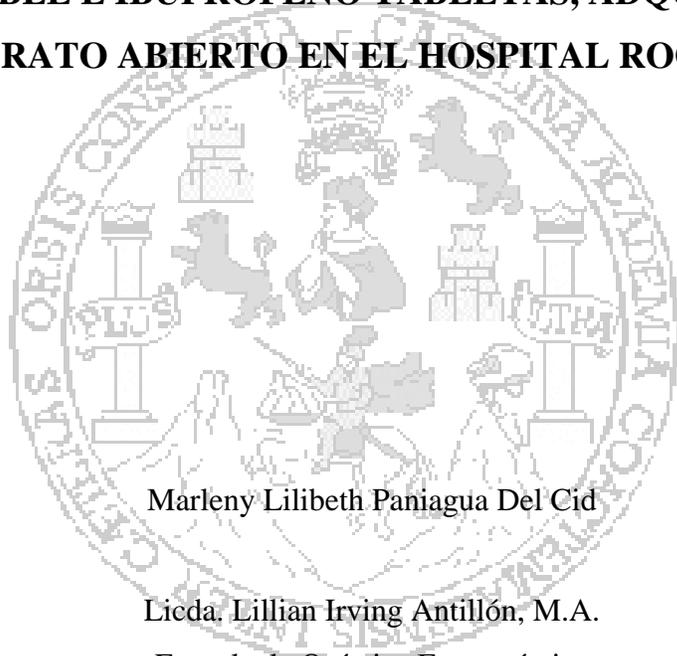


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE DICLOFENACO SODICO
INYECTABLE E IBUPROFENO TABLETAS, ADQUIRIDOS POR
CONTRATO ABIERTO EN EL HOSPITAL ROOSEVELT**



Marleny Lilibeth Paniagua Del Cid

Licda. Lillian Irving Antillón, M.A.
Escuela de Química Farmacéutica

Guatemala, 23 de abril del 2003

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE DICLOFENACO SODICO
INYECTABLE E IBUPROFENO TABLETAS, ADQUIRIDOS POR
CONTRATO ABIERTO EN EL HOSPITAL ROOSEVELT**

MARLENY LILIBETH PANIAGUA DEL CID

QUÍMICO FARMACÉUTICO

Guatemala, octubre de 2003

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE DICLOFENACO SÓDICO
INYECTABLE E IBUPROFENO TABLETAS, ADQUIRIDOS POR
CONTRATO ABIERTO EN EL HOSPITAL ROOSEVELT**

Informe de Tesis

Presentado por

Marleny Lilibeth Paniagua Del Cid

Para optar el título de
Químico Farmacéutico

Guatemala, octubre de 2003

JUNTA DIRECTIVA

M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán	Decano
Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona	Secretaria
Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo	Vocal I
Lic Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Dr. Federico Adolfo Richter Martínez	Vocal III
Br. Carlos Enrique Serrano	Vocal IV
Br. Claudia Lucía Roca Berreondo	Vocal V

AGRADECIMIENTOS

A la Licda. Lillian Irving Antillón, por su asesoría y colaboración en la realización de este trabajo.

Al personal docente de los departamento de Farmacia Química, Farmacia Industrial, Unidad de Análisis Aplicado y LAPROMED por permitirme hacer el uso de instrumentos y equipo de laboratorio.

A las autoridades del Hospital Roosevelt, por permitirme realizar este trabajo.

A todas aquellas personas que de una u otra forma contribuyeron a la realización y culminación de este trabajo de tesis.

DEDICATORIA

A DIOS:

Por cada día de vida, y por su gratitud de permitirme culminar con una meta más.

A MIS PADRES:

Por su cariño, apoyo brindado para mi superación profesional.

A MI ESPOSO:

Roberto, por su amor, comprensión y apoyo incondicional.

A MI HIJA:

Maria José con todo mi amor.

A MIS HERMANOS:

Everth, Ludyng y Alex; por compartir a lo largo de mi vida.

A LA LICDA. AZUCENA DE LA ROCA:

Por su cariño y sus consejos brindados.

A MIS AMIGOS:

Con quienes compartí buenos momentos a lo largo de mi carrera.

EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE DICLOFENACO SODICO INYECTABLE E IBUPROFENO TABLETAS, ADQUIRIDOS POR CONTRATO ABIERTO EN EL HOSPITAL ROOSEVELT

Presentado por: Br. Marleny Lilibeth Paniagua Del Cid
Asesora: Licda. Lillian Irving Antillón

I. RESUMEN

En el presente trabajo de tesis, se presentan los resultados obtenidos de la evaluación fisicoquímica realizada a los fármacos que se les atribuye propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas de mayor demanda en el Hospital Roosevelt, y que se adquieren por contrato abierto. Estos son el ibuprofeno de 400 mg en tabletas y las ampollas inyectables de diclofenaco sódico de 75 mg/3ml, clasificados como antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Para lo cual se llevó a cabo un muestreo por conveniencia de los fármacos elegidos, en las cantidades especificadas en los ensayos fisicoquímicos y por triplicado, con el fin de obtener mejores resultados y evitar sesgos.

Como resultado del análisis fisicoquímico realizado a las tabletas de ibuprofeno tabletas (400 mg), no cumplen a cabalidad con las especificaciones de calidad que exige la Farmacopea de los Estados Unidos, USP XXIII y la Farmacopea Japonesa, JP XII, en los ensayos de desintegración y cuantificación de principio activo. En cuanto a los inyectables de diclofenaco sódico 75 mg/ml, si cumplen con la totalidad de los parámetros que exige la Farmacopea Japonesa, JP XII y Método de análisis alternativo en los ensayos de apariencia, pH, identificación y cuantificación. Por lo que es necesario efectuar controles estrictos en la industria farmacéutica, para que se cumplen con las Buenas Practicas de Manufactura y asegurar de esta manera que el medicamento si ejercerá su acción terapéutica en los usuarios.

II. INTRODUCCION

Los antiinflamatorios no esteroideos, se consideran uno de los fármacos de mayor demanda en el Hospital Roosevelt, debido a que dichos fármacos presentan propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, lo cual permite tratar diversas afecciones que presenta el paciente.

En el presente estudio de tesis se presentan los resultados obtenidos en la realización de la evaluación fisicoquímica de los antiinflamatorios no esteroideos de mayor consumo dentro de los servicios de Medicina Interna y Cirugía del Hospital Roosevelt, como lo son: diclofenaco sódico 75 mg/3 ml (inyectables) e ibuprofeno 400 mg (tabletas), que se adquieren por contrato abierto lo cual permite obtener los medicamentos a precios accesibles para dicha institución. El análisis fisicoquímico permitió identificar y cuantificar los principios activos ya mencionados y de esta manera se pudo comprobar que uno de los medicamentos evaluados no cumple con algunas de las especificaciones de calidad indicadas en las farmacopeas (USP XXIII y JP XII) que se encuentran especificadas dentro del contrato abierto del Hospital Roosevelt.

III. MATERIALES Y METODOS

3.1. UNIVERSO DEL TRABAJO

3.1.1 Muestras de ampollas inyectables a base de diclofenaco sódico de 75 mg/3 ml y tabletas a base de ibuprofeno de 400 mg, que se adquiere por medio de contrato abierto en el Hospital Roosevelt.

3.2. RECURSOS

3.2.1. Recursos Humanos:

Investigadora: Marleny Lilibeth Paniagua Del Cid.
Asesor: Licda. Lillian Irving Antillón, M.A.

3.2.2. Recursos Institucionales:

- Departamento de Análisis Instrumental, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Departamento de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Departamento de Farmacia Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Instalaciones Hospital Roosevelt.

3.2.3. Recursos Materiales:

3.2.3.1. Fisicoquímicos:

- Ampollas de diclofenaco sódico 75 mg/3ml en ampollas inyectable
- Tabletatas de ibuprofeno de 400 mg en tabletas
- HPLC –Merck Hitachi-
- Disolutor
- Espectrofotómetro (SPECTRONIC 21).
- Cubetas para espectrofotómetro
- Placas de silica gel GF 254 de 0.2 mm de espesor.
- Potenciómetro
- Balanza analítica
- Balones aforados de 10, 50 y 100 ml
- Bureta de 50 ml
- Magnetos
- Espátulas
- Agitadores magnéticos
- Beakers 100 ml, 250 ml y 500 ml.
- Probetas
- Pipetas
- Erlenmeyers
- Papel
- Lápiz.
- Útiles de escritorio.

3.3. PROCEDIMIENTO

3.3.1. Determinación de diclofenaco sódico inyectable de 75 mg/3 ml

3.3.1.1. Ensayos organolépticos:

> Apariencia:

Líquido limpio, transparente, color ligeramente amarillento. El promedio de volumen del contenido de las ampollas debe ser 3.2 ml. (12.3)

> Partículas o pelusas en suspensión:

No debe contener, observar sobre fondo blanco y negro, con luz difusa.(12.3)

> Volumen Extraíble con jeringas:

No debe ser menor a 3 ml. (12.3)

3.3.1.2. Ensayos Mecánicos:

> Reacción pH:

Medir el pH de la solución tal cual a 25° C. Límite 7.5 a 8.5.(12.3)

3.3.1.3. Ensayos Químicos:

➤ Identificación del principio activo:

◆ Preparación del estándar:

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de diclofenaco sódico. Colocar en un matraz aforado de 10 ml con metanol; Llevar a volumen. Sembrar en placa de Silica Gel GF 254 10ul.

◆ Preparación de la muestra:

Diluir 4 ml de la solución inyectable en un matraz de 10 ml con metanol. Aforar y agitar. Sembrar 10 µl en la placa de Silica de Gel GF 254. Desarrollar el cromatograma hasta las ¾ partes de la placa. Retirar y dejar secar al aire.

◆ Fase fija:

Placa Silica Gel GF 254 de 0.2 mm de espesor.

◆ Fase móvil:

Benceno, acetato de etilo, ácido acético (90:5:5).

◆ Revelado:

Luz ultravioleta (UV) a 254 y 366 nm.

◆ Resultado:

El Rf de la solución muestra debe ser igual al del estándar.

➤ Valoración:

Aplicar método espectrofotométrico: En un vaso de precipitado, mezclar el contenido de 20 ampollas.

a) Preparación de la muestra:

Pesar exactamente alrededor de 2.6 ml de la solución inyectable en un matraz aforado de 100 ml. Adicionar 20 ml de NaOH 0.1 N y llevar a enrase con agua destilada. Agitar. De esta solución tomar 1.0 ml y llevar a un matraz aforado de 50 ml con agua destilada. Agitar.

b) Preparación del estándar:

Pesar exactamente alrededor de 70 mg de diclofenaco sódico estándar con título conocido. Colocar en un matraz aforado de 100 ml. Disolver con 20 ml de NaOH 0.1 N y aforar con agua destilada. Agitar. Diluir 1.0 ml exactamente medido con una pipeta aforada, en un matraz de 50 ml con agua destilada. Leer la absorbancia de ambas soluciones simultáneamente en el espectrofotómetro a 275 nm contra blanco de agua destilada.

c) Límites: 67.5 mg – 82.5 mg del declarado (90.0%-110.0%).(12.14)

3.3.2. Determinación de ibuprofeno de 400 mg en tabletas

3.3.2.1. Ensayos organolépticos:

➤ Apariencia:

Uniformidad del color, si son blancos lucirá uniformidad del color, si son coloreados no exhibirá puntos de mayor pigmentación o puntos blancos, ni presencia de moteado.(12.2)

➤ Textura:

Ausencia o presencia de grietas, microcráteres o polvo suelto sobre la superficie. (12.2)

3.3.2.2. Ensayos Mecánicos:

➤ Friabilidad:

Colocar 6g de tabletas eliminar el polvo y pesar. Se colocan en el tambor, cerrar la tapadera y dejar rodar a 25 rpm (revoluciones por minuto), durante 4 minutos, se elimina el polvo y se pesan de nuevo. Se considera satisfactorio el resultado si es igual o inferior al 0.8%. (12.2)

➤ Dureza:

Colocar la tableta en el durómetro, encender el aparato para que aplique la fuerza y luego realizar la lectura, registrar los datos. No más de 15 Kg/fuerza. (12.2)

3.3.2.3. Ensayos físicos:

➤ Desintegración:

Colocar una tableta en cada uno de los 6 tubos de la canasta, agregar una malla de metal de mesh 10 a cada tubo y operar el aparato, se utiliza agua como fluido de inmersión a menos que otro fluido sea especificado en la monografía individual, y debe mantener a 37 +/- 2° C. Observar las tabletas entre el tiempo límite especificado en la monografía individual, todas las tabletas deben desintegrarse. Si uno o más comprimidos no se desintegran completamente repetir el ensayo sobre 12 comprimidos adicionales: no menos de 16 del total de 18 comprimidos evaluados deben desintegrarse. Tiempo límite de desintegración no debe ser mayor de 60 minutos. (12.2)

➤ Disolución:

Medio: Buffer de fosfato pH 7.2; 900 ml.

Aparato 2: 50 rpm.

Tiempo: 60 minutos.

Procedimiento:

Determinar la cantidad de ibuprofeno disuelto con absorción ultravioleta a una longitud máxima de absorción de aproximadamente 221 nm, filtrando porciones de la solución muestra, diluida con el medio de disolución, si es necesario, en comparación con una solución estándar que tenga la misma concentración de ibuprofeno USP RS en el mismo medio.

Tolerancia: No menos del 80% de la cantidad indicada de ibuprofeno es disuelto en 60 minutos.(12.3)

➤ Variación de peso:

Pesar 20 tabletas individualmente, La desviación límite tolerada entre las tabletas debe ser de ± 10 % de su peso, es decir los pesos individuales esta entre el límite del 90.0% - 110.0% del peso promedio se acepta como satisfactorio el ensayo de variación de peso. (12.2, 12.3)

3.2.3.4 Ensayos Químicos:

➤ Identificación de ibuprofeno:

Disolver 0.015 g de Ibuprofen en 100ml de Hidróxido de sodio diluido TS, y determine el espectro de absorción de esta solución es directamente proporcional al espectrofotómetro: se observa exhibición entre 255 nm y 259 nm, y una máxima entre 262nm y 266 nm y entre 271nm y 275nm; determine la absorbancia, A_1 y A_2 de cada longitud máxima de absorción: el rango A_1/A_2 es entre 1.10 y 1.30. (12.4, 12.3)

➤ Valoración de ibuprofeno:

A) Ensayo por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):

• Solución Estándar Interna:

Preparar una solución de valerofenona en fase móvil que tenga una concentración de 0.35 mg/ml.

• Fase Móvil:

Disolver 4 g de ácido cloroacético en 400 ml de agua y ajustar con hidróxido de amonio a un pH de 3.0. Añadir 600 ml de acetonitrilo, filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.

• Sistema cromatográfico:

El cromatógrafo líquido deberá estar equipado con un detector a 254 nm y una columna de 4.6 mm x 25 cm, con fase estacionaria L1. Y un flujo de 2 ml/ min.

• Preparación del estándar:

Disolver exactamente cuantitativamente el peso de ibuprofeno USP RS en Solución estándar interna para obtener una concentración de aproximadamente 12 mg/ml.

• Preparación de la muestra:

Pesar no menos de 20 tabletas y pulverizar finamente, transferir aproximadamente 1200 mg de ibuprofeno exactamente pesado a un recipiente y añadir 100 ml de la solución estándar interna y mezclar por 10 minutos. Centrifugar una porción de la suspensión obtenida y utilizar la solución del sobrenadante como la Solución muestra.

• Procedimiento:

Inyectar separadamente volúmenes iguales (5 μ l) de la preparación estándar y la preparación muestra dentro del cromatógrafo, reportar los cromatogramas, y medir la respuesta del mejor pico. Los tiempos relativos de retención son de aproximadamente 1.4 para la solución estándar interno y de 1.0 para ibuprofeno. Calcular la cantidad en mg de $C_{13}H_{18}O_2$ en la porción del ibuprofeno tomando en cuenta la siguiente fórmula:

$$100C(R_U/R_S)$$

donde C es la concentración, en mg/ml del ibuprofeno USP RS en la preparación estándar, R_U y R_S son las respuestas de los picos obtenidos de la preparación

muestra y la preparación estándar respectivamente.(12.3)

B) Ensayo por titulación:

Pesar y pulverizar 20 tabletas de ibuprofeno. Seguidamente pesar del polvo 0.5652 g de muestra (equivalente a 0.500 g de ibuprofeno), disolver en 50 ml de Etanol y titular con NaOH 0.1 N, agregar 3 gotas de fenoftaleina TS como indicador. Preparar un blanco para la determinación y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de NaOH 0.1 N equivale a 20.628 mg de $C_{13}H_{18}O_2$.(12.4)

Tipo de muestreo:

Se realizó un muestreo por conveniencia de los fármacos en estudio diclofenaco sódico 75 mg/3 ml en ampollas inyectables e ibuprofeno de 400 mg en tabletas; según las cantidades especificadas en los ensayos fisicoquímicos y por triplicado, con el fin de obtener mejores resultados y evitar sesgos.

IV. RESULTADOS

4.1 IBUPROFENO

TABLA No. 1

APARIENCIA

No. Muestra	Apariencia	Resultados
1	Cumple	+
2	Cumple	+
3	Cumple	+
X	Cumple	+

ESPECIFICACIONES:

Apariencia: Uniformidad de color y sin moteado.(12.2)

TEXTURA

No. Muestra	Textura	Resultados
1	Cumple	+
2	Cumple	+
3	Cumple	+
X	Cumple	+

ESPECIFICACIONES:

Textura: Ausencia de grietas.(12.3)

TABLA No. 2

DETERMINACIÓN DE FRIABILIDAD

No. Muestra	Peso inicial	Peso final	Friabilidad %	Resultados
1	3.4239 g	3.4237 g	0.0058%	+
2	3.4240 g	3.4238 g	0.0058%	+
3	3.4236 g	3.4234 g	0.0058%	+
X	3.4238 g	3.4236 g	0.0058%	+

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio el ensayo si es igual o inferior a 0.8%.(12.2)

TABLA No. 3

DETERMINACIÓN DE DUREZA

No. Muestras	Dureza Kg/ Fuerza	Resultados
1	10.75	+
2	12.25	+
3	13.00	+
X	12.00	+

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio el ensayo si no es más de 15 Kg/ fuerza.(12.2)

TABLA No. 4**VARIACIÓN DE PESO**

Peso	Variación de Peso %	Peso	Variación de Peso %
0.5818 g	102.94	0.5419 g	95.88
0.5618 g	99.40	0.5636 g	99.72
0.5610 g	99.26	0.5722 g	100.35
0.5587 g	98.85	0.5722 g	101.24
0.5996 g	106.09	0.5728 g	101.34
0.5311 g	93.97	0.5774 g	102.16
0.5476 g	96.89	0.5745 g	101.64
0.5866 g	103.79	0.5206 g	92.11
0.6136 g	108.56	0.5419 g	95.88
0.5711 g	101.04	0.5620 g	99.43
X = 100.03 %			

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 90 – 110%.(12.3)

TABLA No. 5
EVALUACIÓN DE LA DESINTEGRACIÓN

Muestra	Desintegración Máx. 60 min.	Resultados
1. Tabletas ibuprofeno	> a 60 min.	-
2. Tabletas ibuprofeno	> a 60 min.	-

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio el ensayo si no menos de 16 del total de 18 tabletas evaluados deben desintegrarse. El tiempo debe ser menor de 60 minutos.(12.3)

TABLA No. 6
EVALUACIÓN DE LA DISOLUCIÓN

Muestra	Disolución No menos del 80%	Resultados
Tabletas ibuprofeno	91.040%	+

ESPECIFICACIONES:

Tolerancia, no menos del 80% (valor Q) de la cantidad de ibuprofeno es disuelto en 60 minutos.(12.3)

TABLA No. 7
IBUPROFENO
CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO**A) POR TITULACION**

No. Muestra	mg de Ibuprofeno 500 mg	% de ibuprofeno
1	369.6538 mg	73.94 %
2	369.6538 mg	73.93 %
3	369.6538 mg	73.93 %
X	369.6538 mg	73.93 %

B) POR CROMATOGRAFIA LIQUIDA

No. Muestra	mg de Ibuprofeno 500 mg	% de ibuprofeno
1	359.763 mg	71.9526 %
2	359.763 mg	71.9526 %
X	359.763 mg	71.9526 %

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 90 - 110% de ibuprofeno.(12.3)

TABLA No. 8
DATOS GENERALES

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Ensayos Organolépticos		
Apariencia	Uniformidad de color, no presenta pigmentación o puntos blancos, ni moteado.	Cumple
Textura	Ausencia de grietas o microcráteres y polvo suelto sobre la superficie	Cumple

Ensayos Mecánicos		
Friabilidad	Menor o igual 0.8%	0.0058%
Dureza	No mayor 15 Kg /Fuerza	12.0 kg /Fuerza
Ensayos Físicos		
Desintegración	Máx. 60 minutos.	Mayor a 60min.
Variación de Peso	90 – 110%	100.03 %
Ensayos Químicos		
Identificación	Positivo	Positivo
Disolución	No menos del 80% (Valor Q)	91.040%
Valoración de ibuprofeno A) Por Titulación B) Por Cromatografía líquida (HPLC)	90.0 – 110.0%	A) 73.93% B) 71.9526%

4.2. DICLOFENACO SÓDICO**TABLA No. 9****DICLOFENACO SODICO**
CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

No. MUESTRA	75 mg/ 3 ml de diclofenaco sódico	% de diclofenaco sódico
1	77.4162 mg/ 3 ml	103.22 %
2	80.4383 mg/ 3 ml	107.25%
3	80.4383 mg/ 3 ml	107.25%
X	79.4300 mg/ 3 ml	105.23%

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 90 – 110% de diclofenaco sódico.(12.14)

TABLA No. 10
DATOS GENERALES

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Ensayos Organolépticos		
Apariencia	Líquido limpio, transparente, ligeramente amarillento. Volumen promedio 3.2 ml	Cumple
Partículas o pelusas en Suspensión	No debe contener.	Cumple
Volumen Extraíble con jeringas	No debe ser menor a 3.0 ml	3.2 ml
Ensayos Mecánicos		
pH	7.5 – 8.5	8.5
Ensayos Químicos		
Identificación	Positivo	Positivo
Valoración de Diclofenaco sódico	90.0 – 110.0%	105.23%

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos mediante el análisis fisicoquímico realizado a los antiinflamatorios no esteroideos –AINES- que se adquieren por Contrato Abierto y son los de mayor empleo en el Hospital Roosevelt, se determinó lo siguiente:

5.1. Ibuprofeno:

5.1.1. Ensayos organolépticos: el 100% de las muestras evaluadas cumplieron con las especificaciones de calidad exigidas por las Farmacopeas USP XXIII y JP XII, ya que las tabletas presentaron uniformidad de color, con ausencia de pigmentación, grietas o polvo suelto sobre la superficie. (Tabla No. 1,8)

5.1.2. Ensayos mecánicos: el 100% de las muestras evaluadas cumplieron con las especificaciones que dicta el ensayo de friabilidad, debido a que las tabletas perdieron un 0.0058% de su peso siendo este dato no mayor al 0.8% de su peso inicial luego de ser tratados en el friabilizador, que se indica en la Farmacopea USP XXIII; lo cual determina que superan la prueba de resistencia, abrasión, choque y manipulación en el proceso final (Tabla No. 2,8). Para el ensayo de dureza el 100% de las muestras evaluadas cumplieron con las especificaciones de calidad, obteniendo como resultado un promedio de 12 Kg/ Fuerza, valores que se encuentran dentro de los parámetros establecidos por la Farmacopea USP XXIII, que oscila en no más de 15 kg/ Fuerza. (Tabla No. 3,8)

5.1.3. Ensayos Físicos: con respecto a la desintegración las tabletas evaluadas no cumplieron con el ensayo de desintegración, debido a que se desintegraron en un tiempo mayor de 60 min. el cual indica la Farmacopea USP XXIII ya que sobrepasa el tiempo límite establecido, esto podría deberse a que alguno de los excipientes presentes no permitan la desintegración de las mismas (Tabla No.5,8). En cuanto a la variación de peso realizado a un total de 20 tabletas el 100.0 % cumplió con los rangos establecidos de $\pm 10.0\%$ de su peso individual, es decir entre el 90.0% - 110.%. De igual manera las tabletas cumplieron con el ensayo de disolución ya que el 91.040% de la cantidad de ibuprofeno fue disuelto, porcentaje que se encuentra por encima del 80% (valor Q) que indica la Farmacopea USP XXIII, por lo que si habrá una buena liberación del principio activo en el organismo. (Tabla No. 4,6,8).

5.1.4. Con respecto a la cuantificación del principio activo ibuprofeno, se tomaron 20 tabletas muestreadas al azar que fueron trituradas, y se llevó a cabo por medio de titulación ácido-base, preparando la muestra a evaluar por triplicado. Se determinó que el 100% de las tabletas no cumplieron con los parámetros establecidos por la Farmacopea Japonesa XII 90 – 110% (equivalente a 490.0 mg – 550 mg), ya que se obtuvo un porcentaje de ibuprofeno de 73.93% que equivale a 369.6538 mg por tableta. A la vez se realizó la cuantificación por medio de cromatografía líquida (HPLC), en el cual se obtuvo un porcentaje de ibuprofeno del 71.9526% que equivale a 359.763 mg por tableta, confirmando el resultado obtenido en el ensayo por titulación, lo cual demuestra que la

cantidad de principio activo está por debajo de los límites establecidos por la Farmacopea USP XXIII, lo cual no permitirá ejercer su acción terapéutica en el organismo. (Tabla No.6,8)

Como resultado del análisis fisicoquímico, se puede indicar que las tabletas de ibuprofeno de 400 mg, registrados en la Dirección General de Servicios de Salud y comercializadas a través de contrato abierto a los Hospitales Nacionales en este caso Hospital Roosevelt, no cumplen a cabalidad con las especificaciones de calidad que exige la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII y la Farmacopea Japonesa JP XII, que se encuentran como referencia en el listado de medicamentos que ofrece el contrato abierto.

5.2. Diclofenaco Sódico:

De igual manera en la presente investigación se realizó una evaluación fisicoquímica de las ampollas inyectables de diclofenaco sódico de 75 mg/3 ml, obteniéndose los siguientes resultados:

5.2.1. Ensayos Organolépticos: El 100% de las muestras evaluadas cumplieron con las especificaciones de calidad establecidas para apariencia, ya que la solución es limpia, transparente y ligeramente amarillenta, con ausencia de partículas o pelusas en suspensión; así como también presentó un volumen de 3.2 ml que es menor a lo que establece la Farmacopea USP XXIII y Método de análisis alternativo (no debe ser menor a 3.0 ml) (Tabla No. 10).

5.2.2. Ensayos Mecánicos: El 100% de las muestras analizadas cumple con las especificaciones de calidad que exige la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII y según el Método de análisis alternativo. (Tabla No.10)

5.2.3. Ensayos Químicos: Con respecto a la cuantificación del principio activo diclofenaco sódico, para lo cual se tomaron 20 ampollas muestreadas al azar, siendo estas mezcladas hasta obtener una solución homogénea, se llevó a cabo por medio de análisis espectrofotométrico, preparando la muestra a evaluar por triplicado y un estándar de referencia con un porcentaje de pureza conocido. Se determinó que el 100% de las ampollas cumplieron con los parámetros establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII y Método de análisis alternativo el cual se encuentra entre los límites de 90 – 110% (equivalente a 67.5 mg/3 ml – 82.5 mg/3 ml), ya que se obtuvo un porcentaje de diclofenaco sódico de 105.23% que equivale a 79.43 mg/3 ml por ampollas lo cual nos demuestra que la cantidad de principio activo está apto para que ejerza su acción terapéutica así como una buena biodisponibilidad en aquellos pacientes a los cuales se les administre el medicamento. (Tabla No. 9,10)

Por tanto las ampollas de diclofenaco sódico (75 mg/ 3 ml) si cumplen a totalidad con los parámetros que exige la Farmacopea JP XXII y Método de análisis alternativo, que se adquieren por contrato abierto en el Hospital Roosevelt.

Como resultado final de la presente investigación se puede decir que no todos los medicamentos que se adquieren por contrato abierto, cumplen con las especificaciones de calidad que exigen las farmacopeas. Lo cual nos indica que el

estado debe efectuar controles más estrictos sobre los laboratorios farmacéuticos, para que cumplan a cabalidad con las Buenas Prácticas de Manufactura, elaborando productos farmacéuticos de calidad y de esta manera asegurar que el medicamento si ejercerá su acción terapéutica.

VI. CONCLUSIONES

- 6.1 Las tabletas de ibuprofeno de 400 mg que se adquieren por contrato abierto en el Hospital Roosevelt, no son aptas como medicamentos, ya que no cumplen con los ensayos de calidad que exige la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII, Farmacopea Japonesa JP XII, de cuantificación de principio activo.
- 6.2 La cuantificación de las tabletas de ibuprofeno 400 mg se realizó por medio de titulación ácido-base obteniendo un porcentaje de 73.93% de ibuprofeno, el cual fue confirmado por el ensayo de cromatografía líquida - HPLC- obteniéndose un porcentaje del 71.9526% de ibuprofeno, lo cual nos indica que las tabletas no contienen la cantidad especificada de ibuprofeno.
- 6.3 Las tabletas de ibuprofeno 400 mg, se desintegran en un tiempo mayor de 60 minutos, lo cual sobrepasa el tiempo especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII, esto podría deberse a que uno de los excipientes no permite la desintegración de las mismas.
- 6.4 Las tabletas de ibuprofeno de 400 mg, tienen un 91.040% de velocidad de disolución, esto indica que poseen buena liberación del principio activo, pero no ejercerán su adecuada acción terapéutica debido al bajo contenido de ibuprofeno.
- 6.5 Las ampollas inyectables de diclofenaco sódico de 75mg/3 ml, si cumple con todos los ensayos de calidad que exige la Farmacopea Japonesa JP XII y técnica propia de laboratorio.
- 6.6 La hipótesis planteada se rechaza para la tabletas de ibuprofeno de 400 mg, y se aprueba para las ampollas inyectables de diclofenaco sódico 75mg/3 ml.

VII. RECOMENDACIONES

- 7.1 Continuar con evaluaciones fisicoquímicas de otros fármacos que se adquieren por contrato abierto.
- 7.2 Realizar más evaluaciones fisicoquímicas a las tabletas de ibuprofeno 400 mg que se adquieren por contrato abierto, y de esta manera confirmar si el medicamento es confiable y seguro para ejercer acción terapéutica.
- 7.3 Evaluar la efectividad terapéutica de las ampollas inyectables de diclofenaco sódico 75 mg/ 3 ml por medio de farmacovigilancia; en pacientes que se encuentren ingresados en el Hospital Roosevelt.
- 7.4 Realizar estudios clínicos para evaluar la efectividad terapéutica de las tabletas de ibuprofeno 400 mg por medio de farmacovigilancia; en pacientes que se encuentran ingresados en el Hospital Roosevelt.
- 7.5 Realizar evaluaciones fisicoquímicas a las tabletas de ibuprofeno 400 mg que se adquieren por contrato abierto y comparar con otras marcas más comercializadas en el mercado guatemalteco.

VIII. REFERENCIAS

- 8.1 Arango, Mario Emilio. ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS INYECTABLES DE DICLOFENACO SÓDICO A DOBLE CIEGO CRUZADO. Universidad del Valle de Guatemala. Facultad de Ciencias y Humanidades. 1998.
- 8.2 Helman, J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Continental, México. Vol. 6 y 7. 1982.
- 8.3 The United States Pharmacopeia convection. The United States Pharmacopeia. XXIII ed. The National Formulary. Washington: Mack Printing Company. 1997 (p. 786).
- 8.4 The Pharmacopoeia of Japan. XII ed. The Ministry of Health and Welfare. April 1, 1991. (p. 258, 259).
- 8.5 Martindale. The Complete Drug Reference. Thirty-second ed. Pharmaceutical Press. 1999. (p. 31-33,44,45,63-66).
- 8.6 USP DI. Drug Information for The Health Care Professional. Vol. I y II. 19th. Ed. 1999. (p. 403,407,408).
- 8.7 Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol. I. 9a.ed. McGRAW-HILL Interamericana. México. 1996. (p.661)
- 8.8 Flores, Jesús. Farmacología Humana. 2^a. Ed. MASSON, Barcelona. 1992.
- 8.9 Izaguirre, Mayra. ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD DE DOS ANALGESICOS UTILIZADOS A NIVEL HOSPITALARIO. USAC. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. 1998. (p.54)
- 8.10 Estudiantes de Química Farmacéutica del Programa de experiencias docentes con la Comunidad –EDC- subprograma de Farmacia Hospitalaria del Hospital Roosevelt. EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD TERAPEUTICA DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA PRODUCIR ANALGESIA EN PACIENTES CON CANCER. 1999.
- 8.11 Litter, Manuel. Farmacología Experimental y Clínica. 7ma. Edición. El Ateneo. Argentina 1988.
- 8.12 Pérez Figueroa, Iris. ESTUDIO PROSPECTIVO DE UTILIZACIÓN DE ANTIINFLAMATORIOS A NIVEL HOSPITALARIO. USAC. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. 1994.
- 8.13 Estudiantes de Química Farmacéutica del Programa de Experiencia Docente con la Comunidad- EDC- Subprograma de Farmacia Hospitalaria del Hospital Roosevelt. EVALUACIÓN DE ANALGESIA APLICADA EN PACIENTES CON CÁNCER, PANCREATITIS, SIDA Y SUS COMPLICACIONES. 1999 (p. 79)
- 8.14 Método de análisis alternativo.
- 8.15 Le Hir. Farmacia Galenita. MASSON 1995.
- 8.16 Real Farmacopea Española, Madrid, 1997.

- 8.17 El Manual Merck, 9ª Edition; HARCOURT BRACE,1994.
- 8.18 The Index Merck, 11ª Edition, 1989.
- 8.19 Stability of compounded formulations, 2ª Edition, Lawrence A. Trissel, 2000.
- 8.20 THE FARMACEUTICAL CODEX. Twelfth Edition. LONDON THE FARMACEUTICAL PRESS, 1994.
- 8.21 Handbook on Injectable Drugs. 12th Edition. Lawrence A. Trissel, 2003.
- 8.22 www.diclofenac.com
- 8.23 www.rxlist.com/cgi/generic/diclofen.htm
- 8.24 www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/500247.html
- 8.25 www.healthwell.com/healthnotes/drug/diclofenac.cfm
- 8.26 www.nlm.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a682159.ntml
- 8.27 www.nursespr.com/members/database/ndrhtml/ibuprofen.html

INDICE

I. RESUMEN	01
II. INTRODUCCIÓN	02
III. ANTECEDENTES	03
IV. JUSTIFICACIONES	07
V. OBJETIVOS	08
VI. HIPÓTESIS	09
VII. MATERIALES Y METODOS	10
VIII. RESULTADOS	18
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	31
X. CONCLUSIONES	34
XI. RECOMENDACIONES	35
XII. REFERENCIAS	37
ANEXO I	40

I. RESUMEN

En el presente trabajo de tesis, se presentan los resultados obtenidos de la evaluación fisicoquímica realizada a los fármacos que se les atribuye propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas de mayor demanda en el Hospital Roosevelt, y que se adquieren por contrato abierto siendo estos el ibuprofeno de 400 mg en tabletas y las ampollas inyectables de diclofenaco sódico de 75 mg/ 3ml, clasificados como antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Para lo cual se llevó a cabo un muestreo por conveniencia de los fármacos elegidos, en las cantidades especificadas en los ensayos fisicoquímicos y por triplicado, con el fin de obtener mejores resultados y evitar sesgos.

Como resultado del análisis fisicoquímico realizado a las tabletas de ibuprofeno tabletas (400 mg), no cumplen a cabalidad con las especificaciones de calidad que exige la Farmacopea de los Estados Unidos, USP XXIII y la Farmacopea Japonesa, JP XII, en los ensayos de desintegración, y cuantificación de principio activo. En cuanto a los inyectables de diclofenaco sódico 75 mg/ ml, si cumplen con la totalidad de los parámetros que exige la Farmacopea Japonesa, JP XII y Método de análisis alternativo en los ensayos de apariencia, pH, identificación y cuantificación. Por lo que es necesario efectuar controles estrictos en la industria farmacéutica, para que se cumplan con las Buenas Practicas de Manufactura y asegurar de esta manera que el medicamento si ejercerá su acción terapéutica en los usuarios.

II. INTRODUCCION

Los antiinflamatorios no esteroides, se consideran unos de los fármacos de mayor demanda en el Hospital Roosevelt, debido a que dichos fármacos presentan propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, lo cual permite tratar diversas afecciones que presenta el paciente.

En el presente estudio de tesis se presentan los resultados obtenidos en la realización de la evaluación Físicoquímica de los antiinflamatorios no esteroides de mayor consumo dentro de los servicios de Medicina Interna y Cirugía del Hospital Roosevelt, como lo son: diclofenaco sódico 75 mg/3 ml (inyectables) e ibuprofeno 400 mg (tabletas), que se adquieren por contrato abierto lo cual permite obtener los medicamentos a precios accesibles para dicha institución. El análisis físicoquímico permitió identificar y cuantificar los principios activos ya mencionados y de esta manera se pudo comprobar que uno de los medicamentos evaluados no cumple con algunas de las especificaciones de calidad indicadas en las farmacopeas (USP XXIII y JP XII) que se encuentran especificadas dentro del contrato abierto del Hospital Roosevelt.

III. ANTECEDENTES

De acuerdo a la bibliografía consultada, existe poca información acerca de la evaluación de la calidad fisicoquímica y clínica de inyectables de diclofenaco sódico, así como también de tabletas de ibuprofeno; ambos fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), por lo que se presentan a continuación algunos estudios reportados:

Ochoa, M. ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS INYECTABLES DE DICLOFENACO SÓDICO A DOBLE CIEGO CRUZADO. En este estudio se evaluó la biodisponibilidad y bioequivalencia de dos productos inyectables de diclofenaco sódico (DOLO-FENILr 75 y Producto R r), después de la administración de dosis únicas por vía intramuscular profunda a ocho sujetos clínica y biológicamente sanos. La evaluación de la farmacocinética del diclofenaco sódico se realizó mediante cuantificación en muestras en plasma, las cuales fueron extraídas a lo largo de 10 horas después de la administración de cada medicamento. El método analítico utilizado fue cromatografía líquida de alta resolución. Los parámetros de biodisponibilidad establecidos fueron tiempo máximo (Tmax), Concentración plasmática máxima (Cmax), Área bajo la curva (AUC). La medida secundaria utilizada para evaluar la posible bioequivalencia fue la relación concentración máxima/ área bajo la curva (Cmax/AUC).^(11.1)

Se observó variabilidad en los resultados de los parámetros de biodisponibilidad evaluados, el origen fue atribuido a la variación dentro de cada grupo de datos (de cada medicamento) y no a la variación existente entre los dos grupos comparados (un medicamento contra el otro), dicha variación característica de una administración intramuscular ya que depende de la fisiología del sujeto.(12.1)

Las relaciones de concentración plasmática máxima /área bajo la curva para DOLO-FENIL R 75 tuvieron un promedio de 0.5377 hora +/- 0.1498 hora y para producto R de 0.5713/hora +/- 0.1649/ hora, valores que, al compare estadísticamente mediante el análisis de varianza, establecieron que la hipótesis nula (condición de bioequivalentes o que no existe diferencia significativa entre ambos) no se puede rechazar. (12.1)

Izaguirre, M. ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD DE DOS ANALGÉICOS UTILIZADOS A NIVEL HOSPITALARIO. En este estudio de costo-efectividad, de un analgésico no esteroideo, Ketorolaco trometamina, distribuido en la ciudad de Guatemala, por dos diferentes proveedores, el proveedor 1 distribuye ampollas de 30 mg (grupo A), el proveedor 2 distribuye el medicamento en ampollas de 30 mg (grupo B) y 60 mg (grupo C). Este estudio se realizó en el Hospital Roosevelt, en pacientes entre 18 y 60 años de edad, quienes se sometieron a cirugía de vesícula por laparoscopia, durante dos meses consecutivos, donde se administró el medicamento por vía intramuscular.(12.9)

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la analgesia resultante a la administración intramuscular de Ketorolaco trometamina de los dos diferentes proveedores y hacer un análisis de comparación, para evaluar costo-efectividad de los productos a las diferentes concentraciones. Los resultados obtenidos y las pruebas estadísticas utilizadas (estadística paramétrica de tipo Kruskal-Wallis), aportaron evidencia para afirmar que los tres grupos de Ketorolaco trometamina poseen una efectividad equivalente ($p=0.7791$), cuando se compararon con respecto al dolor, al momento de despertar de la anestesia y al momento en que llega el paciente a su casa después de egresar del hospital.(12.9)

Por lo que se puede utilizar exitosamente cualquiera de los medicamentos de los tres grupos para aliviar el dolor post-operatorio. Hay diferencia únicamente en cuanto el tiempo en que se da el efecto analgésico.(12.9)

En el análisis de costo, aunque se encontró diferencia en cuanto al precio entre los tres grupos de Ketorolaco trometamina, esto no es importante ya que el precio dependerá del canal de distribución que se elija.(12.9)

Estudiantes de Química Farmacéutica del Programa de Experiencias Docentes con la Comunidad –EDC – Subprograma de Farmacia Hospitalaria del Hospital Roosevelt. EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD TERAPEUTICA DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA PRODUCIR ANALGESIA EN PACIENTES CON CANCER. En este estudio se evaluó la analgesia en los pacientes con cáncer internados en los servicios del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, el periodo comprendido entre mayo a julio de 1999.

La presencia de dolor en los pacientes evaluados se observó de la siguiente manera: un 50 % presentaban dolor intenso, un 30% dolor leve y un 20% dolor moderado.

- De los pacientes que presentaron dolor intenso, el 80% no presentó alivio del dolor, el 20% presentó alivio moderado pero no debido a algún tratamiento sino a factores psicológicos que influyeron en el paciente.

Del 80% que no presentó alivio, se obtuvo la siguiente información:

- 20% de dichos pacientes no tenía tratamiento analgésico.
- Otro 20% tenía tratamiento con opiáceos,
- 20% tratados con AINEs y
- 20% restante eran tratados con terapia combinada (opiáceos y Aines).
- De los pacientes que presentaron dolor moderado, el 100% refirió alivio, independientemente del tratamiento, ya que un 50% era tratado con opiáceos y el otro 50% era tratado con AINEs.
- De los pacientes que presentaron dolor leve, el 100% no refirió alivio; aunque un 67% de los pacientes eran tratados con AINEs y un 33% no tenía tratamiento.

Según los resultados de este estudio se encontró que el 43% de los pacientes refería alivio del dolor, es decir que el tratamiento analgésico era efectivo y un 57% de los pacientes no reportaron disminución del dolor, es decir que el tratamiento no fue efectivo.(12.10)

Pérez, I. ESTUDIO PROSPECTIVO DE UTILIZACION DE ANTIINFLAMATORIOS A NIVEL HOSPITALARIO. Este estudio tuvo como objetivo principal conocer la utilización de los medicamentos antiinflamatorios en el hospital Roosevelt; como establecer parámetros para su posterior utilización a nivel hospitalario. Durante dicho estudio se tomó una muestra de 100 pacientes, los cuales ingresaron a los servicios de cirugía (B, D, neurología y urología) del Hospital Roosevelt; en un periodo comprendido de 74 días, se les efectuó un seguimiento prospectivo a través de las historias clínicas con la aplicación de perfiles farmacoterapéuticos, en los cuales se revisó la indicación, dosis, interacciones, contraindicaciones, reacciones adversas, duración del

tratamiento y consumo de antiinflamatorios. A los datos obtenidos se les aplico un análisis estadístico descriptivo, concluyendo que los medicamentos de mayor consumo y mejor utilización, fue el grupo de antiinflamatorios no esteroides. Como resultado del estudio se elaboro y valido una guía para efectuar estudios de utilización de medicamentos; y un protocolo de utilización de medicamentos antiinflamatorios.(12.12)

IV. JUSTIFICACIONES

Con el fin de que los costos de compra de los productos farmacéuticos sean favorables para los hospitales nacionales y para poder garantizar a los pacientes que los medicamentos que consumen son de buena calidad y eficacia, se considerado necesario e importante efectuar una evaluación y verificación de la calidad física y química de los productos que se adquieren por contrato abierto en el Hospital Roosevelt, y de esta manera brindar a los hospitales, centros asistenciales y pacientes seguridad, de que los medicamentos cumplen con las especificaciones tanto físicas como químicas de calidad, que se encuentran descritas en las farmacopeas.

V. OBJETIVOS

5.1. GENERALES:

5.1.1. Evaluación de la calidad físico-química de los medicamentos distribuidos en el Hospital Roosevelt, adquiridos por medio de contrato abierto, con el fin de verificar si cumplen con las especificaciones indicadas en la Farmacopeas (USP XXIII, JP XII y método propio de Laboratorio validado) .

5.2. ESPECÍFICOS:

5.2.1. Identificación del principio activo diclofenaco sódico, en ampollas de 75mg /3ml que se adquiere por contrato abierto en el Hospital Roosevelt.

5.2.2. Identificación del principio activo ibuprofeno, en tabletas de 400 mg que se adquiere por contrato abierto en el Hospital Roosevelt.

5.2.3. Cuantificación del principio activo diclofenaco sódico, si las concentraciones de las muestras a analizar cumplen con los requerimientos indicados en un método de análisis propio de laboratorio.

5.2.4. Cuantificación el principio activo ibuprofeno, si las concentraciones de la muestra a analizar cumplen con los requerimientos exigidos por la Farmacopea Japonesa XII.

VI. HIPOTESIS

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (diclofenaco sódico 75 mg/3 ml – en ampollas inyectable e ibuprofeno de 400 mg en tabletas) , que se distribuyen en el Hospital Roosevelt adquiridos por contrato abierto, cumplen con los requerimientos de calidad fisicoquímica indicados en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXIII), Farmacopea Japonesa (JP XII) y Método de análisis alternativo.

VII. MATERIALES Y METODOS

7.1. UNIVERSO DEL TRABAJO

7.1.1 Muestras de ampollas inyectables a base de diclofenaco sódico de 75 mg/3 ml y tabletas a base de ibuprofeno de 400 mg, que se adquiere por medio de contrato abierto en el Hospital Roosevelt.

7.2. RECURSOS

7.2.1. Recursos Humanos:

Investigadora: Marleny Lilibeth Paniagua Del Cid.

Asesor: Licda. Lillian Irving Antillón.

7.2.2. Recursos Institucionales:

- Departamento de Análisis Instrumental, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Departamento de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Departamento de Farmacia Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Instalaciones Hospital Roosevelt.

7.2.3. Recursos Materiales:

7.2.3.1. Físicoquímicos:

- Ampollas de diclofenaco sódico 75 mg/3ml en ampollas inyectable
- Tabletetas de ibuprofeno de 400 mg en tabletetas
- HPLC
- Disolutor
- Espectrofotómetro (SPECTRONIC 21).
- Cubetas para espectrofotómetro
- Placas de silica gel GF 254 de 0.2 mm de espesor.
- Potenciómetro

- Balanza analítica
- Balones aforados de 10, 50 y 100 ml
- Bureta de 50 ml
- Magnetos
- Espátulas
- Agitadores magnéticos
- Beakers 100 ml, 250 ml y 500 ml.
- Probetas
- Pipetas
- Erlenmeyers
- Papel
- Lápiz.
- Útiles de escritorio.

7.3. PROCEDIMIENTO

7.3.1. Determinación de diclofenaco sódico inyectable de 75 mg/3 ml

7.3.1.1. Ensayos organolépticos:

➤ Apariencia:

Líquido limpio, transparente, color ligeramente amarillento. El promedio de volumen del contenido de las ampollas debe ser 3.2 ml. (12.3)

➤ Partículas o pelusas en suspensión:

No debe contener, observar sobre fondo blanco y negro, con luz difusa.(12.3)

➤ Volumen Extraíble con jeringas:

No debe ser menor a 3 ml. (12.3)

7.3.1.2. Ensayos Mecánicos:

➤ Reacción pH:

Medir el pH de la solución tal cual a 25° C.

Límite 7.5 a 8.5.(12.3)

7.3.1.3. Ensayos Químicos:

➤ **Identificación del principio activo:**

◆ **Preparación del estándar:**

Pesar exactamente alrededor de 100 mg de diclofenaco sódico. Colocar en un matraz aforado de 10 ml con metanol; Llevar a volumen. Sembrar en placa de Silica Gel GF 254 10ul.

◆ **Preparación de la muestra:**

Diluir 4 ml de la solución inyectable en un matraz de 10 ml con metanol. Aforar y agitar. Sembrar 10 µl en la placa de Silica de Gel GF 254. Desarrollar el cromatograma hasta las $\frac{3}{4}$ partes de la placa. Retirar y dejar secar al aire.

◆ **Fase fija:**

Placa Silica Gel GF 254 de 0.2 mm de espesor.

◆ **Fase móvil:**

Benceno, acetato de etilo, ácido acético (90:5:5).

◆ **Revelado:**

Luz ultravioleta (UV) a 254 y 366 nm.

◆ **Resultado:**

El Rf de la solución muestra debe ser igual al del estándar.

➤ **Valoración:**

Aplicar método espectrofotométrico: En un vaso de precipitado, mezclar el contenido de 20 ampollas.

a) Preparación de la muestra:

Pesar exactamente alrededor de 2.6 ml de la solución inyectable en un matraz aforado de 100 ml. Adicionar 20 ml de NaOH 0.1 N y llevar a enrase

con agua destilada. Agitar. De esta solución tomar 1.0 ml y llevar a un matraz aforado de 50 ml con agua destilada. Agitar.

b) Preparación del estándar:

Pesar exactamente alrededor de 70 mg de diclofenaco sódico estándar con título conocido. Colocar en un matraz aforado de 100 ml. Disolver con 20 ml de NaOH 0.1 N y aforar con agua destilada. Agitar. Diluir 1.0 ml exactamente medido con una pipeta aforada, en un matraz de 50 ml con agua destilada. Leer la absorbancia de ambas soluciones simultáneamente en el espectrofotómetro a 275 nm contra blanco de agua destilada.

c) Límites: 67.5 mg – 82.5 mg del declarado (90.0%-110.0%).(12.14)

7.3.2. Determinación de ibuprofeno de 400 mg en tabletas

7.3.2.1. Ensayos organolépticos:

➤ **Apariencia:**

Uniformidad del color, si son blancos lucirá uniformidad del color, si son coloreados no exhibirá puntos de mayor pigmentación o puntos blancos, ni presencia de moteado.(12.2)

➤ **Textura:**

Ausencia o presencia de grietas, micro-cráteres o polvo suelto sobre la superficie. (12.2)

7.3.2.2. Ensayos Mecánicos:

➤ **Friabilidad:**

Colocar 6g de tabletas eliminar el polvo y pesar. Se colocan en el tambor, cerrar la tapadera y dejar rodar a 25 rpm (revoluciones por minuto), durante 4 minutos, se elimina el polvo y se pesan de nuevo. Se considera satisfactorio el resultado si es igual o inferior al 0.8%. (12.2)

➤ **Dureza:**

Colocar la tableta en el durómetro, encender el aparato para que aplique la fuerza y luego realizar la lectura, registrar los datos. No más de 15 Kg/fuerza. (12.2)

7.3.2.3. Ensayos físicos:

➤ **Desintegración:**

Colocar una tableta en cada uno de los 6 tubos de la canasta, agregar una malla de metal de mesh 10 a cada tubo y operar el aparato, se utiliza agua como fluido de inmersión a menos que otro fluido sea especificado en la monografía individual, y debe mantener a $37 \pm 2^\circ \text{C}$. Observar las tabletas entre el tiempo límite especificado en la monografía individual, todas las tabletas deben desintegrarse. Si uno o más comprimidos no se desintegran completamente repetir el ensayo sobre 12 comprimidos adicionales: no menos de 16 del total de 18 comprimidos evaluados deben desintegrarse. Tiempo límite de desintegración no debe ser mayor de 30 minutos. (12.2)

➤ **Disolución:**

Medio: Buffer de fosfato pH 7.2; 900 ml.

Aparato 2: 50 rpm.

Tiempo: 60 minutos.

Procedimiento:

Determinar la cantidad de ibuprofeno disuelto con absorción ultravioleta a una longitud máxima de absorción de aproximadamente 221 nm, filtrando porciones

de la solución muestra, diluida con el medio de disolución, si es necesario, en comparación con una solución estándar que tenga la misma concentración de ibuprofeno USP RS en el mismo medio.

Tolerancia: No menos del 80% de la cantidad indicada de ibuprofeno es disuelto en 60 minutos.(12.3)

➤ **Variación de peso:**

Pesar 20 tabletas individualmente, La desviación límite tolerada entre las tabletas debe ser de $\pm 10\%$ de su peso, es decir los pesos individuales esta entre el límite del 90.0% - 110.0% del peso promedio se acepta como satisfactorio el ensayo de variación de peso. (12.2, 12.3)

7.2.3.4 Ensayos Químicos:

➤ **Identificación de ibuprofeno:**

Disolver 0.015 g de Ibuprofen en 100ml de Hidróxido de sodio diluido TS, y determine el espectro de absorción de esta solución es directamente proporcional al espectrofotómetro: se observa exhibición entre 255 nm y 259 nm, y una máxima entre 262nm y 266 nm y entre 271nm y 275nm; determine la absorbancia, A_1 y A_2 de cada longitud máxima de absorción: el rango A_1/A_2 es entre 1.10 y 1.30. (12.4, 12.3)

➤ **Valoración de ibuprofeno:**

A) Ensayo por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):

- **Solución Estándar Interna:**

Preparar una solución de valerofenona en fase móvil que tenga una concentración de 0.35 mg/ml.

- **Fase Móvil:**

Disolver 4 g de ácido cloroacético en 400 ml de agua y ajustar con hidróxido de amonio a un pH de 3.0. Añadir 600 ml de acetonitrilo, filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.

- **Sistema cromatografico:**

El cromatógrafo líquido deberá estar equipado con un detector a 254 nm y una columna de 4.6 mm x 25 cm, con fase estacionaria L1. Y un flujo de 2 ml/ min.

- **Preparación del estándar:**

Disolver exactamente cuantitativamente el peso de ibuprofen USP RS en Solución estándar interna para obtener una concentración de aproximadamente 12 mg/ml.

- **Preparación de la muestra:**

Pesar no menos de 20 tabletas y pulverizar finamente, transferir aproximadamente 1200 mg de ibuprofen exactamente pesado a un recipiente y añadir 100 ml de la solución estándar interna y mezclar por 10 minutos. Centrifugar una porción de la suspensión obtenida y utilizar la solución del sobrenadante como la Solución muestra.

- **Procedimiento:**

Inyectar separadamente volúmenes iguales (5 µl) de la preparación estándar y la preparación muestra dentro del cromatógrafo, reportar los cromatogramas, y medir la respuesta del mejor pico. Los tiempos relativos de retención son de aproximadamente 1.4 para la solución estándar interno y de 1.0 para ibuprofeno. Calcular la cantidad en mg de $C_{13}H_{18}O_2$ en la porción del ibuprofeno tomando en cuenta la siguiente fórmula:

$$100C(R_U/R_S)$$

donde C es la concentración, en mg/ml del ibuprofeno USP RS en la preparación estándar, R_U y R_S son las respuestas de los picos obtenidos de la preparación muestra y la preparación estándar respectivamente.(12.3)

B) Ensayo por titulación:

Pesar y pulverizar 20 tabletas de ibuprofeno. Seguidamente pesar del polvo 0.5652 g de muestra (equivalente a 0.500 g de ibuprofeno), disolver en 50 ml de Etanol y titular con NaOH 0.1 N, agregar 3 gotas de fenoftaleina TS como indicador. Preparar un blanco para la determinación y hacer las correcciones necesarias. Cada ml de NaOH 0.1 N equivale a 20.628 mg de $C_{13}H_{18}O_2$.(12.4)

Tipo de muestreo:

Se realizó un muestreo por conveniencia de los fármacos en estudio diclofenaco sódico 75 mg/3 ml en ampollas inyectables e ibuprofeno de 400 mg en tabletas; según las cantidades especificadas en los ensayos fisicoquímicos y por triplicado, con el fin de obtener mejores resultados y evitar sesgos.

VIII. RESULTADOS

8.1 IBUPROFENO

TABLA No. 1

APARIENCIA

No. Muestra	Apariencia	Resultados
1	Cumple	+
2	Cumple	+
3	Cumple	+
X	Cumple	+

ESPECIFICACIONES:

Apariencia: Uniformidad de color y sin moteado.(12.2)

TEXTURA

No. Muestra	Textura	Resultados
1	Cumple	+
2	Cumple	+
3	Cumple	+
X	Cumple	+

ESPECIFICACIONES:

Textura: Ausencia de grietas.(12.3)

TABLA No. 2**DETERMINACIÓN DE FRIABILIDAD**

No. Muestra	Peso inicial	Peso final	Friabilidad %	Resultados
1	3.4239 g	3.4237 g	0.0058%	+
2	3.4240 g	3.4238 g	0.0058%	+
3	3.4236 g	3.4234 g	0.0058%	+
X	3.4238 g	3.4236 g	0.0058%	+

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio el ensayo si es igual o inferior a 0.8%.(12.2)

TABLA No. 3**DETERMINACIÓN DE DUREZA**

No. Muestras	Dureza Kg/ Fuerza	Resultados
1	10.75	+
2	12.25	+
3	13.00	+
X	12.00	+

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio el ensayo si no es más de 15 Kg/ fuerza.(12.2)

TABLA No. 4**VARIACIÓN DE PESO**

Peso	Variación de Peso %	Peso	Variación de Peso %
0.5818 g	102.94	0.5419 g	95.88
0.5618 g	99.40	0.5636 g	99.72
0.5610 g	99.26	0.5672 g	100.35
0.5587 g	98.85	0.5722 g	101.24
0.5996 g	106.09	0.5728 g	101.34
0.5311 g	93.97	0.5774 g	102.16
0.5476 g	96.89	0.5745 g	101.64
0.5866 g	103.79	0.5206 g	92.11
0.6136 g	108.56	0.5419 g	95.88
0.5711 g	101.04	0.5620 g	99.43
X = 100.03 %			

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 90 – 110%.(12.3)

TABLA No. 5**EVALUACIÓN DE LA DESINTEGRACIÓN**

Muestra	Desintegración Máx. 60 min.	Resultados
1. Tabletas ibuprofeno	> a 60 min.	-
2. Tabletas ibuprofeno	> a 60 min.	-

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio el ensayo si no menos de 16 del total de 18 tabletas evaluados deben desintegrarse. El tiempo debe ser menor de 30 minutos.(12.3)

TABLA No. 6**EVALUACIÓN DE LA DISOLUCION**

Muestra	Disolución No menos del 80%	Resultados
Tabletas ibuprofeno	91.040%	+

ESPECIFICACIONES:

Tolerancia, no menos del 80% (valor Q) de la cantidad de ibuprofeno es disuelto en 60 minutos.(12.3)

TABLA No. 7

IBUPROFENO
CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

A) POR TITULACION

No. Muestra	mg de Ibuprofeno 500 mg	% de ibuprofeno
1	369.6538 mg	73.94 %
2	369.6538 mg	73.93 %
3	369.6538 mg	73.93 %
X	369.6538 mg	73.93 %

B) POR CROMATOGRAFIA LIQUIDA

No. Muestra	mg de Ibuprofeno 500 mg	% de ibuprofeno
1	359.763 mg	71.9526 %
2	359.763 mg	71.9526 %
X	359.763 mg	71.9526 %

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 90 - 110% de ibuprofeno.(12.3)

TABLA No. 8
DATOS GENERALES

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Ensayos Organolépticos		
Apariencia	Uniformidad de color, no presenta pigmentación o puntos blancos, ni moteado.	Cumple
Textura	Ausencia de grietas o microcráteres y polvo suelto sobre la superficie	Cumple
Ensayos Mecánicos		
Friabilidad	Menor o igual 0.8%	0.0058%
Dureza	No mayor 15 Kg /Fuerza	12.0 kg /Fuerza
Ensayos Físicos		
Desintegración	Máx. 60 minutos.	Mayor a 60mín.
Variación de Peso	90 – 110%	100.03 %
Ensayos Químicos		
Identificación	Positivo	Positivo
Disolución	No menos del 80% (Valor Q)	91.040%
Valoración de ibuprofeno A) Por Titulación B) Por Cromatpografia líquida (HPLC)	90.0 – 110.0%	A) 73.93% B) 71.9526%

8.2. DICLOFENACO SÓDICO

TABLA No. 9

**DICLOFENACO SODICO
CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO**

No. MUESTRA	75 mg/ 3 ml de diclofenaco sódico	% de diclofenaco sódico
1	77.4162 mg/ 3 ml	103.22 %
2	80.4383 mg/ 3 ml	107.25%
3	80.4383 mg/ 3 ml	107.25%
X	79.4300 mg/ 3 ml	105.23%

ESPECIFICACIONES:

Se considera satisfactorio entre el rango de 90 – 110% de diclofenaco sódico.(12.14)

TABLA No. 10**DATOS GENERALES**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Ensayos Organolépticos		
Apariencia	Líquido limpio, transparente, ligeramente amarillento. Volumen promedio 3.2 ml	Cumple
Partículas o pelusas en Suspensión	No debe contener.	Cumple
Volumen Extraíble con jeringas	No debe ser menor a 3.0 ml	3.2 ml
Ensayos Mecánicos		
pH	7.5 – 8.5	8.5
Ensayos Químicos		
Identificación	Positivo	Positivo
Valoración de Diclofenaco sódico	90.0 – 110.0%	105.23%

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos mediante el análisis fisicoquímico realizado a los antiinflamatorios no esteroideos –AINES- que se adquieren por Contrato Abierto y son los de mayor empleo en el Hospital Roosevelt, se determinó lo siguiente:

9.1. Ibuprofeno:

9.1.1. Ensayos organolépticos: el 100% de las muestras evaluadas cumplieron con las especificaciones de calidad exigidas por las Farmacopeas USP XXIII y JP XII, ya que las tabletas presentaron uniformidad de color, con ausencia de pigmentación, grietas o polvo suelto sobre la superficie. (Tabla No. 1,8)

9.1.2. Ensayos mecánicos: el 100% de las muestras evaluadas cumplieron con las especificaciones que dicta el ensayo de friabilidad, debido a que las tabletas perdieron un 0.0058% de su peso siendo este dato no mayor al 0.8% de su peso inicial luego de ser tratados en el friabilizador, que se indica en la Farmacopea USP XXIII; lo cual determina que superan la prueba de resistencia, abrasión, choque y manipulación en el proceso final (Tabla No. 2,8). Para el ensayo de dureza el 100% de las muestras evaluadas cumplieron con las especificaciones de calidad, obteniendo como resultado un promedio de 12 Kg/ Fuerza, valores que se encuentran dentro de los parámetros establecidos por la Farmacopea USP XXIII, que oscila en no más de 15 kg/ Fuerza. (Tabla No. 3,8)

9.1.3. Ensayos Físicos: con respecto a la desintegración las tabletas evaluadas no cumplieron con el ensayo de desintegración, debido a que se desintegraron en un tiempo mayor de 60 mín. el cual indica la Farmacopea USP XXIII ya que sobrepasa el tiempo limite establecido, esto podría deberse a que alguno de los excipientes presentes no permitan la desintegración de las mismas (Tabla No.5,8). En cuanto a la variación de peso realizado a un total de 20 tabletas el 100.0 % cumplió con los

rangos establecidos de $\pm 10.0\%$ de su peso individual, es decir entre el 90.0% - 110.%. De igual manera las tabletas cumplieron con el ensayo de disolución ya que el 91.040% de la cantidad de ibuprofeno fue disuelto, porcentaje que se encuentra por encima del 80% (valor Q) que indica la Farmacopea USP XXIII, por lo que si habrá una buena liberación del principio activo en el organismo. (Tabla No. 4,6,8).

9.1.4. Con respecto a la cuantificación del principio activo ibuprofeno, se tomaron 20 tabletas muestreadas al azar que fueron trituradas, y se llevó a cabo por medio de titulación ácido-base, preparando la muestra a evaluar por triplicado. Se determinó que el 100% de las tabletas no cumplieron con los parámetros establecidos por la Farmacopea Japonesa XII 90 – 110% (equivalente a 490.0 mg – 550 mg), ya que se obtuvo un porcentaje de ibuprofeno de 73.93% que equivale a 369.6538 mg por tableta. A la vez se realizó la cuantificación por medio de cromatografía líquida (HPLC), en el cual se obtuvo un porcentaje de ibuprofeno del 71.9526% que equivale a 359.763 mg por tableta, confirmando el resultado obtenido en el ensayo por titulación, lo cual demuestra que la cantidad de principio activo está por debajo de los límites establecidos por la Farmacopea USP XXIII, lo cual no permitirá ejercer su acción terapéutica en el organismo.(Tabla No.6,8)

Como resultado del análisis fisicoquímico, se puede indicar que las tabletas de ibuprofeno de 400 mg, registrados en la Dirección General de Servicios de Salud y comercializadas a través de contrato abierto a los Hospitales Nacionales en este caso Hospital Roosevelt, no cumplen a cabalidad con las especificaciones de calidad que exige la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII y la Farmacopea Japonesa JP XII, que se encuentran como referencia en el listado de medicamentos que ofrece el contrato abierto.

9.2.Diclofenaco Sódico:

De igual manera en la presente investigación se realizó una evaluación fisicoquímica de las ampollas inyectables de diclofenaco sódico de 75 mg/3 ml, obteniéndose los siguientes resultados:

9.2.1. Ensayos Organolépticos: El 100% de las muestras evaluadas cumplieron con las especificaciones de calidad establecidas para apariencia, ya que la solución es limpia, transparente y ligeramente amarillenta, con ausencia de partículas o pelusas en suspensión; así como también presentó un volumen de 3.2 ml que es menor a lo que establece la Farmacopea USP XXIII y Método de análisis alternativo (no debe ser menor a 3.0 ml) (Tabla No. 10).

9.2.2. Ensayos Mecánicos: El 100% de las muestras analizadas cumple con las especificaciones de calidad que exige la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII y Método de análisis alternativo . (Tabla No.10)

9.2.3. Ensayos Químicos: Con respecto a la cuantificación del principio activo diclofenaco sódico, para lo cual se tomaron 20 ampollas muestreadas al azar, siendo estas mezcladas hasta obtener una solución homogénea, se llevó a cabo por medio de análisis espectrofotométrico, preparando la muestra a evaluar por triplicado y un estándar de referencia con un porcentaje de pureza conocido. Se determinó que el 100% de las ampollas cumplieron con los parámetros establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII y Método de análisis alternativo el cual se encuentra entre los límites de 90 – 110% (equivalente a 67.5 mg/3 ml – 82.5 mg/3 ml), ya que se obtuvo un porcentaje de diclofenaco sódico de 105.23% que equivale a 79.43 mg/3 ml por ampollas lo cual nos demuestra que la cantidad de principio activo está apto para que ejerza su acción terapéutica así como una buena biodisponibilidad en aquellos pacientes a los cuales se les administre el medicamento. (Tabla No. 9,10)

Por tanto las ampollas de diclofenaco sódico (75 mg/ 3 ml) si cumplen a totalidad con los parámetros que exige la Farmacopea JP XXII y Método de análisis alternativo, que se adquieren por contrato abierto en el Hospital Roosevelt.

Como resultado final de la presente investigación se puede decir que no todos los medicamentos que se adquieren por contrato abierto, cumplen con las especificaciones de calidad que exigen las farmacopeas. Lo cual nos indica que el estado debe efectuar controles más estrictos sobre los laboratorios farmacéuticos, para que cumplan a cabalidad con las Buenas Prácticas de Manufactura, elaborando productos farmacéuticos de calidad y de esta manera asegurar que el medicamento si ejercerá su acción terapéutica.

X. CONCLUSIONES

- 10.1 Las tabletas de ibuprofeno de 400 mg que se adquieren por contrato abierto en el Hospital Roosevelt, no son aptas como medicamentos, ya que no cumplen con los ensayos de calidad que exige la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII, Farmacopea Japonesa JP XII, de cuantificación de principio activo.
- 10.2 La cuantificación de las tabletas de ibuprofeno 400 mg se realizó por medio de titulación ácido-base obteniendo un porcentaje de 73.93% de ibuprofeno, el cual fue confirmado por el ensayo de cromatografía líquida -HPLC- obteniéndose un porcentaje del 71.9526% de ibuprofeno, lo cual nos indica que las tabletas no contienen la cantidad especificada de ibuprofeno.
- 10.3 Las tabletas de ibuprofeno 400 mg, se desintegran en un tiempo mayor de 60 minutos, lo cual sobrepasa el tiempo especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII, esto podría deberse a que uno de los excipientes no permite la desintegración de las mismas.
- 10.4 Las tabletas de ibuprofeno de 400 mg, tienen un 91.040% de velocidad de disolución, esto indica que poseen buena liberación del principio activo, pero no ejercerán su adecuada acción terapéutica debido al bajo contenido de ibuprofeno.
- 10.5 Las ampollas inyectables de diclofenaco sódico de 75mg/3 ml, si cumple con todos los ensayos de calidad que exige la Farmacopea Japonesa JP XII y técnica propia de laboratorio.
- 10.6 La hipótesis planteada se rechaza para la tabletas de ibuprofeno de 400 mg, y se aprueba para las ampollas inyectables de diclofenaco sódico 75mg/3 ml.

XI. RECOMENDACIONES

- 11.1. Continuar con evaluaciones fisicoquímicas de otros fármacos que se adquieren por contrato abierto.
- 11.2. Realizar más evaluaciones fisicoquímicas a las tabletas de ibuprofeno 400 mg que se adquieren por contrato abierto, y de esta manera confirmar si el medicamento es confiable y seguro para ejercer acción terapéutica.
- 11.3. Evaluar la efectividad terapéutica de las ampollas inyectables de diclofenaco sódico 75 mg/ 3 ml por medio de farmacovigilancia; en pacientes que se encuentren ingresados en el Hospital Roosevelt.
- 11.4 Realizar estudios clínicos para evaluar la efectividad terapéutica de las tabletas de ibuprofeno 400 mg por medio de farmacovigilancia; en pacientes que se encuentran ingresados en el Hospital Roosevelt.
- 11.5 Realizar evaluaciones fisicoquímicas a la tabletas de ibuprofeno 400 mg que se adquieren por contrato abierto y comparar con otras marcas más comercializadas en el mercado guatemalteco.

XII. REFERENCIAS

- 12.1 Arango, Mario Emilio. ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS INYECTABLES DE DICLOFENACO SÓDICO A DOBLE CIEGO CRUZADO. Universidad del Valle de Guatemala. Facultad de Ciencias y Humanidades. 1998.
- 12.2 Helman, J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. Continental, México. Vol. 6 y 7. 1982.
- 12.3 The United States Pharmacopeia convection. The United States Pharmacopeia. XXIII ed. The National Formulary. Washington: Mack Printing Company. 1997 (p. 786).
- 12.4 The Pharmacopoeia of Japan. XII ed. The Ministry of Health and Welfare. April 1, 1991. (p. 258, 259).
- 12.5 Martindale. The Complete Drug Reference. Thirty-second ed. Pharmaceutical Press. 1999. (p. 31-33,44,45,63-66).
- 12.6 USP DI. Drug Information for The Health Care Professional. Vol. I y II. 19th. Ed. 1999. (p. 403,407,408).
- 12.7 Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol. I. 9a.ed. McGRAW-HILL Interamericana. México. 1996. (p.661)
- 12.8 Flores, Jesús. Farmacología Humana. 2^a. Ed. MASSON, Barcelona. 1992.

- 12.9 Izaguirre, Mayra. ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD DE DOS ANALGESICOS UTILIZADOS A NIVEL HOSPITALARIO. USAC. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. 1998. (p.54)
- 12.10 Estudiantes de Química Farmacéutica del Programa de experiencias docentes con la Comunidad –EDC- subprograma de Farmacia Hospitalaria del Hospital Roosevelt. EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD TERAPEUTICA DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA PRODUCIR ANALGESIA EN PACIENTES CON CANCER. 1999.
- 12.11 Litter, Manuel. Farmacología Experimental y Clínica. 7ma. Edición. El Ateneo. Argentina 1988.
- 12.12 Pérez Figueroa, Iris. ESTUDIO PROSPECTIVO DE UTILIZACIÓN DE ANTIINFLAMATORIOS A NIVEL HOSPITALARIO. USAC. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. 1994.
- 12.13 Estudiantes de Química Farmacéutica del Programa de Experiencia Docente con la Comunidad- EDC- Subprograma de Farmacia Hospitalaria del Hospital Roosevelt. EVALUACIÓN DE ANALGESIA APLICADA EN PACIENTES CON CÁNCER, PANCREATITIS, SIDA Y SUS COMPLICACIONES. 1999 (p. 79)
- 12.14 Método de análisis alternativo.
- 12.15 A. Le Hir. Farmacia Galenita. MASSON 1995.
- 12.16 Real Farmacopea Española; Madrid, 1997.
- 12.17 El Manual Merck, 9ª Edición; HARCOURT BRACE, 1994.

- 12.18 The Index Merck, 11^a Edición, 1989.
- 12.19 Stability of compounded formulations, 2^a Edition, Lawrence A. Trissel, 2000.
- 12.20 THE FARMACEUTICAL CODEX. Twelfth Edition. LONDON THE FARMACEUTICAL PRESS, 1994.
- 12.21 Handbook on Injectable Drugs. 12th Edition. Lawrence A. Trissel, 2003.
- 12.22 www.diclofenac.com
- 12.23 www.rxlist.com/cgi/generic/diclofen.htm
- 12.24 www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/500247.html
- 12.25 www.healthwell.com/healthnotes/drug/diclofenac.cfm
- 12.26 www.nlm.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a682159.nlm
- 12.27 www.nursesprdr.com/members/database/ndrhtml/ibuprofen.html

ANEXOS I

A. DICLOFENACO SÓDICO

1. CARACTERISITICAS FISICOQUIMICAS DEL DICLOFENACO.

1.1. GRUPO QUIMICO:

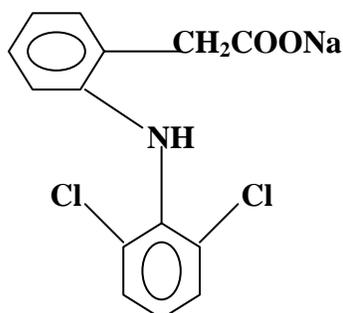
El diclofenaco usado como sal sódica o sal potásica es un derivado del ácido fenilacético. Los compuestos que poseen nitrógeno y no son propiamente derivados de la anilina (diclofenaco, indoprofeno), poseen una potencia superior a los más simples no nitrogenados (ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno).

La aspirina posee propiedad analgésica y antipirética cuya actividad es igual a 100 esto es considerado como parámetro de comparación para el diclofenaco el cual posee una actividad 4,000. (12,11)

1.2. NOMBRE QUIMICO:

2-(2,6 Diclorofenilamino) bencenoacetato sódico o potásico.

1.3. ESTRUCTURA QUIMICA:



1.4. FORMULA EMPIRICA O DESARROLLADA:

Peso Molecular 358.13



Peso Molecular 381.13

1.4. DESCRIPCION:

El diclofenaco sódico se encuentra como polvo cristalino blanco o amarillo pálido, o como cristales. (12.5)

1.5. SOLUBILIDAD:

Es soluble en agua, metanol, etanol, ácido acético glacial, prácticamente insoluble en éter (12.5)

2. CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS DEL DICLOFENACO SODICO:**2.1. MECANISMO DE ACCION:**

Es un inhibidor de la biosíntesis de las prostaglandinas PGE₂, PGF₂ y también de las prostaglandinas PGD₂, PGE₁ y la PGI₂, y de los tromboxanos, lo que se debe a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2).

La ciclooxigenasa 2 es la encargada de mediar parcialmente las acciones antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias de los antiinflamatorios no esteroides, la inhibición simultánea de la ciclooxigenasa 1 ocasiona efectos colaterales no deseados, en particular aquellos que culminan en úlceras gástricas que son consecuencia de la disminución de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

2.2. FARMACOCINETICA:

❖ **Absorción:**

La administración de diclofenaco por vía intramuscular se absorbe inmediatamente, una vez transcurrido aproximadamente 20 minutos alcanza concentraciones plasmáticas máximas medias de unos 2.5 ug/ml (8 umol/L. Cuando la administración de diclofenaco es como infusión intravenosa durante 2 horas, las concentraciones plasmáticas máximas medias son de unos 1.9 ug/ml (5.9 umol/L).(12.5, 12.7, 12.8)

❖ **Distribución:**

El diclofenaco se unen a las proteínas plasmáticas sobre todo a la albúmina en un 99%. El diclofenaco pasa al líquido sinovial donde las concentraciones máximas se miden a las 2 – 4 horas, después de haberse alcanzado los valores plasmáticos máximos, lo cual explica la duración del efecto terapéutico que es considerablemente más larga que su vida media plasmática. La vida media en el plasma es de 1 a 2 horas. (12.5, 12.7, 12.8)

❖ **Biotransformación:**

La biotransformación del diclofenaco se efectúa en parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente por hidroxilación múltiple y simple y metoxilación originando varios metabolitos: 4'-hidroxiciclofenaco, 5'-hidroxiciclofenaco, 3'-hidroxiciclofenaco y 4',5'-dihidroxiciclofenaco, los cuales son convertidos en conjugados glucoronios y sulfatos conjugados. El diclofenaco se metaboliza en el hígado por acción de la isozima de la subfamilia CYP2C del citocromo P450. (12.5, 12.7, 12.8)

❖ Eliminación:

Son excretados en forma de glucoronidos y sulfatos conjugados principalmente en la orina (aproximadamente 65%) y también en la bilis (aproximadamente en un 35%). (12.5,12.8)

2.3. Aplicaciones Terapéuticas:

El diclofenaco es utilizado como la sal sódica para el alivio del dolor e inflamación en varias condiciones: Músculo esquelético, desordenes asociados a artritis rematoidea, osteoartritis y espondilitis alquilosante, desordenes aplicados a tejidos blandos como esquiases y torceduras; y otras condiciones dolorosas semejantes al colico renal, gota aguda, dismenorrea, y dolor post operatorio. El diclofenaco sódico ampolla de 75 mg/3ml se administra por vía intra glútea profunda en el cuadrante superior externo en una dosis diaria, en casos severos administrarse 2 dosis diarias una en cada glúteo con intervalos de varias horas entre las dosis. Por infusión intravenosa, el diclofenaco debe diluirse para infusión en una solución salina al 0.9% o glucosada al 5.9%, tamponada con bicarbonato sódico. (12.5, 12.7, 12.8)

2.4. Efectos Tóxicos:

El diclofenaco produce efectos adversos que a nivel gastrointestinal las reacciones típicas incluyen: Dolor epigástrico, nauseas, vómitos, diarrea, sangrado gastrointestinal, úlceras o perforación de la pared intestinal. A nivel renal: Necrosis papilar renal y síndromes nefroticos; A nivel hepático hay un aumento del nivel de aminotrasferasas hepáticas en el plasma, incrementando el riesgo de hepatotoxicidad mayormente en pacientes del sexo femenino que toman diclofenaco por oteotritis. A nivel de la piel reacciones semejantes al rash o prurito y eritema multiforme, irritación local y necrosis de la piel. Contraindicado en pacientes asmáticos sensibles a aspirina, urticaria o rinitis aguda. (12.5, 12.7, 12.8)

2.5. Interacciones:

Interacciona con el litio y la digoxina, produciendo un aumento del litio y la digoxina en el plasma; también inhibe la actividad de los diuréticos, furosemida y tiacidas, la acción inhibitoria del captopril diuretico ahorrador de potasio, aumentando los niveles sericos de potasio. Altera las acciones de los anticoagulantes principalmente la warfarina. Con antidiabéticos orales puede provocar efectos hipoglucemicos y hiperglicemicos, con metotrexato puede aumentar las concentraciones plasmáticas y aumentar el efecto toxico del mismo, con la ciclosporina puede aumentar la nefrotoxicidad del mismo debido a los efectos del diclofenaco sobre las postanglandinas renales y con las quinolonas antibacterianas puede provocar convulsiones por el empleo concomitante con el diclofenaco. (12.5, 12.7, 12.8)

Inyectable: cada ampolla de 3 ml contiene: Diclofenac Sódico 75 mg. Excipientes: Manitol 18.00 mg; Metabisulfito Sódico 9.00 mg; Alcohol Bencílico 120.00 mg; Propilenglicol 600.00 mg; Hidróxido de Sodio c.s.p.; Agua Destilada c.s.p. 3.00 ml.(12.5)

B. IBUPROFENO

1. CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS DEL IBUPROFENO

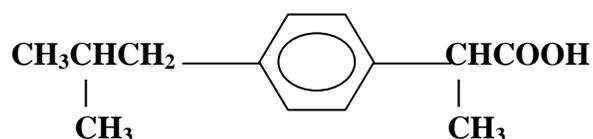
1.1. GRUPO QUIMICO:

El Ibuprofeno es un derivado del ácido propionico.

1.2. NOMBRE QUIMICO:

2-(4-Isobutilfenil) ácido propionico.

1.3. ESTRUCTURA QUIMICA:



1.4. FORMULA EMPIRICA Y DESARROLLADA:



Peso Molecular: 206.28

1.5. DESCRIPCION:

El ibuprofeno es blanco o polvo blanco cristalino o cristales cristalinos, con leves características de olor. (12.5,12.6)

1.6. SOLUBILIDAD:

Prácticamente soluble en agua; muy soluble en alcohol en cloroformo; libremente soluble en acetona, alcohol metílico, éter, diclorometano, escasamente soluble en acetato de etilo; Se disuelve en soluciones diluidas de álcalis y carbonatos. (12.5)

2. CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS DEL IBUPROFENO

2.1. MECANISMO DE ACCION:

El ibuprofeno es capaz de inhibir *in vitro* e *in vivo* la biosíntesis de las prostangladina PGE₂' y PGF₂^a, las más importantes en la inflamación y también de las prostanglandinas PGD₂' y PGE₁ y PGI₂, lo que se debe a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa o prostanglandinasintetasa. Dicha inhibición se realiza en los focos de inflamación y es el mecanismo esencial de la acción antiinflamatorio de citada droga; el mismo sucede para la acción analgésica en los que se refiere al modo de acción periférico; la acción antipirética se debe parcialmente a la inhibición de la síntesis de las prostangladinas recién citadas (12.7,12.11)

2.2. FARMACOCINETICA:

❖ Absorción:

El ibuprofeno es absorbido por el tracto gastrointestinal y el nivel plasmático máximas se alcanza de 1 a 2 horas después de su ingestión; También es absorbido por vía rectal. Por vía tópica la absorción del ibuprofeno es más lenta. El ibuprofeno se

une a las proteínas plasmáticas en un 90 a 99% y alcanza una vida media en el plasma de aproximadamente 2 horas. (12.7,12.11)

❖ **Biotransformación:**

Las biotransformaciones que sufre el ibuprofeno son por hidroxilación, oxidación y conjugación, los que se realiza en un 90% de las dosis. El ibuprofen se transforma en dos estereoisómeros y estos son: enantiomero R (-) inactivo y el enantiomero S (+) activo (dexibupren).(12.7, 12.8, 12.11)

❖ **Eliminación:**

Es excretado rápidamente en la orina en su mayor parte como metabolitos y sus conjugados. Aproximadamente el 1% se excreta en la orina como ibuprofeno y aproximadamente 1.4% como ibuprofeno conjugado. Aparecen en mínimas cantidades en la leche materna (12.5, 12.6, 12.11).

2.3. Aplicaciones Terapéuticas:

El ibuprofen es usado en el tratamiento de dolor leve o moderado e inflamación en condiciones semejantes a dismenorrea, dolor de cabeza, migraña, dolor post operatorio, dolor dental, músculo esquelético y desordenes de articulaciones semejantes a espondilitis anquilosante, osteoartritis y artritis rematoidea, incluyendo artritis crónica juvenil, desordenes peri articulares semejantes a la bursitis y desordenes de tejidos blandos semejantes a desguinces y torceduras. Es también usado para reducir la fiebre; como una alternativa de indometacina. El ibuprofen se emplea a dosis de 200 a 4000 mg, 3 veces/día la que puede duplicarse en casos intensos llegado a un límite de 200 a 800 mg 3 veces / día (12.5, 12.6, 12.11).

2.4. Efectos Tóxicos:

Entre los síntomas adversos están: náuseas, vómitos, tinitus.

A nivel sanguíneo: Puede causar agranulocitosis, anemia aplasica en células blancas y trombocitopenia.

A nivel SNC: Puede causar meningitis aséptica.

A nivel oftálmico: Se han reportado casos de ambliopatia reversible.

A nivel gastrointestinal: Han causado dispepsia, vómitos, náuseas, sangrado gastrointestinal, úlceras pépticas y perforaciones. Así como también exacerbaciones y colitis.

A nivel renal: Se han reportado incrementos en la concentración de creatinina en suero, fallo agudo renal, y síndrome nefrótico. Hematuria, cistitis y nefritis intersticial. Se han reportado algunos casos de disfunción renal reversible.

A nivel dérmico: Se ha observado Rash a nivel epidérmico, como reacción de hipersensibilidad. Eritemas multiformes bullosum, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson.

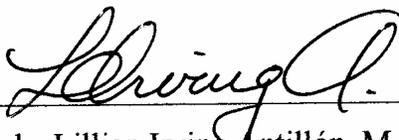
Hipersensibilidad: se han reportado casos fatales de ataques de asma en pacientes que han ingerido ibuprofen en dosis de 800 mg (12.5)

2.5. Interacciones:

Las mismas que se reportan para diclofenaco sódico.



Marleny Lilibeth Paniagua Del Cid



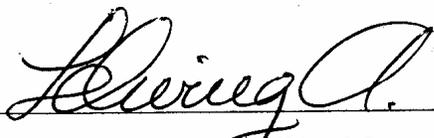
Licda. Lillian Irving Antillón, M.A.

Asesora



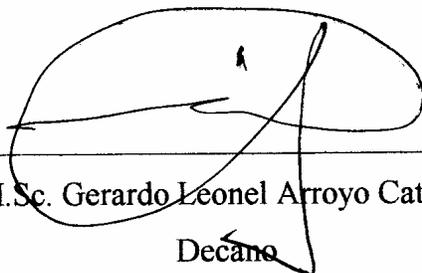
Lic. Estuardo Serrano Vives, M.A.

Revisor



Licda. Lillian Irving Antillón, M.A.

Directora



M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán

Decano