disolución 1.
3. Transferir una alícuota de 4ml a un matraz volumétrico de 25 ml y aforar con medio de disolución 1.
4. Transferir una alícuota de 10 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y aforar con medio de disolución 1.

La concentración final de diclofenaco de sodio de esta solución es de 8 µg/ml.

Referencia para el medio de disolución amortiguador

1. Pesar una cantidad de SRef equivalente a 12.5 mg de diclofenaco de sodio y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml.
2. Disolver y aforar con medio de disolución 2.
3. Transferir por separado a matraces volumétricos de 10 ml alícuotas de 100 µl, 200 µl, 400 µl, 800 µl, 1,000 µl y 1,400 µl de la solución anterior.
4. Aforar con medio de disolución 2.

Las concentraciones finales de diclofenaco de sodio obtenidas son de 2.5, 5, 10, 20, 25 y 35 µg/ml, respectivamente.

Procedimiento de la disolución

1. Precalentar el baño a 37.5 °C (temperatura de los vasos a 37°C).
2. Colocar cada tableta en la canastilla del aparato de disolución con 600 ml del medio de disolución 1
3. Accionar el aparato por 60 min a 30 RPM.
4. Una vez transcurridos los 60 min, tomar muestras de 3ml filtradas a través de un filtro PDVF 0.45 µm multigrade glassfiber.
5. Drenar el medio de disolución 1 de los vasos y sustituir por 900 ml en cada vaso del medio de disolución 2; esperar a que cada vaso caliente a 37°C
6. Accionar el equipo a las RPM pertinentes (80, 100 o 120) por 1020 minutos adicionales (17 hrs).
7. Muestrear 3 ml del medio bajo prueba a través del mismo filtro cada 60 minutos durante las primeras 5 horas y posteriormente a las 17 y 18 hrs.

Tratamiento de datos

Medio ácido

1. Leer las muestras obtenidas a una longitud de onda de 276 nm en el espectrofotómetro UV, empleando medio 1 como blanco.
2. Emplear la siguiente fórmula para calcular el porcentaje de diclofenaco de sodio disuelto en la fase ácida en cada muestra:

$$\frac{100CD \left(\frac{A_m}{A_{Ref}} \right)}{M}$$

Figura 5. Fórmula para para calcular el porcentaje de diclofenaco de sodio disuelto en la fase ácida en cada muestra

Donde:

- C = Cantidad por ml de la Sref de diclofenaco de sodio en la preparación de referencia
- D = Factor de dilución de la muestra
- A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia
- A_f = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra
- M = Cantidad indicada en el marbete

Medio amortiguador

1. Obtener las absorbancias de las preparaciones de referencia y de muestra, mediante la lectura a 276 nm en el espectrofotómetro, empleando celdas de 1 cm y medio de disolución 2 como blanco de ajuste.
2. Calcular la cantidad de diclofenaco de sodio por ml y a partir de ésta calcular el porcentaje de diclofenaco de sodio disuelto en la fase amortiguadora.

Cálculo de parámetros modelo dependientes y modelo independientes

Con el objeto de estudiar la cinética de las disoluciones y poner a prueba el factor de similitud, se empleó el software Microsoft Excel con ayuda del aditamento DDSolver para obtener estos parámetros. Los parámetros estudiados fueron:

Parámetros modelo dependientes

Modelos de cinética de:

- Orden cero
- Primer orden
- Higuchi
- Korsmeyer-Peppas
- Hixson-Crowell
- Cuadrático
- Weibull

Para cada uno de estos modelos se analizaron como criterios de aceptación valores de R^2 , de media de cuadrado del error y de Akaike; además de las constantes de disolución correspondientes a cada modelo.

Parámetros modelo dependientes

Se analizaron:

- Tiempo medio de disolución (TMD)
- Porcentaje de eficacia de la disolución
- Factor de diferencia f1
- Factor de similitud f2

En cuanto a los criterios de aceptación de los factores f1 y f2, los valores de f1 deben ser menores a 15 (0 a 15), y los de f2, mayores a 50 (50 a 100).

Criterios de aceptación

Para la fase ácida, el porcentaje de diclofenaco de sodio disuelto no debe ser superior que el 5%. Con respecto a la fase amortiguadora, los criterios de aceptación son los siguientes:

Tiempo (minutos)	Diclofenaco de sodio disuelto (%)
120	22-42
240	34-61
480	52-82
960	No menor que 73

Tabla 1. Criterio de aceptación en cuanto al porcentaje de diclofenaco de sodio disuelto a través del tiempo para la fase amortiguadora de los perfiles de disolución

Resultados y análisis

Estandarización de la materia prima con respecto al estándar de la FEUM

La pureza del estándar de referencia (SRef) de diclofenaco de sodio provisto por las oficinas de la FEUM es del 100.4%.

Tras el análisis espectrofotométrico se obtuvieron las siguientes absorbancias (A):

Muestra	A Materia prima	A SRef FEUM
1	0.410	0.455
2	0.415	0.453
3	0.428	0.453
4	0.413	0.445
5	0.413	0.455

Tabla 2. Absorbancias para las absorbancias correspondientes de la materia prima y al estándar de la FEUM de diclofenaco de sodio

Posteriormente, se obtuvieron los promedios de las lecturas para cada materia prima y SRef.

Absorbancias promedio	
Materia Prima	0.4158
SRef FEUM	0.4522

Tabla 3. Absorbancias promedio correspondientes a la materia prima y al estándar de la FEUM de diclofenaco de sodio

Posteriormente, se realizó una regla de tres correlacionando la pureza del estándar de la FEUM con la absorbancia promedio obtenida de cada sustancia, para obtener el porcentaje de pureza real de la materia prima, el cual fue del 92.31%.

Validación del método analítico para valoración y uniformidad de contenido

Validación del sistema

Linealidad del sistema

En la siguiente tabla se muestran las absorbancias por duplicado obtenidas para la linealidad del sistema y en el gráfico 1 se muestra la curva de regresión obtenida.

Concentración (µg/ml)	A 1	A 2	Promedio
12	0.417	0.423	0.42
16	0.546	0.542	0.544
20	0.674	0.675	0.6745
24	0.806	0.808	0.807
28	0.935	0.937	0.936

Tabla 4. Absorbancias obtenidas en la prueba de linealidad del sistema

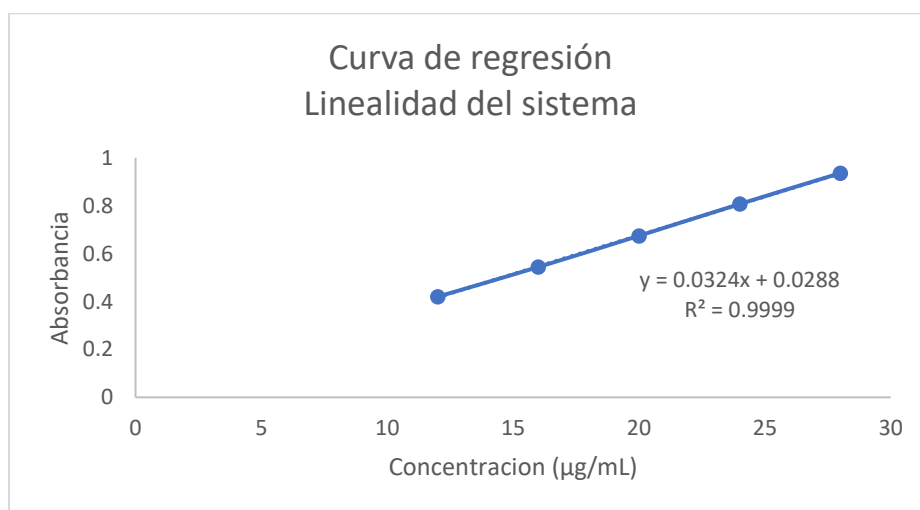


Gráfico 1. Curva de regresión para la linealidad del sistema

Como criterio de aceptación, se logró obtener un coeficiente de determinación (R^2) superior a 0.98 (≥ 0.098), obteniendo como resultado 0.9999.

En la siguiente tabla se muestra el análisis de varianza (ANOVA) de la regresión.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F calculada	Valor crítico de F
Regresión	1	0.1677025	0.1677025	24783.62069	5.65146E-07
Residuos	3	2.03E-05	6.76667E-06		
Total	4	0.1677228			

Tabla 5. ANOVA para la linealidad del sistema

Como criterio de aceptación, la F calculada debe de ser mayor al valor crítico de F para que se pueda considerar que el sistema es, en efecto, lineal. De esta manera, se puede observar que la F calculada cumple con este criterio, por lo que se puede confirmar que la absorbancia corresponde linealmente con la concentración, para el sistema.

Precisión del sistema

De igual manera que en la linealidad del sistema, en la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos para esta prueba; las absorbancias mostradas corresponden a una concentración de 20 µg/ml. También se muestran los resultados del coeficiente de variación, el cual debe ser inferior al 3%.

Concentración (µg/ml)	A 1	A 2	A 3	A 4	A 5	Promedio
20	0.671	0.666	0.670	0.671	0.666	0.669

Tabla 6. Absorbancias obtenidas en la prueba de precisión del sistema

Desviación estándar obtenida = 0.003

Coefficiente de variación = 0.387

Como se puede observar, el coeficiente de variación fue inferior al 3%, por lo que se puede confirmar que el porcentaje obtenido está dentro de los límites permisibles por la NOM-177-SSA1-2013, para el sistema.

Validación del método

Linealidad del método

En la siguiente tabla se presentan las absorbancias por duplicado obtenidas para la linealidad del método y en el gráfico 2 se muestra la curva de regresión obtenida.

Concentración (µg/ml)	A 1	A 2	Promedio
12	0.377	0.375	0.376
16	0.506	0.499	0.5025
20	0.617	0.626	0.6215
24	0.744	0.742	0.743
28	0.869	0.873	0.871

Tabla 7. Absorbancias obtenidas en la prueba de linealidad del método

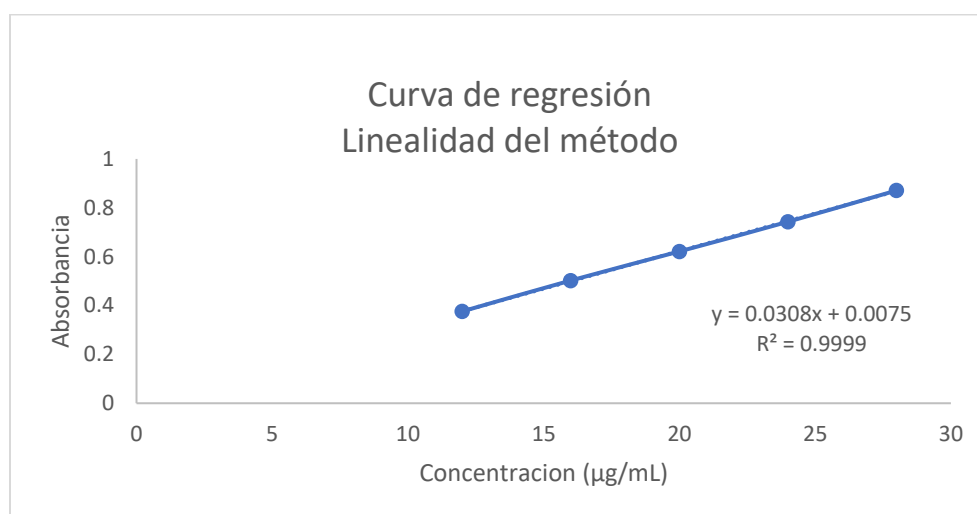


Gráfico 2. Curva de regresión para la linealidad del método conforme a las absorbancias

A continuación, se presentan las cantidades (C) de recobro para el diclofenaco de sodio, para la prueba de la linealidad del método. Estas cantidades fueron obtenidas al sustituir las absorbancias reportadas en la tabla 7 en la ecuación de la recta de la linealidad del sistema.

C. adicionada (µg/ml)	C. recobro 1 (µg/ml)	C. recobro 2 (µg/ml)	Promedio (µg/ml)
12	10.7469	10.6851	10.7160
16	14.7283	14.5123	14.6203
20	18.1543	18.4320	18.2932
24	22.0740	22.0123	22.0432
28	25.9320	26.0555	25.9938

Tabla 8. Cantidades (C) en µg de recobro obtenidos en la prueba de linealidad del método

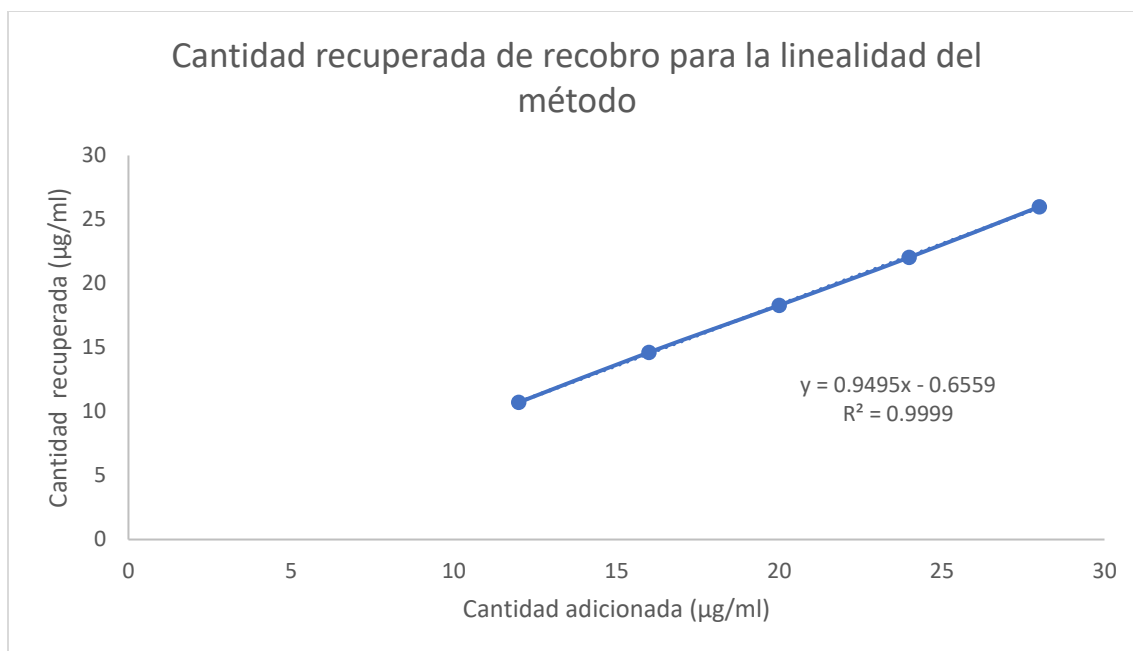


Gráfico 3. Cantidades (C) en µg de recobro obtenidos en la prueba de linealidad del método

Como criterio de aceptación, se logró obtener un coeficiente de determinación (R^2) superior a 0.98 (≥ 0.098), obteniendo como resultado 0.9999.

Así mismo, en la siguiente tabla se muestra el ANOVA de la regresión.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F calculada	Valor crítico de F
Regresión	1	0.151413025	0.151413025	20392.3266	7.57171E-07
Residuos	3	2.2275E-05	7.425E-06		
Total	4	0.1514353			

Tabla 9. ANOVA para la linealidad del método

Como criterio de aceptación, la F calculada debe de ser mayor al valor crítico de F para que se pueda considerar que el sistema es, en efecto, lineal. De esta manera, se puede observar que la F calculada cumple con este criterio, por lo que se puede confirmar que la absorbancia corresponde linealmente con la concentración, para el método para la valoración y uniformidad de contenido.

Precisión del método

En la siguiente tabla se muestran los porcentajes de recobro obtenidos para la prueba de precisión; obtenidos a partir de la ecuación de la recta de la linealidad del sistema. Los resultados mostrados corresponden a la prueba realizada en el primer día y a una concentración adicionada de 20 µg/ml. También se muestran los resultados del coeficiente de variación, el cual debe ser inferior al 3%.

Conc. adicionada (µg/ml)	PR 1(%)	PR 2(%)	PR 3(%)	PR 4(%)	PR 5(%)	PR prom
20	90.772	92.160	91.235	91.543	92.160	91.574

Tabla 10. Porcentajes de recobro obtenidos en la prueba de precisión de método

Desviación estándar obtenida = 0.602

Coeficiente de variación = 0.657

Como se puede observar, el coeficiente de variación fue inferior al 3%, por lo que se puede confirmar que el porcentaje obtenido está dentro de los límites permisibles por la NOM-177-SSA1-2013, para el método para la valoración y uniformidad de contenido.

Repetibilidad del método

Los porcentajes de recobro de cada punto de las dos pruebas de la precisión del método, llevada a cabo en dos días distintos, se presentan en la tabla 12.

Prueba	Concentración (µg/ml)	Recobro 1 (%)	Recobro 2 (%)	Recobro 3 (%)	Recobro 4 (%)	Recobro 5 (%)
Día 1	20	98.945	100.406	99.432	99.756	100.406
Día 2	20	99.107	99.269	99.919	99.756	99.432

Tabla 11. Porcentaje de recobro de diclofenaco de sodio obtenido a partir de las dos pruebas de precisión del método para valoración y uniformidad de contenido

En la siguiente tabla se muestra el análisis de varianza (ANOVA) de un factor efectuado para ambos porcentajes de recobro para ambos días.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F calculada	Valor de P	Valor crítico de F
Entre grupos	1	0.21346348	0.21346348	0.83076923	0.38868926	5.31765507
		5	5	1	1	2

Dentro de los grupos	8	2.05557429 6	0.25694678 7			
Total	9	2.26903778				

Tabla 12. ANOVA de un factor para los porcentajes de recobro de las pruebas de precisión del método para valoración y uniformidad de contenido, llevadas a cabo en dos días distintos

Analizando el resultado de esta comparación, el valor de la F calculada fue menor con respecto al del valor crítico de F, por lo que se acepta la hipótesis nula; esto quiere decir que, para el recobro de diclofenaco de sodio a una concentración de 20 µg/ml, hay al menos un 95% de confiabilidad en que el procedimiento de la precisión del método sea igual entre el día 1 y el día 2 por lo que se puede afirmar que el procedimiento de la precisión del método es repetible en al menos un 95%.

Exactitud del método

Para esta prueba, se emplearon los datos obtenidos llevados a cabo en el primer día de la prueba de la repetibilidad del método, los cuales fueron comparados contra un recobro ideal del 100% en una prueba de T.

En la tabla 11 se muestran los porcentajes de recobro obtenidos para la prueba del método, mientras que en la tabla 13 se muestran los resultados obtenidos de la prueba de T.

Parámetro	Resultado
Tamaño de la muestra	5
Promedio de la muestra	99.789
Desviación estándar de la muestra	0.632
t	-0.745
p	0.497
α	0.05

Tabla 13. Prueba de T para la evaluación de la exactitud del método.

Al analizar los resultados obtenidos de los parámetros para la prueba de T, se puede observar que el valor de p es mayor que el valor de α, por lo que se acepta la hipótesis nula; es decir, hay al menos un 95% de confiabilidad que el procedimiento de la exactitud del método de resultados cuyas muestras tengan un recobro del 100% en comparación con una muestra ideal del 100% - con esto, se puede afirmar que el procedimiento es exacto en al menos un 95%.

Valoración

Los resultados de la valoración de las tabletas de diclofenaco de sodio se muestran en la tabla 14.

Se obtuvo el contenido final de fármaco por cada tableta en miligramos a partir de la asociación entre la cantidad de fármaco promedio de cada medicamento y el equivalente proporcional de diclofenaco sódico con respecto al peso promedio de las tabletas de cada medicamento.

Así mismo, la cantidad de fármaco se calculó a partir de la asociación respectiva entre la absorbancia calculada promedio del estándar de referencia y la absorbancia calculada promedio de cada medicamento.

Todas las absorbancias reportadas en la valoración fueron obtenidas a partir de la lectura de una concentración de 20 (µg/ml) de diclofenaco de sodio.

Parámetro	Medicamento genérico (Del Ahorro)			Medicamento de referencia o innovador (Voltaren Retard)		
Absorbancia	0.617	0.623	0.62	0.645	0.645	0.645
Peso promedio (mg)	297.26			303.14		
Equivalente a 12.5 Mg de diclofenaco (mg)	37.15			37.89		
Cantidad obtenida de fármaco (mg)	11.6018			12.0696		
% de principio activo de o mg por tableta	92.83			96.56		

Tabla 14. Parámetros calculados para la prueba de valoración, incluyendo el porcentaje de diclofenaco de sodio obtenido por tableta en la valoración del principio activo

Como criterio de aceptación, la FEUM establece que las tabletas deben contener no menos del 90 % y no más del 110 % de diclofenaco de sodio, lo cual fue cierto para ambos medicamentos, innovador y genérico, por lo que se confirma que ambos medicamentos contienen una cantidad de fármaco que garantiza una correcta efectividad de la forma farmacéutica.

Uniformidad de contenido

En la tabla 15 se encuentran los resultados para esta prueba, los cuales corresponden al promedio del contenido final de fármaco por cada tableta en mg (CF), así como el valor de aceptación de cada medicamento.

El promedio del CF se obtuvo a partir de la asociación entre la cantidad de fármaco en muestra tomada por cada tableta (en mg) con el peso promedio de las tabletas del medicamento correspondiente y con el equivalente a 12.5 mg de diclofenaco.

Así mismo, la cantidad de fármaco en muestra tomada por cada tableta se obtuvo a partir de la asociación entre las absorbancias obtenidas de la lectura de las muestras de diclofenaco de sodio de cada medicamento, respectivamente, con las obtenidas de la lectura del estándar de referencia.

Concentración (µg/ml)	A 1	A 2	A 3	A 4	A 5	Promedio
	Estándar de referencia					
20	0.679	0.675	0.685	0.677	0.682	0.6796
	Medicamento genérico (Del Ahorro)					
20	0.679	0.675	0.685	0.677	0.682	0.6796
	Medicamento innovador o de referencia (Voltaren Retard)					
20	0.692	0.7	0.694	0.692	0.704	0.6964

Tabla 15. Absorbancias obtenidas de la lectura de las muestras del estándar de referencia, del medicamento genérico y del de referencia, respectivamente.

El valor de aceptación se calculó conforme a la FEUM, cuya fórmula general se muestra en la figura 6.

$$\text{Valor de aceptación} = |M - \bar{X}| + ks$$

Figura 6. Fórmula general para el cálculo del valor de aceptación para la prueba de uniformidad de contenido

Donde:

- M es el valor de referencia definido por la FEUM, cuyo valor es definido por el valor de \bar{X}
- \bar{X} es la media del contenido final de fármaco por cada tableta, en mg.
- k es la constante de aceptabilidad; en este caso, el valor es de 2.4 cuando el tamaño de la muestra es de 10.
- s es la desviación estándar de la muestra

Sobre esta misma línea, conforme a la FEUM, se han desarrollado valores específicos para la variable M, para su empleo en el cálculo del valor de aceptación; éstos dependen del valor de \bar{X} . En este caso, el valor obtenido fue mayor que 101.5% para el caso del medicamento de referencia, por lo que la sustitución del valor de M correspondiente otorga la fórmula de la figura 7 (cuando $\bar{X} > 101.5\%$):

$$VA = \bar{X} - 101.5 + ks$$

Figura 7. Fórmula para el cálculo del valor de aceptación para la prueba de uniformidad de contenido, cuando $\bar{x} > 101.5\%$

Para el caso del medicamento genérico, el valor de \bar{X} fue menor que 98.5%, por lo que la sustitución del valor correspondiente de M otorga la siguiente fórmula (cuando $\bar{X} < 98.5\%$):

$$VA = 98.5 - \bar{X} + ks$$

Figura 8. Fórmula para el cálculo del valor de aceptación para la prueba de uniformidad de contenido, cuando $\bar{x} < 98.5\%$

Sabiendo esto, los resultados del valor de aceptación, así como de los parámetros empleados para su cálculo se muestran en la tabla 16.

Parámetro	Medicamento	
	De referencia o innovador (Voltaren Retard)	Genérico (Del Ahorro)
% de Cantidad de fármaco en muestra tomada por cada tableta (mg)	12.80	11.95
% de fármaco o de mg por tableta	102.47	95.67
Desviación estándar	0.9751	4.1588
Valor de aceptación (VA)	3.31	12.81

Tabla 16. Porcentajes promedio de fármaco, desviación estándar y valor de aceptación de la prueba de uniformidad de contenido

En cuanto al criterio de aceptación, la FEUM especifica que el máximo valor de aceptación permitido es de 15, lo cual fue cierto para ambos medicamentos, innovador y genérico, por lo

que se puede garantizar la uniformidad de contenido para ambos medicamentos; ergo, es un indicador adicional que nos asegura la correcta efectividad de las tabletas de diclofenaco de sodio.

Validación del método analítico para disolución

Validación del sistema

Linealidad del sistema

Los resultados obtenidos en cuanto a las absorbancias de esta prueba se muestran en la tabla 17.

Concentración (µg/ml)	A 1	A 2	Promedio
2.5	0.091	0.093	0.092
5	0.171	0.171	0.171
10	0.343	0.343	0.343
20	0.665	0.67	0.6675
25	0.832	0.837	0.8345
35	1.159	1.157	1.158

Tabla 17. Absorbancias obtenidas en la prueba de linealidad del sistema

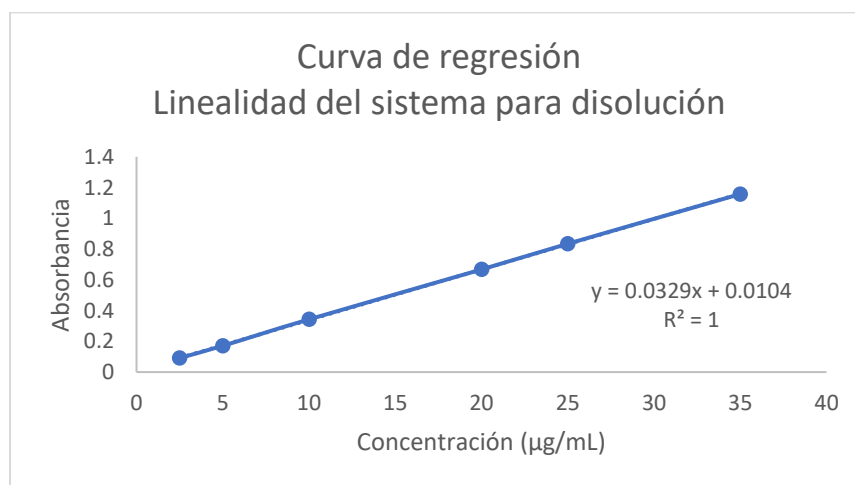


Gráfico 4. Curva de regresión para la linealidad del sistema

Como criterio de aceptación, se logró obtener un coeficiente de determinación (R^2) superior a 0.98 (≥ 0.098), obteniendo como resultado 1.

En la siguiente tabla se muestra el análisis de varianza (ANOVA) de la regresión.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F calculada	Valor crítico de F
Regresión	1	0.860428831	0.860428831	80036.24167	9.36573E-10
Residuos	4	4.3002E-05	1.07505E-05		
Total	5	0.860471833			

Tabla 18. ANOVA para la linealidad del sistema para disolución

Como criterio de aceptación, al igual que en la linealidad del sistema para valoración, la F calculada debe de ser mayor al valor crítico de F para que se pueda considerar que el sistema es lineal. Los resultados obtenidos indican que la F calculada cumple con este criterio, por lo que se puede confirmar que la absorbancia corresponde linealmente con la concentración, para el sistema para la disolución.

Precisión del sistema

En la siguiente tabla se muestran los porcentajes de recobro obtenidos para la prueba de precisión del sistema para disolución, obtenidos a partir de la ecuación de la recta de la linealidad del sistema. Los resultados mostrados corresponden a una concentración adicionada de 20 µg/ml. También se muestran los resultados del coeficiente de variación, el cual debe ser inferior al 3%.

Conc. adicionada (µg/ml)	PR 1(%)	PR 2(%)	PR 3(%)	PR (4%)	PR 5(%)	PR 6(%)	PR prom
20	20	97.964	98.723	99.027	98.723	98.723	98.875

Tabla 19. Porcentajes de recobro obtenidos en la prueba de precisión del sistema para disolución

Desviación estándar obtenida = 0.368

Coefficiente de variación = 0.373

Los resultados obtenidos indican que el coeficiente de variación fue inferior al 3%, por lo que se puede confirmar que el porcentaje obtenido está dentro de los límites permisibles por la NOM-177-SSA1-2013, para el sistema para la disolución.

Validación del método

Linealidad del método

Los resultados para esta prueba se muestran en la tabla 20, mientras que en el gráfico 5 se muestra la curva de regresión obtenida.

Concentración (µg/ml)	A 1	A 2	Promedio
2.5	0.088	0.086	0.087
5	0.164	0.167	0.1655
10	0.31	0.314	0.312
20	0.631	0.637	0.634
25	0.788	0.791	0.7895
35	1.111	1.102	1.1065

Tabla 20. Absorbancias obtenidas en la prueba de linealidad del método para disolución

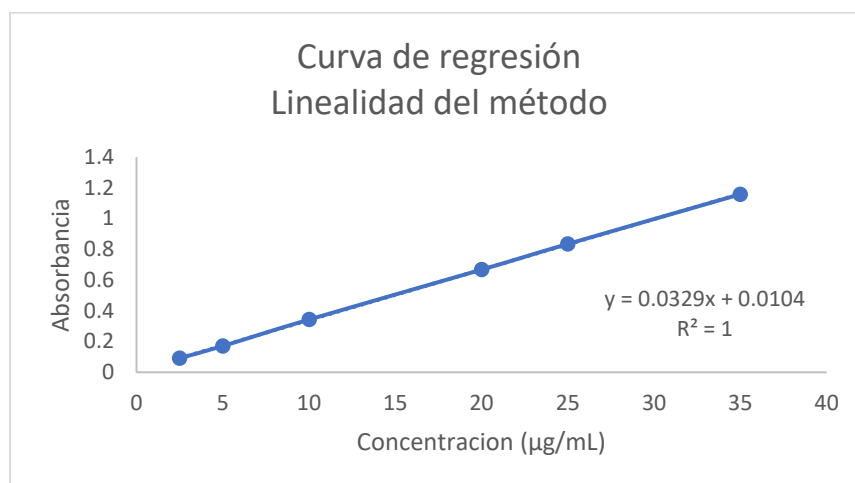


Gráfico 5. Curva de regresión para la linealidad del sistema para disolución

A continuación, se presentan las cantidades (C) de recobro para el diclofenaco de sodio, para la prueba de la linealidad del método. Estas cantidades fueron obtenidas al sustituir las absorbancias reportadas en la tabla 19 en la ecuación de la recta de la linealidad del sistema para disolución.

C. adicionada (µg/ml)	C. recobro 1 (µg/ml)	C. recobro 2 (µg/ml)	Promedio (µg/ml)
2.5	2.3586	2.2978	2.3282
5	4.6686	4.7598	4.7142
10	9.1063	9.2279	9.1671
20	18.8632	19.0455	18.9544
25	23.6352	23.7264	23.6808

Tabla 21. Cantidades (C) en μg de recobro obtenidos en la prueba de linealidad del método para disolución

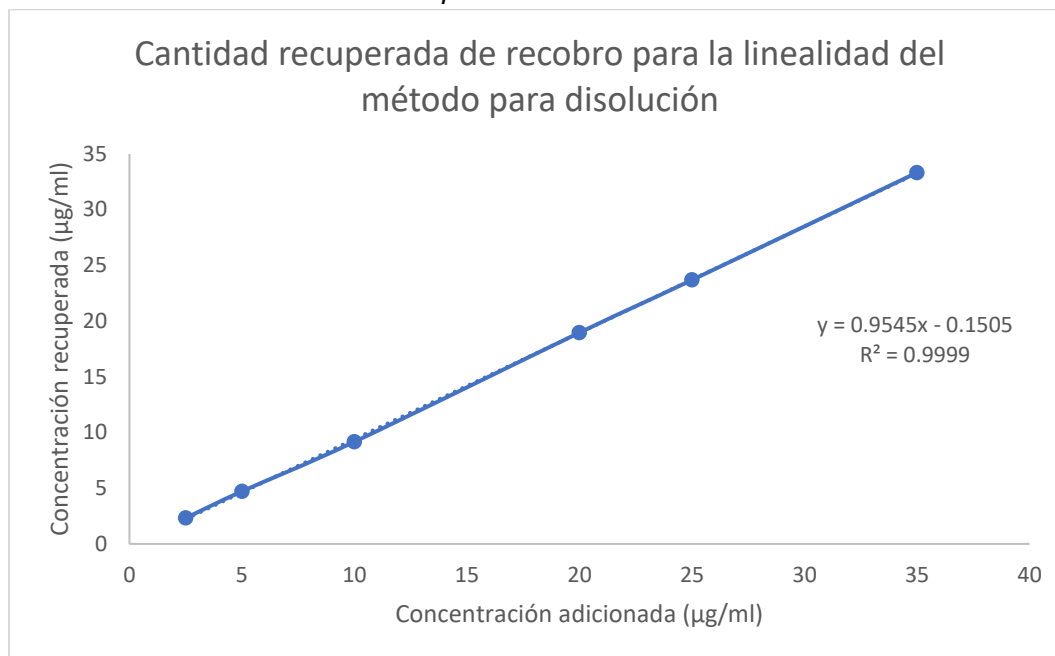


Gráfico 6. Cantidades (C) en μg de recobro obtenidos en la prueba de linealidad del método para disolución

Como criterio de aceptación, se logró obtener un coeficiente de determinación (R^2) superior a 0.98 (≥ 0.098), obteniendo como resultado 0.9999.

Así mismo, en la siguiente tabla se muestra el ANOVA de la regresión.

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F calculada	Valor crítico de F
Regresión	1	0.151413025	0.151413025	20392.3266	7.57171E-07
Residuos	3	2.2275E-05	7.425E-06		
Total	4	0.1514353			

Tabla 22. ANOVA para la linealidad del método

Como criterio de aceptación, la F calculada debe de ser mayor al valor crítico de F para que se pueda considerar que el sistema es, en efecto, lineal. Al observar los resultados, la F calculada cumple con este criterio, por lo que se puede confirmar que la absorbancia corresponde linealmente con la concentración, para el método para la disolución.

Precisión del método

En la siguiente tabla se muestran los porcentajes de recobro obtenidos para la prueba de precisión del método para disolución; obtenidos a partir de la ecuación de la recta de la linealidad del sistema para disolución. Los resultados mostrados corresponden a la prueba realizada en el primer día y a una concentración adicionada de 20 µg/ml. También se muestran los resultados del coeficiente de variación, el cual debe ser inferior al 3%.

Conc. adicionada (µg/ml)	PR 1 (%)	PR 2 (%)	PR 3 (%)	PR 4 (%)	PR 5 (%)	PR 6 (%)	PR promedio (%)
20	94.316	95.228	94.164	95.380	95.228	95.076	94.899

Tabla 23. Porcentajes de recobro obtenidos en la prueba de precisión de método para disolución

Desviación estándar obtenida = 0.521

Coefficiente de variación = 0.549

Como se puede observar, el coeficiente de variación fue inferior al 3%, por lo que se puede confirmar que el porcentaje obtenido está dentro de los límites permisibles por la NOM-177-SSA1-2013, para el método para disolución.

Repetibilidad del método

Los porcentajes de recobro de cada punto de las dos pruebas de la precisión del método para disolución, llevada a cabo en dos días distintos, se presentan en la tabla 24.

Prueba	Conc (µg/ml)	Recobro 1 (%)	Recobro 2 (%)	Recobro 3 (%)	Recobro 4 (%)	Recobro 5 (%)	Recobro 6 (%)
Día 1	20	99.760	100.719	99.601	100.879	100.719	100.559
Día 2	20	99.601	100.080	100.080	99.920	100.719	100.559

Tabla 24. Porcentaje de recobro de diclofenaco de sodio obtenido a partir de las dos pruebas de precisión del método para disolución

En la tabla 25 se muestra el análisis de varianza (ANOVA) de un factor efectuado para ambos porcentajes de recobro para la prueba de precisión del método para disolución para ambos días.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F calculada	Valor de P	Valor crítico de F
Entre grupos	1	0.136097473	0.136097473	0.577617329	0.464788519	4.964602744
Dentro de los grupos	10	2.356187501	0.23561875			
Total	11	2.492284974				

Tabla 25. ANOVA de un factor para los porcentajes de recobro de las pruebas de precisión del método para la disolución llevadas a cabo en dos días distintos

Analizando el resultado de esta comparación, el valor de la F calculada fue menor con respecto al del valor crítico de F, por lo que se acepta la hipótesis nula; esto quiere decir que, para el recobro de diclofenaco de sodio a una concentración de 20 µg/ml, hay un 95% de confiabilidad en que el procedimiento de la precisión del método para disolución sea igual entre el día 1 y el día 2.

Exactitud del método

Para la prueba de exactitud del método para disolución, se emplearon los datos obtenidos llevados a cabo en el primer día de la prueba de la repetibilidad del método para disolución, los cuales fueron comparados contra un recobro ideal del 100% en una prueba de T.

En la tabla 24 se muestran los porcentajes de recobro obtenidos para la prueba del método, mientras que en la tabla 26 se muestran los resultados obtenidos de la prueba de T.

Parámetro	Resultado
Tamaño de la muestra	6
Promedio de la muestra	100.372
Desviación estándar de la muestra	0.548
t	1.666
p	0.156
α	0.05

Tabla 26. Prueba de T para la evaluación de la exactitud del método para disolución.

Al analizar los resultados obtenidos de los parámetros para la prueba de T, se puede observar que el valor de p es mayor que el valor de α, por lo que se acepta la hipótesis nula; es decir, hay al menos un 95% de confiabilidad que el procedimiento de la exactitud del método de resultados cuyas muestras tengan un recobro del 100% en comparación con una muestra ideal del 100% - con esto, se puede afirmar que el procedimiento es exacto en al menos un 95%.

Influencia del filtro

En la tabla 27 se muestran los porcentajes de recobro para las muestras extraídas con filtro Millipore a distintas concentraciones (2.5 µg/ml y 20 µg/ml), mientras que en la tabla 28 se muestran los porcentajes de las muestras extraídas con filtro PVDF a las mismas concentraciones.

Muestra	Concentración para Millipore	
	2.5 µg/ml	20 µg/ml
M1	92.12	100.45
M2	89.70	101.97
M3	95.76	101.06

Tabla 27. Porcentajes de recobro a distintas concentraciones de muestras extraídas con filtro Millipore

Muestra	Concentración para PVDF	
	2.5 µg/ml	20 µg/ml
PVDF1	100.61	101.06
PVDF2	103.03	100.00
PVDF3	98.18	103.03

Tabla 28. Porcentajes de recobro a distintas concentraciones de muestras extraídas con filtro PDVF

Finalmente, en las tablas 29 y 30 se muestran las pruebas de ANOVA de un factor llevadas a cabo entre los dos tipos de filtros para la recuperación del diclofenaco de sodio a dos concentraciones distintas.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F calculada	Valor de P	Valor crítico de F
Entre grupos	1	97.94918886	97.94918886	12.90322581	0.022918746	7.708647422
Dentro de los grupos	4	30.36424855	7.591062137			
Total	5	128.3134374				

Tabla 29. ANOVA de un factor entre los filtros Millipore y PVDF para un recobro de diclofenaco de sodio a una concentración de 2.5 µg/ml

Para esta comparación, el valor de la F calculada fue mayor al del valor crítico de F, por lo que se rechaza la hipótesis nula; esto quiere decir que, para el recobro de diclofenaco de sodio a una concentración de 2.5 µg/ml, existe una diferencia significativa entre el tipo de filtros que sean usados.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F calculada	Valor de P	Valor crítico de F
Entre grupos	1	0.06121824 3	0.06121824 3	0.04155844 2	0.84841531 9	7.70864742 2
Dentro de los grupos	4	5.89225589 2	1.47306397 3			
Total	5	5.95347413 5				

Tabla 30. ANOVA de un factor entre los filtros Millipore y PVDF para un recobro de diclofenaco de sodio a una concentración de 20 µg/ml

En el caso de esta segunda comparación, el valor de la F calculada fue menor con respecto al del valor crítico de F, por lo que se acepta la hipótesis nula; esto quiere decir que, para el recobro de diclofenaco de sodio a una concentración de 20 µg/ml, no existe una diferencia significativa entre el tipo de filtros que sean usados.

Por tanto, los filtros empleados para las pruebas de disolución realizadas durante este proyecto fueron determinados al considerar factores como una mayor facilidad en su uso y la disponibilidad de ellos, los cuales fueron los filtros Millipore al momento de la realización del proyecto.

Perfiles de disolución

En la tabla 31 se muestran las pruebas de disolución llevados a cabo bajo distintas condiciones de pH y RPM en cuanto a la velocidad de rotación de las canastillas empleadas para las pruebas.

Pruebas de disolución	Medicamento	Lote	RPM	pH
1	Referencia	21343098	80	6.5
2	Genérico	0122171	120	6.5
3	Genérico	0122171	80	8.5
4	Referencia	21343098, 2119400	120	8.5
5	Genérico	0122171	100	7.5
6	Referencia	2119400	100	7.5
7	Genérico	0122171	120	8.5
8	Referencia	2119400	80	7.5
9	Genérico	22H064	80	7.5
10	Referencia	2119400	100	6.5

Tabla 31. Pruebas de disolución llevados a cabo bajo distintas condiciones

Los resultados reportados de las tablas 32 a la 42 corresponden al promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en su respectivo medio de los seis vasos con las que se condujo cada una de estas pruebas.

En la tabla 32 se muestra el promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio recuperado a los 60 minutos de iniciar la prueba, en medio ácido (medio 1), del promedio de las diez pruebas de disolución llevadas a cabo bajo distintas condiciones, las cuales se muestran en la tabla 31.

Pruebas de disolución	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
1	7.08
2	6.97
3	6.02
4	8.31
5	11.63
6	8.67
7	8.07
8	9.29
9	6.13
10	6.88

Tabla 32. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio ácido a los 60 minutos de las diez pruebas de disolución llevadas a cabo

De las tablas 32 a la 41 se muestra el promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en el medio buffer (medio 2) a partir de los 120 minutos y hasta la finalización de la prueba, la cual fue aproximadamente a los 1080 minutos (18 hrs), de las diez pruebas de disolución llevadas a cabo.

Así mismo, de los gráficos 7 al 16 se muestra la representación gráfica de estas tablas.

PRUEBA DE DISOLUCIÓN 1	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	4.15
180	10.59
240	18.03
300	24.84
360	31.43
1043	62.43
1103	65.02

Tabla 33. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1103 minutos, para la prueba de disolución 1

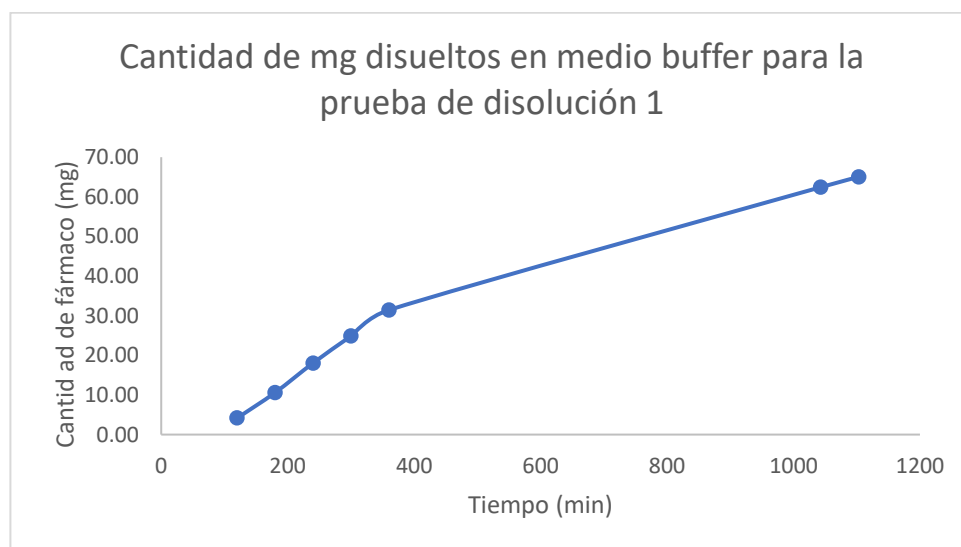


Gráfico 7. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1090 minutos, para la prueba de disolución 1

PRUEBA DE DISOLUCIÓN 2	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	5.04
180	10.89
240	25.63
300	35.11
360	47.69
1030	85.07
1090	93.81

Tabla 34. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1090 minutos, para la prueba de disolución 2

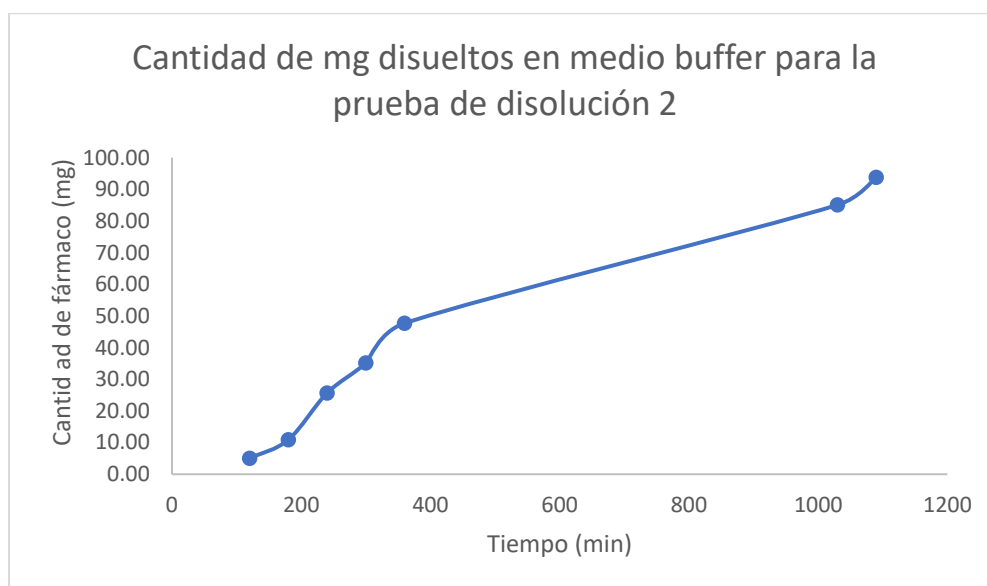


Gráfico 8. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1090 minutos, para la prueba de disolución 2

PRUEBA DE DISOLUCIÓN 3	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	7.21
180	19.63
240	31.40
300	41.64
360	51.35
1020	84.98
1080	92.24

Tabla 35. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 3

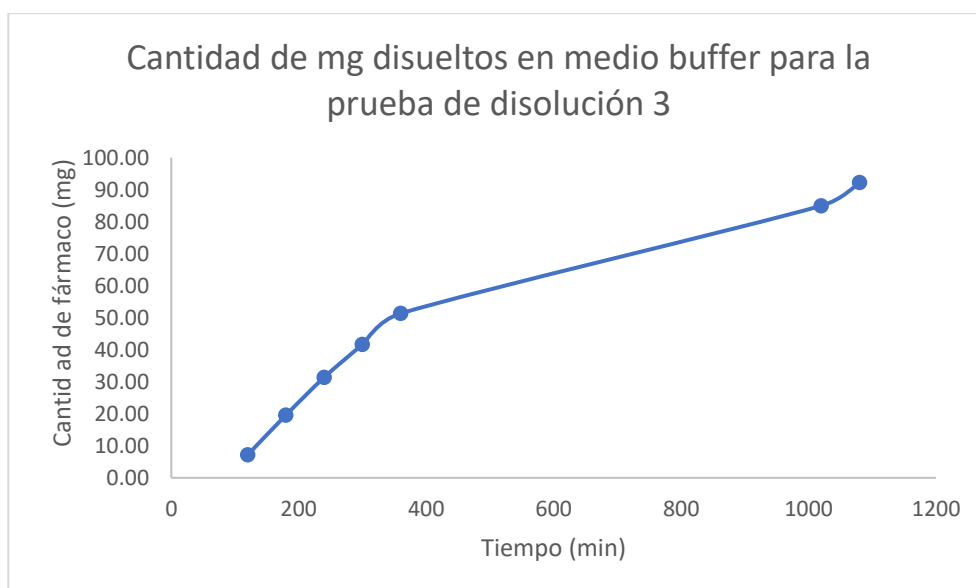


Gráfico 9. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto de sodio en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 3

PRUEBA DE DISOLUCIÓN 4	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	11.43
180	24.75
240	39.93
300	48.57
360	56.23
1020	79.21
1080	84.14

Tabla 36. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 4

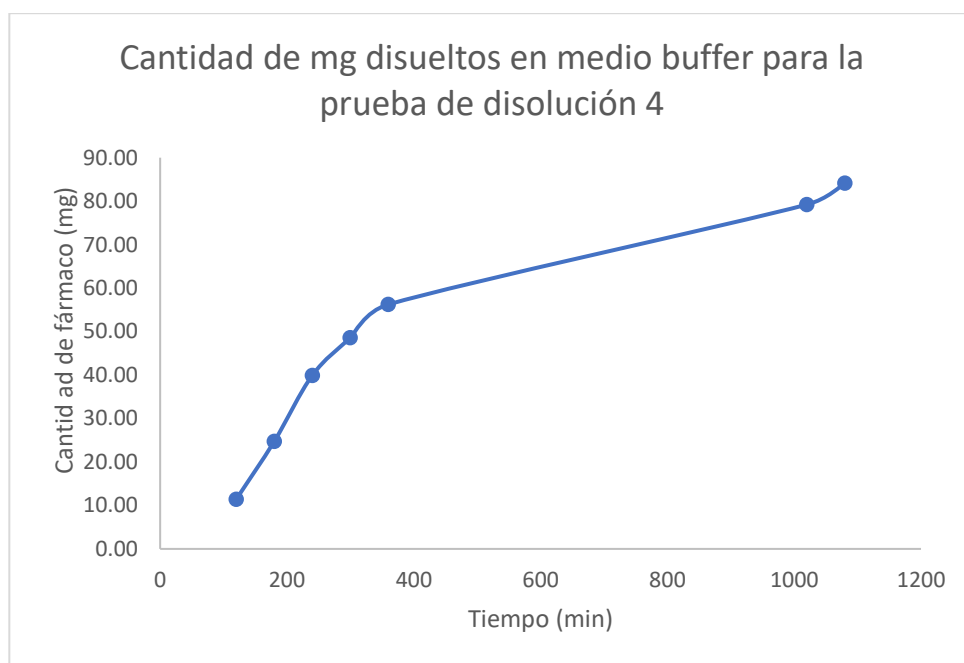


Gráfico 10. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 4

PRUEBA DE DISOLUCIÓN 5	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	6.46
180	18.08
240	32.06
300	43.65
360	53.16
1068	84.70
1080	96.05

Tabla 37. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 5

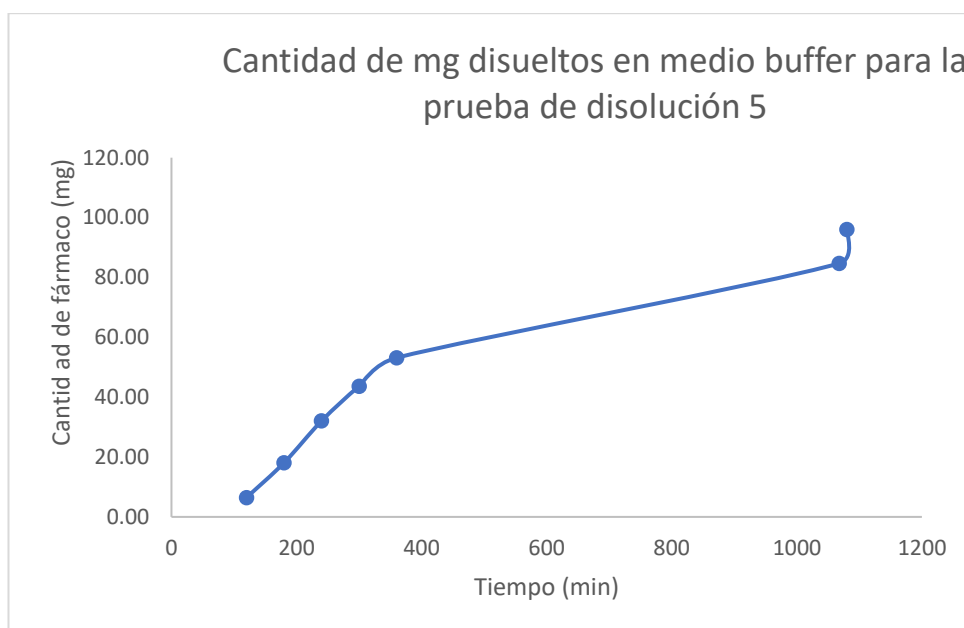


Gráfico 11. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 5

PRUEBA DE DISOLUCIÓN 6	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	13.33
180	27.43
240	42.20
300	53.23
360	60.66
1052	86.35
1080	92.17

Tabla 38. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 6

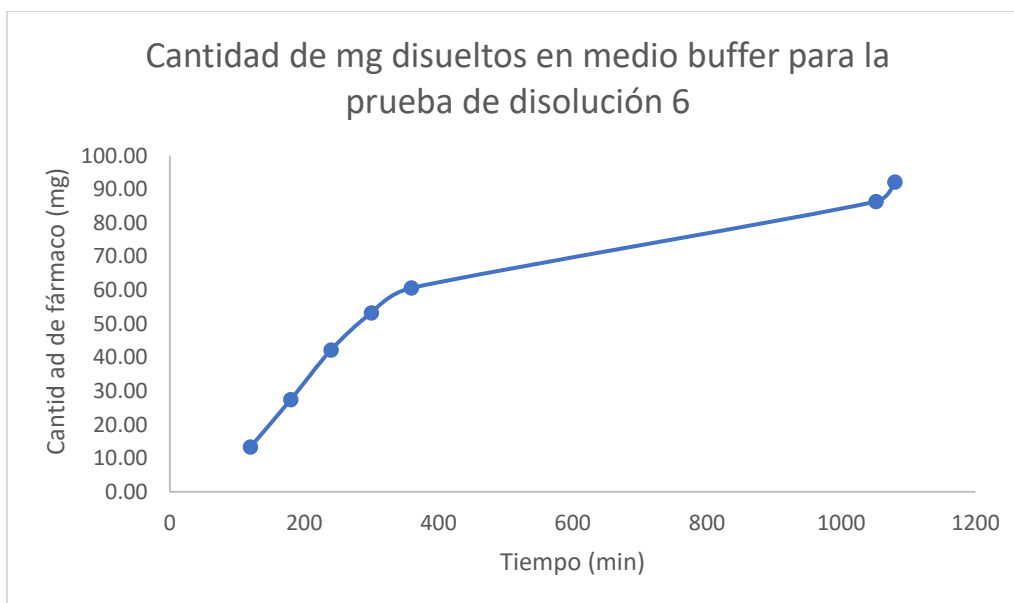


Gráfico 12. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 6

PRUEBA DE DISOLUCIÓN 7	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	8.68
180	21.46
240	34.19
300	45.46
360	56.77
1040	85.71
1080	95.55

Tabla 39. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 7

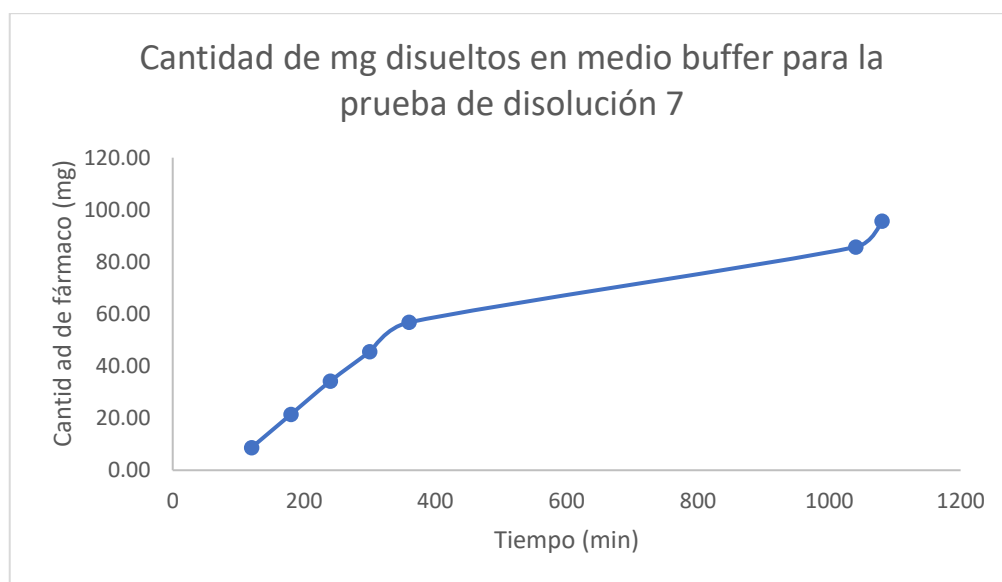


Gráfico 13. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 7

PRUEBA DE DISOLUCIÓN 8	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	11.86
180	23.48
240	39.55
300	49.90
340	56.65
1025	79.28
1080	90.63

Tabla 40. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 8

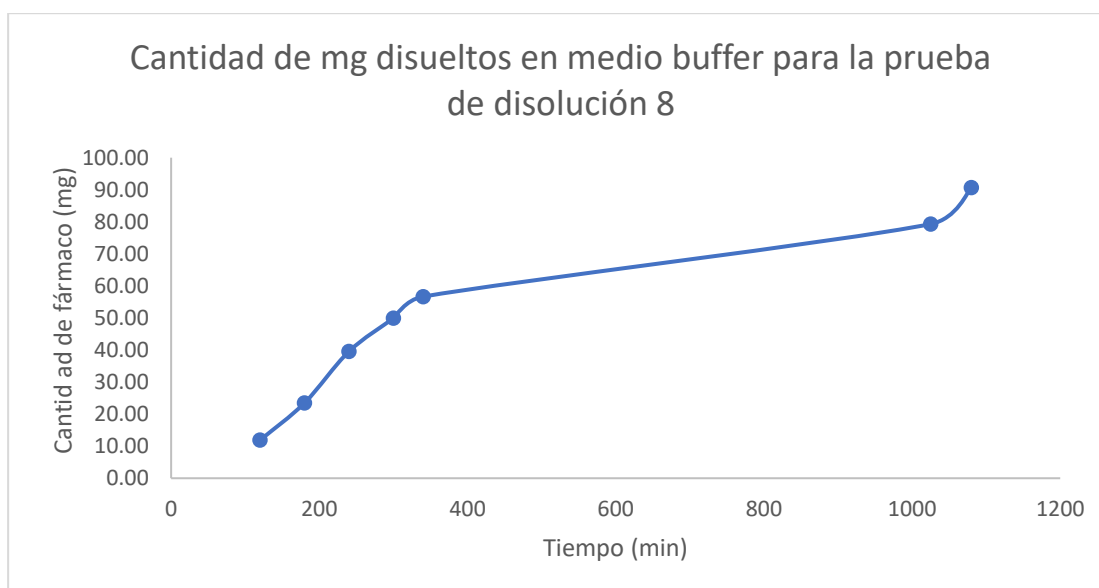


Gráfico 14. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 8

PRUEBA DE DISOLUCIÓN 9	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	4.76
180	18.87
240	31.09
300	42.41
352	49.80
1080	76.41

Tabla 41. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 9

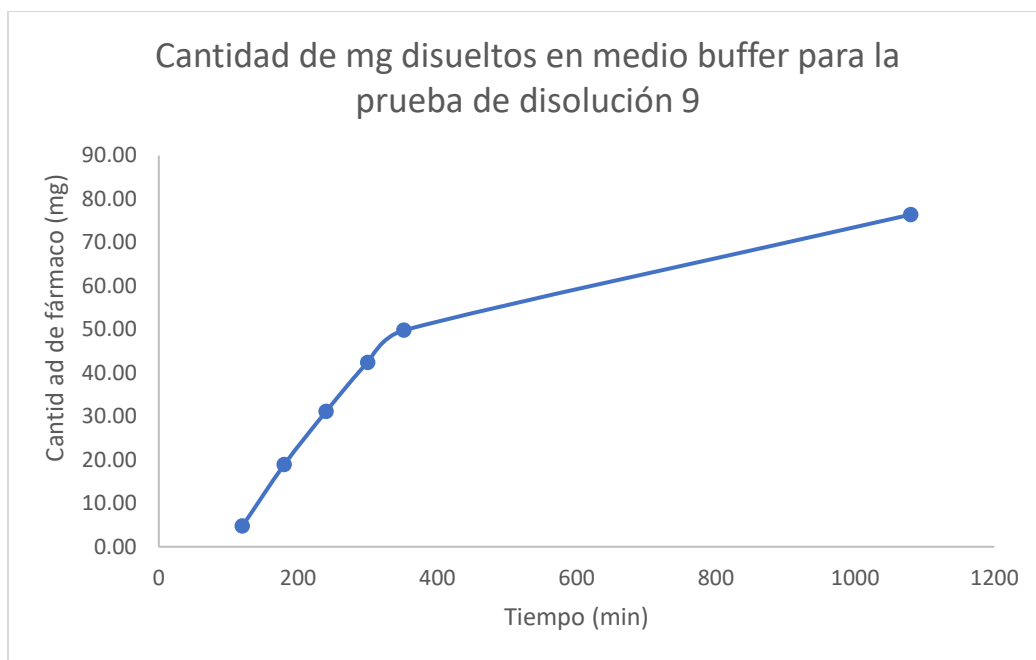


Gráfico 15. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 9

PRUEBA DE DISOLUCIÓN 10	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	10.17
180	19.03
240	28.53
300	36.30
350	42.22
1044	71.20
1080	71.74

Tabla 42. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 10

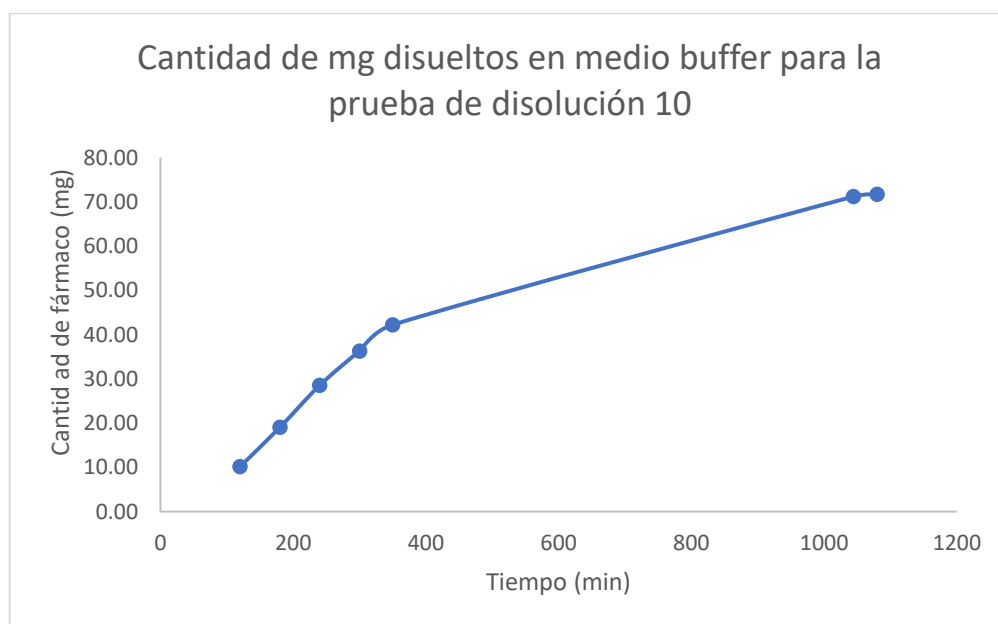


Gráfico 16. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para la prueba de disolución 10

Por otro lado, de las tablas 43 a la 48 se muestran los promedios de la cantidad recuperada de diclofenaco de sodio en mg de los perfiles de disolución, agrupados por la variable estudiada (pH o rpm). Así mismo, de los gráficos 17 al 22 se muestran los gráficos correspondientes.

Estos resultados se presentan con el motivo de ejemplificar de una manera más visual el efecto de las variables sobre la tasa de recuperación de fármaco en mg con respecto al tiempo estudiado.

Pruebas de disolución conducidas a un pH de 6.5 (promedios)	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	6.45
180	13.50
240	24.07
300	32.08
356.67	40.45
1039	72.90
1091	76.86

Tabla 43. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1091 minutos, para las pruebas de disolución conducidas a un pH de 6.5

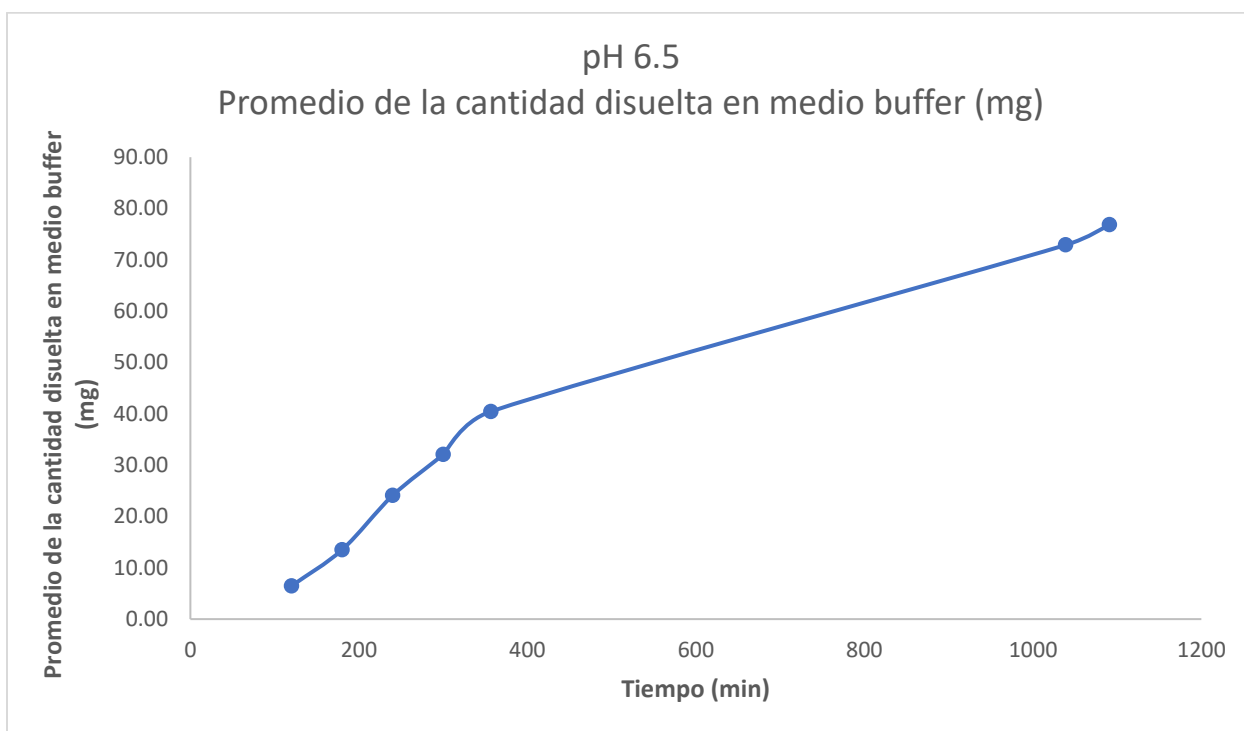


Gráfico 17. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1091 minutos, para las pruebas de disolución conducidas a un pH de 6.5

Pruebas de disolución conducidas a un pH de 7.5 (promedios)	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	9.10
180	21.96
240	36.22
300	47.30
353	55.07
1048.33	83.45
1080	88.81

Tabla 44. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para las pruebas de disolución conducidas a un pH de 7.5

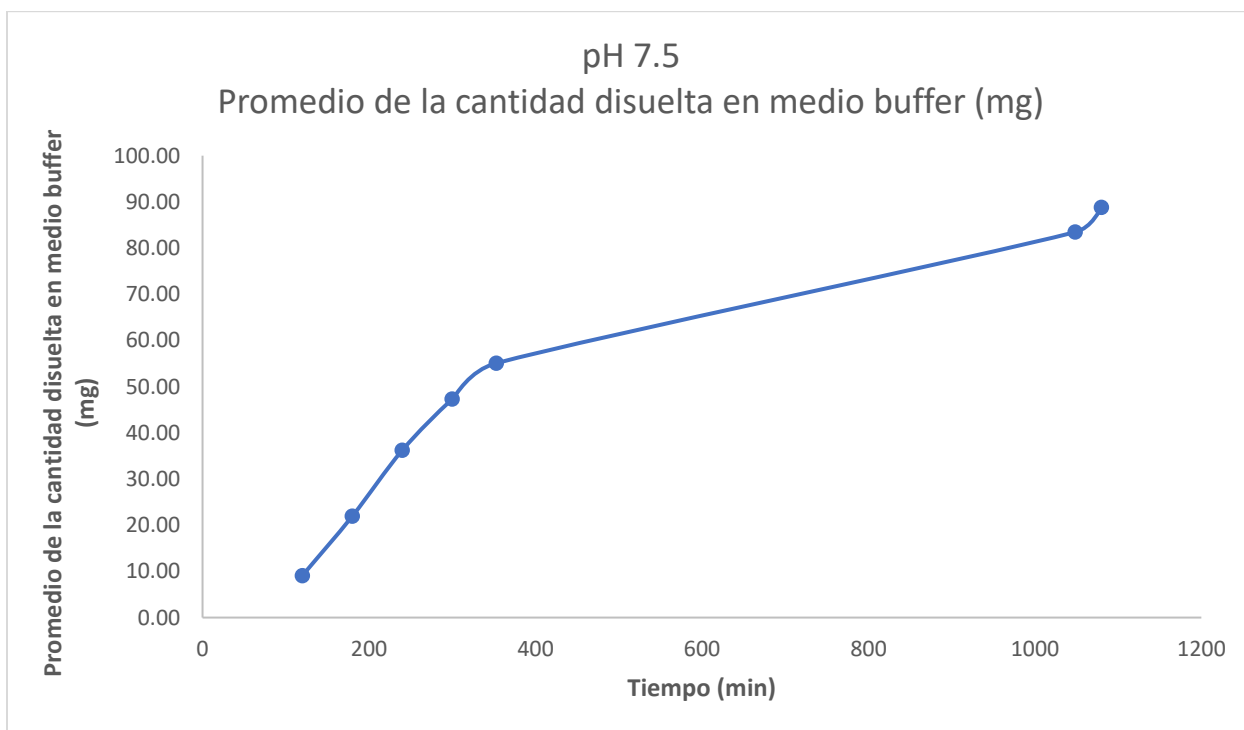


Gráfico 18. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para las pruebas de disolución conducidas a un pH de 7.5

Pruebas de disolución conducidas a un pH de 8.5 (promedios)	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	9.11
180	21.95
240	35.17
300	45.22
360	54.78
1026.66	83.30
1080	90.65

Tabla 45. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para las pruebas de disolución conducidas a un pH de 8.5

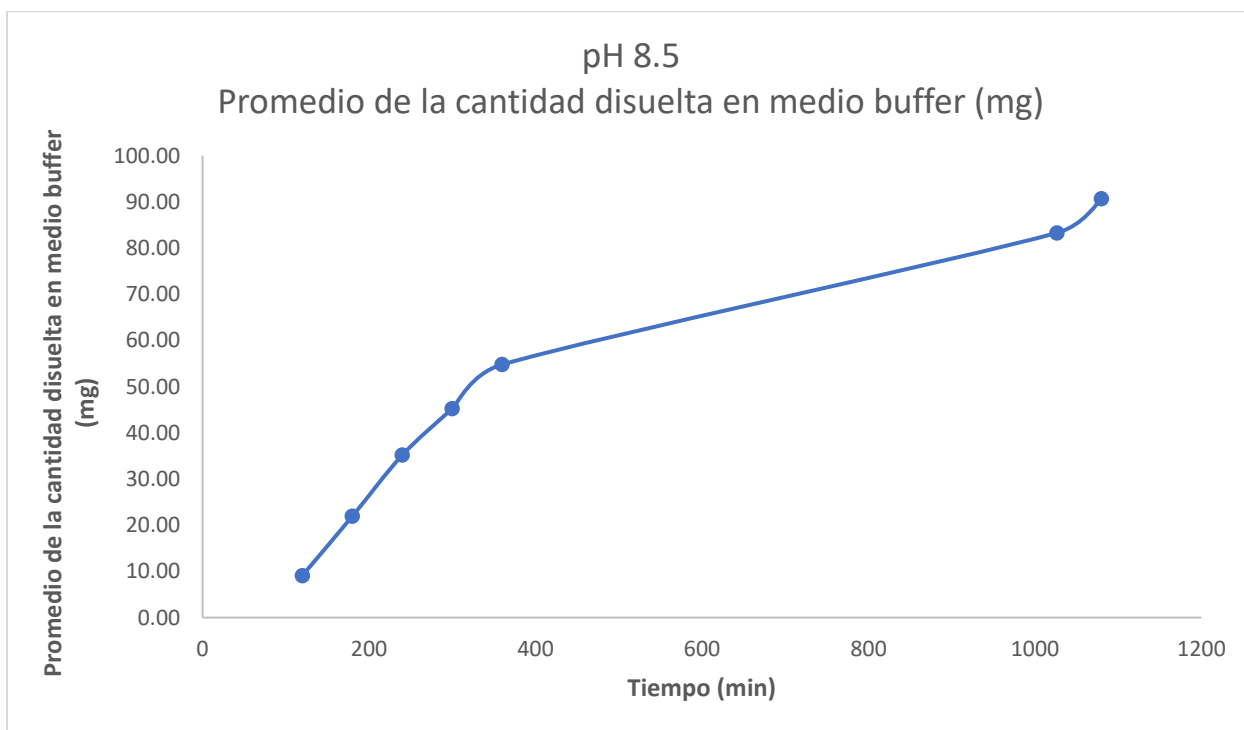


Gráfico 19. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para las pruebas de disolución conducidas a un pH de 8.5

Pruebas de disolución conducidas a 80 rpm (promedios)	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	7.00
180	18.14
240	30.02
300	39.70
353	47.31
1029.33	75.56
1085.75	81.08

Tabla 46. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1085.75 minutos, para las pruebas de disolución conducidas a 80 rpm

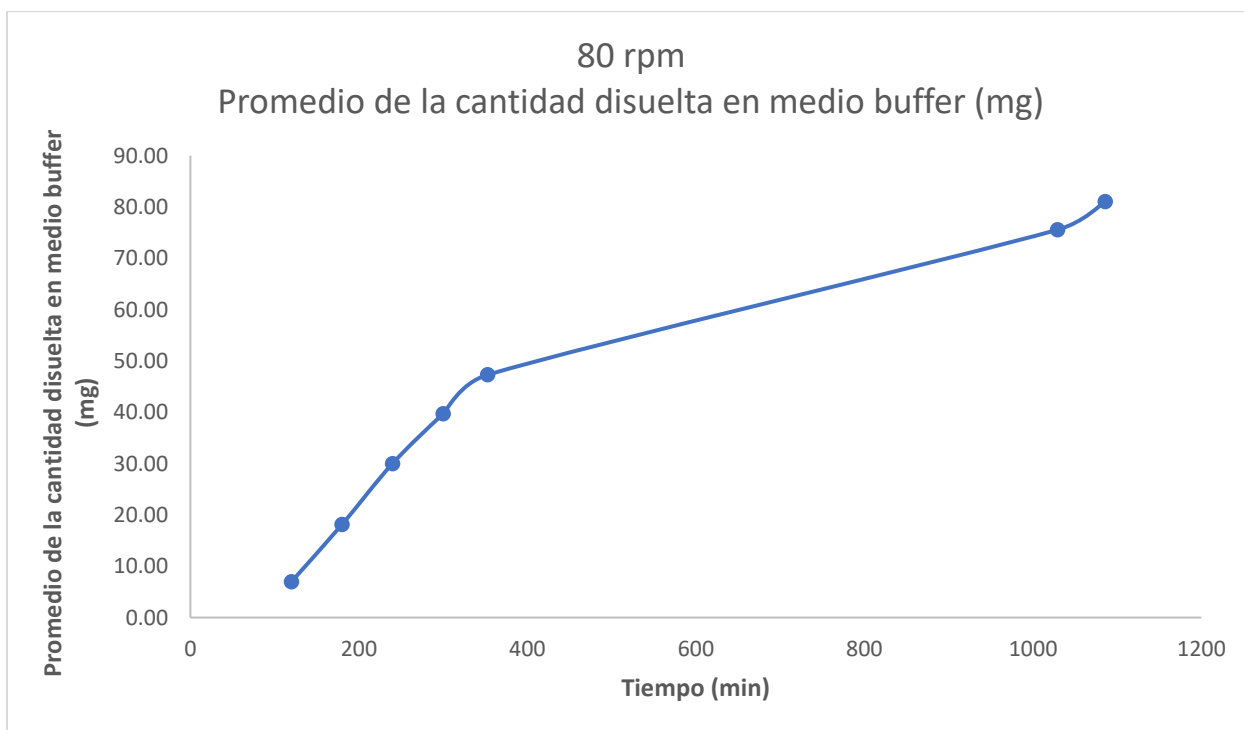


Gráfico 20. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1085.75 minutos, para las pruebas de disolución conducidas a 80 rpm

Pruebas de disolución conducidas a 100 rpm (promedios)	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	9.99
180	21.51
240	34.26
300	44.39
356.67	52.02
1054.67	80.75
1080	86.65

Tabla 47. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para las pruebas de disolución conducidas a 100 rpm

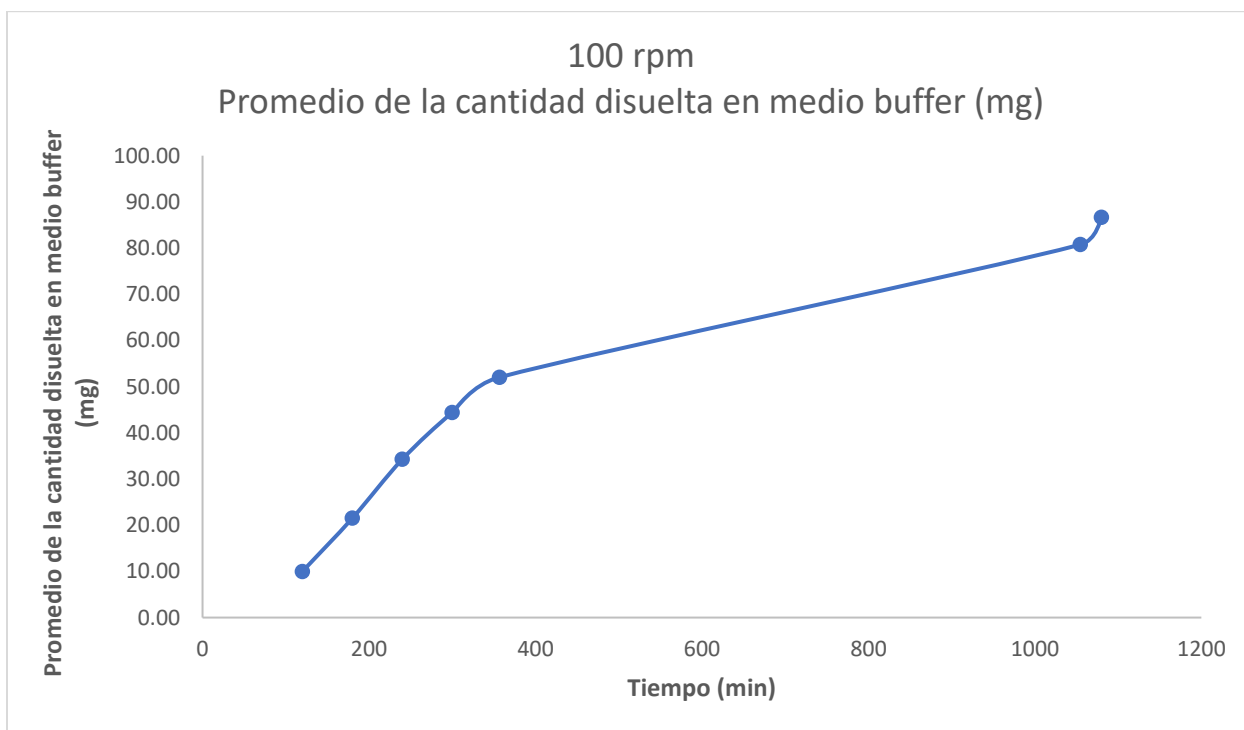


Gráfico 21. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1080 minutos, para las pruebas de disolución conducidas a 100 rpm

Pruebas de disolución conducidas a 120 rpm (promedios)	
Tiempo (min)	Promedio de la cantidad de fármaco recuperado (mg)
120	8.38
180	19.03
240	33.25
300	43.05
360	53.56
1030	83.33
1083.33	91.17

Tabla 48. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1083.33 minutos, para las pruebas de disolución conducidas a 120 rpm

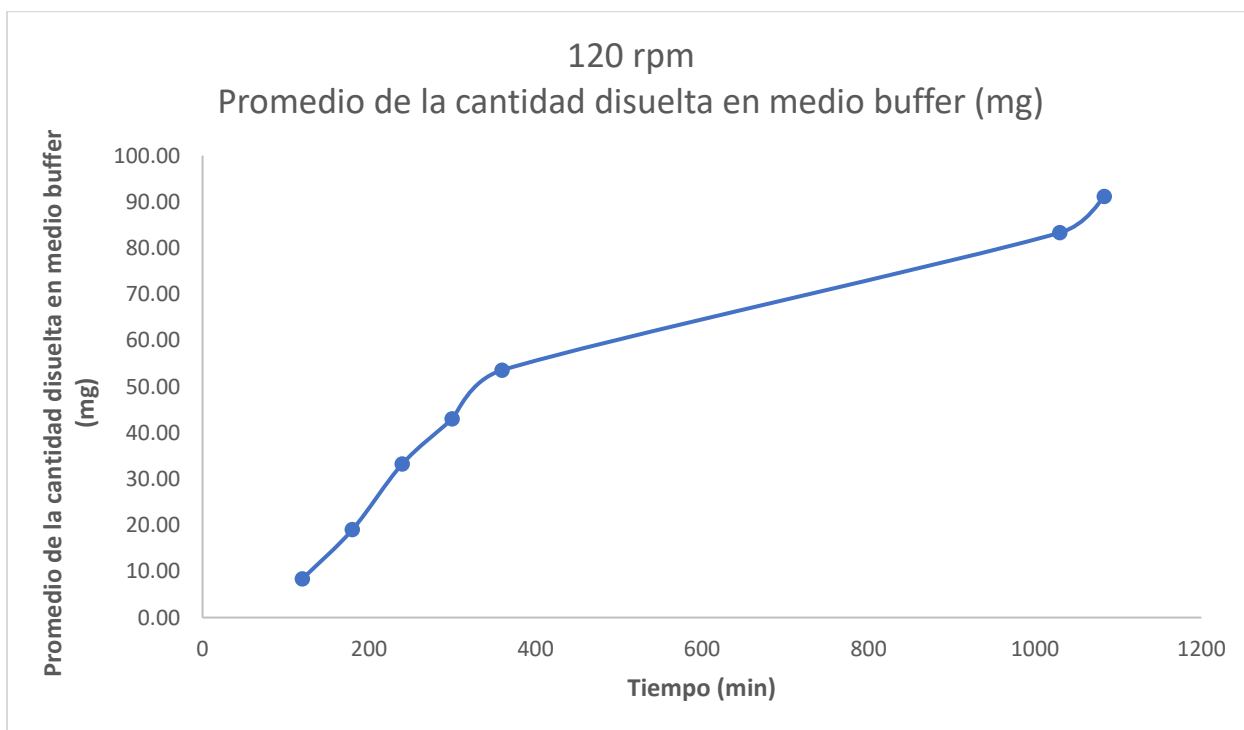


Gráfico 22. Promedio de la cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer de los 120 a los 1083.33 minutos, para las pruebas de disolución conducidas a 120 rpm

Finalmente, en el gráfico 23 se muestra el conjunto de todos los perfiles de disolución.

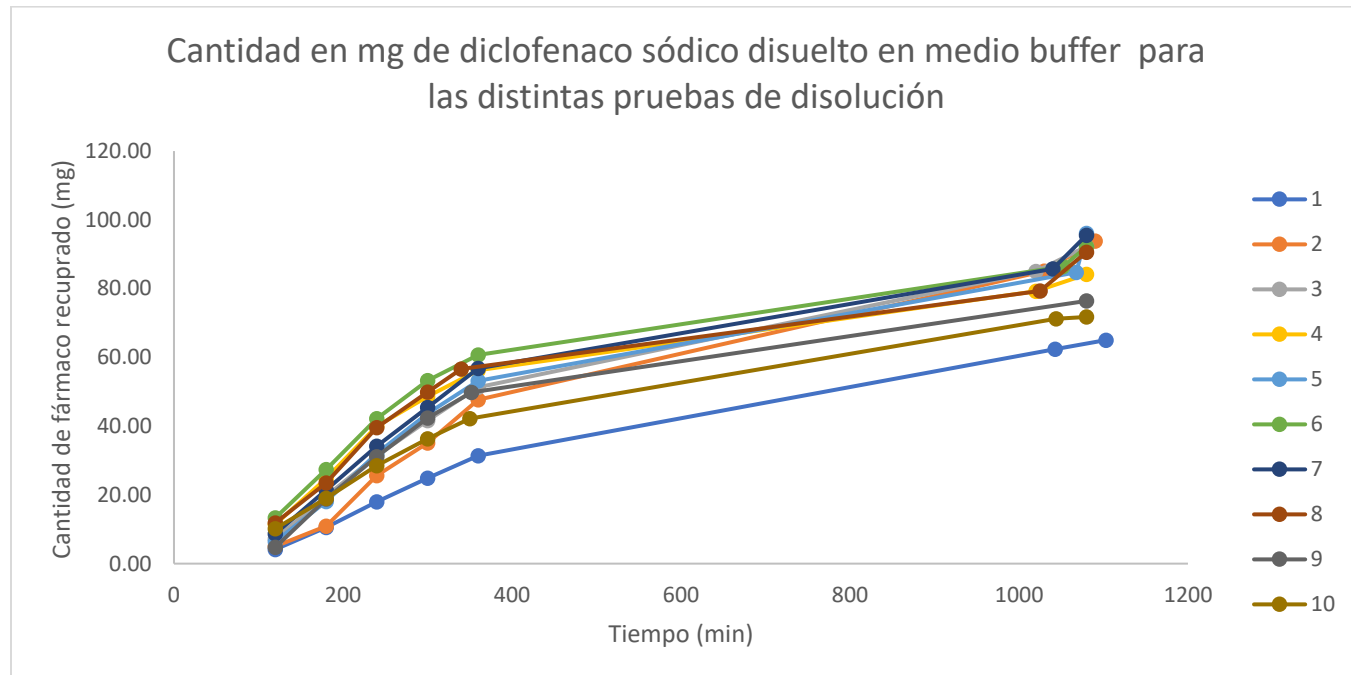


Gráfico 23. Cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer para las distintas pruebas de disolución

Como se puede observar, para la fase con el medio ácido de las pruebas de disolución, ninguna logró pasar conforme a los criterios de aceptación de la FEUM, puesto que el porcentaje de diclofenaco de sodio disuelto fue mayor al límite del 5%. Esto puede deberse a una incorrecta preparación del medio ácido, puesto que el diclofenaco de sodio debería presentar una baja tasa de solubilidad en medio ácido, puesto que este es altamente insoluble en este.

Analizando el caso de las pruebas conducidas durante la fase con el medio amortiguador, con respecto a los mismos criterios de aceptación establecidos por la FEUM, ninguna prueba logró encontrarse dentro del rango de diclofenaco de sodio disuelto para los 120 minutos. Esto puede ser un indicador de una preparación incorrecta del medio. Con respecto al segundo rango del criterio de aceptación, solo las pruebas 4, 6, 7 y 8 lograron mostrar una recuperación de fármaco dentro de este rango. Para el tercer rango, debido a que las muestras no fueron tomadas exactamente a los 480 minutos, no hay manera de determinar con certeza si a este punto lograron mostrar una concentración que se adecuara a este rango.

Sin embargo, una posible aproximación a determinar esto puede recaer en la cercanía de la concentración recuperada de fármaco en el punto de muestreo inmediatamente anterior a este, el cual fue de 360 minutos, con respecto al límite inferior del rango. A este punto, la pruebas 2 mostró una recuperación promedio del 47.69%; la prueba 3 de un 51.35% y la prueba 9 de un

49.80%; por otro lado, la prueba 4 se situó completamente dentro del rango, con un 56.23%, la prueba 5 con un 53.16%, la 6 con un 60.66%, la 7 con un 56.77% y la 8 con un 56.65%.

En el caso del cuarto y último rango, todas las pruebas, a excepción de la primera y la décima, lograron mostrar una recuperación de diclofenaco de sodio superior al 73% al finalizar la prueba.

Asumiendo que la prueba 1 no se realizó de manera correcta, y que el uso de un filtro distinto al valorado para las pruebas 9 y 10 afectó los resultados, se puede encontrar una correlación entre el pH del medio amortiguador, las RPM y la disolución de fármaco. Para formalizar esta correlación, al calcular los resultados obtenidos a partir de la agrupación de los perfiles con respecto a la variable estudiada, se pueden observar tendencias en la velocidad de la disolución de diclofenaco de sodio en el medio de disolución.

Existe una tendencia polinómica en la que se observa que, a una mayor alcalinidad del medio de disolución, las tabletas liberaron una mayor cantidad de diclofenaco de sodio.

Esto se puede verificar al comparar la última cantidad recuperada en mg de fármaco en los promedios de las pruebas conducidas:

- A un pH de 6.5 se recuperó, en promedio, una cantidad máxima de 76.86 mg tras haber transcurrido un promedio de 1091 minutos de prueba.
- A un pH de 7.5 se recuperó, en promedio, una cantidad máxima de 88.81 mg tras haber transcurrido un promedio de 1080 minutos de prueba.
- A un pH de 8.5 se recuperó, en promedio, una cantidad máxima de 90.65 mg tras haber transcurrido un promedio de 1080 minutos de prueba.

A continuación, se puede observar esta tendencia polinómica en el gráfico 24 con su respectiva línea de tendencia y su respectiva ecuación y valor de R^2 .

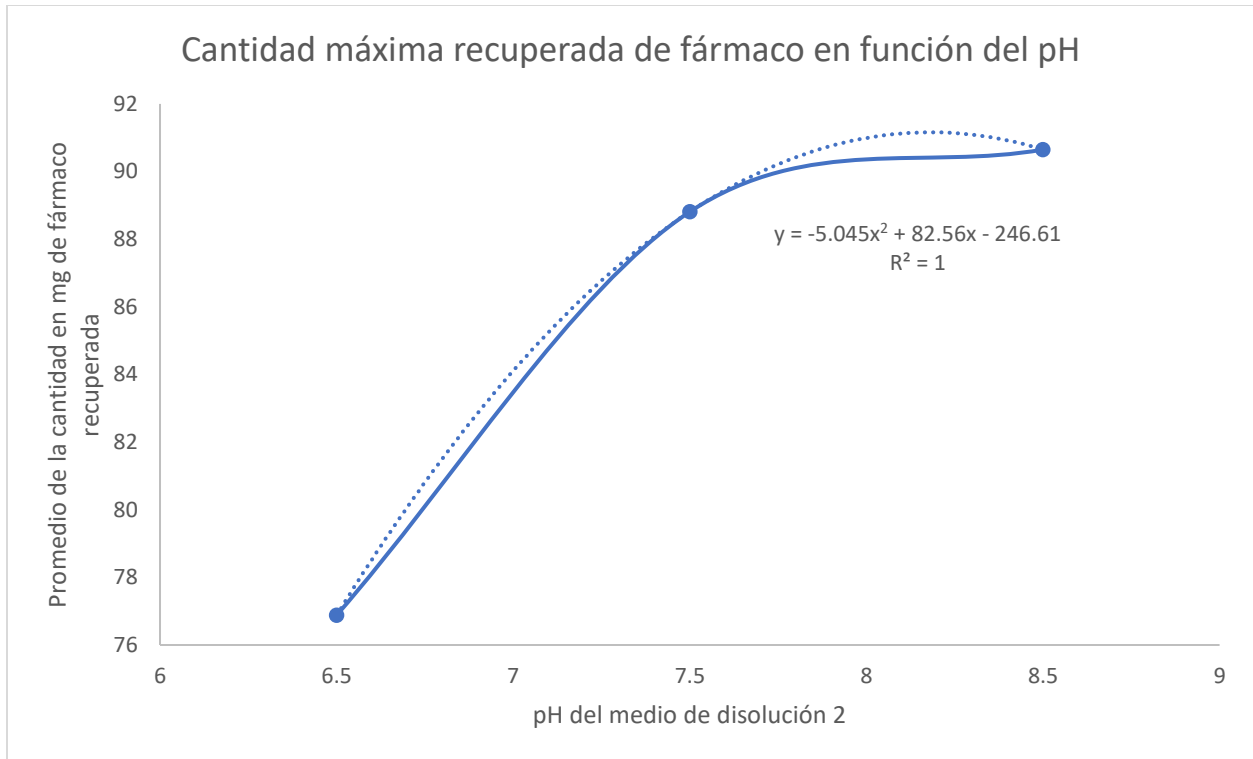


Gráfico 24. Promedio de la máxima cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer en función del pH

La explicación a esto puede ser que el diclofenaco de sodio es una molécula que se disuelve mucho mejor en un pH alcalino, observación que está en conformidad con respecto a la pobre disolución del fármaco en el medio ácido. De igual forma, la tendencia polinómica entra en el contexto de que existe un límite para la disolución del fármaco con respecto a un medio alcalino, donde un pH excesivamente elevado obstaculizaría la disolución del diclofenaco de sodio.

Teniendo esto en mente, entonces, se puede aseverar que el pH afecta de manera significativa el comportamiento de disolución del diclofenaco de sodio.

Existe una tendencia lineal en la que se observa que, a mayor rpm, las tabletas liberaron una mayor cantidad de diclofenaco de sodio.

De igual forma, esto se puede verificar al comparar la última cantidad recuperada en mg de fármaco en los promedios de las pruebas conducidas:

- A 80 rpm, se recuperó, en promedio, una cantidad máxima de 81.08 mg tras haber transcurrido en promedio 1085.75 minutos de prueba.
- A 100 rpm, se recuperó, en promedio, una cantidad máxima de 86.65 mg tras haber transcurrido en promedio 1080 minutos de prueba.
- A 120 rpm, se recuperó, en promedio, una cantidad máxima de 91.17 mg tras haber transcurrido en promedio 1083.33 minutos de prueba.

A continuación, se puede observar esta tendencia lineal en el gráfico 25.

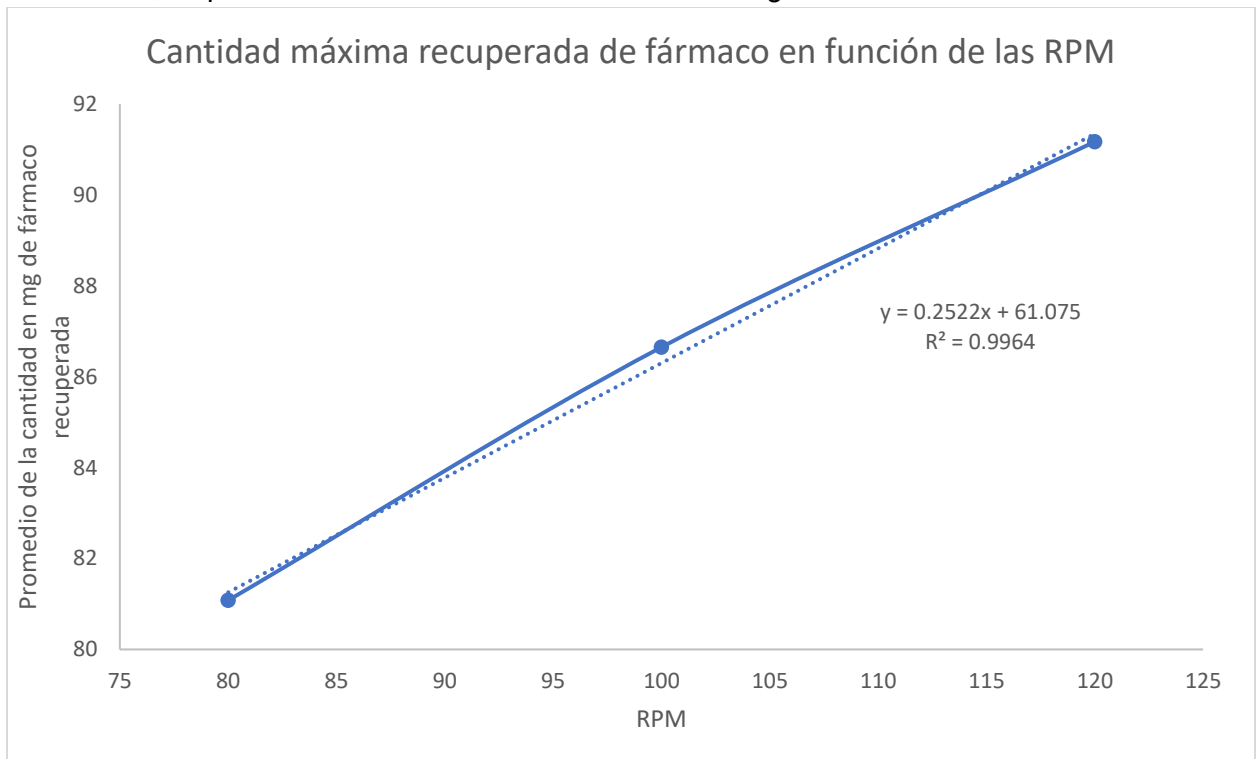


Gráfico 25. Promedio de la máxima cantidad en mg de diclofenaco de sodio disuelto en medio buffer en función de las RPM

Esta tendencia nos muestra que una mayor velocidad de rotación de las canastillas de las tabletas induce una disolución más veloz de éstas. Sin embargo, contrario al comportamiento observado con el pH, se puede aseverar que las rpm no afectan de forma significativa el comportamiento de disolución del diclofenaco sódico, ya que la cantidad disuelta de fármaco cambia proporcionalmente (linealmente) conforme al aumento de la velocidad.

Parámetros modelo dependientes

De manera adicional, para conocer la cinética que los perfiles mostraron, se aplicaron distintos modelos matemáticos para determinar a cuál de estos los datos de las pruebas se ajustan de mejor manera. El software empleado fue Microsoft Excel, con el aditamento DDSolver. A continuación, se presentan las tablas correspondientes a los parámetros que se consideraron importantes para evaluar la bondad de ajuste de los distintos modelos de cada perfil de disolución (tabla 30), los cuales fueron la R^2 , la media del cuadrado del error y el criterio de Akaike. Los criterios para determinar el modelo de mejor ajuste fueron los siguientes:

- Valores de $R^2 > 0.99$, o en su defecto, el más alto
- Valores de media del cuadrado del error que correspondían al modelo o modelos seleccionado/s con el criterio anterior y que representaban a los valores más bajos
- Por último, se tomaron los valores más bajos del criterio de Akaike que correspondían a los criterios anteriores.

	R^2									
	PD1	PD2	PD3	PD4	PD5	PD6	PD7	PD8	PD9	PD10
Orden 0	0.949 0	0.929 4	0.872 5	0.583 4	0.848 8	0.579 2	0.808 5	0.620 7	0.628 0	0.763 1
Primer orden	0.972 8	0.916 6	0.952 3	0.941 5	0.935 0	0.957 7	0.943 9	0.936 3	0.884 7	0.949 4
Higuchi	0.830 4	0.806 1	0.867 4	0.890 8	0.853 9	0.901 4	0.873 0	0.881 4	0.797 8	0.902 3
Korsmeyer -Peppas	0.969 6	0.949 3	0.949 5	0.902 6	0.930 5	0.911 8	0.929 9	0.898 3	0.850 6	0.947 8
Hixson-Crowell	0.974 9	0.946 2	0.967 5	0.897 4	0.951 3	0.942 0	0.955 1	0.908 8	0.854 8	0.914 2
Cuadrático	0.977 3	0.957 9	0.968 9	0.961 8	0.954 4	0.968 9	0.959 2	0.946 3	0.922 5	0.976 6
Weibull	0.979 0	0.974 6	0.978 5	0.942 7	0.968 5	0.962 9	0.970 6	0.939 2	0.901 7	0.965 2

Tabla 49. Valores de R^2 para las diez pruebas de disolución llevadas a cabo con los distintos modelos matemáticos. Los valores señalados en verde representan los valores correspondientes al modelo más adecuado para cada prueba con respecto a los criterios de aceptación

	Media cuadrada del error									
	PD1	PD2	PD3	PD4	PD5	PD6	PD7	PD8	PD9	PD10
Orden 0	29.60 73	84.796 3	129.93 11	298.29 60	164.77 29	352.30 41	197.43 22	303.52 81	219.67 88	130.28 14
Primer orden	16.08 76	102.55 62	49.030 7	41.849 2	72.092 2	35.916 1	58.253 8	51.182 7	70.656 3	27.615 3
Higuchi	99.70 12	236.91 59	135.80 80	78.344 3	161.25 58	83.618 3	131.31 81	96.019 5	130.64 63	59.479 3
Korsmeyer-Peppas	21.42 60	73.749 8	62.066 4	83.731 4	91.535 8	89.503 3	86.648 4	98.455 9	113.43 71	37.141 3
Hixson-Crowell	14.70 35	66.196 1	33.357 2	73.324 5	53.520 0	49.081 6	46.187 9	72.449 7	84.814 6	45.546 3
Cuadrático	16.04 27	61.374 6	38.282 9	32.794 5	60.202 6	31.793 0	50.376 8	52.203 2	60.403 5	17.864 5
Weibull	14.77 64	36.552 5	26.393 1	49.175 9	40.838 0	37.802 7	35.816 2	58.619 7	71.424 7	24.741 9

Tabla 50. Valores de la media cuadrada del error para las diez pruebas de disolución llevadas a cabo con los distintos modelos matemáticos. Los valores señalados en verde representan los valores correspondientes al modelo más adecuado para cada prueba con respecto a los criterios de aceptación

	Criterio de Akaike									
	PD1	PD2	PD3	PD4	PD5	PD6	PD7	PD8	PD9	PD10
Orden 0	37.77 24	45.26 29	48.55 73	54.28 70	50.24 29	55.53 72	51.44 96	54.47 04	43.82 22	48.28 61
Primer orden	33.52 39	46.69 79	41.65 51	40.28 73	44.27 38	39.21 26	42.87 62	42.03 26	37.17 58	36.88 10
Higuchi	46.67 35	52.66 66	48.86 75	44.95 10	50.01 10	45.36 19	48.63 47	46.43 68	40.69 48	42.66 69
Korsmeyer-Peppas	36.09 33	45.14 60	44.05 25	45.99 96	46.79 49	46.57 91	46.28 82	47.32 33	40.60 53	40.16 23
Hixson-Crowell	32.70 91	43.61 39	38.92 23	44.30 83	42.19 87	41.52 32	41.05 92	44.41 89	38.13 17	40.60 33
Cuadrático	34.06 20	43.91 37	40.59 59	39.48 78	43.71 06	38.89 76	42.39 09	42.83 87	36.80 55	34.08 15
Weibull	33.36 83	40.33 58	37.94 78	42.15 17	40.71 68	40.22 31	39.06 28	43.68 01	37.16 58	37.22 17

Tabla 51. Valores del criterio de Akaike para las diez pruebas de disolución llevadas a cabo con los distintos modelos matemáticos. Los valores señalados en verde representan los valores correspondientes al modelo más adecuado para cada prueba con respecto a los criterios de aceptación

		Constante de disolución									
	Prueba	PD1	PD2	PD3	PD4	PD5	PD6	PD7	PD8	PD9	PD10
Orden 0	k0	0.062	0.088	0.091	0.088	0.091	0.094	0.093	0.090	0.084	0.073
Primer orden	k1	0.001	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.001
Higuchi	kH	1.694	2.391	2.506	2.509	2.539	2.722	2.615	2.582	2.186	2.078
Korsmeyer-Peppas	kKP	0.187	0.256	0.578	1.683	0.618	1.877	0.834	1.554	0.897	0.869
	n	0.841	0.856	0.727	0.565	0.720	0.560	0.678	0.581	0.651	0.645
Hixson-Crowell	kHC	0.000	0.000	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000	0.000
Cuadrático	k1	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	k2	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.001	0.001
Weibull	α	2100.316	610660.637	3107.938	444.598	129056.453	959.528	48786.431	700.897	20943.943	588.790
	β	1.096	1.644	1.279	0.967	1.618	1.129	1.463	1.048	1.144	0.935

Tabla 52. Valores de las constantes de disolución para cada modelo matemático de las diez pruebas de disolución llevadas a cabo. Los valores señalados en verde representan los valores correspondientes al modelo más adecuado para cada prueba con respecto a los criterios de aceptación

Según los datos de las tablas anteriores y contemplando los criterios de aceptación, los datos de los perfiles de disolución se ajustan mejor al modelo de Weibull para los perfiles 1, 2, 3, 5 y 7; y en el caso de los perfiles 4, 6, 8, 9 y 10 se mostró un mejor ajuste al modelo cuadrático. Comparando con la literatura presente para estudios llevados a cabo con diclofenaco de sodio en la misma forma farmacéutica, esta muestra un ajuste a distintos modelos, como el de Hixson-Crowell a distintos medios de disolución (Zafar et al., 2014), de raíz cúbica de Hixson-Crowell (Monzón et al., 2014), de orden zero o de Higuchi (J.I., Ordu, Chijoke, I. (2021).

Parámetros modelo independientes

En la tabla 53 se muestran los tiempos medios de disolución en horas (TMD), el % de eficacia de la disolución (EF%), el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) como parámetros modelo independientes para evaluar el parecido de los perfiles de disolución 5 y 6, los cuales se llevaron a cabo en condiciones de farmacopea (pH 7.5 y 100 RPM) y entre el 8 y 9, a pH de 7.5 y a 80 RPM. El software empleado para realizar este análisis igualmente fue Microsoft Excel con el aditamento DDSolver.

Perfiles de disolución comparados	Parámetro					
	TMD		%EF		Factor f1	Factor f2
	Genérico	Referencia	Genérico	Referencia		
Condiciones FEUM	7.989	6.516	55.615	63.800	13.57	55.36
pH 7.5 y 80 RPM	6.432	6.509	64.265	64.087	18.21	52.05

Tabla 53. Valores para los parámetros de tiempo medio de disolución y porcentaje de eficacia para los perfiles 5, 6, 7 y 8, así como los valores obtenidos para el factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2) entre los perfiles 5 y 6, y 7 y 8. Los valores señalados en verde representan un resultado aceptable, mientras que los señalados en rojo representan un resultado no aceptable

Con base en estos análisis, se puede decir que los medicamentos, tanto el genérico como el de referencia, presentaron similitud en función del factor f2 para ambas comparaciones. Por otro lado, en función del factor f1, la comparación del medicamento al someterse a condiciones de pH de 7.5 y 80 RPM no mostró un resultado aceptable, al haber sido de 18.21, mayor que el límite establecido de un valor máximo de 15.

Con respecto al TMD y el %EF, los resultados variaron ligeramente al cambiar las condiciones de estudio, siendo que en el caso de las condiciones establecidas por la FEUM (pH 7.5 y 100 RPM), el medicamento de referencia mostró un menor TMD y una mayor eficacia; no así en el caso de los perfiles de disolución llevados a cabo a un pH de 7.5 y a 80 RPM, donde el mayor rendimiento y el menor TMD se observó en el medicamento genérico (resultados casi indistintos). Adicionalmente, se puede observar que, al variar las condiciones, los resultados de los valores del TMD y el %EF variaron mucho menos en el caso del medicamento de referencia en comparación con el medicamento genérico.

Debido a que no se pudieron llevar a cabo más pruebas de disolución entre el medicamento genérico y de referencia en distintas condiciones, no se pudo llevar a cabo una comparación estadística que permitiera comprobar si el factor de similitud se encuentra sesgado, o si realmente es sensible a los cambios en el sistema. Sin embargo, con los resultados obtenidos, se puede afirmar que el disminuir las RPM en un 20% en la prueba de disolución, no impacta la interpretación de los resultados del factor f2.

Con esto, se puede aseverar que las diferencias entre los porcentajes disueltos de los medicamentos probados indican que existe una diferencia en el comportamiento *in vitro* entre estos, debiéndose principalmente a los excipientes o el proceso de fabricación de las tabletas, últimamente repercutiendo directamente sobre la disolución de dichos medicamentos.

Conclusiones

Se llevó a cabo la validación del método analítico a través del uso de un espectrofotómetro para la cuantificación del diclofenaco de sodio. A través de esta validación, se evaluaron los parámetros de linealidad, precisión, exactitud y repetibilidad establecidos por la NOM-177-SSA1-2013, y con estos, se demostró a través de un análisis estadístico, principalmente a través de la prueba de ANOVA, que estos parámetros cumplen con los criterios de aceptación. De esta forma, se pudo confirmar que el método fue adecuado para la cuantificación del diclofenaco de sodio.

A partir de lo anterior, la valoración llevada a cabo en las tabletas evaluadas demostró que cada tableta muestra tener un contenido real de fármaco que se encuentra dentro del rango aceptable con respecto a la cantidad indicada en el marbete, lo cual es esencial para garantizar la efectividad y biodisponibilidad adecuada del diclofenaco de sodio. Siguiendo la misma metodología, se condujo la prueba de uniformidad de contenido, en donde se obtuvo un valor de aceptación para ambos medicamentos menor a 15, el cuál es el máximo permitido conforme a la FEUM; de esta forma, se puede asegurar que el contenido real de principio activo de cada medicamento corresponde al contenido indicado en el marbete de ambos medicamentos.

Adicionalmente, se validó el método empleado para llevar a cabo la disolución de ambos medicamentos, tanto de referencia, como genéricos. Con esto se garantizó que el método es adecuado para valorar el diclofenaco de sodio en la prueba de disolución.

Con respecto a los perfiles de disolución, se observaron tendencias polinómicas en la disolución del diclofenaco de sodio con respecto al pH del medio de disolución, donde un mayor pH (más alcalino) mostró una mayor disolución de diclofenaco de sodio, hasta cierto punto.

Esta tendencia polinómica, a su vez, indica que **el pH afecta de forma significativa el comportamiento de disolución del diclofenaco de sodio**, lo cual puede ser atribuido a la naturaleza de la molécula del diclofenaco de sodio, la cual se disuelve mucho mejor en un pH alcalino.

Contrariamente, se observó una tendencia lineal con respecto a la velocidad ejercida durante las pruebas de disolución con respecto a la disolución del fármaco, donde más RPM mostraron una mayor disolución del fármaco.

Esta tendencia lineal, entonces, indica que **las rpm no afectan de forma significativa el comportamiento de disolución del diclofenaco sódico**, ya que la cantidad disuelta de fármaco cambia proporcionalmente (linealmente) conforme al aumento de la velocidad.

Por otro lado, evaluando los resultados obtenidos con respecto a los criterios de aceptación establecidos por la FEUM, se observó que ninguna de las pruebas de disolución se encontró dentro del rango de disolución de fármaco con respecto a la fase ácida.

En el caso del medio amortiguador, pese a que todas las pruebas, a excepción de la primera y la décima (cuyos resultados disimilares con respecto a las otras pruebas pueden ser atribuidos a la ejecución incorrecta de la metodología y al uso de filtros distintos al de los otros perfiles para la toma de muestras, respectivamente), presentaron una disolución de fármaco dentro del rango para el último punto del criterio de aceptación para este medio, la inconsistencia en la disolución del fármaco de los 120 minutos hasta los 1080, sugiere que la metodología llevada a cabo no logró cumplir con las especificaciones farmacopeicas. Esto puede deberse a múltiples factores, entre ellos la variación en el pH del medio y las RPM de las canastillas, una preparación incorrecta de los medios, etc.

Con respecto a los parámetros modelo dependientes, el análisis de los datos de los perfiles de disolución con respecto a los criterios de aceptación mostraron un mejor ajuste al modelo de Weibull para los perfiles 1, 2, 3, 5 y 7; y en el caso de los perfiles 4, 6, 8, 9 y 10 se mostró un mejor ajuste al modelo cuadrático.

En cuanto al análisis de los parámetros modelo independientes, los resultados obtenidos para el TMD y %EF mostraron una menor variación en el caso del medicamento de referencia cuando se modificaron las variables de las RPM y el pH del medio.

Finalmente, en el caso del factor f_2 , aunque se determinó similitud entre el medicamento genérico y de referencia en las dos comparaciones llevadas a cabo, no se pudo llevar a cabo una comparación estadística que permitiera comprobar si el factor de similitud se encuentra sesgado, o si realmente es sensible a los cambios en el sistema debido a que no hubo comparaciones suficientes para llevar a cabo un análisis estadístico adecuado.

Referencias bibliográficas

- Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. 2010. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>. Consultada el 18 de mayo de 2022.
- Sáez, V., Hernáez, E., y Sanz, L. (2004). Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales polímeros. *Revista Iberoamericana De Polímeros*, 5(1), 55-70. Recuperado el 18 de mayo de 2022 de <https://reviberpol.files.wordpress.com/2019/08/2004-virginia.pdf>
- Gutiérrez, J., Flores, J., Atonal, F., y López, J. (2011). Los medicamentos genéricos: ¿más barato por lo mismo?. *Elementos: Ciencia Y Cultura*, 18(81), 41-47. Recuperado el 18 de mayo de 2022, en <https://www.redalyc.org/pdf/294/29415671005.pdf>.
- Mayet, L., Jung-Cook, H., Mendoza, O., y Rodríguez, J. (2008). Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional. *Revista Mexicana De Ciencias Farmacéuticas*, 39(4), 4-8. Recuperado el 18 de Mayo de 2022, en <https://www.redalyc.org/pdf/579/57911113002.pdf>.
- Maldonado, N. (2006). *Evaluación de la liberación de diclofenaco de sodio 100 mg desde matrices hidrofílicas de alginato de sodio* [Tesis para la obtención de título, Universidad Austral de Chile]. <https://1library.co/document/zk0x6p8y-evaluacion-de-la-liberacion-de-diclofenaco-sodico-100-mg-desde-matrices-hidrofílicas-de-alginato-de-sodio-nicolas-emmanuel-maldonado-acosta.html>
- Chuasuwan, B., Binjesoh, V., Polli, J. E., Zhang, H., Amidon, G. L., Junginger, H. E., Midha, K. K., Shah, V. P., Stavchansky, S., Dressman, J. B., & Barends, D. M. (2009). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. *Journal of pharmaceutical sciences*, 98(4), 1206–1219. <https://doi.org/10.1002/jps.21525>
- Ngwuluka, N. C., Lawal, K., Olorunfemi, P. O., y Ocheke, N. A. (2009). Post-market in vitro bioequivalence study of six brands of ciprofloxacin tablets/caplets in Jos, Nigeria. *Scientific Research and Essays*, 4(4), 298–305.
- Jung Cook, H., de Anda Jáuregui, G., Rubio Carrasco, K., & Mayet Cruz, L. (2012). Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f2. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 43(3), 67–71.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Secretaria de Salud. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2014. Vol. I y II. 11ª ed. México.

- Silva, P. (2012). *Desarrollo de tabletas de liberación prolongada de diclofenaco de sodio a partir de una matriz hidrofílica* [Tesis de maestría, Universidad Autónoma de Nuevo León]. <http://eprints.uanl.mx/3298/1/1080224674.pdf>
- Pérez A. Efectos secundarios de los Antiinflamatorios no esteroideos. Unidad de Digestivo. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga. 2012.
- Muvva, R. (2013). *A single controlled release solid dispersion powder for its direct use in the development of multiple strength dosage forms of diclofenac sodium* [Tesis de maestría, Long Island University].
- Morante S. (2007). Desarrollo de métodos analíticos para la separación quiral y su aplicación al estudio de procesos de síntesis asimétrica. Madrid: Dykinson. 19 (24)
- Ruisánchez I, Trullols E, Rius F. (2014). Validación de métodos analíticos cualitativos. Disponible en: <http://www.quimica.urv.es/quimio>. Consultado el 18 de mayo de 2022.
- Diario Oficial de la Federación. (2013). *NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.*
http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013
- Navarreta, A., Espinosa, B., y Cruz, L. (2020). *Manual de laboratorio de biofarmacia.* https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/manuales/1_MANUAL_LABORATORIO_BIOFARMACIA_2020.pdf
- CENCON Centro de Control Total de Calidades S.A. de C.V. Disponible en: <http://www.cencon.com.mx/content/view/31/57/> Consultado el 18 de mayo de 2022.
- Navarro, G., y Cabral, P. (2008). Aplicación de métodos modelo-dependiente y modelo-independiente en el desarrollo de una formulación de comprimidos de Captopril. *Revista Colombiana De Ciencias Químico Farmacéuticas*, 38(1), 19-30. Recuperado el 18 de Mayo de 2022, desde <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v38n1/v38n1a02.pdf>.
- Soni, T. G., Desai, J. U., Nagda, C. D., Gandhi, T. R., y Chotai, N. P. (2008). Mathematical evaluation of similarity factor using various weighing approaches on aceclofenac marketed formulations by model-independent method. *Pharmazie*, 63(1), 31–34. <https://doi.org/10.1691/ph.2008.7117>
- Pali, A., Ordean, G. C., Pomian, G. M., Rus, L. L., y Iovanov, R. I. (2020). A study on the influence of the dissolution test factors on in vitro release of ibuprofen from sustained

release tablets. *Romanian Journal of Pharmaceutical Practice*, 13(2), 79–86.
<https://doi.org/10.37897/rjphp.2020.2.6>

- De Castro, W. V., Pires, M. A. S., Oliveira, M. A., Vianna-Soares, C. D., Nunan, E. A., Pianetti, G. A., Moreira-Campos, L. M., De Castro, W. V., Mertens-Talcott, S. U., y Derendorf, H. (2006). The influence of formulation on the dissolution profile of diclofenac sodium tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 32(9), 1103–1109.
<https://doi.org/10.1080/03639040600815152>
- Zafar, F., Ali, H., Shah, S. N., Bushra, R., Yasmin, R., Naqvi, G. R., Shareef, H., Karachi, P., Dow Pharmaceutical, M., & Limited, P. (2014). Evaluation of Release Patterns of Diclofenac Sodium Sustained Release Tablets. Available In Pakistani Market. *Am. J. Pharm*, 33(5), 759–765.
- Monzon M. Celina, Vera-Candioti Luciana, Sarno del C. María and Delfino (h) R. Mario. (2014). Fast and Efficient Monitoring of Diclofenac Dissolution Profile by CE, Current Pharmaceutical Analysis 2014 In *Current Pharmaceutical Analysis* (Vol. 10).
<https://dx.doi.org/10.2174/157341291001140102110607>
- J.I., Ordu, Chijoke, I. (2021). IN VITRO ASSAY AND DISSOLUTION STUDY OF DICLOFENAC SODIUM TABLETS MARKETED IN PORTHARCOURT, SOUTH-SOUTH NIGERIA. *International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary Research* Vol. 08, Edición 05, pp. 6782-6788. Disponible en <https://www.ijramr.com/issue/vitro-assay-and-dissolution-study-diclofenac-sodium-tablets-marketed-portharcourt-south-%E2%80%93>