



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**TESIS**

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CONCENTRACION DE PRINCIPIO  
ACTIVO EN AMPOLLAS DE DICLOFENACO SODICO 75mg/3ml.”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**BACHILLER: CUTI LUQUE, Janeth Rosario**

**ASESOR: Q.F. MONTEAGUDO MONTENEGRO, Fabricio**

**LIMA – PERÚ**

**2016**

## **Dedicatoria**

Dedico este trabajo de tesis a Dios por haber permitido que realizara mi carrera profesional. A mi Madre por el enorme esfuerzo que hizo para que pudiera realizar mi carrera profesional hasta el final. A mi hermano por su apoyo que me brindo. A toda mi familia porque siempre ha estado conmigo.

## **Agradecimiento**

Dirijo mi agradecimiento a Dios por haberme guiado por el camino de la felicidad. Gracias a mi familia por todo el cariño y amor que me han entregado y especialmente a mi Madre, hizo posible realizar mi sueño universitario. Además agradezco a mi tío quien cariñosamente me apoyo desde el comienzo de esta etapa.

## Resumen

En el presente estudio se determinó el estudio comparativo de la concentración del principio activo en ampollas de diclofenaco sódico de 75mg/3ml por el método de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC) ya que este método facilita mayor rapidez en análisis y confiabilidad a los resultados. Debido a que todo medicamento debe cumplir con especificaciones de calidad, es de suma importancia que se cumplan los requerimientos para garantizar su seguridad y efectividad.

Cuyo objetivo es determinar la concentración del principio activo de Diclofenaco sódico 75mg/3ml ampolla de clasificación genérica de fácil adquisición y comercial de mayor costo. Para comprobar si la concentración de principios activos declarada por las casas farmacéuticas respectivas está dentro de los criterios de aceptación establecidos en la farmacopea USP 38. Obteniéndose como resultados de las muestras analizadas: según clasificación genérica, se obtuvo un promedio de 79.67mg/3ml, una DSR % de 0,16 y una determinación de contenido de 106.22%. Según clasificación comercial se obtuvo un promedio de 78.24mg/3ml, una DSR % de 0.43% con una determinación de contenido de 104.32% respectivamente.

Los resultados según los criterios de aceptación (no menor de 90,0% y no mayor de 110,0%) demuestran que las ampollas de clasificación comercial y genérica cumplen con los criterios establecidos por la farmacopea USP 38. Se recomienda realizar pruebas de análisis comparativo de medicamentos genéricos y de marca para garantizar la calidad de los productos genéricos que se distribuyen

### **Palabras claves:**

Cuantificación, Cromatografía Líquida de Alta Eficacia, Medicamento genérico, Medicamento comercial, Farmacopea

## ABSTRACT

In this paper it has been made a comparative study of the concentration of the active ingredient in ampoules of sodium diclofenac 75mg / 3ml by the method of high performance liquid chromatography (HPLC). Since all medication must meet quality specifications, it is important that the requirements to ensure their safety and effectiveness are met.

This study aims to determine the concentration of active ingredient diclofenac sodium 75mg / 3ml vial of generic and comercial classification, to check if the concentration of active substances declared by the respective pharmaceutical companies is within the acceptance criteria established in the pharmacopoeia USP 38.

Obtained as a result of analyzed samples according to generic classification, an average weight of 79.67mg / ml, 0,16% RSD and content determination 106.22%. According commercial classification averaging 78.24mg / 3ml 0.43 % RSD % with a content determination 104.32 % respectively was obtained

The results according to the acceptance criteria (not less than 99.0% and not more than 101.0%) show that the ampoules commercial and generic classification meet the criteria established by the pharmacopoeia USP 38.

We recommend testing comparative analysis of generic and brand to ensure the quality of generic products distributed

**KEYWORDS:** Quantification, High Performance Liquid Chromatography, generic drug. Commercial medicine, pharmacology 38 standard.

## INDICE

CARATULA .....	i
DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
RESUMEN.....	iv
ABSTRACT.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ix
ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xii
INTRODUCCIÓN.....	xiii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>15</b>
1.1 Descripción de la Realidad Problemática.....	15
1.2 Formulación del Problema.....	16
1.2.1 Problema General.....	16
1.2.2 Problema Específicos.....	16
1.3 Objetivos de la Investigación.....	17
1.3.1 Objetivo General.....	17
1.3.2 Objetivos Específicos.....	17
1.4 Hipótesis de la Investigación.....	17
1.4.1 Hipótesis General.....	17
1.4.2 Hipótesis Secundarias.....	18
1.5 Justificación e Importancia de la Investigación.....	18
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>20</b>
2.1 Antecedentes de la Investigación.....	20
2.2 Bases Teóricas.....	23
2.2.1 Concepto de calidad.....	23
2.2.1.1 Administración de la calidad.....	24

2.2.2	Control de Calidad.....	24
2.2.3	Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM).....	25
2.2.4	Técnica instrumental.....	27
2.2.4.1	Cromatografía Líquida de Alta Resolución.....	27
2.2.4.2	Partes del equipo cromatográfico.....	28
2.2.5	Inyectables.....	29
2.2.5.1	Preparaciones Inyectables.....	30
2.2.5.2	ventajas y desventajas de los Inyectables.....	31
2.2.5.3	Excipientes.....	32
2.2.6	Medicamento.....	33
2.2.6.1	Definición.....	33
2.2.6.2	Medicamento Genérico.....	33
2.2.6.3	Medicamento de Comercial.....	33
2.2.7	Diclofenaco Sódico.....	34
2.2.7.1	Descripción.....	34
2.2.7.2	Acción farmacológica.....	34
2.2.7.3	Indicaciones.....	37
2.2.7.4	Contraindicaciones.....	38
2.2.7.5	Interacciones.....	38
2.2.7.6	Precauciones.....	39
2.2.7.7	Reacciones adversas.....	40
2.2.7.8	Dosis.....	41

<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACION.....</b>	<b>43</b>
3.1 Tipo de Investigación.....	43
3.2 Nivel de Investigación.....	43
3.3 Método de Investigación.....	43
3.4 Diseño de Investigación.....	43

3.5 Población y Muestreo de la Investigación.....	43
3.5.1 Población.....	43
3.5.2 Muestra.....	43
3.6 Variables e indicadores.....	44
3.7 Técnicas de recolección de datos.....	44
3.7.1 Técnicas.....	44
3.7.1.1 Fórmula.....	44
3.7.1.2 Reactivos.....	45
3.7.1.3 Materiales y Equipos.....	45
3.7.1.4 Ensayo.....	45
3.7.2 Instrumentos.....	47
<b>CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE</b>	
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
RESULTADOS.....	48
DISCUSIÓN.....	53
CONCLUSIONES.....	59
RECOMENDACIONES.....	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
ANEXOS.....	63
GLOSARIO.....	76



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura N°1:</b> Estructura de Diclofenaco sódico.....	34
--	----

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla N° 1:</b> Concentración de Diclofenaco sódico en (%) según Formulación genérica.....	48
<b>Tabla N° 2:</b> Concentración de Diclofenaco sódico en (%) según Formulación comercial.....	48
<b>Tabla N° 3:</b> Distribución de contenido de principios activos en (%) según Formulación Comercial y genérica.....	51

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Grafico N°1:</b> Distribución de la concentración de Diclofenaco en (%) según formulación genérica y comercial.....	49
<b>Grafico N°2:</b> Distribución de la concentración de Diclofenaco en (mg/ml) según formulación genérica y comercial.....	50
<b>Grafico N°3:</b> Comparación de contenido de Principio activo en (%) según formulación.....	52

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo N°1</b>	: Matriz de Consistencia.....	64
<b>Anexo N°2</b>	: Informe de Ensayo de la formulación Genérica.....	65
<b>Anexo N°3</b>	: Informe de Ensayo de la formulación Comercial.....	66
<b>Anexo N°4</b>	: Ensayo de cuantificación de Diclofenaco sódico Farmacopea USP 38.....	67
<b>Anexo N°5</b>	: Cuantificación de Diclofenaco sódico. Estándar.....	68
<b>Anexo N°6</b>	: Cuantificación de Diclofenaco sódico. Genérico.....	69
<b>Anexo N°7</b>	: Cuantificación de Diclofenaco sódico. Comercial.....	70
<b>Anexo N°8</b>	: Cromatograma de Diclofenaco sódico.....	71
<b>Anexo N°9</b>	: Cromatograma de Diclofenaco genérico, comercial y estándar.....	72
<b>Anexo N°10</b>	: Fotografías de la investigación.....	73
<b>Foto N° 1</b>	: Preparación de las muestras de Diclofenaco sódico.....	73
<b>Foto N° 2</b>	: Solución amortiguadora de fosfato.....	73
<b>Foto N° 3</b>	: Filtrado de la Fase móvil.....	74
<b>Foto N°4</b>	: Preparación del diluyente.....	74
<b>Foto N°5</b>	: Colocación de muestras en los viales.....	75
<b>Foto N° 6</b>	: Lectura en el HPLC.....	75

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son sustancias simples o compuestas, destinadas a prevenir, tratar, aliviar y curar enfermedades asociados a las mismas.

El diclofenaco es un medicamento inhibidor relativamente no selectivo de la ciclooxigenasa y miembro de la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Es un miorrelajante indicado para reducir inflamaciones y como analgésico, pues reduce dolores causados por heridas menores y dolores tan intensos como los de la artritis. También se puede usar para reducir los cólicos menstruales. Se usa como analgésico y como antiinflamatorio. El diclofenaco es un derivado fenilacético cuya fórmula molecular es  $C_{14}H_{11}Cl_2NNaO_2$ .

Dentro de los controles de calidad la cuantificación es el examen para determinar la variabilidad de cantidad del principio activo presente en muestras de un determinado lote. Es parte integral del desarrollo de un método de análisis, puesto que confiere fiabilidad de los resultados analíticos a fin de asegurar que un medicamento cumple con las especificaciones exigidas, y asegurar las propiedades de calidad de un producto terminado. La calidad de los resultados analíticos debe estar amparada mediante la fiabilidad y reproducibilidad del método analítico utilizado en su obtención y esta demostración debe estar debidamente documentada con el detalle de la preparación de las muestras efectuadas y datos obtenidos en las diversas Farmacopeas.

El análisis por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC) de productos farmacéuticos es una necesidad y es de uso rutinario. Esta técnica evita y minimiza los errores que conllevan a situaciones de riesgo al usuario, garantizando que el contenido en el producto sea el correcto.

La investigación se basa en la cuantificación de un número de ampollas de diclofenaco sódico 75mg/3ml mediante la técnica analítica de cromatografía líquida de alta Eficacia (HPLC), analizando el producto de clasificación genérica y comercial.

## CAPITULO I

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

#### 1.1 Descripción de la realidad problemática

Los medicamentos, en la sociedad, son de vital importancia para la protección, prevención y terapéutica de enfermedades que afectan a la población; en ese sentido, el estricto control de calidad de los medicamentos es fundamental para el cumplimiento de las medidas sanitarias de seguridad, a fin de prevenir la existencia de una situación que atente o pueda significar un riesgo contra la salud.

En la actualidad existe una mala idea sobre los medicamentos genéricos con los medicamentos comerciales, desde el punto de vista de la calidad, seguridad y eficacia. Tanto un medicamento genérico como un comercial presentan el mismo principio activo para el efecto terapéutico y beneficio pues se trata del mismo producto,

Debido a que todo medicamento debe cumplir con especificaciones de calidad, es de suma importancia que se cumplan los requerimientos según sea el ensayo para la aprobación de protocolo de análisis como son de valoración, identificación, disolución, uniformidad y ensayos microbiológicos como producto final; para garantizar así su seguridad y efectividad. Derivado de estos aspectos se busca verificar el cumplimiento de la concentración del principio activo declarado por medio de la valoración.

Para este estudio se considera de vital importancia evaluar las ampollas de diclofenaco sódico 75mg/3ml sea de clasificación genérica y clasificación comercial, para comprobar si la concentración de principios activos está dentro de los parámetros establecidos en la farmacopea.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente se busca saber si el principio activo se encuentra en la cantidad correspondiente que indica en el rotulo para proporcionarle a la población mayor seguridad sobre los medicamentos que consume.

## **1.2. Formulación del problema.**

### **1.2.1 Problema General**

- ¿La concentración de Diclofenaco sódico 75 mg/3ml en ampollas de clasificación genérica y comercial, por el método de cromatografía líquida de alta performance (HPLC) cumple con los criterios de aceptación establecidos por la farmacopea USP-38?

### **1.2.2 Problemas Especificas**

- ¿Cuál será la concentración de principios activos del Diclofenaco sódico 75mg/3ml en ampollas de clasificación genérica?
- ¿Cuál será la concentración de principios activos de Diclofenaco sódico 75 mg/3ml en ampollas de clasificación comercial?
- ¿La concentraciones de principio activo de Diclofenaco sódico 75mg/3ml en ampollas de clasificación genérica y clasificación comercial cumple con la farmacopea USP-38.



### **1.3 Objetivos de la Investigación**

#### **1.3.1 Objetivo General**

- Determinar la concentración del principio activo de Diclofenaco sódico 75 mg/3ml en ampollas de clasificación genérica y comercial por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).

#### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Determinar la concentración de principios activos del Diclofenaco sódico 75 mg/3ml en ampollas de clasificación genérica
- Determinar la concentración de principios activos de Diclofenaco sódico 75 mg/3ml en ampollas de clasificación comercial.
- Comparar los resultados de concentraciones de principio activo de Diclofenaco sódico 75mg/3ml en ampollas de clasificación genérica y clasificación comercial basados en la USP-38.

### **1.4 Hipótesis de la Investigación**

#### **1.4.1 Hipótesis General:**

- La concentración de principio activos en las ampollas de Diclofenaco sódico 75mg/3ml de clasificación genérica y clasificación comercial por el método de cromatografía líquida

de alta eficiencia (HPLC) cumple con los criterios de aceptación establecidos.

#### **1.4.2 Hipótesis Secundarias:**

- La cuantificación de principios activos de diclofenaco sódico 75mg/3ml de clasificación genérica Farminindustria, expresado como porcentaje, cumplen con el criterio de aceptación de la farmacopea.
- La cuantificación de principios activos de diclofenaco sódico 75mg/3ml de clasificación comercial Indufar, expresado como porcentaje, cumplen con el criterio de aceptación de la farmacopea
- El contenido porcentual de principios activos de diclofenaco sódico 75mg/3ml de clasificación genérica y comercial cumplen los parámetros establecidos según la Farmacopea USP-38

#### **1.5 Justificación e importancia de la Investigación**

La cuantificación ayuda a confirmar la calidad de medicamento, puesto que le confiere confiabilidad a los resultados obtenidos en el análisis. Asegurando así que el producto farmacéutico sea seguro, estable y eficaz.

Para asegurar la calidad de los productos farmacéuticos es necesario que los procedimientos de análisis que se les realiza sean confiables, ya que de ellos depende la aprobación o rechazo de un producto para su comercialización. Al consumir un medicamento genérico o comercial el

resultado del efecto debe ser el mismo. Entre estos análisis se encuentra el ensayo de cuantificación de principios activos de diclofenaco sódico 75 mg/3ml ampollas.

Esta investigación se justifica en asegurar si el producto a analizar sea de clasificación genérica y comercial demuestre que el contenido de principios activos se encuentre dentro de los criterios de aceptación establecidos según la farmacopea USP 38.

Por lo tanto la evaluación del contenido de Diclofenaco 75 mg/3ml ampollas, de clasificación genérica y comercial, beneficiará a la sociedad en la medida en que se demuestre si existe la seguridad en la efectividad del producto según el criterio de cantidad de principios activos, vale decir, si la cantidad está dentro de los parámetros con la concentración establecida, entonces en las dosis prescritas se logrará el efecto terapéutico que se espera, y a su vez demostrar si existe alguna diferencia entre un medicamento genérico y un medicamento comercial, según el criterio de cuantificación de principios activos.

Esta investigación manifiesta su importancia por ser trascendente en la formación académica; es decir, contribuye a elevar la calidad de vida académica y personal del estudiante.

Por lo tanto el objetivo de este trabajo es utilizar la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) sirve para determinar si este producto farmacéutico Diclofenaco sódico 75mg/3ml está cumpliendo con los estándares establecidos por la farmacopea USP 38, garantizando a la población que es de calidad y de alta confiabilidad terapéutica, con la ventaja de tener un bajo costo de adquisición frente al medicamento innovador.

## CAPITULO II

### MARCO TEORICO

#### 2.1 Antecedentes de la investigación

La investigación realizada por Yulissa Paola Azaña, Sulca Jeanette Roxana Cornelio Bello (2007) **DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA TÉCNICA ANALÍTICA POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA PERFORMANCE (HPLC) PARA CUANTIFICAR CLONIXINATO DE LISINA 125 mg Y PARGEVERINA CLORHIDRATO 10 mg EN TABLETAS RECUBIERTAS:** Se desarrolló una técnica analítica por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) para cuantificar los principios activos clonixinato de lisina y pargeverina clorhidrato en tabletas recubiertas, Previamente a la validación se evaluó la aptitud del sistema. Los resultados fueron conformes a las especificaciones para un método cromatográfico recomendadas por la USP 30, para el principio del clonixinato de lisina se realizaron los ensayos para establecer la precisión y linealidad del sistema, obteniéndose una desviación estándar relativa (RSD) de 0,12%, siendo el valor máximo permitido de 2%. , en el estudio de exactitud se recuperó el 100,96% del principio activo siendo los límites aceptables de 98 -102%, y el valor del coeficiente de variación es 1,49%, siendo lo permitido máximo 2%, comprobando que el equipo, el sistema electrónico, las operaciones analíticas y las muestras a analizar constituyen un sistema integral que puede evaluarse como tal.

La investigación realizada por Galindo A. Mazariegos (2011) **EVALUACIÓN DE LA VALORACIÓN Y DISOLUCIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO DE AMOXICILINA EN CÁPSULAS DE 500MG DISTRIBUIDA POR LAS FARMACIAS DEL PROAM VERSUS AMOXICILINA DE MARCA COMERCIAL DISTRIBUIDA EN LA CIUDAD CAPITAL DE GUATEMALA**, la valoración de cápsulas de amoxicilina de 500mg específica que no debe contener menos de 90% y no más de 120% de la cantidad de amoxicilina declarada, se llega a la conclusión que el medicamento innovador posee un 96.49% de amoxicilina de lo declarado, los cinco lotes analizados del medicamento genérico poseen un % de valoración de 98.09%, 94.42%, 94.73%, 95.17%, 95.01% respectivamente concluyendo que el medicamento innovador y las cinco réplicas del genérico cumple con la cuantificación de principio activo de cápsulas de amoxicilina de 500mg establecido por la USP-32

La investigación realizada por Pérez Cáceres F, & Leyva Minaya, EE. (2009) **DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN POR HPLC DE CLENBUTEROL CLORHIDRATO EN SOLUCIÓN ORAL-GOTAS, Y ANÁLISIS COMPARATIVO DE PRODUCTOS COMERCIALIZADOS EN EL PERÚ**, la evaluación de los parámetros que indican las obras oficiales. Posteriormente, se elaboró el Protocolo de validación del método de análisis, para lo cual se contó con el diseño experimental y los procedimientos estadísticos en Clenbudilab: 103.63%, 102.57%, 101.96% y en Mucosolvan: 103.31%, 102.31% 102.85% concluyéndose así que el método analítico propuesto es selectivo, lineal, preciso, reproducible y exacto; comprobándose así su validez

La investigación realizada por Marleny Lilibeth Paniagua (2003) **EVALUACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE DICLOFENACO SÓDICO INYECTABLE E IBUPROFENO TABLETAS, ADQUIRIDOS POR CONTRATO ABIERTO EN EL HOSPITAL ROOSEVELT** De acuerdo a los resultados obtenidos mediante el análisis físicoquímico realizado a los antiinflamatorios no esteroideos AINES, se determinó lo siguiente Con respecto a la cuantificación del principio activo ibuprofeno, se tomaron 20 tabletas muestreadas al azar. Se determinó 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, 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. 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 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.

La investigación realizada por Berrocal Quinto J, & Medina Julca J. (2008) **VALIDACIÓN DE MÉTODO ANALÍTICO DE VALORACIÓN DE NAPROXENO SÓDICO 550 MG. TABLETA POR CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE ALTA PERFORMANCE**, Nos presenta el desarrollo de un esquema para la validación, verificándose el cumplimiento de los

parámetros de aceptabilidad y se comprobó la metodología para validar la técnica según la USP 28 en donde la repetitividad del método dio resultados de: 98,420%, 98,040%, 98,170%, 98,310%, 98,470%, 98,420% demostrándose la validez de la metodología y se ha verificado los parámetros de aceptabilidad para validar la técnica en función de los criterios de la USP-28.

## **2.2 Bases teóricas**

### **2.2.1 Concepto de calidad**

Calidad se puede definir como “el conjunto de atributos o cualidades que constituyen la manera de ser de una cosa”, lo cual quiere decir que la calidad está determinada por las características de un producto con el objetivo de satisfacer una necesidad o un deseo del consumidor. En la práctica, la calidad es un concepto relativo, ligado al binomio producto consumidor, y en este sentido se puede aceptar como definición la que identifica calidad con “al grado de satisfacción que ofrecen las características del producto en relación con las exigencias del consumidor al que éste se destina”.<sup>6</sup>

En el caso de la industria farmacéutica, debido al riguroso control de las administraciones sanitarias y a los sistemas de reembolso de la seguridad social, los precios están controlados, al menos en lo que se refiere a los medicamentos de prescripción, y se puede considerar, en líneas generales, que los medicamentos más antiguos, aun siendo terapéuticamente tan útiles como los productos nuevos, puedan tener precios más bajos que los

medicamentos modernos y, sin embargo, su nivel de calidad sea el mismo.

En consecuencia, se puede afirmar que la calidad no es una opinión subjetiva, sino una propiedad que posee todo producto, y si se quiere opinar sobre su calidad, han de definirse sus características con parámetros cuantitativos y cualitativos.<sup>6</sup>

### **2.2.1.1 Administración de la calidad**

Se define como el aspecto de la función administrativa que determina y pone en práctica la Política de la Calidad es decir la orientación y las intenciones generales de un organismo en lo que respecta a calidad, en la forma como lo expresan y lo autorizan las autoridades superiores de dicho organismo.

Sus elementos básicos son los siguientes:

- a) Sistema de Calidad que comprende la estructura, procedimientos, procesos y recursos.
- b) Garantía de la Calidad, concepto que involucra las medidas que se adoptan para asegurar que el producto satisface determinadas condiciones de calidad.<sup>3</sup>

### **2.2.2 Control de calidad**

El control de calidad es una función de la empresa que tiene por objeto mantener la calidad prevista para la producción y la reducción de los costes de calidad. Es también una actividad directiva que no debe confundirse con un departamento especial que suele denominarse de la misma manera. La calidad se encuentra en el producto y es el resultado de las actividades de todos los grupos o personas que forman parte de la empresa, desde el operario de menor cualificación al directivo de mayor



responsabilidad. Actualmente, el control de calidad se considera como una rama tecnológica especializada en ciertos métodos de trabajo que han sido aplicados con éxito a las más diversas actividades industriales.<sup>6</sup>

El control de la calidad es parte de las BPM y comprende el muestreo, especificaciones y ensayos como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita liberación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.<sup>1</sup>

La calidad de los medicamentos se basa fundamentalmente en dos factores:

- Fabricación de acuerdo a las normas recomendadas.
- Controles realizados inicialmente sobre los materiales, durante el proceso de fabricación y en el producto terminado.<sup>6</sup>

### **2.2.3 Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM)**

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a los requerimientos del

Registro Sanitario. Las BPM tiene por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada.<sup>7</sup>

Las BPM exigen:

- a.) Que todos los proceso de fabricación estén claramente definidos, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia y que demuestren que pueden fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad requerida para cumplir con las especificaciones;
- b.) Que se comprueben las etapas críticas de los proceso de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos
- c.) Que se disponga de todos los medios necesarios
- d.) Que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a las instalaciones disponibles;
- e.) Que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos;
- f.) Que se mantengan registros en forma manual o por medio de instrumentos de registro durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas.
- g.) Que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles;

h.) Que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de la calidad;

i.) Que se establezca un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de distribución o de venta; y

j.) Que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.<sup>7</sup>

## **2.2.4 Técnica instrumental**

### **2.2.4.1 Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC)**

Es la técnica analítica de separación más ampliamente utilizada en la actualidad debido a su sensibilidad, a su adecuación para realizar determinaciones cuantitativas exactas y a su gran aplicabilidad a diferentes tipos de sustancias (aminoácidos, proteínas, ácidos, fármacos, antibióticos. Especies y sustancias inorgánicas).<sup>8-9</sup>

Actualmente se utiliza mucho debido a su elevada sensibilidad, eficacia y rapidez. Consiste en hacer pasar, a mucha presión, la fase móvil (líquida), en la que previamente se ha introducido mediante un sistema de inyección la muestra, por una columna compactamente empaquetada con la fase estacionaria, que también es un líquido retenido sobre un soporte inerte.<sup>13</sup>

Es una técnica de separación basada en una fase estacionaria sólida y una fase móvil líquida. Las separaciones se logran por procesos de partición, adsorción o intercambio iónico, según el tipo de fase estacionaria empleada.<sup>1</sup>

#### **2.2.4.2 Partes del equipo cromatografico**

➤ Fase Estacionaria y Fase Móvil.

Para la mayoría de los análisis farmacéuticos, la separación se logra por la partición de los compuestos presentes en la solución de prueba entre la fase móvil y la estacionaria.

Las columnas para cromatografía de líquidos se construyen normalmente con tubos de acero inoxidable de diámetro interno uniforme, tienen una longitud entre 10 y 30 cm. Por lo común, las columnas son rectas y se pueden alargar, si es necesario, acoplando dos o más columnas. El diámetro interno de las columnas es a menudo de 4 a 10 mm; y los tamaños de las partículas de los rellenos más comunes son de 3,5 a 10  $\mu\text{m}$  de formas irregulares o esféricas.

➤ Bomba

Los sistemas de bombeo de HPLC administran cantidades exactas de fase móvil desde los recipientes

hasta la columna mediante una tubería y uniones adecuadas para altas presiones

➤ Inyectores

Después de ser disueltos en la fase móvil u otra solución apropiada, los compuestos que se van a cromatografía se inyectan en la fase móvil, ya sean manualmente usando jeringas o inyectores de espiral o bien automáticamente mediante el uso de inyectores automáticos.

➤ Detectores

La mayoría de métodos de HPLC usados actualmente requieren del uso de detectores espectrofotométricos. Este tipo de detector consta de una celda de flujo colocada en el extremo de la columna.<sup>1-8</sup>

### **2.2.5 Inyectables**

Es una forma farmacéutica líquida o semisólida, estéril, constituida por uno o más principios medicamentosos disueltos o interpuestos de manera homogénea en un excipiente apropiado y destinada a suministrarse por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa.<sup>6</sup>

Según la farmacopea francesa, las preparaciones para uso parenteral son preparaciones estériles destinadas a ser inyectadas, administradas por perfusión o implantadas en el cuerpo humano o animal. Estas preparaciones se presentan principalmente en cinco formas farmacéuticas: preparaciones inyectables, preparaciones

inyectables para perfusión, preparaciones a diluir para uso parenteral, polvos para uso parenteral e implantes.

Todas estas preparaciones deben ser elaboradas mediante un método que asegure su esterilidad, que evite la presencia de contaminantes y de pirógenos, así como el crecimiento de microorganismos.<sup>6</sup>

Los dos grupos de preparaciones de uso parenteral más importantes son las inyectables y las inyectables para infusión. Generalmente, las primeras son formas de pequeño volumen destinadas a la administración de principios activos, mientras que en el segundo grupo se incluyen los preparados de gran volumen y su campo de aplicación es mucho más variado. Así, por ejemplo, en el caso de preparaciones para infusión entran todas aquellas preparaciones destinadas a la terapia con electrolitos, a la nutrición parenteral y a la regulación del balance hídrico.<sup>6</sup>

#### **2.2.5.1 Preparaciones de inyectables**

Las preparaciones inyectables son soluciones, emulsiones o suspensiones estériles. Están preparadas de manera que permitan la disolución, la emulsión o la dispersión de los principios activos y, eventualmente, de las sustancias auxiliares añadidas en agua para preparación inyectable, en un líquido no acuoso apropiado o en una mezcla de estos dos vehículos.

Las preparaciones inyectables también se pueden clasificar en preparaciones unidosis y multidosis.

- Preparaciones unidosis: El volumen de la preparación inyectable contenida en un recipiente unidosis corresponde a una cantidad de preparación suficiente como para permitir la retirada y la administración de la dosis nominal mediante una técnica habitual. Estas preparaciones no deberán contener conservantes antimicrobianos.<sup>6</sup>
  
- Preparaciones multidosis. Estas preparaciones contienen múltiples porciones de una dosis nominal. Normalmente, suelen tener diez dosis e incorporan un sistema conservador antimicrobiano adecuado a la concentración conveniente, a no ser que la preparación tenga propiedades antimicrobianas suficientes por sí misma.<sup>6</sup>

#### **2.2.5.2 Ventajas e inconvenientes de los inyectables**

- ✓ En casos de urgencia, cuando es necesario un efecto inmediato o, incluso, instantáneo.
- ✓ Cuando se quiere evitar la destrucción o la inactivación de los principios activos a causa de los jugos digestivos o por las condiciones particulares de las mucosas.
- ✓ En el caso de que el principio activo no se absorba por las mucosas gástrica o intestinal.
- ✓ Cuando el principio activo presenta un efecto de primer paso muy importante.

- ✓ Si se quiere minimizar ciertos efectos secundarios del principio activo sobre el sistema digestivo.
- ✓ Cuando la administración oral se ve imposibilitada por vómitos u obstrucción intestinal.
- ✓ Cuando se quiere asegurar una absorción íntegra de la dosis administrada. En el caso de que no puedan ser utilizadas otras vías de administración, ya sea por motivos fisiológicos o por la imposibilidad de cooperación por parte del paciente.
- ✓ Para conseguir una acción terapéutica localizada.
- ✓ Para obtener niveles plasmáticos predeterminados y constantes en el tiempo durante períodos más o menos prolongados.
- ✓ Cuando es necesario controlar algún parámetro farmacocinética como el tiempo de inicio de la acción, la concentración del principio activo en distintos tejidos o la velocidad de eliminación.

### **2.2.5.3 Excipientes**

Son por tanto, sustancias que actúan como disolventes o diluyentes, adhesivos, lubricantes, desintegradores, colorantes, aromatizantes, conservantes, estabilizantes y vehículos que se añaden a un preparado farmacéutico para mejorar su estabilidad, su presentación o facilitar su preparación.

Para que una sustancia sea considerada excipiente, se requieren las siguientes características:

- No ser peligrosa en las cantidades en que se emplea



- No exceder de la cantidad mínima para lograr su misión.
- No interferir en la biodisponibilidad del fármaco, en su eficacia o seguridad.
- No interferir en las pruebas y ensayos que se efectúan para el control de calidad.<sup>10</sup>

## **2.2.6 Medicamentos**

### **2.2.6.1 Definición**

Todos los medicamentos son fármacos pero no todos los fármacos son medicamentos. Los medicamentos son sustancias químicas que se utilizan para la prevención, diagnóstico y tratamiento o control de las enfermedades, así como para alterar con un fin médico las funciones normales del organismo.<sup>11</sup>

### **2.2.6.2 Medicamento genérico.**

Es aquel que se establece por organismos oficiales nacionales e internacionales; son de propiedad pública y no están protegidos por una patente. Cuando un nombre genérico se inscribe en la farmacopea de un país, pasa a ser nombre oficial.<sup>11</sup>

### **2.2.6.3 Medicamento comercial**

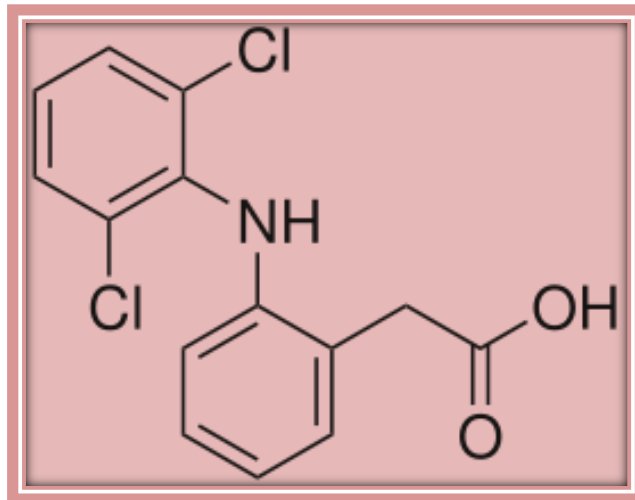
Consiste en la protección que se da oficialmente y certificada por el gobierno para explotar de modo industrial

su invento. En este caso la composición de un medicamento comercial, puede ser revelada de manera incompleta para protegerse del plagio <sup>11</sup>

## 2.2.7 Diclofenaco Sódico 75 mg/ 3 ml

### 2.2.7.1 Descripción

Figura N° 1: Estructura de Diclofenaco Sódico



FUENTE: [www.dares.minsa.gob.pe](http://www.dares.minsa.gob.pe)

### 2.2.7.2 Acción farmacológica

#### Mecanismo de acción:

Los AINES actúan inhibiendo la actividad de la enzima ciclooxigenasa; dando lugar a una disminución en la

formación de precursores de las prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico.

➤ Antirreumático (antiinflamatorio no esteroideo).- Actúa a través de mecanismos de acción analgésico y antiinflamatorio; los efectos terapéuticos no son debido a estimulación pituitaria - adrenal. Los AINES no afectan el curso progresivo de la artritis reumatoidea.

➤ Analgésico.- Puede bloquear la generación del impulso doloroso a través de una acción periférica que involucra la reducción de la actividad de las prostaglandinas y una posible inhibición de la síntesis o de las acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor a la estimulación mecánica o química.

➤ Antiinflamatorio (no esteroideo).- Los mecanismos no han sido determinados. Los AINES pueden actuar periféricamente en el tejido inflamado, probablemente por reducción de la actividad de las prostaglandinas en estos tejidos y posiblemente por inhibición de la síntesis y/o acciones de otros mediadores locales de la respuesta inflamatoria.

La inhibición de la migración leucocitaria, inhibición de la liberación y/o acciones de las enzimas lisosomales y acciones en otros procesos celulares e inmunológicos en el tejido mesenquimático y conectivo pueden estar comprometidos.

## **Farmacocinética:**

### **Absorción:**

Las concentraciones plasmáticas máximas medias del orden de 2,5 µg/ml son alcanzadas alrededor de los 20 minutos luego de haber sido administrada una inyección intramuscular de 75 mg de diclofenaco. La perfusión intravenosa de 75 mg de diclofenaco por dos horas permite obtener concentraciones máximas medias de 1,9µg/ml, las perfusiones muy rápidas producen concentraciones plasmáticas muy elevadas mientras que con perfusiones más lentas las concentraciones alcanzan en 3-4 horas un estado estacionario donde las concentraciones son proporcionales a la velocidad de perfusión.

El perfil farmacocinético no es modificado con administración repetida, no existiendo acumulación cuando los intervalos posológicos son respetados.<sup>15</sup>

### **Distribución:**

El diclofenaco está ligado en un 99,7% a proteínas séricas principalmente a la albúmina (99,4%), el volumen de distribución aparente tiene valores situados entre 0,12 y 0,17 l/Kg.

El diclofenaco penetra en el líquido sinovial, y las concentraciones máximas son alcanzadas en 2 a 4 horas luego de la obtención de las concentraciones máximas plasmáticas. La vida media aparente de eliminación del líquido sinovial es de 3 a 6 horas. Dos horas luego de obtenidas las concentraciones plasmáticas máximas, las

concentraciones de principio activo son más elevadas en el líquido sinovial.<sup>15</sup>

**Metabolismo:**

La biotransformación sucede en parte por conjugación con el ácido glucurónico de la molécula sin cambios y principalmente por una hidroxilación simple y múltiple seguido de una conjugación con el ácido glucurónico <sup>15</sup>

**Eliminación:**

La depuración plasmática total del diclofenaco es de 263+56 ml/min. La vida media plasmática terminal es de 1-2horas

Aproximadamente 60% de la dosis administrada es eliminada por vía renal en forma de metabolitos y menos del 1% es eliminado como molécula intacta. La fracción restante de la dosis es eliminada en forma de metabolitos por intermedio de la bilis en las heces. No se observan diferencias importantes en cuanto a absorción, metabolismo y eliminación ligados a la edad de los pacientes. <sup>15</sup>

**2.2.7.3 Indicaciones**

- Indicado para el alivio del dolor e inflamación de la enfermedad reumática (incluida artritis idiopática juvenil)
- Desórdenes musculoesqueléticos, gota aguda, dolor post operatorio. <sup>12</sup>

#### **2.2.7.4 Contraindicaciones**

- Está contraindicado en úlcera gastrointestinal
- Contraindicado en insuficiencia cardíaca grave.
- Insuficiencia hepática
- Lesiones renales severas
- Embarazo y lactancia

#### **2.2.7.5 Interacciones**

- Litio, Digoxina: Diclofenaco sódico puede provocar un aumento de las concentraciones en plasma de Litio y Digoxina.
- Diuréticos: Como otros AINE, Diclofenaco sódico puede reducir la actividad de los diuréticos. El tratamiento concomitante con diuréticos que ahorran Potasio puede estar relacionado con un aumento de los niveles séricos de Potasio haciendo, pues, necesario su control.
- AINE: La administración concomitante de AINE sistémicos puede incrementar la frecuencia de aparición de efectos secundarios.
- Anticoagulantes: Aunque los estudios clínicos parecen indicar que Diclofenaco sódico no influye sobre la acción de los anticoagulantes, existen informes aislados sobre un mayor riesgo de hemorragia en los pacientes sometidos a un tratamiento concomitante con Diclofenaco sódico y anticoagulantes.

Por tanto, se recomienda vigilar estrechamente a tales pacientes.

- Antidiabéticos: Los estudios clínicos han mostrado que Diclofenaco sódico puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, existen informes aislados de que se producen efectos tanto como hipoglucémicos como hiperglucémicos durante el tratamiento con Diclofenaco sódico que exigen modificar la dosificación del hipoglucemiente.
- Metotrexato: Se recomienda precaución cuando se empleen los AINE menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con Metotrexato, ya que pueden elevar las concentraciones en sangre del Metotrexato y aumentar la toxicidad del mismo.
- Ciclosporina: La nefrotoxicidad de la ciclosporina puede aumentar debido a los efectos de los AINE sobre las prostaglandinas renales.
- Quinolonas antibacterianas: Existen informes aislados de convulsiones debidas posiblemente al empleo concomitante de quinolonas y AINE.<sup>12-15</sup>

#### **2.2.7.6 Precauciones**

- Diclofenaco debe ser usado con cuidado en ancianos, en desórdenes alérgicos (contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a la Aspirina y otros AINES - incluye aquellos en los que los ataques de asma, angioedema, urticaria o rinitis han sido inducidos por Aspirina y otros AINES), durante el

embarazo (durante el tercer trimestre: con el uso regular, cierre del conducto arterioso en el útero y posibilidad de una hipertensión pulmonar en el recién nacido).

- Retraso en el inicio del parto y aumento en la duración del parto y lactancia (se presenta una cantidad demasiado pequeña para ser perjudicial) y en defectos de la coagulación. El uso prolongado de algunos AINES está asociado con la reducción de la fertilidad femenina la cual es reversible al detener el tratamiento.
- Es necesaria precaución en pacientes con insuficiencia renal, cardíaca, hepática debido a que los AINES pueden perjudicar la función renal (incrementa el riesgo de sangrado gastro - intestinal y puede causar retención de fluidos; evitar en enfermedad hepática grave. Usar la dosis efectiva más baja y monitorear la función renal; retención de sodio y agua; el deterioro en la función renal posiblemente conlleve a insuficiencia renal; si es posible evitar un aclaramiento renal menor de 20 mL/minuto); la dosis debe mantenerse lo más baja posible y se debe monitorear la función renal.<sup>12</sup>

#### **2.2.7.7 Reacciones adversas**

- Gastrointestinal, malestar, náuseas, diarrea y ocasionalmente úlceras y hemorragias.



- Otros efectos secundarios incluyen reacciones de hipersensibilidad particularmente erupciones, angioedema, bronco espasmo
- Dolor de cabeza, mareos, nerviosismo, depresión, somnolencia, insomnio, vértigo, trastornos auditivos como el tinnitus, fotosensibilidad y hematuria.
- Trastornos de la sangre también se han producido. Puede producirse retención de líquidos
- La insuficiencia renal puede ser provocada por AINES, especialmente en pacientes con alteración renal.
- Se ha reportado la inducción o exacerbación de la colitis. Se ha reportado Meningitis aséptica raramente con el uso de los AINES, pacientes con trastornos del tejido conectivo como el lupus eritematoso sistémico pueden ser especialmente sensibles.<sup>12</sup>

#### 2.2.7.8 Dosis

- **Dosis usual adultos:**

Inyección intramuscular profunda dentro del músculo glúteo, exacerbación aguda del dolor y dolor post operatorio, 75 mg una vez al día (dos veces al día en casos severos) por una máximo de 2 días.

Cólico uretérico, 75 mg luego 75 mg después de 30 minutos si fuera necesario.

Infusión endovenosa (en hospital), dolor post operatorio agudo, 75 mg repetir la dosis si es necesario después de 4 a 6 horas, máximo 150 mg en 24 horas por 2 días.

Como prevención del dolor post operatorio, inicialmente después de la operación 25 a 50 mg durante 15 - 60 minutos, seguido de 5 mg por hora, máximo 150 mg en 24 horas por 2 días.

- **Dosis usual pediátrica:**  
No se recomienda el uso en niños. <sup>12</sup>

## **CAPITULO III**

### **METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

#### **3.1. Tipo de la Investigación**

- Básica

#### **3.2. Nivel de Investigación**

- Descriptivo porque se describe las características de las variables.

#### **3.3. Método de Investigación**

- Deductivo porque sus características se comparan contra una referencia de la que se concluye su comportamiento

#### **3.4. Diseño de Investigación**

- No experimental porque las variables no se manipulan solo se describen sus características.

#### **3.5. Población y Muestreo de la Investigación**

##### **3.5.1.- Población**

- Ampollas de Diclofenaco 75mg/3ml

##### **3.5.2.- Muestra**

- 60ml extraídos de 20 ampollas de Diclofenaco sódico de clasificación genérica tomadas aleatoria de un mismo lote
- 60ml extraídos de 20 ampollas de Diclofenaco sódico clasificación comercial tomadas aleatoria de un mismo lote.

### 3.6 Variables e indicadores

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES
Estudio comparativo de la concentración de principio activo en ampollas de diclofenaco sódico 75mg/3ml.	<ul style="list-style-type: none"><li>USP 38 FARMACOPEA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Límites establecidos (90%-110%).</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>Concentración de principio activo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Porcentaje (%) de diclofenaco sódico genérico</li><li>Porcentaje (%) de diclofenaco comercial.</li></ul>

Fuente: Elaboración propia

### 3.7 Técnicas de Recolección de Datos

#### 3.7.1 Técnicas

- Norma técnica. USP-38 pág. 3087

##### 3.7.1.1 Formula

Diclofenaco sódico..... 75mg

Agua inyectable..... 3ml

### 3.7.1.2 Reactivos

- Fosfato
- Ácido fosfórico
- Fosfato monobásico
- Metanol
- Agua purificada
- Diclofenaco estándar de referencia

### 3.7.1.3 Materiales y Equipos

- Matraz
- Probeta
- Fiolas
- Pipetas volumétricas
- Algodón
- Jeringas
- Micropipetas
- Cromatografo (HPLC)
- Bomba de aspirador
- Espectrofotómetro UV/VIS
- Balanza
- Lámpara UV de onda corta

### 3.7.1.4 Ensayo

#### **Definición**

El diclofenaco sódico contiene no menos de 90,0% y no mayor de 110,0% de (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NNaO<sub>2</sub>)

## **Procedimiento**

**Solución amortiguadora de fosfato de pH 2,5:-** mezclar volúmenes iguales de ácido fosfórico 0.01M y fosfato mono básico de sodio 0,01M. Si fuera necesario ajustar con porciones adicionales del componente adecuado hasta un pH de 2,5 +/- 0.2.

**Fase móvil:** preparar una mezcla filtrada y desgasificada de metanol y solución amortiguadora de fosfato de pH 2,5 (700.300).

**Diluyente:** preparar una mezcla de metanol y agua (70:30)

**Solución estándar** preparar una solución de diclofenaco USP en metanol con una concentración aproximada 0,75mg por ml. Diluir cuantitativamente un volumen exactamente medido de la solución madre con diluyente para obtener una solución con una concentración conocida de 1,5ug por ml.

**Solución de resolución** Preparar una solución en diluyente, que contenga aproximadamente 20 µg de ftalato de dietilo por ml, 7,5 µg de Impureza A de Diclofenaco USP por ml y 0,75 mg de Diclofenaco USP por ml.

**Solución muestra** tomar exactamente alrededor de 75ml de Diclofenaco Sódico, transferir a un matraz aforado de 100 ml, disolver, completar a volumen con diluyente y mezclar.

### **Sistema cromatográfico**

- **Detector:** 254nm
- **Columna:** 4,6mmx25cm
- **Velocidad de flujo:** 1ml/min
- **Volumen de inyección:** 10ul

### **3.7.2 Instrumentos**

- Pruebas
- Evidencia fotográfica

## CAPITULO IV

### PRESENTACION, ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

#### Resultados

**TABLA N°1**  
**CONCENTRACIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO EN (%) SEGÚN**  
**FORMULACIÓN GENERICA**

ITEMS	(%)	mg/3ml
DSR%	0.16%	
Determinación de Diclofenaco sódico genérica	106.22%	79.67

Fuente: Elaboración propia

**TABLA N°2**  
**CONCENTRACION DE DICLOFENACO SODICO EN (%) SEGÚN**  
**FORMULACION COMERCIAL**

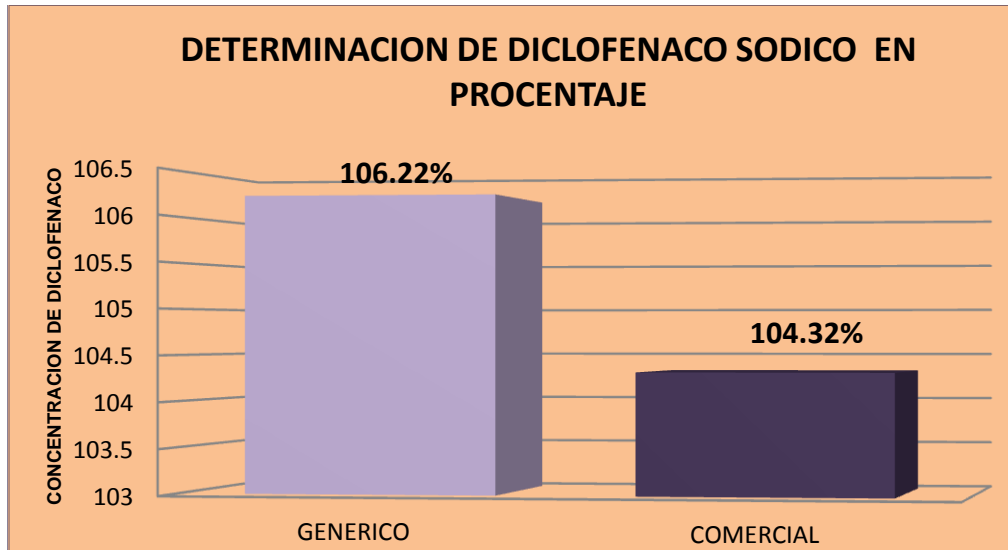
ITEMS	(%)	mg/3ml
DSR%	0.43%	
Determinación de diclofenaco sódico comercial	104.32%	78.24

Fuente: Elaboración Propia



## GRAFICO N°1

### DISTRIBUCION DE LA CONCENTRACION DE DICLOFENACO SODICO EN (%) SEGÚN FORMULACION GENERICA Y COMERCIAL

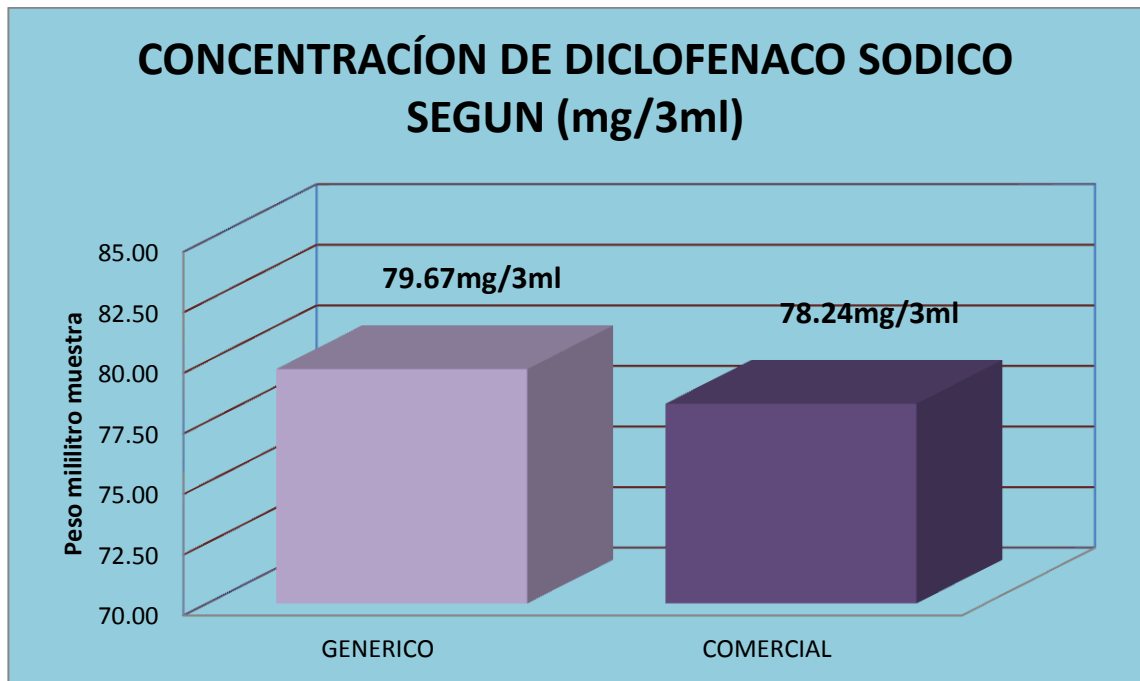


**FUENTE:** Elaboración Propia

**Interpretación:** El grafico N° 1 nos indica que en la formulación genérica la concentración es 106.22% y la formulación comercial es de 104.32% los cuales cumplen con los criterios de aceptación de la farmacopea

## GRAFICO N°2

### DISTRIBUCION DE LA CONCENTRACION DE DICLOFENACO SODICO EN (mg/ml) SEGÚN FORMULACION GENERICA Y COMERCIAL



**Fuente: Elaboración Propia**

**Interpretación:** En el gráfico N° 2 nos detalla la concentración de diclofenaco en mg/3ml, en formulación genérica es de 79.67mg/3ml y la formulación comercial es de 78.24mg/3ml demostrando que cumple con lo establecido en la farmacopea.

**TABLA N° 3**

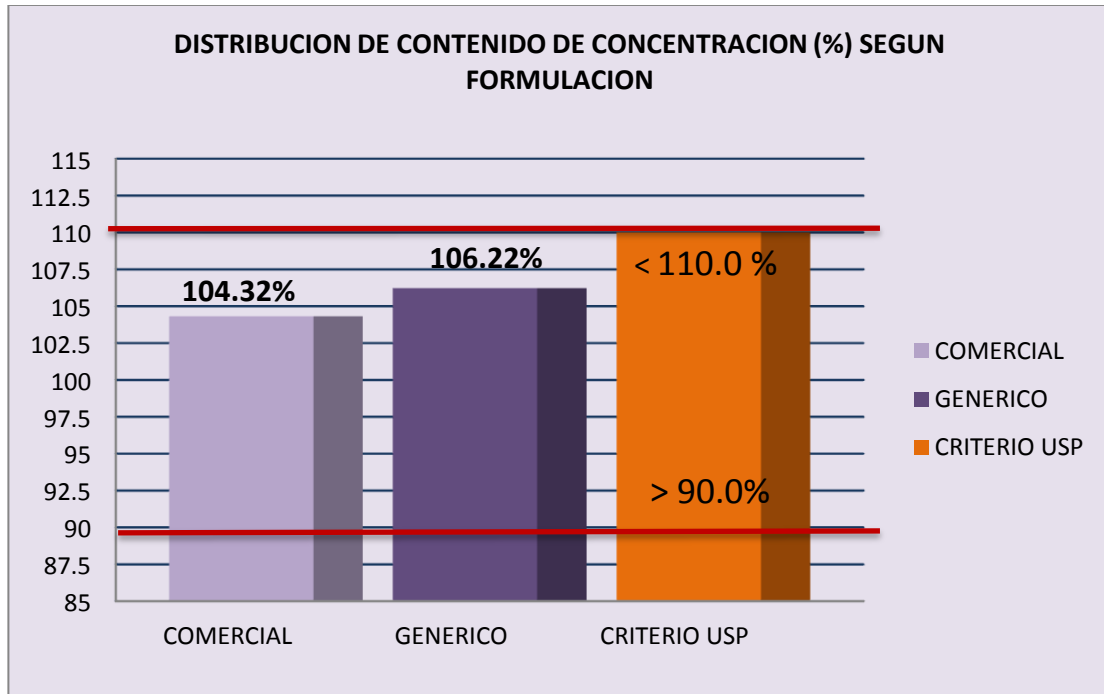
**DISTRIBUCION DE CONTENIDO DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN (%) Y  
(mg/3ml) SEGÚN FORMULACION COMERCIAL Y GENERICA**

DETERMINACIÓN DE CONTENIDO DE PRINCIPIOS ACTIVOS	FORMULACIÓN COMERCIAL		FORMULACIÓN GENÉRICA		CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
	%	mg/3ml	%	mg/3ml	%
<b>DICLOFENACO SODICO</b>	104.32%	78.24	106.22%	79.67	90.0 %-110.0%

**Fuente: Elaboración propia**

### GRAFICO N° 3

#### COMPARACION DE CONTENIDO DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN (%) SEGÚN FORMULACION



**Fuente: Elaboración Propia**

**Interpretación:** En el grafico N° 3 nos demuestra que el producto comercial y genérico cumplen con los criterios de aceptación establecidos por la farmacopea USP-38 en el rango no menor a (90.0%) y no mayor a (110.0%) de la cantidad declarada. Demostrando a su vez que el producto genérico tiene la misma composición cuantitativa en principio activo y la misma forma farmacéutica que un producto comercial.

## DISCUSIÓN

La investigación realizada por Yulissa Paola Azaña Sulca Jeanette Roxana Cornelio Bello (2007) **Desarrollo Y Validación de una Técnica Analítica Por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) para Cuantificar Clonixinato De Lisina 125 mg Y Pargeverina Clorhidrato 10 mg En Tabletas Recubiertas:** Se desarrolló una técnica analítica por cromatografía líquida de alta performance (HPLC) para cuantificar los principios activos clonixinato de lisina y pargeverina clorhidrato en tabletas recubiertas. Para el principio del clonixinato de lisina se realizaron los ensayos obteniéndose una desviación estándar relativa (RSD) de 0,12%, siendo el valor máximo permitido de 2%. , en el estudio de exactitud se recuperó el 100,96% del principio activo siendo los límites aceptables de 98 -102%.

Para el principio activo de pargeverina clorhidrato se realizaron los ensayos, obteniéndose una desviación estándar relativa (RSD) de 0,13%, siendo el valor máximo permitido de 2%. Para el principio activo de pargeverina clorhidrato, en el estudio de exactitud se recuperó el 100,46% del principio activo, siendo los límites aceptables de 98 -102%.

El método presento una DSR de 0.16% y 0.43% menor al 2% como requerimiento específico del sistema y como dato rescatable e importante los resultados de cuantificación de diclofenaco fueron: según clasificación comercial 104.3% y según clasificación genérica 106.2 %, demostrándose y que la clasificación comercial y la clasificación genérica cumplió con los criterios de aceptación de la farmacopea USP38. Por lo tanto al comparar esta investigación con el estudio realizado, se llega a la conclusión que la técnica utilizada nos proporcionó resultados exactos y de precisión.

Por otra lado en la investigación realizada por Galindo A. Mazariegos (2011) la **Evaluación de la valoración y disolución de principio activo de amoxicilina en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del proam versus amoxicilina de marca comercial distribuida en la ciudad capital de Guatemala** El estudio estableció un análisis comparativo entre la amoxicilina genérica en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del PROAM y la innovadora, y la valoración de principio activo mediante la USP-32, se obtuvo como resultados que los cinco lotes analizados poseen un % de valoración del amoxicilina de comercial es de 96.49% y de la amoxicilina genérica son de 98.09%, 94.42%, 94.73%, 95.17%, 95.01% respectivamente, concluyendo que el medicamento de marca y las cinco réplicas del genérico cumple con la cuantificación de principio activo de cápsulas de amoxicilina de 500mg en los rangos no menos de 90.0% y no más de 120.0% establecidos por la farmacopea USP-32

En la presente investigación se rigió bajo la farmacopea USP - 38, para la cuantificación de ampollas de Diclofenaco sódico 75mg/3ml, concluyendo que la clasificación comercial con un 104.32% y la clasificación genérica con un 106.22% cumplió con lo establecido en la farmacopea. Se ve reflejado que las ampollas analizadas de clasificación genérica contiene la cantidad declarada por el fabricante, ya que la desviación estándar relativa de las muestras evaluadas presenta un valor menor del 2%, como requerimiento indispensable del sistema.

En la investigación realizada por Pérez Cáceres F, & Leyva Minaya, EE. (2009) en el **Desarrollo y validación de un método analítico para la cuantificación por HPLC de clenbuterol clorhidrato en solución oral-gotas, y análisis comparativo de productos comercializados en el Perú**, con el método analítico se obtuvo picos Cromatográficos de Clenbuterol Clorhidrato con tiempos de retención similares, tanto para el estándar como para la muestra, tiempo de retención del Estándar: 11.39 min y tiempo de Retención de la Muestra: 11.19, min, indicando que fue un método selectivo, también presentó buena linealidad al obtener un coeficiente de relación de: 0.999907, fue un método exacto, ya que el porcentaje de recuperación del analito fue muy cercano al 99.9 %, un método preciso, ya que el grado de concordancia que existió entre las pruebas, nos permite obtener resultados repetitivos y reproducibles.

Así mismo se obtuvo procedimientos estadísticos en clenbudilab: 103.63%, 102.57%, 101.96% y en mucosolvan: 103.31%, 102.31% 102.85% concluyéndose así que el método analítico propuesto es selectivo, lineal, preciso, reproducible y exacto; comprobándose así su validez.

Comparando con esta investigación, se obtuvo picos cromatográficos de diclofenaco con tiempos de retención similares para los estándares (5.90 min), y para la muestra (5.89 min respectivamente), por lo tanto es un método selectivo. Presentó buena precisión al obtener una DSR menor al 2% y resultados de cuantificación de: según clasificación comercial 104.3 % y según clasificación genérica 106.2 % demostrando que la clasificación comercial y la clasificación genérica cumplió con los criterios de aceptación de la farmacopea USP – 38. Se concluye que la técnica utilizada nos proporcionó resultados exactos, seguros y selectivos

La investigación realizada por Marleny Lilibeth Paniagua (2003) **Evaluación fisicoquímica de diclofenaco sódico inyectable e ibuprofeno tabletas, adquiridos por contrato abierto en el Hospital Roosevelt** De acuerdo a los resultados obtenidos, se determinó con respecto a la cuantificación del principio activo ibuprofeno 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, 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. Con respecto a la cuantificación del principio activo diclofenaco sódico, para lo cual se tomaron 20 ampollas muestreadas al azar, Se determinó 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.

En la presente investigación se rigió bajo la farmacopea USP - 38, para la cuantificación de ampollas de Diclofenaco sódico 75mg/3ml, concluyendo que la clasificación comercial con un 104.32% y la clasificación genérica con un 106.22% cumplió con lo establecido en la farmacopea. Se ve reflejado que las ampollas analizadas de clasificación genérica y comercial contiene la cantidad declarada por el fabricante.



La investigación realizada por Berrocal Quinto J, & Medina Julca J. (2008) **Validación de Método Analítico de Valoración de Naproxeno Sódico 550 mg. Tableta Por Cromatografía Líquida De Alta Performance** En este trabajo presentamos la validación de un método analítico de valoración de Naproxeno Sódico 550 mg en tabletas, utilizando la técnica de cromatografía líquida de alta performance establecido en la USP 28, se logró concluir la linealidad; que mide la capacidad del método analítico para producir resultados que son proporcionales a la concentración del analito, lo cual queda demostrado en la validación al obtener un coeficiente de correlación  $r = 0.99992$ , resultado ser un método exacto, es decir que el porcentaje de recuperación del analito es muy cercano al 100%, nos demuestran la precisión del método analítico donde el valor máximo permitido es un  $RSD = 2.0\%$ . Resulto ser un método específico y selectivo al obtener picos cromatográficos de naproxeno sódico con tiempos de retención (3.20 min), en el método analítico se obtuvieron picos cromatográficos de naproxeno sódico con tiempos de retención similares para la muestra y el estándar, por lo tanto el método es específico. Se comprobó la metodología para validar la técnica según la USP 28 en donde la Repetibilidad del método dio resultados de: 98,420%, 98,040%, 98,170%, 98,310%, 98,470%, 98,420% demostrándose la validez de la metodología y se ha verificado los parámetros de aceptabilidad para validar la técnica en función de los criterios de la USP 28.

En esta investigación se indica que los resultados obtenidos, utilizando el método analítico establecido en la USP 38, marcaron picos cromatográficos de diclofenaco sodico con tiempos de retención similares para los estándares y la muestra (5.90 min ), por lo tanto es un método selectivo.

El método presento buena precisión al obtener una DSR menor al 2% como requerimiento específico del sistema y como dato rescatable e importante los resultados de cuantificación de diclofenaco fueron: según clasificación comercial 104.32% y según clasificación genérica 106.22 %, demostrándose y que la clasificación comercial y la clasificación genérica cumplió con los criterios de aceptación de la farmacopea USp-38. Por lo tanto al comparar esta investigación con el estudio realizado, se llega a la conclusión que la técnica utilizada nos proporcionó resultados exactos, precisos y selectivos.

## CONCLUSIONES

- Con la presente investigación se logró determinar que las ampollas de diclofenaco sódico 75mg/3ml de clasificación genérica se obtuvo un 106.22% cumpliendo con los criterios de aceptación establecidos en la farmacopea USP-38 (90.0%-110.0%), demostrando que el contenido de principio activo es el correcto de tal manera que el medicamento es de calidad.
- Se logró determinar la cuantificación de ampollas de 75mg/3ml de clasificación comercial obteniendo un 104.32% cumpliendo con los criterios de aceptación establecidos en la farmacopea USP-38 (90.0%-110.0%), demostrando que tiene el mismo principio activo
- Con esta investigación se logró determinar que las ampollas de clasificación genérica y clasificación comercial cumplen con los criterios de aceptación establecidos por la farmacopea USP-38, demostrando a su vez que el producto genérico tiene la misma composición cuantitativa en principio activo y la misma forma farmacéutica que un producto comercial. De igual manera afirmar que el producto de clasificación genérico presenta mayor concentración 106.22% que el producto de clasificación comercial 104.32%.

## RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar estudios de control de calidad post comercialización en productos de clasificación genérica y clasificación comercial ya que como antecedente esta investigación demostró que el producto analizado cumplió con los criterios de aceptación establecidos por la farmacopea USP-38, según el criterio de cuantificación de principios activos
- Evaluar la efectividad terapéutica de las ampollas inyectables de diclofenaco sódico 75mg/3ml por medio de farmacovigilancia en pacientes.
- Se recomienda realizar pruebas de análisis comparativo de medicamentos genéricos y de marca para garantizar la calidad de los productos genéricos que se distribuyen

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Yulissa Paola Azaña Sulca Jeanette Roxana Cornelio Bello (2007) Desarrollo y validación de una técnica analítica por cromatografía líquida de alta performance (hplc) para cuantificar clonixinato de lisina 125 mg y pargeverina clorhidrato 10 mg en tabletas recubiertas
2. Galindo A. Mazariegos (2011) Evaluación de la valoración y disolución de principio activo de amoxicilina en cápsulas de 500mg distribuida por las farmacias del proam versus amoxicilina de marca comercial distribuida en la ciudad capital de guatemala
3. Pérez Cáceres F, & Leyva Minaya, EE. (2009) Desarrollo y validación de un método analítico para la cuantificación por HPLC de clenbuterol clorhidrato en solución oral-gotas, y análisis comparativo de productos comercializados en el Perú
4. La investigación realizada por Marleny Lilibeth Paniagua (2003) Evaluación fisicoquímica de diclofenaco sodico inyectable e ibuprofeno tabletas, adquiridos por contrato abierto en el hospital roosevelt
5. Berrocal Quinto J, & Medina Julca J. (2008) Validación de método analítico de valoración de naproxeno sódico 550 mg. tableta por cromatografía líquida de alta performance
6. Vila Jato, José Luis. Tecnología farmacéutica vol.: II. Madrid: Editorial síntesis; 2001. Pág. 513 - 517.
7. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos. Ministerio de Salud. DIGEMID. 1999. Pág. 21- 23.
8. Valcarcel Cases M., Gomez Henes A. Tecnicas Analíticas de Separacion. Barcelona: Reverte S. A.; 1988. P. 426-427
9. Harris C. Daniel. Analisis Quimico Cuabtitativo. 3a ed. Barcelona: Reverte; 2007. P. 607-608
10. Baños Diez J., Farre M. Principios de la Farmacologia Clinica. Barcelona: Masson; 2002. P. 16-17

11. Nicando Mendoza, Figueroa Hernandez. Medicamentos genéricos o nombres genéricos de los medicamentos.  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2004/un044i.pdf> 2004
12. Bello Andres. Vademecum Farmacológico- Terapéutico. 3ª ed. Chile: Andres Bello; 1991.p. 110
13. Alfred Dar, Tecnología Farmacéutica. 4ª ed. España: Acribia; 2000.
14. [http://www.dares-minsa.gob.pe/especiales/corporativas/2014/fichas técnicas/ITEM 160.docx](http://www.dares-minsa.gob.pe/especiales/corporativas/2014/fichas_técnicas/ITEM_160.docx).
15. [www.medicamentos.com.mx/DOCHTM/31449.htm](http://www.medicamentos.com.mx/DOCHTM/31449.htm).

# **ANEXOS**


**ANEXON°1: MATRIZ DE CONSISTENCIA**

**TÍTULO: CUANTIFICACIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO 75MG/3ML, POR EL MÉTODO DE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICIENCIA "HPLC".**

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPOTESIS GENERAL	TIPO	VAIABLES	POBLACIÓN Y MUESTRA
¿La concentración de Diclofenaco sódico 75 mg/3ml ampollas genérica y comercial, cumple con los criterios de aceptación establecidos por la farmacopea USP- 38?	<p>O.G.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar la concentración de Diclofenaco sódico 75 mg/3ml ampollas de clasificación genérica y comercial.</li> </ul>	<p>H.G.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La concentración de principios activos en ampollas de diclofenaco sódico 75mg/3ml clasificación genérica y comercial, cumplirá con los criterios de aceptación establecidos.</li> </ul>	<p>Tipo de investigación: Básica</p> <p>Nivel: Descriptivo</p> <p>Método de la investigación: Deductivo Transversal</p> <p>Método No experimental</p>	<p>Estudio comparativo de la concentración de principio activo en ampollas de diclofenaco sódico 75mg/3ml</p>	<p>Población: Ampollas de diclofenaco sódico 75mg/3ml</p> <p>Muestra: 0ml de una caja de 25 ampollas de Diclofenaco genérico y comercial</p>
	<p>O.E.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar la concentración de principios activos del Diclofenaco sódico 75 mg/3ml de clasificación genérica.</li> <li>Determinar la concentración de principios activos de Diclofenaco sódico 75 mg/3ml de clasificación comercial.</li> <li>Comparar los resultados de ambas concentraciones de principio activo entre la muestra genérica y la de marca basados en la USP-38.</li> </ul>	<p>H.E.1: La cuantificación de principios activos de diclofenaco sódico 75mg/3ml de clasificación genérica FARMINDUSTRIA, expresado como porcentaje cumplirá con el criterio de aceptación.</p> <p>H.E.2: La cuantificación de principios activos de diclofenaco sódico 75mg/3ml de clasificación comercial INDUFAR, expresado como porcentaje cumplirá con el criterio de aceptación.</p> <p>H.E.3: El contenido porcentual de principios activos de diclofenaco sódico 75mg/3ml, tanto genérico y comercial cumplirá con los parámetros establecidos según los criterios de aceptación de la farmacopea USP – 38</p>			




## Anexo N°2: INFORME DE ENSAYO DE LA FORMULACION GENERICA



**UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, BIOQUIMICAS Y BIOTECNOLOGICAS**  
**LABORATORIO DE ENSAYO Y CONTROL DE CALIDAD**

Urb. San José S/N Umacollo CAMPUS UNIVERSITARIO H-204/205 ☎ + 51 54 251210 ANEXO 1166  
 ✉ laboratorioensayo@ucsm.edu.pe 🌐 http://www.ucsm.edu.pe 📄 Apto. 1350  
 AREQUIPA - PERU



**INFORME DE ENSAYO**  
**N° DE INFORME: ANA04K15.001971A**

---


<b>Nombre del Cliente</b>	: JANETH CUTI LUQUE
<b>Dirección del Cliente</b>	: MARTIRES DE CHICAGO 202 PAUCARPATA
<b>RUC</b>	: NO DECLARA
<b>Condición del Muestreado</b>	: POR EL CLIENTE
<b>Descripción</b>	: DICLOFENACO 75 mg/3 mL FARMINDUSTRIA Lote 1078775 vence 07-2017
<b>Tamaño de muestra</b>	: 20 amp X 3 mL
<b>Fecha de Recepción</b>	: 04/11/2015
<b>Fecha de Inicio del Ensayo</b>	: 04/11/2015
<b>Fecha de Emisión de Informe</b>	: 10/11/2015
<b>Página</b>	: 1 de 1

---


**I. ANALISIS FISICO – QUIMICO:**

ANÁLISIS	RESULTADO
Determinación cuantitativa de principio activo (mg/3 mL diclofenaco sódico)	79,67 (DSR% 0,16)
Determinación de contenido (HPLC) según USP38–NF33 Page 3087 adaptado de diclofenac sodium	

**OBSERVACIONES:**  
 Este documento al ser emitido sin el símbolo de acreditación, no se encuentra dentro del marco de la acreditación otorgada por INACAL -DA



Q.F. Ricardo A. Abril Ramirez  
 CO.FDA.00624  
 JEFE DE LABORATORIO LECC



Los resultados emitidos en el presente informe se relacionan únicamente a las muestras ensayadas. Este documento no debe ser reproducido, sin autorización escrita del Laboratorio de Ensayo y Control de Calidad

Fuente: laboratorio de ensayo y control de calidad UCSM

### Anexo N° 3: Informe de Ensayo de la formulación comercial



**UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, BIOQUIMICAS Y BIOTECNOLOGICAS**  
**LABORATORIO DE ENSAYO Y CONTROL DE CALIDAD**

Urb. San José S/N Umacollo CAMPUS UNIVERSITARIO H-204/205 ☎ + 51 54 251210 ANEXO 1166  
 ✉ laboratoriodeensayo@ucsm.edu.pe 🌐 http://www.ucsm.edu.pe 📄 Aptdo. 1350  
 AREQUIPA - PERU



**INFORME DE ENSAYO**  
**N° DE INFORME: ANA04K15.001971B**

---

**Nombre del Cliente**

**Dirección del Cliente**

**RUC**

**Condición del Muestreado**

**Descripción**

**Tamaño de muestra**

**Fecha de Recepción**

**Fecha de Inicio del Ensayo**

**Fecha de Emisión de Informe**

**Página**

: JANETH CUTI LUQUE

: MARTIRES DE CHICAGO 202 PAUCARPATA

: NO DECLARA

: POR EL CLIENTE

: VINIL INDUFAR (DICLOFENACO 75 mg/3 mL )  
 Lote 05035 vence 05-2019

: 20 amp X 3 mL

: 04/11/2015

: 04/11/2015

: 10/11/2015

: 1 de 1

---

**I. ANALISIS FISICO – QUIMICO:**

ANÁLISIS	RESULTADO
Determinación cuantitativa de principio activo (mg/3 mL diclofenaco sódico)	78,24 (DSR% 0,43)
Determinación de contenido (HPLC) según USP38–NF33 Page 3087 adaptado de diclofenac sodium	

**OBSERVACIONES:**  
 Este documento al ser emitido sin el símbolo de acreditación, no se encuentra dentro del marco de la acreditación otorgada por INACAL -DA



Q.F. Ricardo A. Abril Ramirez  
 CQFDA 00624  
 JEFE DE LABORATORIO LECC



Los resultados emitidos en el presente informe se relacionan únicamente a las muestras ensayadas. Este documento no debe ser reproducido, sin autorización escrita del Laboratorio de Ensayo y Control de Calidad

**Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM**

# Anexo N° 4: Ensayo de cuantificación de diclofenaco sódico farmacopea USP – 38

USP 38

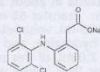
Official Monographs / Diclofenac 3087

centage of the labeled amount of diclofenac potassium ( $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ ) in the portion of the Tablets taken by the formula:

$$100(C_s / C_r)(r_u / r_s)$$

in which  $C_s$  is the concentration, in mg per mL, of diclofenac potassium in the *Standard preparation*;  $C_r$  is the concentration, in mg per mL, of diclofenac potassium in the *Assay preparation*, based on the label claim; and  $r_u$  and  $r_s$  are the peak responses obtained from the *Assay preparation* and the *Standard preparation*, respectively.

## Diclofenac Sodium



$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  318.13  
Benzenecetic acid, 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]-, sodium salt.  
Sodium [o-(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetate  
[15307-79-6].

» Diclofenac Sodium contains not less than 99.0 percent and not more than 101.0 percent of  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , calculated on the dried basis.

**Packaging and storage**—Preserve in tight, light-resistant containers.

**USP Reference standards** (11)—

USP Diclofenac Sodium RS  
USP Diclofenac Related Compound A RS  
N-(2,6-Dichlorophenyl)indolin-2-one.  
 $C_{14}H_{12}Cl_2NO$  278.14

**Identification**—

- A: *Infrared Absorption* (197K).  
B: The retention time of the diclofenac peak in the chromatogram of the *Test solution* corresponds to that of the *Resolution solution* as obtained in the test for *Chromatographic purity*.  
C: The residue obtained by igniting it responds to the flame test for *Sodium* (191).

**Color of solution**—A 1 in 20 solution of it in methanol is colorless to faintly yellow, and the absorbance of the solution, determined in a 1-cm cell at 440 nm, is not more than 0.050, methanol being used as the blank.

**Clarity of solution**—The solution prepared as directed under *Color of solution* is not significantly less clear than an equal volume of methanol contained in a similar vessel and examined similarly.

**pH** (791): between 7.0 and 8.5, in a solution (1 in 100).

**Loss on drying** (731)—Dry it at 105° to 110° for 3 hours; it loses not more than 0.5% of its weight.

**Delete the following:**

• **Heavy metals, Method II** (231)—To prepare the *Test Preparation*, use a 100-mL borosilicate glass beaker or a quartz crucible. If the residue is not completely white after the ignition at 500° to 600°, add enough hydrogen peroxide to dissolve it, heat gently until dry, and ignite for 1 hour. Repeat the hydrogen peroxide treatment and ignition until the residue is completely white. Proceed as directed in *Test Prep-*

*aration*, beginning with “Cool, add 4 mL of 6 N hydrochloric acid.” The limit is 0.001%. (Official 1-Dec-2015)

**Chromatographic purity**—

**pH 2.5 Phosphate buffer**—Mix equal volumes of 0.01 M phosphoric acid and 0.01 M monobasic sodium phosphate. If necessary, adjust with additional portions of the appropriate component to a pH of 2.5 ± 0.2.

**Mobile phase**—Prepare a filtered and degassed mixture of methanol and pH 2.5 Phosphate buffer (700:300). Make adjustments if necessary (see *System Suitability* under *Chromatography* (621)). [NOTE—Increasing the proportion of buffer increases resolution.]

**Diluent**—Prepare a mixture of methanol and water (70:30).

**Standard solution**—Prepare a solution of USP Diclofenac Related Compound A RS in methanol having a known concentration of about 0.75 mg per mL. Quantitatively dilute an accurately measured volume of this stock solution with *Diluent* to obtain a solution having a known concentration of about 1.5 µg per mL.

**Resolution solution**—Prepare a solution in *Diluent* containing 20 µg of diethyl phthalate, 7.5 µg of USP Diclofenac Related Compound A RS, and 0.75 mg of USP Diclofenac Sodium RS per mL.

**Test solution**—Transfer about 75 mg of Diclofenac Sodium, accurately weighed, to a 100-mL volumetric flask, dissolve in and dilute with *Diluent* to volume, and mix.

**Chromatographic system** (see *Chromatography* (621))—The liquid chromatograph is equipped with a 254-nm detector and a 4.6-mm × 25-cm column containing packing L7 (end-capped). The flow rate is about 1 mL per minute. Chromatograph the *Resolution solution*, and record the peak responses as directed for *Procedure*: the relative retention times are about 0.5 for diethyl phthalate, 0.6 for diclofenac related compound A, and 1.0 for diclofenac, and the resolution,  $R$ , between diethyl phthalate and diclofenac related compound A is not less than 2.2, and that between diclofenac related compound A and diclofenac is not less than 6.5. Chromatograph the *Standard solution*, and record the peak responses as directed for *Procedure*: the relative standard deviation for replicate injections is not more than 5%.

**Procedure**—Separately inject equal volumes (about 10 µL) of the *Standard solution* and the *Test solution* into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the peak responses over a period of 2.5 times the retention time of diclofenac. Calculate the percentage of diclofenac related compound A in the portion of Diclofenac Sodium taken by the formula:

$$10(C / W)(r_u / r_s)$$

in which  $C$  is the concentration, in µg per mL, of USP Diclofenac Related Compound A RS in the *Standard solution*;  $W$  is the quantity, in mg, of Diclofenac Sodium taken to prepare the *Test solution*; and  $r_u$  and  $r_s$  are the diclofenac related compound A peak responses obtained from the *Test solution* and the *Standard solution*, respectively; not more than 0.2% is found. Calculate the percentage of each other impurity in the portion of Diclofenac Sodium taken by the formula:

$$10(C / W)(r_i / r_s)$$

in which  $r_i$  is the response of an individual impurity peak obtained from the *Test solution*, and the other terms are as defined above; not more than 0.2% of any individual impurity is found. The sum of all of the impurities found is not more than 0.5%.

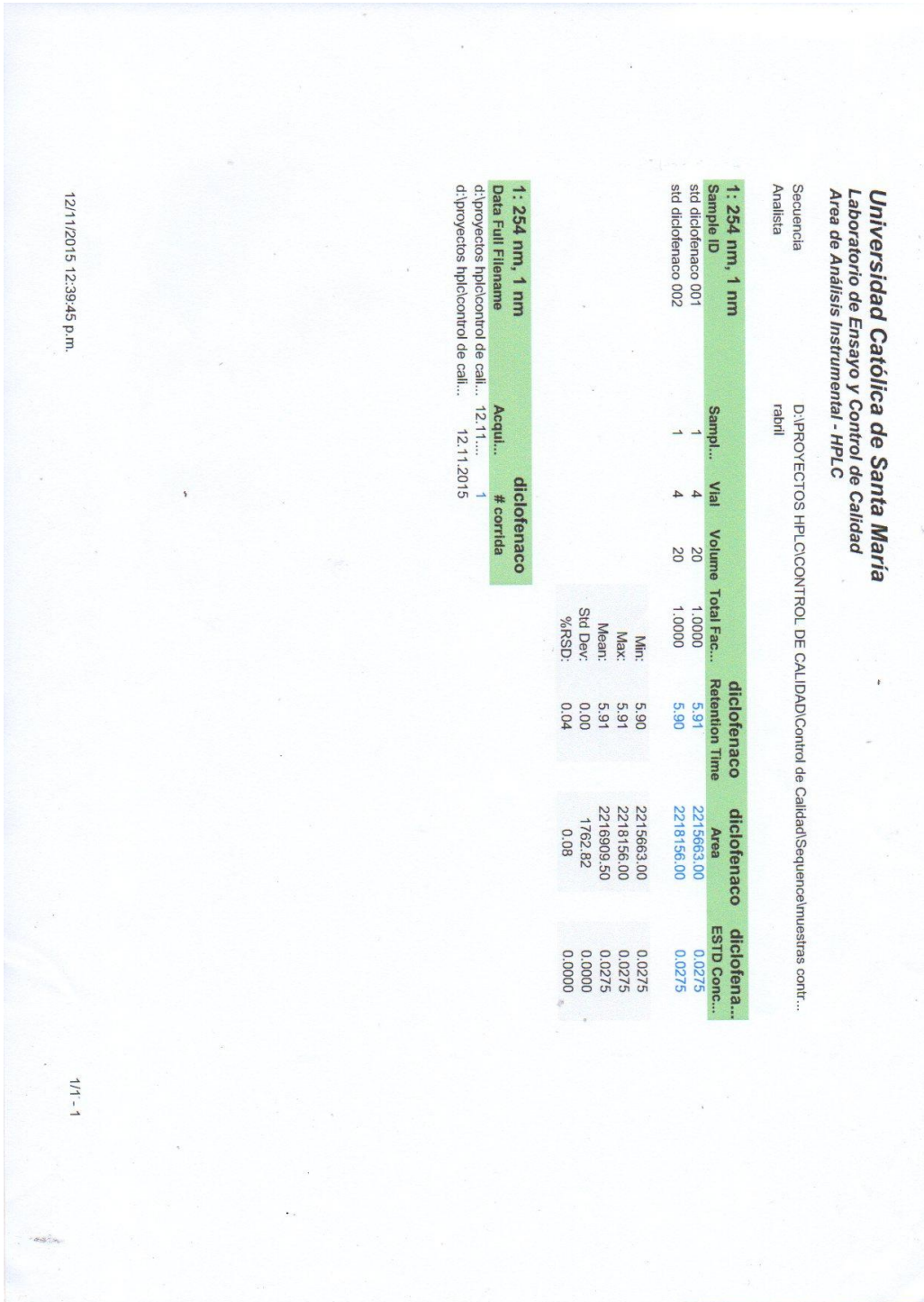
**Assay**—Dissolve about 450 mg of Diclofenac Sodium, accurately weighed, in 25 mL of glacial acetic acid, and titrate with 0.1 N perchloric acid VS, determining the endpoint potentiometrically. Perform a blank determination, and

USP Monographs

Official from August 1, 2015  
Copyright (c) 2015 The United States Pharmacopoeial Convention. All rights reserved.

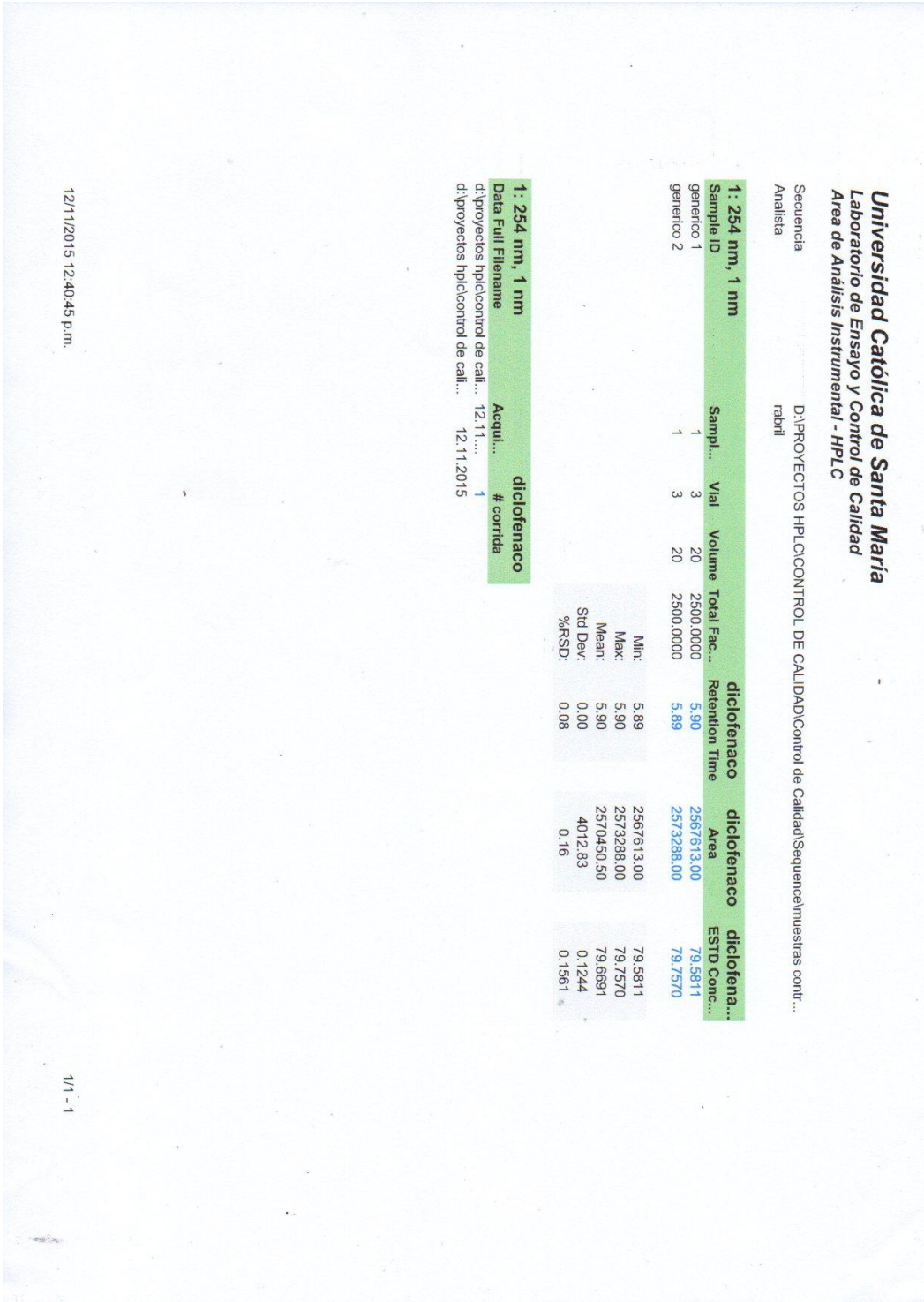
Fuente: The United States pharmacopial convention USP 38 pag: 3087

## Anexo N° 5 : Cuantificación de Diclofenaco sódico. Estándar



Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad, UCSM

Anexo N° 6 Cuantificación de Diclofenaco sódico. Genérico



Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM

# Anexo N° 7 Cuantificación de Diclofenaco sódico. Comercial

**Universidad Católica de Santa María**  
 Laboratorio de Ensayo y Control de Calidad  
 Área de Análisis Instrumental - HPLC

D:\PROYECTOS HPLC\CONTROL DE CALIDAD\Control de Calidad\Sequencia\muestras contr...  
 rabiñi  
 Analisis

Secuencia  
 Analisis

1: 254 nm, 1 nm

Sample ID	Sampl...	Val	Volume	Total Fac...	diclofenaco	diclofenaco	diclofena...
comercial 1	1	2	20	2500,0000	Retention Time	Area	ESTD Conc...
comercial 2	1	2	20	2500,0000	5.90	2516708.00	78.0034
					5.91	2532125.00	78.4812
					5.90	2524416.50	78.2423
					Mean:	10901.47	0.3379
					Std Dev:	0.43	0.4318
					%RSD:		

1: 254 nm, 1 nm

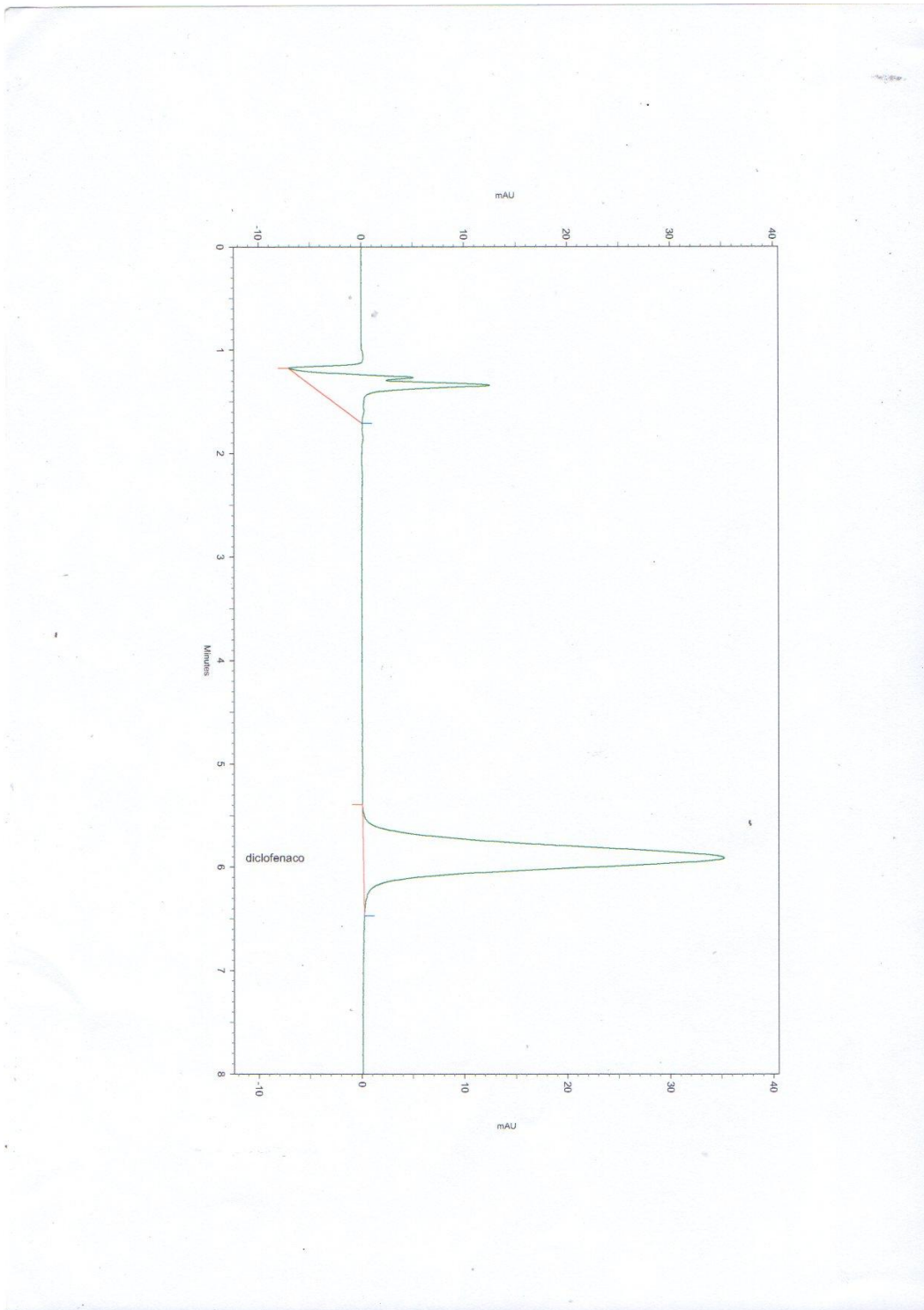
Data File Filename	Acqui...	diclofenaco	# corrida
d:\proyectos hplc\control de cali...	12.11.2015	1	1
d:\proyectos hplc\control de cali...	12.11.2015	1	1

12/11/2015 12:40:20 p.m.

1/1 - 1

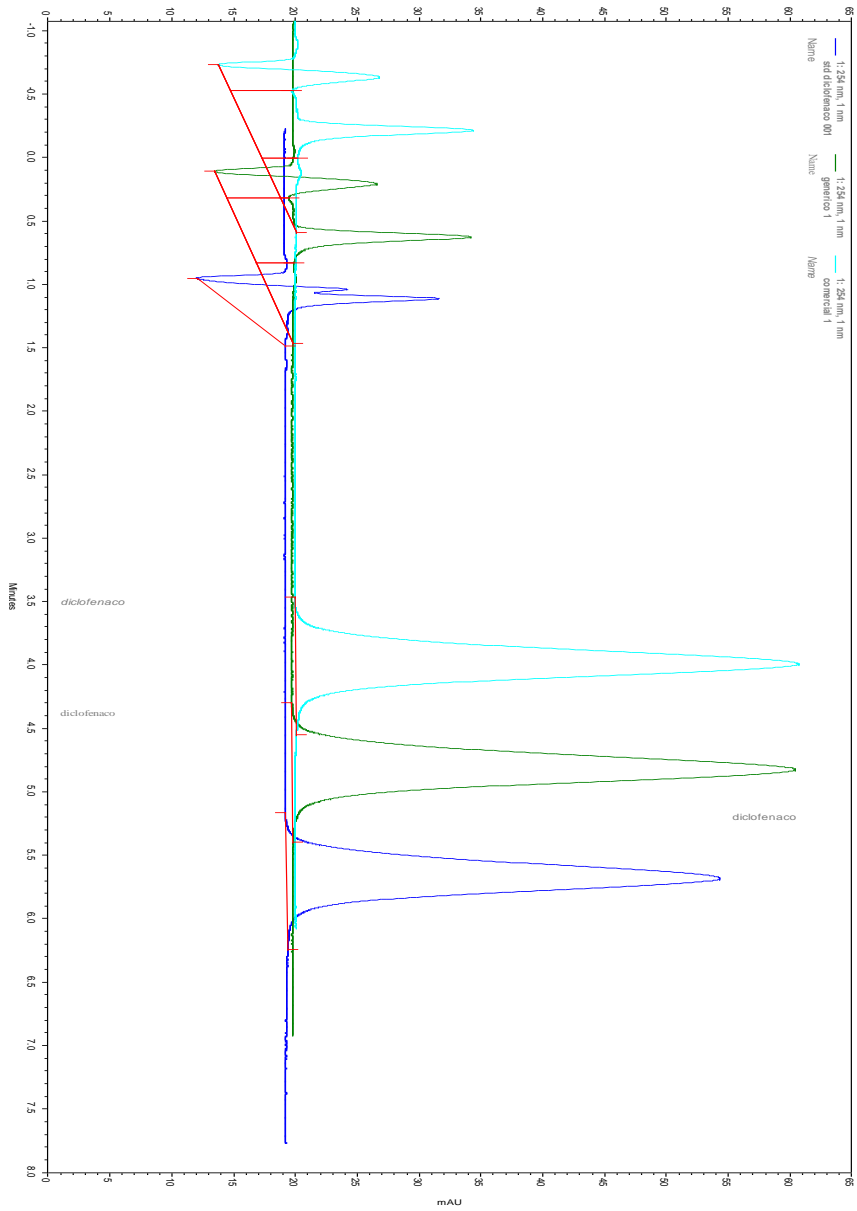
Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM

## Anexo N° 8: Cromatograma de Diclofenaco sódico



Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM

## Anexo N° 9: Cromatograma de Diclofenaco genérico, comercial y estándar



Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM



**Anexo N° 10 Fotografías de la investigación**

**Foto N° 1: Preparación de las ampollas de Diclofenaco**



**Genérico**

**Comercial**

**Elaboración propia**

**Foto N° 2: Solución amortiguadora de Fosfato pH 2.5**



**Elaboración propia**

**Foto N° 3 Filtrado de la fase móvil**



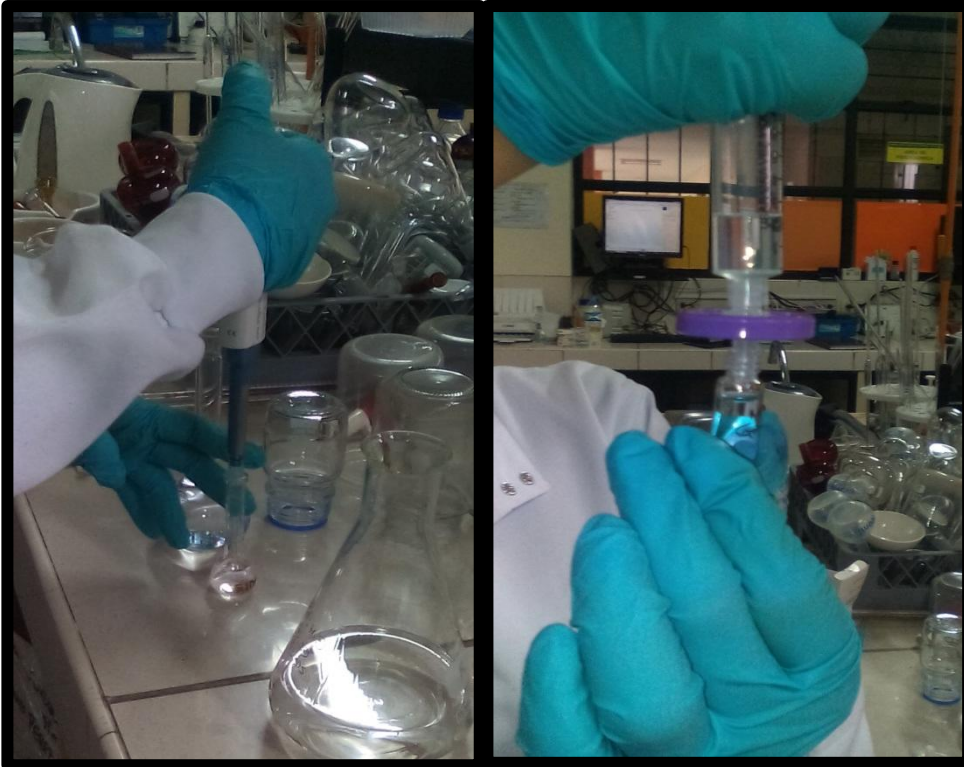
**Elaboración propia**

**Foto N° 4 Preparación del Diluyente**



**Elaboración propia**

**Foto N° 5 Colocación de muestras en los viales**



**Elaboración propia**

**Foto N° 6 lectura en el HPLC**



**Elaboracion propia**

## Glosario

1. **Cromatografía:** Método de análisis que permite la separación de gases o líquidos de una mezcla por adsorción selectiva, produciendo manchas diferentemente coloreadas en el medio adsorbente; está basado en la diferente velocidad con la que se mueve cada fluido a través de una sustancia porosa.
2. **Forma Farmacéutica:** Es la forma como se ofrece un producto para su comercialización con relación al tipo de envase y contenido en volumen y número de unidades.
3. **Principio activo:** toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.
4. **Farmacopea:** Conjunto de técnicas y procedimientos para la preparación de medicamentos. La farmacopea se refiere a libros recopilatorios de recetas de productos con propiedades medicinales reales o supuestas, en los que se incluyen elementos de su composición y modo de preparación editados desde el Renacimiento, y que más tarde serían de obligada tenencia en las oficinas de farmacia.
5. **Medicamento:** es uno o más fármacos, integrados en una forma farmacéutica, presentado para expendio y uso industrial o clínico, y destinado para su utilización en las personas de propiedades que permitan el mejor efecto farmacológico de sus componentes con el fin

de prevenir, aliviar o mejorar el estado de salud de las personas enfermas.

- 6. Medicamento genérico:** Es el producto farmacéutico cuyo nombre corresponde a la Denominación Común Internacional del principio activo, recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y no es identificado con el nombre de marca.
- 7. Medicamento comercial:** Es aquel producto farmacéutico que se comercializa bajo un nombre o una marca que el fabricante registra para asegurar su uso exclusivo
- 8. Producto Terminado:** Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el empaçado en su envase final y el etiquetado.