

## UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE COMPRIMIDOS DE DIAZEPAM Y PIRIDOXINA DE ELABORACIÓN PROPIA

*Randa Farhat; María del Carmen Bedmar Abril; Antonio Cerezo Galán*

*Facultad de Farmacia, Dpto. De Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Granada. Campus de cartuja s/n, 18071- Granada, España.*

### Introducción

El ensayo está basado en la cuantificación de los contenidos individuales del ingrediente activo de un número de unidades, para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto a la riqueza media de la muestra. La Real Farmacopea Española indica el procedimiento: tomar una muestra al azar de 10 unidades y emplear un *método analítico adecuado* para determinar los contenidos individuales del fármaco (1).

Por ello hemos elaborado comprimidos de piridoxina y diazepam mediante granulación húmeda (2) y posteriormente se aplicó el método de la espectrofotometría de derivada al ensayo de uniformidad de contenido de dichos comprimidos. Este método analítico presenta numerosas ventajas en el campo de análisis de medicamentos ya que permite la cuantificación de una mezcla de productos que presentan espectros de absorción muy similares en el ultravioleta-visible y además permite llevar a cabo dicha cuantificación en formas farmacéuticas sin necesidad de un proceso previo de separación de los analitos (3-7).

### Materiales y Métodos

Todos los reactivos fueron grado analítico, Diazepam y piridoxina fueron suministrados por

los laboratorios Roig Pharma y Guinama, respectivamente. Los excipientes utilizados fueron proporcionados por los laboratorios Guinama. El disolvente fue ácido clorhídrico 0,1N suministrado por los laboratorios Panreac química.

Comprimidos: diazepam 5mg y piridoxina 10mg elaborados según descripción en anterior trabajo (2).

Preparación de muestras: Las disoluciones patrón de los dos principios activos se preparan disolviendo una cantidad exactamente pesada de cada principio activo en HCL 0,1N, en matraces de 100 ml y se enrasa con el mismo disolvente hasta conseguir concentraciones finales de 100 µg/ml.

Análisis de mezclas binarias: Se han preparado dos tipos de mezclas binarias: mezclas tipo I con concentraciones de 1,5-6,5 µg/ml de diazepam en presencia de 10 µg/ml de piridoxina y mezclas tipo II con 4,5-14,5 µg/ml de piridoxina en presencia de 5,5 µg/ml de diazepam. La amplitud de la segunda derivada fue obtenida mediante la técnica de pico-pico midiendo a 294-308 nm ( $h_1$ ) y 241-257 nm ( $h_2$ ), para piridoxina y diazepam, respectivamente. Las gráficas de calibrado para ambos compuestos se obtuvieron relacionando la señal en segunda derivada y concentración mediante regresión lineal.

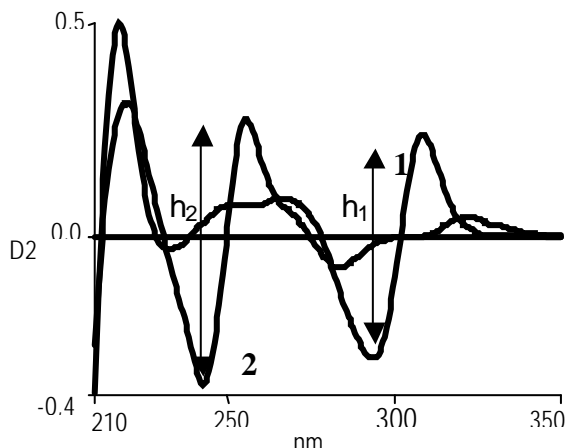
**Análisis de comprimidos:** Cada comprimido, previamente pesado, se pulveriza en el mortero y se pasa el polvo a un matraz al que se añade 100 ml de ácido clorhídrico 0,1N. Se somete al baño ultrasónico durante 15 min y posteriormente se filtra. Se transfiere 1mL del filtrado a un matraz de 10 ml y se enrasa con el mismo disolvente. Posteriormente, se procede al análisis individual de las formas farmacéuticas usando el pico-pico, y la amplitud de la señal en segunda derivada se transforma en concentración a través de la ecuación de la recta que muestra el cumplimiento de la ley de Lambert-Beer.

Las medidas espectrofotométricas se realizaron utilizando un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo Lambda 16 conectado a un sistema informático (Win 3.11). Los espectros derivados se obtuvieron frente al blanco utilizando cubetas de cuarzo de 1.0 cm de espesor desde 220-300 nm, a una velocidad de registro de 120 nm/min y  $\Delta\lambda = 3.2$  nm.

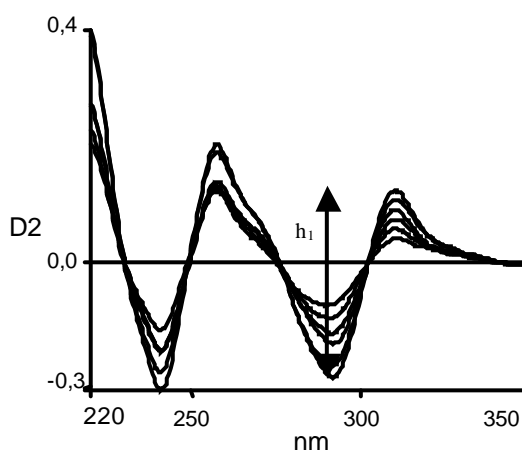
### Resultados y Discusión

En los espectros derivados de segundo orden de diazepam y clorhidrato de piridoxina en medio de ácido clorhídrico (0,1N), figura 1, se observan dos máximos característicos en cada caso que se presentan a 294,7 y 308,7nm para piridoxina ( $h_1$ ) y a 241,0 y 257,2 nm para diazepam ( $h_2$ ) siendo, por tanto, posible la cuantificación de estos dos compuestos aplicando el método pico-pico a los respectivos valores de longitudes de onda.

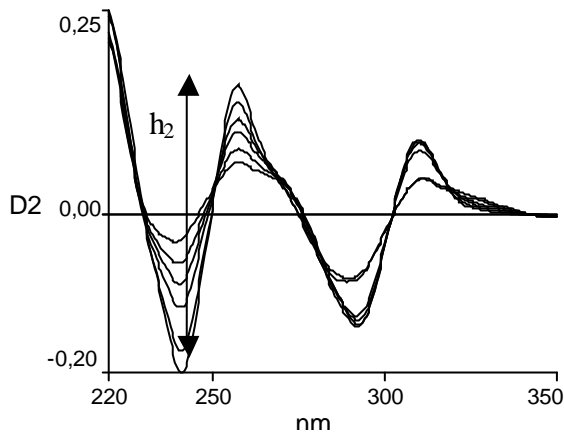
Las figuras 2 y 3 recogen los espectros derivados correspondientes a las mezclas binarias tipo I y II, respectivamente. Es en estos espectros donde se llevara a cabo la cuantificación de piridoxina y diazepam en sus respectivas mezclas binarias aplicando el procedimiento pico-pico a las longitudes de onda de trabajo ya mencionadas.



**Figura 1:** espectros diferenciales de segundo orden de (1) piridoxina (10 mg/ml), y (2) diazepam (10 mg/ml)



**Figura 2** Espectros derivados de segundo orden de mezclas binarias tipo I.



**Figura 3** Espectros derivados de segundo orden de mezclas binarias tipo II.

De la representación gráfica de los valores de  $h_1$  y  $h_2$  y concentración mediante regresión lineal, se obtienen las siguientes ecuaciones de rectas de calibrado donde se pone de manifiesto un buen ajuste de los datos en todos los casos, confirmación que se apoya en la proximidad a uno de los coeficientes de correlación obtenidos.

**Piridoxina:  $h_1 = 0,00697 + 0,0184.C$  ( $r=0,9995$ )**  
**Diazepam:  $h_2 = 0,01823 + 0,0518.C$  ( $r=0,9998$ )**

En cuanto a los parámetros de exactitud y precisión, los valores de coeficiente de recuperación (CR %), de error relativo (ER %) y de coeficiente de variación (CV %) se incluyen en la tabla 1. Estos valores obtenidos para diazepam y piridoxina reflejan una buena razón exactitud/ precisión en todos los casos.

Tabla 1: Parámetros de exactitud y precisión para diazepam y piridoxina por segunda derivada.

$C_T$ ( $\mu\text{g/ml}$ )		Pirid.	Diaz.
Pirid.	Diaz.	CR %	CR %
10	5	99,8	100,2
10	5	100,9	99,4
10	5	99,7	99,8
10	5	100,8	101,8
10	5	99,9	99,4
CV, %		0,60	0,60
ER, %		0,92	0,95

Uniformidad de contenido: Para llevar a cabo este ensayo, se procedió al análisis individual de un lote de 20 comprimidos, y las medidas se realizaron en segunda derivada, aplicando el procedimiento denominado pico-pico a 241,0 – 257,2 nm para diazepam y a 294,7 – 308,7 nm para piridoxina. Los resultados obtenidos para el coeficiente de recuperación así como para los parámetros de exactitud y precisión para diazepam y piridoxina, se recogen en la tabla 2. En cuanto a los coeficientes de recuperación obtenidos para ambos compuestos fueron satisfactorios (CR %: 97,5-105 % para piridoxina

y 97,4-106,0 % para diazepam), valores que se encuentran dentro de los límites establecidos en la RFE (85-115%). Se han encontrado también para ambos compuestos, valores de error relativo y de coeficiente de variación satisfactorios, indicando una buena relación exactitud / precisión.

Tabla 2: Resultados obtenidos en el ensayo de uniformidad de contenido para diazepam y piridoxina en comprimidos de elaboración propia por segunda derivada.

	CR, %	ER, %	CV, %
Nort.	98,4-101,4	0,5	0,1
Diaz.	97,2-104,8	0,1	1,2

Se puede concluir, a tenor de los resultados anteriormente obtenidos, que los comprimidos elaborados cumplen satisfactoriamente el ensayo de uniformidad de contenido recogido en la R.F.E. y el método utilizado resultó ser de gran utilidad y aplicabilidad para llevar a cabo este tipo de análisis por su sencillez, rapidez, precisión y exactitud.

### Bibliografía

1. Real Farmacopea Española, 2ª Ed., Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid (2002).
2. Farhat R., Bedmar M. y Cerezo A.. IV congreso de la sociedad española de farmacia industrial, Granada, 2003.
3. O'Haver T. C. y Green G. L. International Laboratory, 11 (1975)
4. O'Haver T.C. Clin. Chem., 25, 1548 (1979).
5. O'Haver T.C. y Begley T. Anal. Chem., 53, 1876 (1981)
6. Umaphathi P. y Parimoo P. *J Pharm. Biomed. Anal.*, 13, 1003 (1995).
7. Toral M.I., Richter P. y Martinez O. *Bol. Soc.Chil. Quim.* 41, 283 (1996).

Autor de contacto:

Randa Farhat

randa@ugr.es

Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

Tel.: 958-243904 Fax: 958-248958