



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**Estudio de Disolución y Bioequivalencia de Formas Farmacéuticas Solidas de Acido Acetil Salicílico.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A**

**MARIA GUADALUPE BLANCAS RODRIGUEZ**

**MEXICO, D. F.**

**1983**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

I.	INTRODUCCION Y OBJETIVOS	1
II.	GENERALIDADES	4
III.	PARTE EXPERIMENTAL	12
	3.1. Selección de los medicamentos.	
	3.2. Control de calidad.	
	3.2.1. Tiempo de desintegración	
	3.2.1.1. Tabletas	
	3.2.1.2. Grageas con capa entérica	
	3.2.1.3. Cápsulas de gelatina dura	
	3.2.1.4. Productos de liberación prolongada	
	3.2.2. Variación de peso	
	3.2.2.1. Tabletas sin capa	
	3.2.2.2. Grageas	
	3.2.2.3. Cápsulas de gelatina dura	
	3.2.3. Dureza	
	3.2.3.1. Tabletas	
	3.2.3.2. Grageas	
	3.2.3.3. Cápsulas de gelatina dura	
	3.2.4. Valoración de ácido acetilsalicílico	
	3.2.4.1. Tabletas	
	3.2.4.2. Grageas	
	3.2.4.3. Cápsulas	

- 3.3. Estudios de disolución
  - 3.3.1. Instrumentos
  - 3.3.2. Reactivos
  - 3.3.3. Método
  - 3.3.4. Método de valoración de ácido acetilsalicílico
- 3.4. Estudio in vivo en ácido acetilsalicílico
  - 3.4.1. Determinación cuantitativa de Salicilatos en orina
    - 3.4.1.1. Instrumentos
    - 3.4.1.2. Reactivos
    - 3.4.1.3. Método analítico
  - 3.4.2. Selección de individuos
  - 3.4.3. Diseño del estudio
  - 3.4.4. Tratamiento estadístico de los datos

#### IV. RESULTADOS

25

- 4.1. Prueba de control de calidad
- 4.2. Determinación de ácido acetilsalicílico en solución de ácido clorhídrico 0.1N
- 4.3. Determinación de ácido acetilsalicílico en solución reguladora de fosfatos (pH 7.5.)
- 4.4. Perfil de disolución de 13 productos comerciales conteniendo ácido acetilsalicílico
- 4.5. Determinación de salicilatos en orina por el método de Trinder.
- 4.6. Estudio de bioequivalencia a partir de datos urinarios

5.1. Control de calidad

5.1.1. Dureza

5.1.2. Variación de peso

5.2. Valoración de ácido acetilsalicílico

5.3. Desintegración

5.4. Estudios in vitro

5.4.1. Determinación de ácido acetilsalicílico en solución reguladora de fosfatos 0.2M

5.4.2. Determinación de ácido acetilsalicílico en ácido clorhídrico 0.1N.

5.4.3. Perfil de disolución de 13 productos comerciales conteniendo ácido acetilsalicílico

5.4.3.1. En buffer de fosfatos pH 7.5.

5.4.3.2. En ácido clorhídrico 0.1N.

5.4.4. Análisis estadístico de los datos

5.4.5. Cinética de disolución

5.4.6. Correlación entre disolución desintegración

5.4.7. Correlación entre disolución dureza

5.6. Estudio in vivo

5.5.1. Determinación de ácido acetilsalicílico en orina

5.5.2. Estudio de bioequivalencia de ácido acetilsalicílico

5.5.3. Análisis estadístico de datos

#### 5.5.4. Correlación in vivo - in vitro

VI. CONCLUSIONES	60
VII. APENDICES	62
VIII. BIBLIOGRAFÍA	84

## LISTA DE TABLAS

I.- Productos comerciales de ácido acetilsalicílico estudiados.	13
II.- Resultados de las pruebas de control de calidad de los productos de AAS estudiados.	26
III.- Reproducibilidad del método de valoración de ácido acetilsalicílico en ácido clorhídrico 0.1N pH 1.2.	27
IV.- Reproducibilidad del método de valoración de ácido acetilsalicílico en solución reguladora de fosfatos. pH 7.5.	30
V.- Tabla comparativa del porcentaje disuelto de los diferentes productos estudiados utilizando HCl 0.1N como medio de disolución.	33
VI.- Tabla comparativa del porcentaje disuelto de los diferentes productos estudiados, utilizando solución reguladora de fosfatos pH 7.5. como medio de disolución.	34
VII.- Parámetros de disolución de aspirina en ácido clorhídrico 0.1N y solución reguladora de fosfatos pH 7.5. a partir de productos comerciales.	42
VIII.- Reproducibilidad de la determinación de salicilatos en orina.	44
IX.- Valores promedio de cantidades acumuladas excretadas (mg) de los 3 productos de ácido acetilsalicílico estudiados y la solución hidroalcohólica tomada como referencia.	46

X.- Análisis estadístico de por ciento disuelto entre productos equivalentes conteniendo AAS.	52
XI.- Correlación lineal (por mínimos cuadrados) entre por ciento disuelto y tiempo de desintegración de productos comerciales conteniendo AAS.	53
XII.- Correlación lineal entre por ciento disuelto a los 120 min. y dureza de productos comerciales (tabletas) conteniendo AAS.	55
XIII.- Análisis de varianza de la cantidad acumulada excretada a las 30 horas para productos comerciales de ácido acetilsalicílico.	57
XIV.- Correlación entre cantidad excretada y por ciento disuelto.	58



## LISTA DE FIGURAS

- 1.- Curva patrón de ácido acetilsalicílico en ácido clorhídrico 0.1N. 28
- 2.- Curva patrón de ácido acetilsalicílico en solución reguladora de fosfatos. 31
- 3.- Gráfica del perfil de disolución de productos comerciales conteniendo ácido acetilsalicílico (medio ácido clorhídrico 0.1N). 35
- 4.- Gráfica del perfil de disolución de productos comerciales conteniendo ácido acetilsalicílico. (medio solución reguladora de fosfatos). 36
- 5.- Gráfica de la cantidad remanente sin disolver contra tiempo de productos comerciales (tabletas) conteniendo ácido acetilsalicílico (medio HCL 0.1N pH 1.2). 37
- 6.- Gráfica de la cantidad remanente sin disolver contra tiempo de productos comerciales (tabletas) conteniendo ácido acetilsalicílico (medio solución reguladora de fosfatos pH 7.5). 38
- 7.- Gráfica de la cantidad remanente sin disolver contra tiempo de productos comerciales (grageas) conteniendo ácido acetilsalicílico (medio solución reguladora de fosfatos pH 7.5). 39
- 8.- Gráfica de la cantidad remanente sin disolver contra tiempo de productos comerciales (cápsulas) conteniendo ácido acetilsalicílico (medio solución reguladora de fosfatos pH 7.5.). 40

- 9.- Gráfica de la cantidad remanente sin disolver contra tiempo de productos comerciales (cápsulas) conteniendo ácido acetilsalicílico (medio HCl 0.1N). 41
- 10.- Curva patrón de salicilatos en orina. 45
- 11.- Gráfica promedio de la cantidad acumulada excretada contra tiempo, después de la administración de los productos X, I, H y D a 8 voluntarios sanos. 47
- 12.- Correlación entre cantidad acumulada excretada a las 8, 10, 12, y 30 hrs. y la cantidad disuelta a los 20, 30, 45 y 60 min. después de la administración oral de productos conteniendo ácido acetilsalicílico. 59

I.- INTRODUCCION Y OBJETIVOS.

Los fármacos administrados oral o parenteralmente deben llegar a la circulación general en su forma farmacológicamente activa para ser distribuidos a través del organismo y ejercer su efecto terapéutico.

La biodisponibilidad se define como la medida de la cantidad relativa de fármaco que llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual esto ocurre (1). La biodisponibilidad es la característica determinante del inicio, duración e intensidad de la acción del fármaco, por lo tanto, determina el poder terapéutico del medicamento.

Se consideran productos bioequivalentes a aquellos equivalentes farmacéuticos que no difieren significativamente en la velocidad y "canti-dad absorbida (biodisponibilidad) cuando se administran a los mismos individuos bajo las mismas condiciones experimentales (2). Así el estudio de bioequivalencia es básicamente el estudio de las biodisponibili-dades relativas de dichos productos.

La determinación in vitro de la liberación del fármaco a partir de las formas farmacéuticas, es uno de los estudios biofarmacéuticos más importantes. El hecho de que la biodisponibilidad de muchos fármacos sea dependientes de la velocidad de disolución hizo que se introdujera la prueba de disolución en la USP XVIII (1970). Una prueba de disolu-ción sólo será válida cuando se encuentre correlación con los resulta-dos clínicos o bien con estudios in vivo (2).

En varios países se han realizado estudios de bioequivalencia de ácido acetilsalicílico. Se ha encontrado que la absorción de ácido

acetilsalicílico se ve afectada por el tamaño de partícula (las partículas pequeñas se absorben más rápidamente), asimismo las formulaciones de ácido acetilsalicílico que contienen ácido ascórbico son más fácilmente absorbidas. En relación a las formulaciones la aspirina se absorbe pobremente en forma de supositorios y las variaciones de biodisponibilidad son más marcadas en tabletas con capa entérica (3).

En 1960 Gerhard Levy (4) trató de encontrar correlación entre desintegración, disolución y biodisponibilidad estudiando 3 marcas comerciales de ácido acetilsalicílico; el estudio de biodisponibilidad se realizó en humanos, encontrándose que no existía correlación entre desintegración y disolución, ya que productos que tenían tiempos de desintegración altos se disolvían rápidamente, sin embargo encontró correlación entre disolución y biodisponibilidad por lo cual se concluye que la prueba de desintegración puede ser útil para tener un índice de disponibilidad biológica.

Gerhard Levy encontró que a mayor cantidad de almidón en tabletas de aspirina la disolución aumenta, lo cual contradice los resultados de biodisponibilidad obtenidos, en los cuales la cantidad absorbida es mayor en formulaciones que contienen menor cantidad de almidón.

Levy obtuvo una excelente correlación al realizar estudios de disolución en microencapsulados utilizando 250 ml de HCl 0.1N como medio de disolución a una velocidad de 60 rpm; así mismo encontró que la correlación in vitro-in vivo es independiente de la velocidad de agitación. En otro estudio Levy comparó el tamaño de partícula, encontrándose que la relación de partículas finas y gruesas con la absorción in vivo fue de 3:1 (3).

En el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas Ed. 27 se encuentran reportados 50 medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico, existentes en el mercado nacional.

Por lo tanto este trabajo tiene como principales objetivos:

- 1.- Mostrar un panorama general de la calidad de los medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico, producidos por la industria farmacéutica mexicana.
- 2.- Determinar el perfil de disolución de productos farmacéuticos que contienen ácido acetilsalicílico.
- 3.- Realizar un estudio de bioequivalencia tomando como referencia una solución hidroalcohólica que contenga 500 mg de ácido acetilsalicílico.
- 4.- Determinar si existe correlación *in vitro*-*in vivo*.

## II.- GENERALIDADES.

Se ha tratado de explicar la liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica como una serie de pasos consecutivos, estos pasos permiten que la forma farmacéutica entregue el fármaco a la circulación sistémica o a su sitio de acción en una forma reproducible y predeterminada por el régimen de dosificación seleccionado.

### Disolución.

Velocidad de disolución es el tiempo en que se disuelve una cantidad de sustancia a partir de su estado sólido. Las unidades empleadas son mg/min. En biofarmacia, la velocidad de disolución comúnmente se refiere al tiempo que tarda en disolverse un fármaco a partir de su forma farmacéutica inicial o los fragmentos de la forma desintegrada.

La disolución se inicia desde que el medicamento íntegro se encuentra en un medio líquido, sin embargo el proceso inicial es el de la desintegración, que consiste en el rompimiento del producto en las partículas que lo constituyen. Los gránulos formados son entonces disgregados produciendo partículas finas. La disolución termina en el momento en que el principio activo se encuentra en solución una vez disuelto el fármaco puede ser absorbido.

Existen una serie de factores que pueden alterar este proceso y pueden dividirse en cuatro grupos.

I.- Factores ambientales: Estos se subdividen.

I.1 Intensidad de la agitación, tipo de flujo o turbulencia.

I.2 Gradiente de concentración.

I.3 Composición del medio de disolución.

I.4 Temperatura del medio de disolución.

II.- Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

II.1 Factores que afectan la solubilidad

II.1.1 Polimorfismo.

II.1.2 Estado amorfo y solvatación.

II.1.3 Naturaleza química del principio activo.

II.1.4 Tamaño de partícula

II.2 Factores que afectan el área de superficie disponible para la disolución.

II.2.1 Tamaño de partícula.

II.2.2 Variables de manufactura.

III.- Factores relacionados con la composición y métodos de manufactura.

III.1 Cantidad y tipo de diluyente.

III.2 Métodos empleados para reducir el volumen.

III.3 Gránulos o tamaño de polvo y distribución.

III.4 Presión aplicada durante el llenado.

III.5 Cantidad y tipo de lubricante.

III.6 Composición y propiedades de la cápsula misma.

IV.- Factores ambientales.

IV.1 Humedad durante la manufactura.

IV.2 Condiciones de almacenamiento de las formas farmacéuticas.

### Metodología de los estudios de disolución:

Se han diseñado varios métodos para realizar estudios de disolución; tales métodos pueden clasificarse de acuerdo al tipo de aparato utilizado, de la siguiente manera: (6).

- 1.- Aparato de depósito cerrado, se utiliza el método de vaso de Levy y Hayes (1960), y el aparato del agitador de Poole (1969).
- 2.- Aparato de depósito cerrado con membranas de diálisis.
- 3.- Aparatos de flujo cerrado con depósito acumulativo como los descritos por Meyers (1960) y Baun Walker.

Existe un aparato establecido por la USP que se puede clasificar dentro de los aparatos de depósito cerrado, con este aparato se tiene mayor frecuencia además ha sido posible desarrollar aparatos comerciales fácilmente asequibles que permitan el estudio simultáneo hasta de seis muestras.

### BIODISPONIBILIDAD.

La definición del Formulario Nacional XIII (I) es la siguiente: el grado en el cual el ingrediente activo de un medicamento en una forma fisiológicamente activa es asimilado por el cuerpo o el sitio de acción.

La definición de la Academia de las Ciencias Farmacéuticas (Washington D.C.) dice lo siguiente:

En un término usado para indicar una medida tanto de la cantidad relativa del fármaco administrado que alcanza la circulación general como de la velocidad a la cual ocurre (I).



2.1 Bioequivalencia:

Bioequivalencia es un término comparativo de biodisponibilidad; el estudio de la bioequivalencia de los productos farmacéuticos es básicamente el estudio de la biodisponibilidad relativa de dichos productos.

El principio básico de las pruebas de biodisponibilidad en que no se realice investigación innecesaria en humanos, esto es, que sólo se realice experimentación en humanos cuando sea indispensable la reglamentación de bioequivalencia. La FDA establece que no se harán pruebas de biodisponibilidad en humanos si existe un modelo animal apropiado en el cual se haya demostrado satisfactoriamente que existe una correlación entre los resultados animales y humanos. Sin embargo cuando no exista un modelo animal adecuado, las pruebas de biodisponibilidad se realizarán (ordinariamente) en adultos normales bajo condiciones estandarizadas.

Esta prueba ordinariamente se deberá limitar a aquellos productos farmacéuticos para los que se haya probado que poseen un problema de bioequivalencia médicamente significativo.

Para muchos productos farmacéuticos, el uso de pruebas in vitro que comparan el producto con un material de referencia de biodisponibilidad conocida, es adecuado para asegurar la bioequivalencia de productos que contienen el mismo fármaco pero de diferente casa comercial (I).

ACIDO ACETILSALICILICO.

Antecedentes:

La corteza del Sauce (Saliz alba) cuya virtud antipirética conocían los antiguos, contiene un glucósido llamado salicina, descubierto por Le rouz en 1827, por hidrólisis, la salicina libera glucosa y alcohol

salicílico. Piria en 1838 elaboró ácido salicílico de la salicina, seis años después, Cahours preparó ácido salicílico de aceite volátil de gaulteria (esencia de Wintergreen). En 1860 Kolb y Lautemann realizaron la síntesis de este ácido partiendo del fenol.

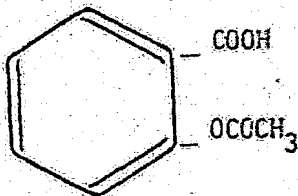
El salicilato de sodio fue usado por vez primera como antipirético, en la fiebre reumática por Buss en 1875 y en el año siguiente Stricker y MacLagan, cada uno por su parte, descubrieron el valor de esta sustancia en la fiebre reumática. En 1879, See observó que los salicilatos aumentaban la excreción urinaria de ácido úrico y Campbell utilizó en 1879 esta propiedad en el tratamiento de la gota. En 1886 Mencki introdujo el salicilato de fenilo y Dreser en 1899 hizo lo mismo con la aspirina (ácido acetilsalicílico) los salicilatos sintéticos pronto desplazaron totalmente a los compuesto más caros que se obtenían de las fuentes naturales.

El ácido salicílico (ácido ortohidroxibenzoico) es tan irritante que solo puede usarse externamente y por ello se han sintetizado varios derivados para uso general. En base al grupo donde se hace la sustitución, se les han agrupado de la siguiente manera.

- I.- Esteres del ácido salicílico (sustitución en el grupo carboxilo).
- II.- Esteres salicílicos de ácido orgánico (sustitución en el grupo fenólico).

Las sustituciones en el grupo carboxílico e hidroxílico sólo modifican su potencia o toxicidad. El grupo OH en posición orto es muy importante para su acción. Se han estudiado los efectos de las sustituciones en el anillo bencénico con diversos grupos funcionales, pero no se ha obtenido ningún medicamento más activo (8).

Monografía del ácido acetil salicílico.



Fórmula condensada  $C_9H_8O_4$

Peso molecular 180.2

Otros nombres: ácido acetilsalicílico. Se conoce comercialmente como \*aspirina\*.

Descripción: Cristales blancos o ligeramente coloridos.

Solubilidad: a 20°C es soluble en 300 partes de agua, 7 partes de alcohol, 20 partes de éter y 17 partes de cloroformo; se solubiliza con descomposición a ácido salicílico, en soluciones de álcalis (hidroxidos y carbonatos).

Olor: Casi inodoro pero es irritante a la nariz.

PKa = 3.5.

Estabilidad: Se hidroliza a ácido y ácido salicílico en contacto con la humedad; en solución acuosa su PH de máxima estabilidad es de 2 a 3. En suspensiones acuosas se descompone apreciablemente después de 5 días. En las tabletas los estearatos usados como lubricantes, incrementan su degradación.

Usos: por su acción queratolítica, el ácido libre se emplea para tratamiento local de verrugas, callos, infecciones micóticas y algunas

dermatitis excematosas. Los salicilatos disminuyen la temperatura corporal; su acción antipirética es rápida y eficaz en pacientes febriles. Los salicilatos alivian ciertos dolores por su acción sobre el SNC, cuyo mecanismo de acción no se ha elucidado, los salicilatos producen un efecto analgésico y antiinflamatorio. Los dolores que pueden aliviarse con los salicilatos son los de poca intensidad (como dolor de cabeza, migrañas, artralgias (9).

Efectos colaterales; En algunas ocasiones puede causar úlcera gástrica y aun hemorragias en los animales de experimentación, en hombres esto generalmente sucede a dosis altas, manifestándose por pérdida de sangre en las heces. Puede ocasionar anemia por deficiencia de hierro en la mayoría de los casos la pérdida de sangre no es de importancia.

Cuando se administra una dosis de 3 a 4 g diarios durante varias semanas, puede disminuir la vida del eritrocito y la concentración de hierro del plasma. Parece ser que el salicilato aumenta la destrucción de eritrocitos e interfiere en el metabolismo del hierro por mecanismo que no se ha logrado explicar.

El ácido acetilsalicílico aumenta el tiempo de coagulación de la sangre por lo que si se administra con anticuagulantes su efecto puede disminuir (8).

Datos farmacocinéticos: Los salicilatos administrados oralmente se absorben rápidamente en la parte superior del intestino delgado. Las concentraciones máximas en el plasma se encuentran a los 30 minutos después de la administración oral.

La aspirina se absorbe en gran parte inalterada y se hidroliza rápidamente a ácido salicílico en hígado, plasma y eritrocitos.

A concentraciones terapéuticas el 50-80% se encuentra unido a proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina.

La vía de eliminación es por el riñón, la vida media se encuentra entre 2-4 horas sin embargo a dosis altas la vida media se incrementa hasta 15-30 horas (8).

**Intoxicación:** Los niños con fiebre y deshidratación están predispuestos a la intoxicación aunque la dosis de salicilatos administrada sea relativamente pequeña; han muerto adultos con 10g a 30g de ácido acetilsalicílico, pero algunas personas han ingerido dosis mayores a 130g sin desenlace mortal.

La mayor frecuencia de intoxicaciones corresponde a los pacientes de fiebre reumática que reciben dosis masivas del fármaco y ello ha causado defunciones.

El síndrome completo consiste en cefalea, mareos, zumbidos de oídos, audición disminuida, visión oscurecida, somnolencia, náuseas, vómitos y diarreas; cuando la intoxicación es más intensa, se caracteriza por trastornos en el SNC, erupciones cutáneas y alteración considerable del equilibrio ácido-básico; puede haber además inquietud, locuacidad, incoherencia del habla, temblores, delirio maniaco, alucinaciones, convulsiones generalizadas y coma (8).

### III.- PARTE EXPERIMENTAL.

#### 3.1. Selección de medicamentos.

Se consultó el diccionario de especialidades farmacéuticas (PLM) 27 edición. Sólo se tomaron en cuenta los productos que contenían ácido acetilsalicílico, como único principio activo para evitar posibles interferencias y hacer más fácil el estudio.

En la tabla I se muestran los medicamentos seleccionados de los cuales 6 son tabletas, 4 grageas y 3 cápsulas. En cuanto a la formulación se puede observar que en general la cantidad más frecuentemente usada por los laboratorios es de 500 mg. todas las grageas son de capa entérica, dos cápsulas, y una tableta son de acción prolongada.

Los productos fueron donados directamente por los laboratorios mediante una carta donde se menciona que los resultados son estrictamente confidenciales. Se solicitaron 100 unidades de dosificación de un mismo lote. Se utilizaron también comprimidos de un producto americano al cual se le asignó la clave B.

#### 3.2. Control de calidad.

Una vez obtenidos los productos, se procedió a realizar las pruebas de control de calidad. Las pruebas que se realizaron fueron las siguientes.

##### 3.2.1. Desintegración.

Se utilizó un aparato de desintegración, modelo Kinet. La prueba se realizó de acuerdo a la presentación farmacéutica siguiendo el procedimiento general de la USP XX (10) ya que la monografía del ácido acetilsalicílico no especifica el tiempo de desintegración para este producto.

TABLA I - PRODUCTOS COMERCIALES DE ACIDO ACETIL  
SALICILICO ESTUDIADAS.

FORMA FARMACEUTICA	FORMULACION	CLAVE
TABLETA	Acido acetilsalicílico 500 mg. excipiente c.b.p.	A
TABLETA	Acido acetilsalicílico 325 mg. excipiente c.b.p.	B
TABLETA	Acido acetilsalicílico 500 mg. excipiente c.b.p.	C
TABLETA	Acido acetilsalicílico 500 mg. excipiente c.b.p.	D
TABLETA	Acido acetilsalicílico 500 mg. excipiente c.b.p.	E
TABLETA	Acido acetilsalicílico 500 mg. excipiente c.b.p.	F
GRAGEA	Acido acetilsalicílico 324 mg. excipiente c.b.p.	G
GRAGEA	Acido acetilsalicílico 500 mg. excipiente c.b.p.	H
GRAGEA	Acido acetilsalicílico 500 mg. excipiente c.b.p.	I
GRAGEA	Acido acetilsalicílico 500 mg. excipiente c.b.p.	J
CAPSULAS	Acido acetilsalicílico 500 mg. excipiente c.b.p.	K
CAPSULAS	Acido acetilsalicílico 500 mg. excipiente c.b.p.	L
CAPSULAS	Acido acetilsalicílico 500 mg. excipiente c.b.p.	H

### 3.2.1.1. Tabletas.

A cada uno de los 6 tubos de la canastilla se le añade una tableta y un disco. Los productos deben desintegrarse dentro de los 5 minutos, si una o dos tabletas no se desintegran completamente, se repite la prueba con 12 tabletas más, no menos de 16 tabletas de un total de 18 deben desintegrarse completamente. Se utilizó agua destilada a 37°C, como fluido de inmersión.

### 3.2.1.2. Grageas con capa entérica.

En cada tubo de la canastilla se coloca una gragea, se sumerge en agua durante 5 minutos, para eliminar el recubrimiento exterior; se saca la canastilla y se sumerge en fluido gástrico simulado. No debe mostrar agrietamiento u otra evidencia de desintegración después de permanecer 1 hora. Se añade el disco a cada uno de los tubos de la canastilla y se opera el aparato utilizando fluido intestinal simulado (F. I. S.) a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  como fluido de inmersión. Las grageas deberán desintegrarse completamente en el término de 1 hora. Si una o dos grageas no se desintegran completamente, se deberá repetir la prueba con 12 tabletas más. No menos de 16 de un total de 18 deben desintegrarse completamente.

### 3.2.1.3. Cápsulas de gelatina dura.

Se aplica la prueba para tabletas sin capa que se presenta en la sección 3.2.1.1. omitiendo el uso del disco. Se toma en cuenta el tiempo en que empieza a desintegrarse la gelatina y cuando el producto se ha desintegrado completamente.

### 3.2.1.4. Productos de liberación prolongada.

La prueba de desintegración se excluye para cápsulas de gelatina



blanda, trociscos, tabletas masticables y algunos productos de acción prolongada; estos últimos requieren un mayor tiempo de desintegración sin embargo no existen especificaciones oficiales para ninguna preparación reconocida en la sección de monografías de la USP XX, National Formulary y Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.

### 3.2.2. Variación de peso.

#### Método.

Se determinó el peso de los productos en una balanza analítica marca Bosch modelo S 2000. Se pesaron 20 unidades por cada muestra de estudio. La prueba se realizó de acuerdo a su presentación farmacéutica, siguiendo el procedimiento de la USP XX (10).

#### 3.2.2.1. Tabletas.

Se pesan individualmente 20 tabletas y se determina el peso promedio obtenido en relación al siguiente cuadro, el producto no pasa la prueba si no está dentro de estos límites.

Tolerancia de variación de peso para tabletas sin capa.

peso promedio de tabletas	porcentaje de diferencia
mg	%
130 a 324	7.5
más de 324	5.0

#### 3.2.2.3. Cápsulas de gelatina dura.

Para cápsulas de gelatina dura se permite un límite de 90-110% del peso individual de cada cápsula en relación al peso promedio de 20 cápsulas. Si estos límites se cumplen en la cápsula intacta se determina

el contenido neto de cada cápsula por diferencia de peso; la variación no debe ser menor 10% ni mayor de 25% en no más de dos cápsulas.

### 3.2.3. Dureza.

Únicamente se realiza en tabletas sin capa o en los núcleos de las grageas. Consiste en medir la fuerza necesaria para romper una forma farmacéutica sólida, esta fuerza es aplicada directamente.

Esta prueba permite conocer qué tanta resistencia ofrece la forma farmacéutica al astillamiento, agrietamiento o ruptura, bajo condiciones de almacenaje, transporte o manejo.

Si la tableta es demasiado dura, podría no desintegrarse en el período de tiempo requerido, si es demasiado suave, no soportaría el manejo durante las operaciones a que será sometida.

La prueba se realizó de acuerdo a las especificaciones de Remington Pharmaceutical Science (11). Se sometieron a la prueba 20 unidades de dosificación, las pruebas se realizaron en un durímetro Schleuniger, modelo 2E/106.

#### 3.2.3.1. Tabletetas.

Se colocaron las tabletetas en el aparato de dureza anotando el valor obtenido, se hicieron 20 determinaciones calculándose un valor promedio para cada producto.

#### 3.2.3.2. Grageas.

A las grageas no se les determinó ya que estaban recubiertas y la prueba no se especifica para estos casos.

### 3.2.3.3. Cápsulas de gelatina dura.

No se les hace esta prueba ya que esta forma farmacéutica no tiene núcleo.

### 3.2.4. Valoración de ácido acetilsalicílico.

En un matraz se depositan 1.5 g de ácido acétil salicílico, se agregan 50 ml de solución 0.5N de hidróxido de sodio y la mezcla se hierve suavemente durante 10 min. El exceso de hidróxido de sodio se tituló con solución 0.5N de ácido sulfúrico usando fenoptaleína como indicador. A la vez se hace un blanco con el fin de realizar las correcciones necesarias. Cada ml de hidróxido de sodio 0.5N equivale a 45.04 mg de ácido acetilsalicílico (10).

#### 3.2.4.1. Tabletas.

Se pesó una cantidad equivalente a la utilizada en la sección 3.2.4. y se siguió el mismo procedimiento. Se tomó el peso promedio de las tabletas las cuales se pulverizaron perfectamente, para realizar el análisis.

#### 3.2.4.2. Grageas.

Se pesó una cantidad equivalente a la utilizada en la sección 3.2.4. Se pesaron 20 grageas las cuales se pulverizaron perfectamente tomándose de aquí las muestras para el análisis por duplicado, siguiendo el mismo método.

#### 3.2.4.3. Cápsulas.

Para efectuar la valoración de las cápsulas, el contenido de estas se pulverizó perfectamente, se calculó el equivalente de ácido acetilsalicílico especificado en la sección 3.2.4. y se realizó el análisis por

duplicado siguiendo el mismo método.

### 3.3. Estudios de disolución.

Se determinó el perfil de disolución de 13 productos farmacéuticos comerciales conteniendo 325 y 500 mg de ácido acetilsalicílico como único principio activo. La prueba de disolución se realizó de acuerdo a las especificaciones de la USP XX (10).

Para el estudio in vivo, se seleccionaron los medicamentos que poseían baja velocidad de disolución, para tratar de encontrar una correlación que pudiera ser de utilidad en la predicción del comportamiento in vivo de los medicamentos de ácido acetilsalicílico realizando únicamente la prueba de disolución.

#### 3.3.1. Instrumentos.

Espectrofotómetro Varian modelo 634, balanza analítica Mettler modelo H54 AR; Balanza granataria Chau, modelo Harvard trip; potenciómetro corning modelo 19. Aparato de disolución de canasta rotatoria de 6 vasos, USP-NF, modelo 72 SL (Johnson Research Corporation), filtros de plástico Millipore.

#### 3.3.2. Reactivos.

Acido acetilsalicílico (donado por Bayer de México).

Acido clorhídrico RA (JT Baker).

Acido clorhídrico 0.1N; disolver 7 ml de ácido clorhídrico concentrado y aforar a 1000 ml con agua destilada (pH 1.2).

Fosfato de potasio monobásico RA (JT Baker).

Solución reguladora de fosfatos 0.2M pH 7.5; colocar 27.218g de fosfato monobásico de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) en un matraz aforado de 1 litro disolver en agua y llevar al aforo. Colocar 50 ml de esta solución en un matraz aforado de 200 ml, adicionar 3.47 ml de solución de hidróxido de sodio 0.2M y diluir con agua hasta el aforo.

### 3.3.3. Método.

Existe un gran número de aparatos para realizar la prueba de disolución, siendo el aparato de la USP de 6 vasos el más utilizado. La prueba de disolución para AAS se realizó en este aparato. La metodología a seguir fue la siguiente.

En cada una de las canastillas se coloca una muestra de la forma farmacéutica a estudiar, a cada uno de los vasos se adiciona 900 ml de medio de disolución (HCl 0.1N o Buffer de fosfatos según sea el caso); se deja equilibrar la temperatura a  $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ , se introduce la canastilla en el medio de disolución y se acciona el motor regulando la velocidad de agitación a 100 rpm. Se toman alícuotas de 2 ml a los siguientes tiempos: 5,10,20,30,45,60,90,120 minutos. Después de cada toma de muestras se completa el volumen original con el mismo medio de disolución (21).

### 3.3.4. Método de valoración de ácido acetilsalicílico.

Se toman 2 ml de muestra, se les agrega 3 ml de agua destilada y 0.5 ml de hidróxido de sodio al 50%, se mezcla, después de 15 minutos se añaden 1.5 ml de ácido clorhídrico concentrado, llegando al volumen de aforo (125 ml) con el mismo medio de disolución; se determina la absorbancia de cada una de las muestras leyendo directamente en el espectrofotómetro a 302 nm, usando el medio de disolución correspondiente como blanco.

Se corrió una curva estandar por cada disolución. Esta se efectuó de la siguiente manera: Se pesaron 250 mg de ácido acetilsalicílico, los cuales se colocaron en un matraz de 25 ml (conc. 10 mg/ml) se disolvió en la mínima cantidad de alcohol, se diluyó con el medio de disolución correspondiente hasta el aforo; a partir de esta solución se hicieron diluciones para obtener las siguientes concentraciones 1,5,10,20,40, mcg/ml (12).

### 3.4. Estudio in vivo.

En base al perfil de las pruebas de disolución y los datos de control de calidad, se seleccionaron productos químicamente equivalentes pero con un comportamiento de disolución bajo para realizar los estudios en humanos.

#### 3.4.1. Determinación de salicilatos en orina.

Para determinar cuantitativamente las concentraciones de salicilatos en plasma, sangre y orina se han desarrollado métodos colorimétricos, fluorométricos y por cromatografía de gases y de líquidos (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20).

Se eligió el método colorimétrico de Trinder (19) por su facilidad y rapidez para determinar salicilatos en diversos fluidos biológicos (plasma, suero, orina y líquido cefalo raquídeo). Es el método más ampliamente usado ya que hidroliza la muestra, garantizando con ello la cuantificación de salicilatos total que incluye aspirina, ácido salicílico y sus metabolitos.

##### 3.4.1.1. Instrumentos.

Espectrofotómetro Varian modelo 634; centrifuga clínica modelo

Dynac MR; agitador Vortex Thermolyne Mix MR; balanza analítica Mettler modelo H545R.

#### 3.4.1.2. Reactivos.

Todos los reactivos fueron grado analítico.

Salicilato de sodio (donado por Bayer de México).

Acido clorhídrico concentrado (JT Baker).

Nitrato Férrico. (JT Baker).

Cloruro mercuríco (JT Baker).

Reactivo para desarrollar coloración. Se pesan 40 g de cloruro mercúrico se añaden 120 ml de HCl y 40 g de nitrato férrico y se afora con agua a 850 ml (19).

Todas las soluciones se prepararon en cantidades suficientes para el estudio, evitando con ello errores al utilizar un reactivo diferente.

#### 3.4.1.3. Método analítico.

Curva patron de salicilatos en orina. Se preparó una curva estándar de salicilato de sodio en el rango de concentración de 25 a 500 mcg/ml (5,10,25,50,100,250,500 mcg/ml). Para la determinación de la reproducibilidad del método analítico, se realizaron 4 determinaciones.

Método: En un tubo de centrifuga se coloca 1 ml de orina, se añaden 5 ml de reactivo para desarrollar color, agitando durante la adición; se centrifuga por 5 minutos a 2500 rpm, para obtener una solución ópticamente clara; la solución se pasa a otro tubo de prueba y se determina la absorbencia a 540 nm, utilizando como blanco una mezcla de 1 ml de agua y 5 ml de reactivo para desarrollar color.

### 3.4.2. Selección de individuos.

Los individuos que se seleccionaron para el estudio, fueron voluntarios sanos, de sexo masculino entre 25 y 30 años; entre 65 y 75 kg y de 1.66 a 1.75 metros de estatura. El estado de salud se comprobó mediante un examen médico: presión sanguínea, pulso cardíaco, reflejos e inspección torácica y pruebas de laboratorio: análisis hematológicos: Hematocrito, química sanguínea; análisis urinarios, así como pruebas de función hepática y renal.

Previo al estudio, se dió a conocer el objetivo, propósito, protocolo (apéndice II y III) y efectos colaterales del medicamento y los voluntarios firmaron una hoja de consentimiento. Los individuos podían dejar de participar en el estudio en el momento en que ellos lo desearan.

Estos sujetos no poseían alergias a fármacos o reacciones idiosincráticas. Ninguno de ellos tomó medicamentos durante el estudio ni en los 30 días anteriores; especialmente del tipo de barbitúricos o difenilhidantoinas capaces de causar inducción enzimática. Ninguno de estos individuos padecían úlcera péptica, gastritis, tuberculosis, infecciones, padecimientos convulsivos o diabetes.

### 3.4.3. Diseño del estudio.

Con el fin de determinar la Bioequivalencia de productos comerciales conteniendo ácido acetilsalicílico se utilizaron 8 individuos clínicamente sanos.

El diseño empleado fue un estudio cruzado completo (cuadrado latino). Se utilizaron 3 productos sólidos orales del comercio nacional,



Los cuales presentaron un perfil de disolución bajo y que fueron comparados contra una solución hidroalcohólica de 500 mg de ácido acetilsalicílico. A cada individuo se le asignó una clave. Cada voluntario recibió los 3 productos y la solución en semanas diferentes.

El protocolo a seguir fue el siguiente:

**Ayuno:** Ninguno de los sujetos ingirió alimentos 12 horas antes de la administración del medicamento y hasta 4 horas después, hora en la que recibieron un desayuno ligero libre de productos lácteos.

**Agua:** Los sujetos ingirieron 100 ml de agua cada hora dentro de las primeras 4 horas después de la administración de el medicamento, posteriormente la ingestión del agua fue \*ad libitum\*.

**Toma de muestras:**

Antes de ingerir el medicamento, el participante vació completamente su vejiga, midió el volumen de orina excretado y tomó una alícuota de 20 ml la cual se marcó como hora cero.

Se tomaron muestras de orina a las 0, 0.5, 1,3,4,6,8,10,12,24 y 30 horas. El volumen de orina excretado se midió cuidadosamente en una probeta y se anotó. Se tomaron alícuotas de 20 ml aproximadamente, las cuales se refrigeraron inmediatamente a  $-3^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de ser analizadas.

El estudio se realizó en orina únicamente, ya que se ha demostrado que existe correlación entre los datos obtenidos en sangre y en orina (22). Las ventajas de hacer el estudio en orina son: mayor facilidad de conseguir voluntarios y menor problema en la toma de muestras.

3.4.7. Tratamiento estadístico de los datos.

Cualquier conjunto de datos obtenidos experimentalmente requiere de un manejo estadístico para su interpretación.

Con el objeto de verificar si había diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad de los productos estudiados, se realizó un análisis de varianza en el cual las fuentes de variación fueron sujetos y productos. Los resultados se presentan en la sección 5.5.3.

#### IV.- RESULTADOS.

##### 4.1. Pruebas de control de calidad.

En la tabla I de la sección 3 se presentan los productos comerciales de ácido acetilsalicílico estudiados, con sus respectivas formas farmacéuticas.

En la tabla II se presentan los datos de control de calidad obtenidos siguiendo los lineamientos de la sección III 3.2. Las pruebas realizadas fueron las siguientes.

- a) desintegración: se efectuó en 6 muestras de cada lote.
- b) variación de peso: se efectuó en 20 muestras de cada producto.
- c) dureza: se efectuó en 20 unidades por producto.
- d) valoración de ácido acetilsalicílico: se efectuaron 5 valoraciones por producto.

##### 4.2. Determinación de ácido acetilsalicílico en solución de ácido clorhídrico 0.1N pH 1.2.

Los resultados obtenidos al seguir los lineamientos de la sección 3.3.4. se presentan en la tabla III, en la cual se pueden observar las medidas y desviaciones estandar para cada concentración.

En la figura I se presenta la gráfica de la curva patrón de ácido acetilsalicílico en solución de ácido clorhídrico 0.1N pH 1.2.

Mediante un análisis de regresión se obtuvo una línea recta con pendiente  $m=0.022$ , intercepto al origen  $b=0.0157$  y un coeficiente de correlación  $r=0.999$ .

TABLA II - RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LOS PRODUCTOS  
DE AAS ESTUDIADOS.

\* No se determinan

\*\* No se desintegró

C L A V E	FORMA  FARMA-  CEUTI-  CA.	Canti- dad en el mar- bete (mg)	D U R E Z A C K P		DESINTEGRACION (Min).			VARIACION DE PESO			VALORACION	
			X	Limites variac.	A G U A	F I S	F G S	- X	% Min.	% Max.	Mg/Tab	%
A	Tab.	500	14.82	12.5 - 15	1			547	1.64	4.88	550	111
B	Tab.	325	9.13	8.3 - 10	0.183			356.2	1.18	1.90	346.5	105
C	Tab.	500	9.65	8 - 12	4			531	3.46	2.48	596.8	119.36
D	Tab.	500	11.05	10 - 13	**			686.6	3.97	4	534.72	106.94
E	Tab.	500	10.55	10 - 12.5	1			605.4	3.20	6.59	497.75	99.55
F	Tab.	500	9.4	7.2 - 11.2	0.125			557	2.15	3.44	490	98.44
G	Gragea	324	*				15.7	659.2	7.02	6.64	336.79	105
H	Gragea	500	*				25	956.9	7.43	8.07	470	94
I	Gragea	500	*				9	109.29	5.48	6.53	458	91.6
J	Gragea	500	*				14.5	446.9	5.95	8.74	467.8	93.56
K	Cápsula	500	*				15.3	723.7	0.45	8	190	37.5
L	Cápsula	500	*				5.41	532.5	7.34	7.04	523	104.66
M	Cápsula	500	*				9.35	529.6	2.60	3.70	500	100

TABLA III - REPRODUCIBILIDAD DEL METODO DE VALORACION DE  
ACIDO ACETILSALICILICO CON ACIDO CLORHIDRICO  
0.1 N

N	CONCENTRACION (mcg/ml)					R	M	b
	1	5	10	20	40			
1	0.029	0.127	0.238	0.455	0.862	0.999	0.021	0.019
2	0.028	0.126	0.258	0.503	0.943	0.999	0.023	0.014
3	0.023	0.125	0.230	0.478	0.408	0.999	0.022	0.0081
4	0.025	0.135	0.262	0.485	0.920	0.998	0.022	0.021
$\bar{X}$	0.026	0.128	0.247	0.482	0.908	0.999	0.022	0.0157
Dst	0.002	0.0045	0.015	0.021	0.033			
Cv %	7.69	3.57	6.25	4.40	3.70			

N= Número de determinaciones

Dst= Desviación estandar

Cv %= Coeficiente de variación

M = Pendiente

R = Coeficiente de correlación

b = Ordenada al origen.

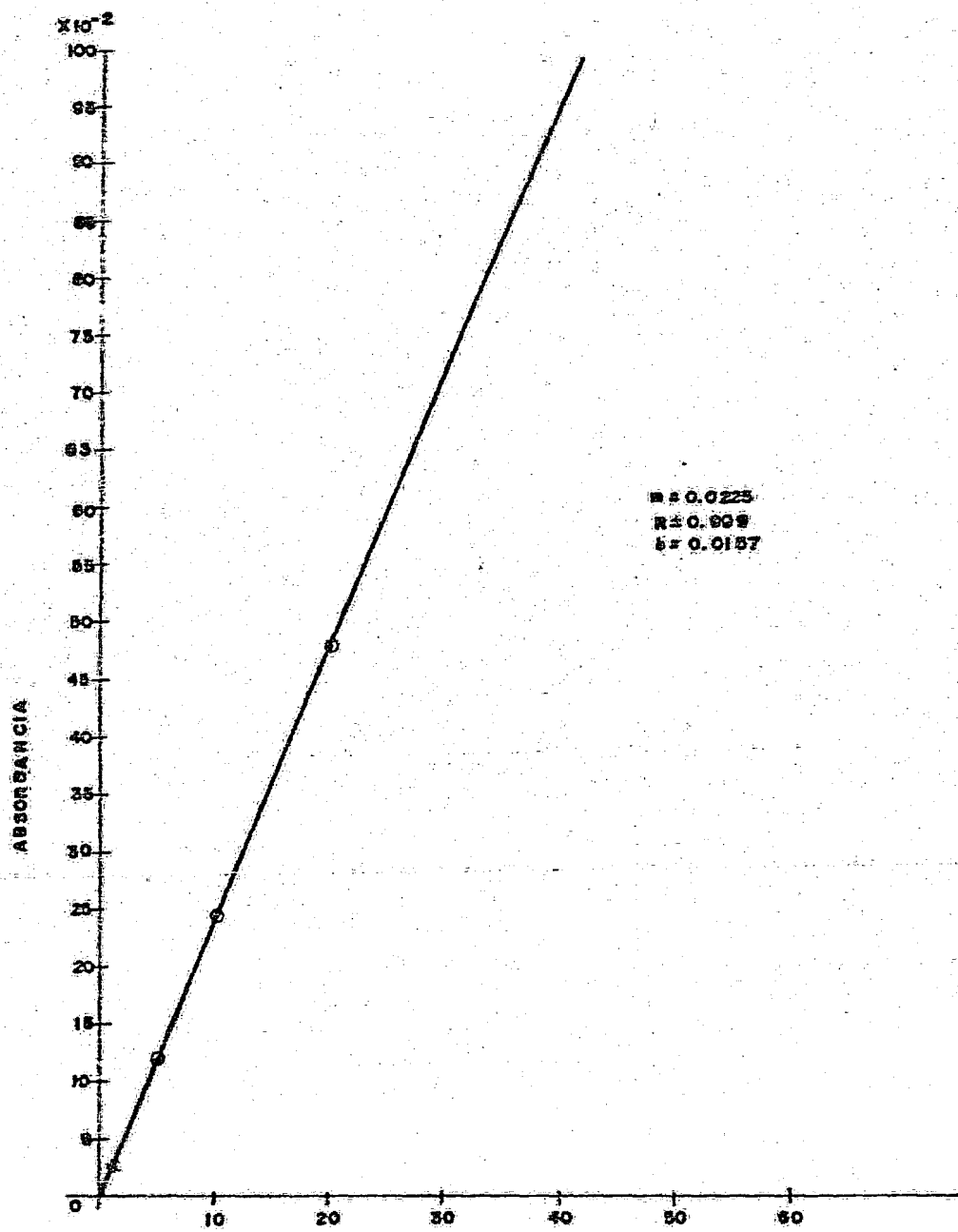


Fig. 1 . CURVA PATRON DE ACIDO ACETIL SALICILICO EN ACIDO CLORHIDRICO 0.1 N , PH 1.2 .

#### 4.3. Determinación de ácido acetilsalicílico en solución reguladora de fosfatos pH 7.5.

Los resultados obtenidos al seguir los lineamientos explicados en la sección 3.3.4. se presentan en la tabla IV: se obtuvieron datos muy homogéneos, tal como lo muestran las desviaciones estándar en cada intervalo de concentración. En la figura 2 se presenta la gráfica de la curva patrón de ácido acetilsalicílico en solución reguladora de fosfatos pH 7.5. mediante un análisis de regresión de las absorbancias promedio se obtuvo la línea recta con pendiente  $m=0.0235$  intercepto al origen  $b=0.00148$  y un coeficiente de correlación  $r=0.9983$ .

#### 4.4. Perfil de disolución de 13 productos comerciales de ácido acetilsalicílico estudiados.

Los estudios de disolución se realizaron de acuerdo a los lineamientos especificados en la sección 3.3.3. Las absorbancias de las muestras tomadas se interpolaron en la gráfica de la curva patrón. Cada concentración fue corregida por el factor de disolución y se determinó la cantidad disuelta mediante la siguiente ecuación:

$$Cd_n = \bar{X}.FD_{900} + 5 \sum_{s=1}^{n-1} (X.FD)_n$$

donde:

$Cd_n$  = cantidad disuelta al tiempo t.

$\bar{X}$  = valores de concentración obtenidos por interpolación en curva patrón

$(X.FD)_n$  = disolución, concentración promedio a tiempo t de los 6 vasos por el factor de dilución.

TABLA IV - REPRODUCIBILIDAD DEL METODO DE VALORACION DE  
ACIDO-ACETILSALICILICO EN SOLUCION REGULADO-  
RA DE FOSFATOS (PH 7.5)

N	CONCENTRACION (MCG/ML)					R	M	b
	1	5	10	20	40			
1	0.046	0.115	0.222	0.420	0.954	0.9970	0.023	0.021
2	0.043	0.114	0.260	0.450	0.950	0.998	0.023	0.009
3	0.046	0.113	0.240	0.430	0.957	0.4977	0.0234	0.050
4	0.045	0.115	0.226	0.456	0.958	0.999	0.0236	0.00038
$\bar{X}$	0.045	0.115	0.237	0.439	0.9547	0.9983	0.0235	0.00148
Dst.	0.001	0.002	0.0171	0.016	0.0036			
Cv %	3.14	2.17	7.21	3.82	0.37			

N = Número de determinación

st = Desviación estandar

v% = Coeficiente de variación

M = Pendiente

R = Coeficiente de correlación

b = Ordenada al origen



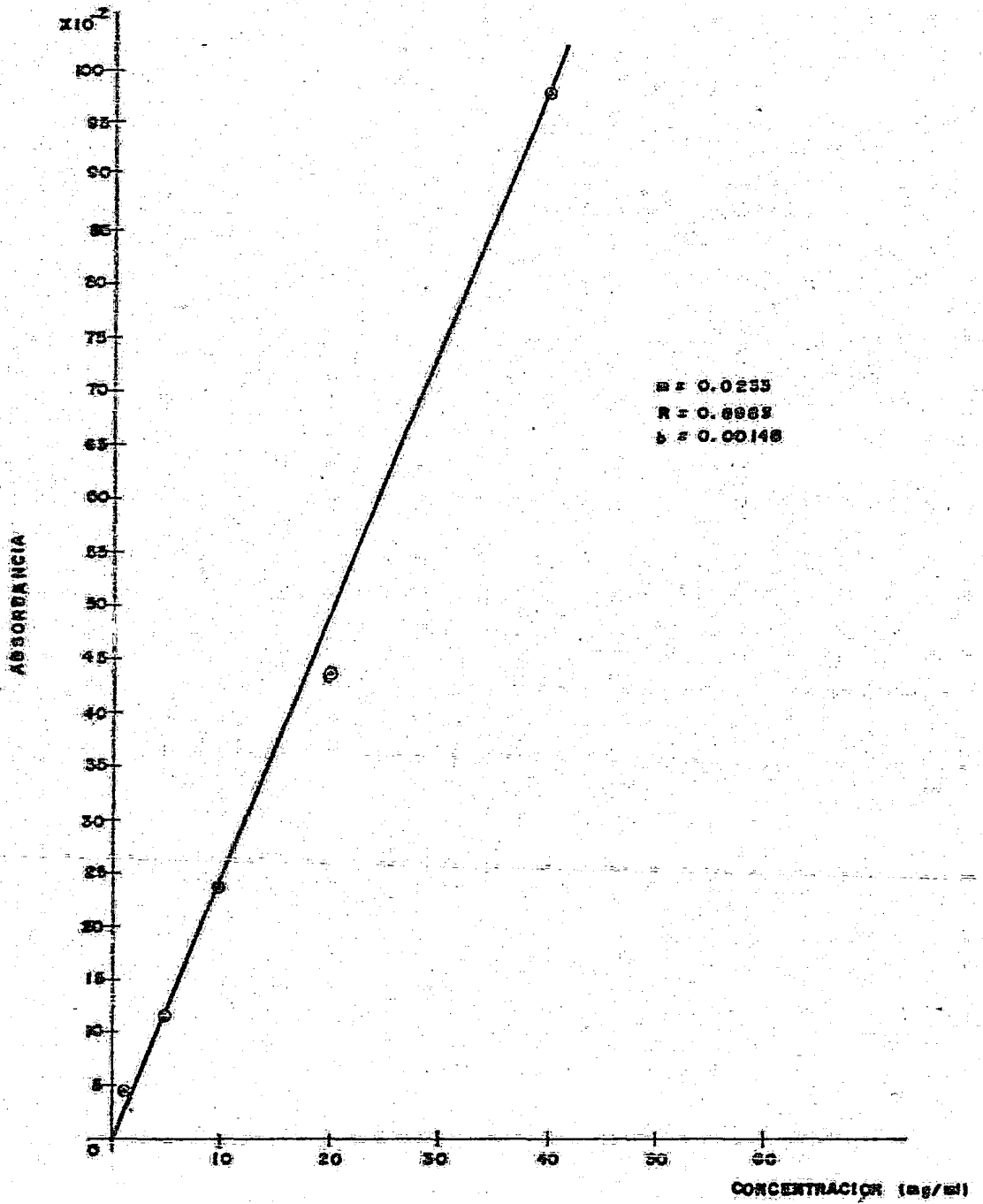


Fig.2 CURVA PATRON DE ACIDO ACETIL SALICILICO EN SOLUCION REGULADORA DE FOSFATOS PH 7.5

Los datos individuales de disolución de cada uno de los productos se encuentran en el apéndice I. En las tablas V y VI se presentan los valores comparativos de los porcentajes de disolución a distintos tiempos para todos los productos estudiados en ambos medios de disolución. Las figuras 3 y 4 resumen los valores promedio de la cantidad disuelta contra tiempo para los 13 productos estudiados en sus respectivos medios de disolución.

Con el fin de determinar la cinética de disolución de los productos estudiados se elaboraron gráficas de porcentaje remanente para ser disuelto vs tiempo, las cuales se encuentran representadas en las figuras 5 a 9. En la tabla VII se presentan los datos obtenidos los cuales se agruparon de acuerdo a las diferentes formas farmacéuticas y a los diferentes medios de disolución.

#### 4.5. Determinación de salicilatos en orina por el método de Trinder.

Para determinar la reproducibilidad del método de Trinder se realizaron curvas patrón en el rango de concentración de 25-500 mcg/ml (25, 50, 100, 250, 500 mcg/ml) de acuerdo a los lineamientos explicados en la sección 3.4.4.3.

La tabla VIII muestra la reproducibilidad del método. Todas las curvas patrón estudiadas tuvieron un coeficiente de correlación  $r=0.999$ . Mediante un análisis de regresión utilizando el promedio de las absorbencias, se obtuvo la ecuación de la línea recta con pendiente  $m=0.99979$ . En la figura 10 se presenta la curva patrón de salicilatos en orina.

#### 4.6. Estudios de Bioequivalencia a partir de datos urinarios.

Los estudios *in vivo* se realizaron de acuerdo al diseño experimental especificado en la sección 3.4. Los productos estudiados fueron

TABLA V - TABLA COMPARATIVA DEL PORCENTAJE DISUELTTO DE LOS  
DIFERENTES PRODUCTOS ESTUDIADOS UTILIZANDO HCl  
0.1 N COMO MEDIO DE DISOLUCION.

M I N.	5	10	15	20	30	45	60	90	120	130
A	16.21	51.54	67.06	67.96	82.14	85.73	90.03	89	89.51	
B	61.36	92.65	101.87	101.87	101.87	101.87	101.87	101.87	101.87	101.87
C	8.56	20.82	32.91	41.65	61.10	76.02	91.97	103.65	105.19	
D	0.85	1.87	1.77	3.11	4.46	5.46	6.73	8.10	10.26	
E	14.36	21.76	30.81	38.47	52.52	68.42	79.94	93.17	89.90	
F	42.96	73.61	89.56	95.44	99.42	105.48	107.81	107.81	111.66	
G	-	-	-	-	-	-	-	2.86	8.79	
H	-	-	-	-	-	-	1.37	1.60	1.60	
I	NO	SE	DISOLVIO							
J	NO	SE	DISOLVIO							
K	0.34	0.58	1.26	1.67	1.68	-	1.70	1.53	1.61	1.72
L	0.58	24.45	36.50	45.6	61.36	79.92	85.27	87.90	89.74	93.87
M	0.05	3.86	8.63	11.96	18.36	22.76	35.07	45.88	59.11	

TABLA VI - TABLA COMPARATIVA DEL PORCENTAJE DISUELTO DE LOS DIFERENTES PRODUCTOS ESTUDIADOS UTILIZANDO SOLUCION REGULADORA DE FOSFATOS PH 7.5 COMO MEDIO DE DISOLUCION.

M I N	5	10	15	20	30	45	60	90	120	130
A	57.43	83.35	94.90	102.52	102.74	104.21	104.21	104.21	104.21	104.21
B	81.26	92.86	94.90	94.80	91.37	91.76	93.77	92.70	94.29	
C	18.51	54.99	79.35	92.77	104.2	105.06	105.65	106.84	108.15	
D	NO	SE	DISOLVIO							
E	10.91	23.23	35.72	40.78	50.56	60.62	65.70	73.13	73.95	
F	65.17	99.68	116.12	120.00	120.31	121.26	122.04	122.75	123.93	
G	7.06	9.52	10.00	32.31	82.57	100.11	106.09	107.49	110.57	
H	1.6	1.49	1.38	2.48	2.08	2.33	3.05	8.37	16.85	
I	0	0	2.63	3.45	3.45	5.50	5.54	6.52	10.58	
J	-	-	-	-	0.3078	5.22	14.62	20.41	25.36	
K	NO	SE	DISOLVIO							
L	20.34	56.11	82.24	93.75	100.49	101.79	101.79	101.79	101.79	
M	1.17	2.23	5.15	10.50	21.28	29.49	40.40	53.99	59.32	

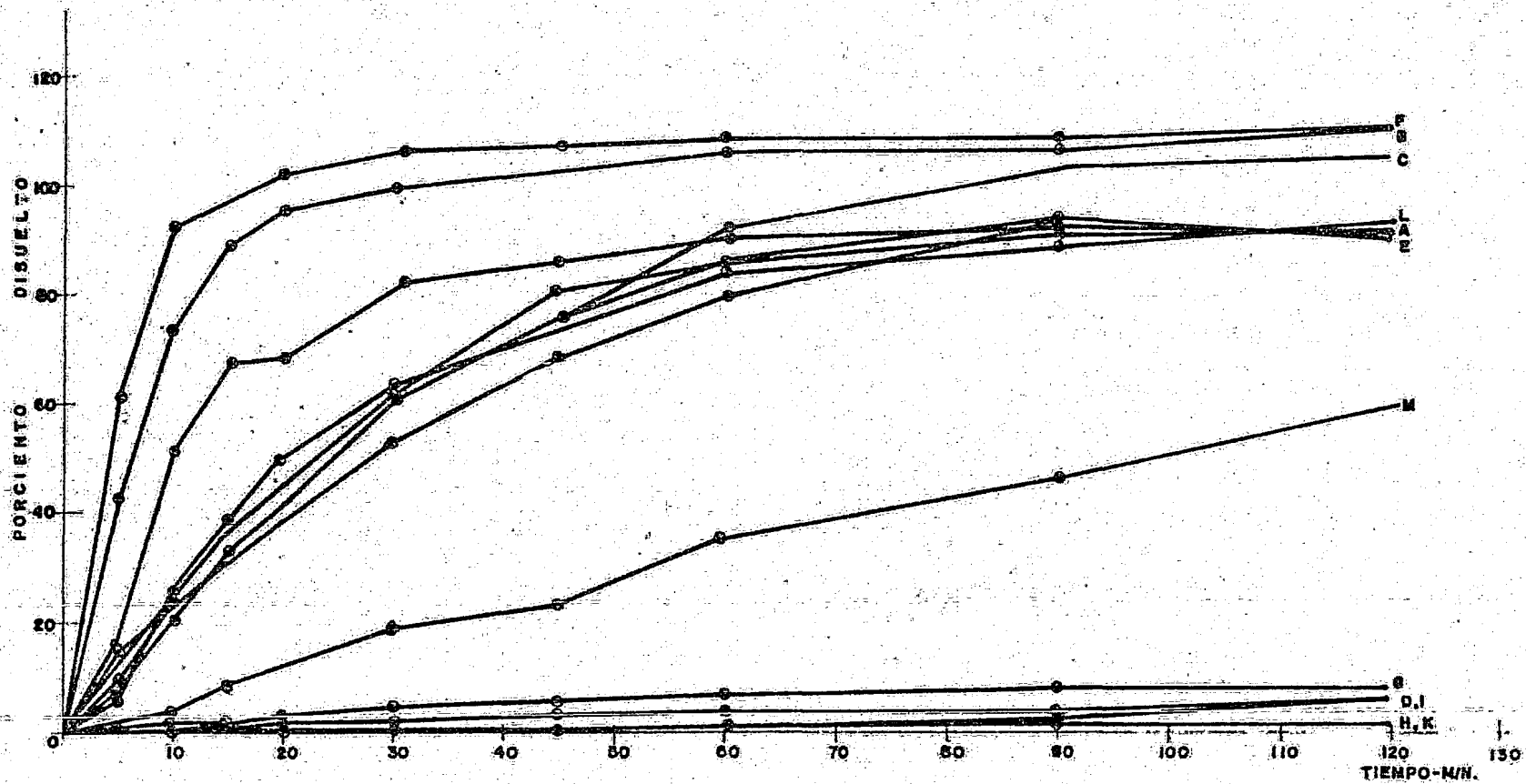


Fig. 3. GRAFICA DEL PERFIL DE DISOLUCION DE PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO AAS. (MEDIO ACIDO CLORHIDRICO 0,1N).

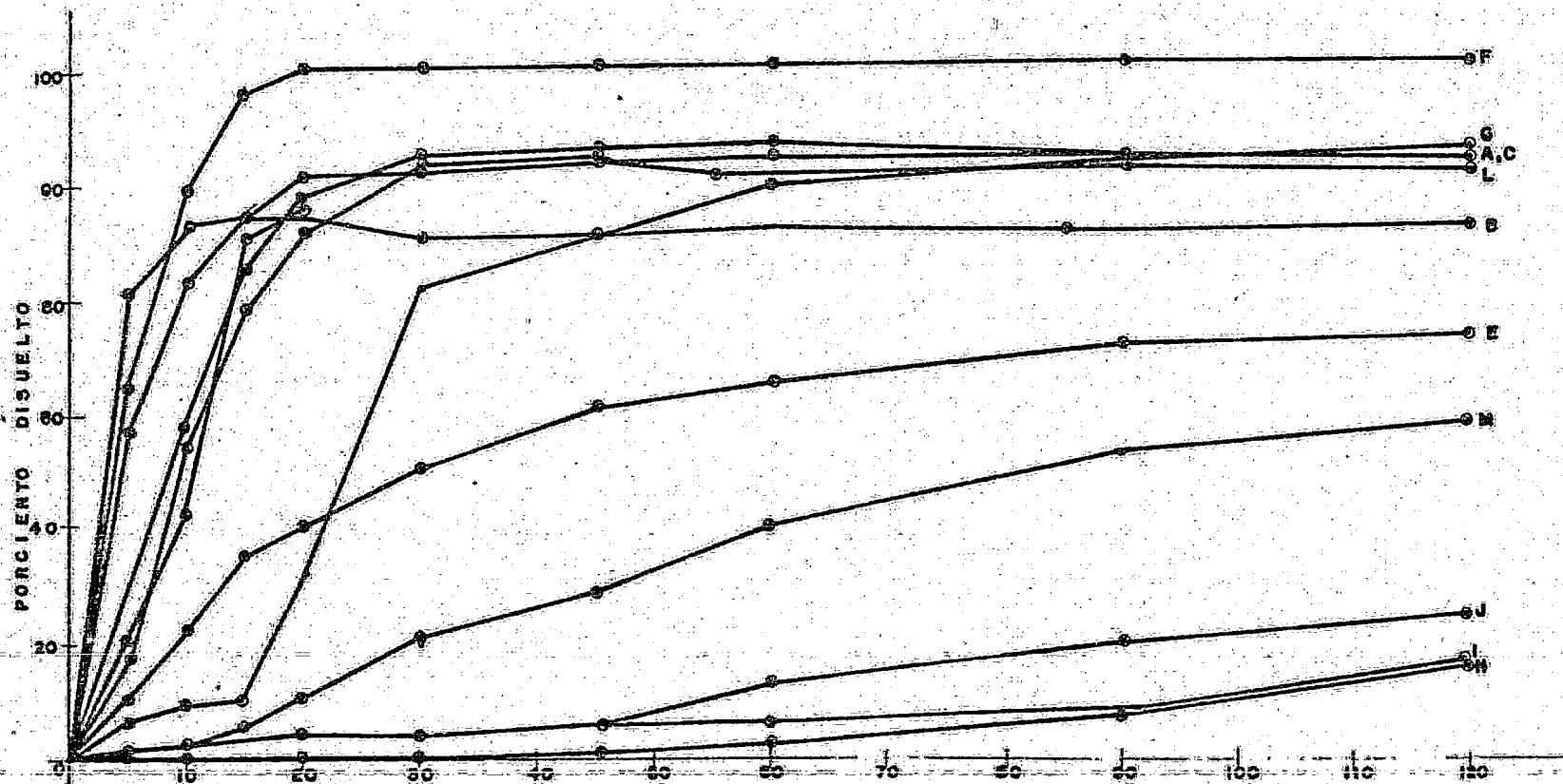


Fig. 4. GRAFICA DEL PERFIL DE DISOLUCION DE PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO A.A.S. (MEDIO SOLUCION REGULADOR DE FOSFATOS PH. 7.5).

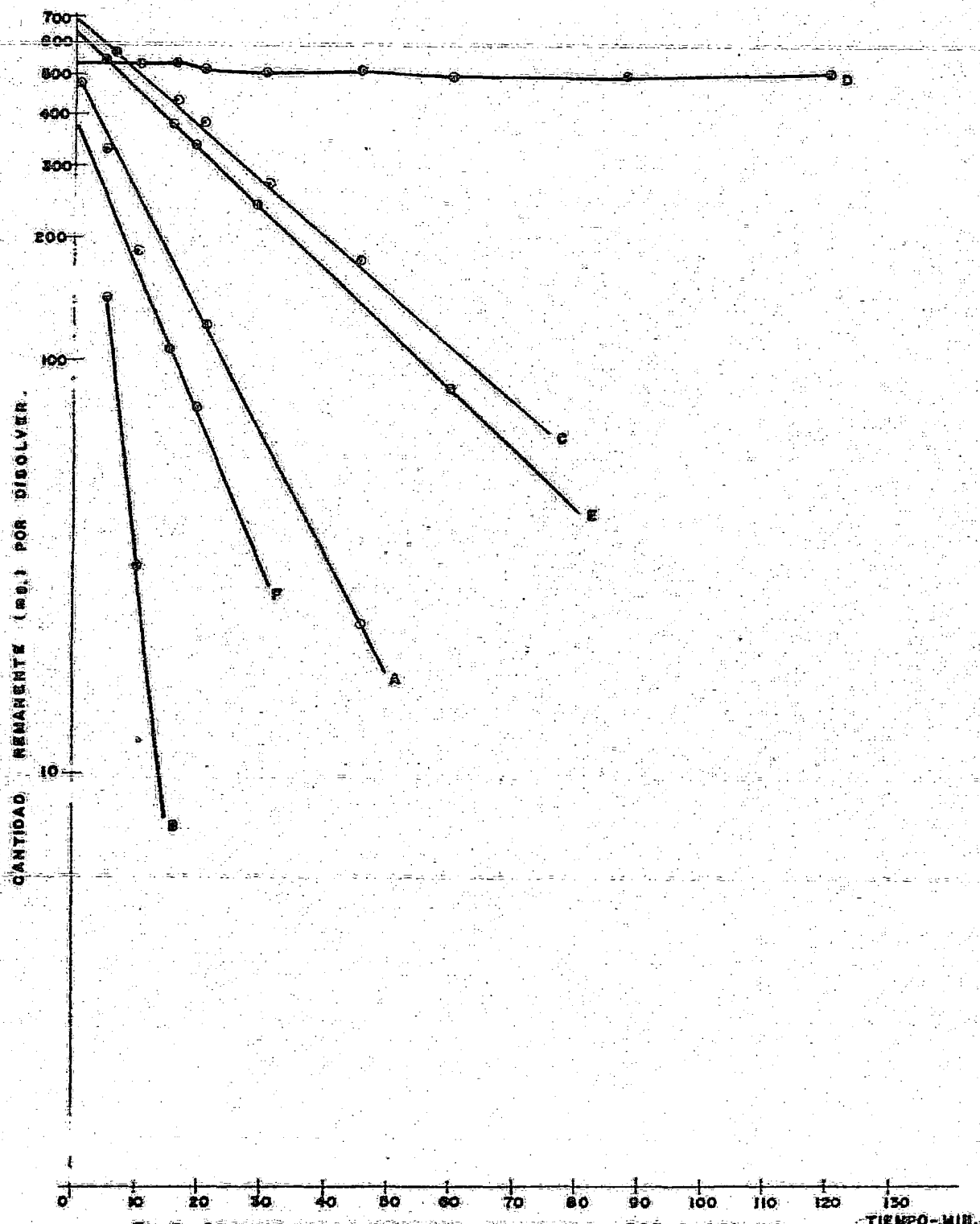


Fig. 5 GRAFICA DE LA CANTIDAD REMANENTE POR DISOLVER CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS COMERCIALES (TABLETAS) CONTENIENDO A.S. (MEDIO HCl 0.1N PH 1.2).

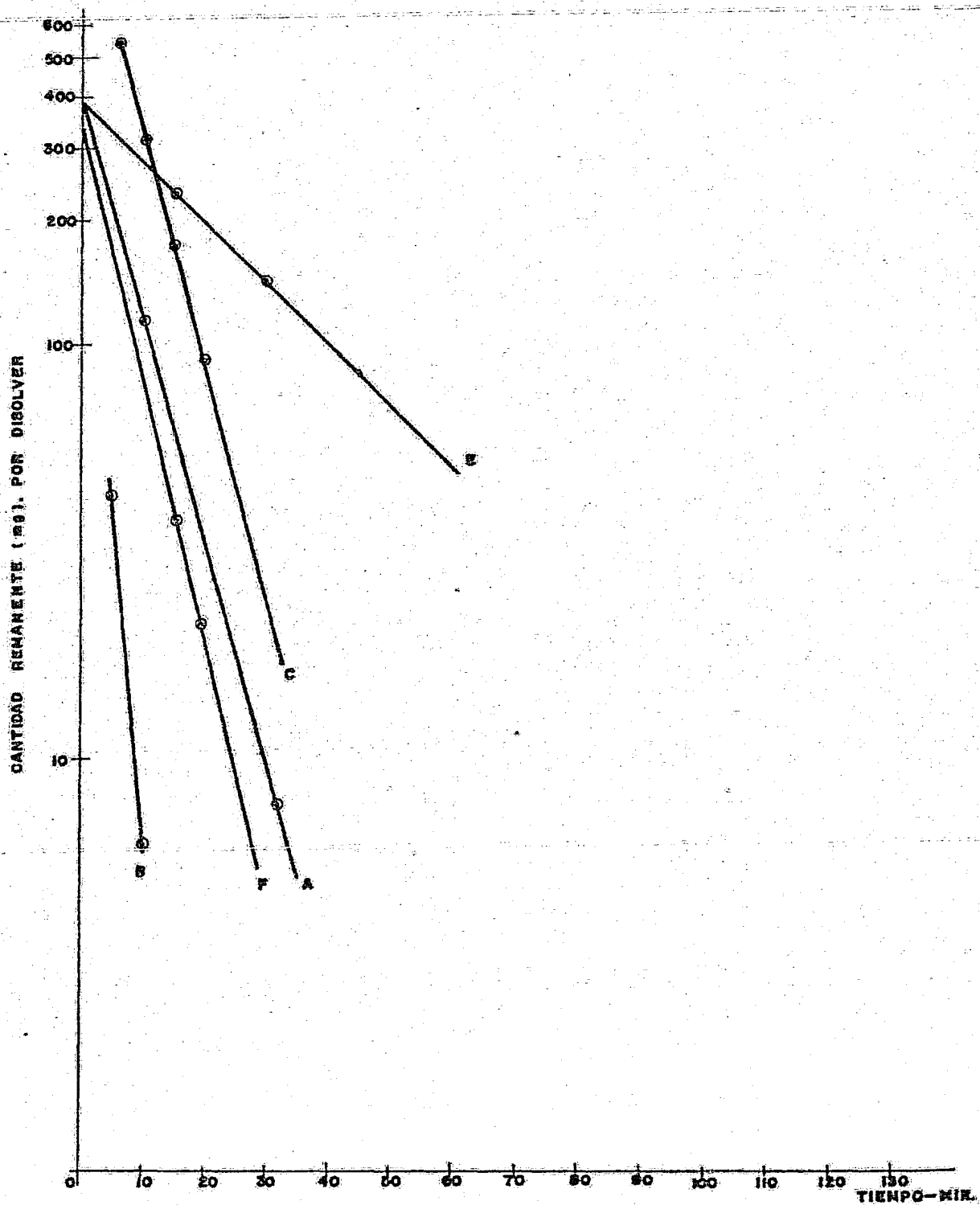


Fig. 6 GRAFICA DE LA CANTIDAD REMANENTE POR DISOLVER CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS COMERCIALES (TABLETAS) CONTENIENDO AAS (MEDIO SOLUCION REGULADORA DE FOSFATOS PH 7.5).



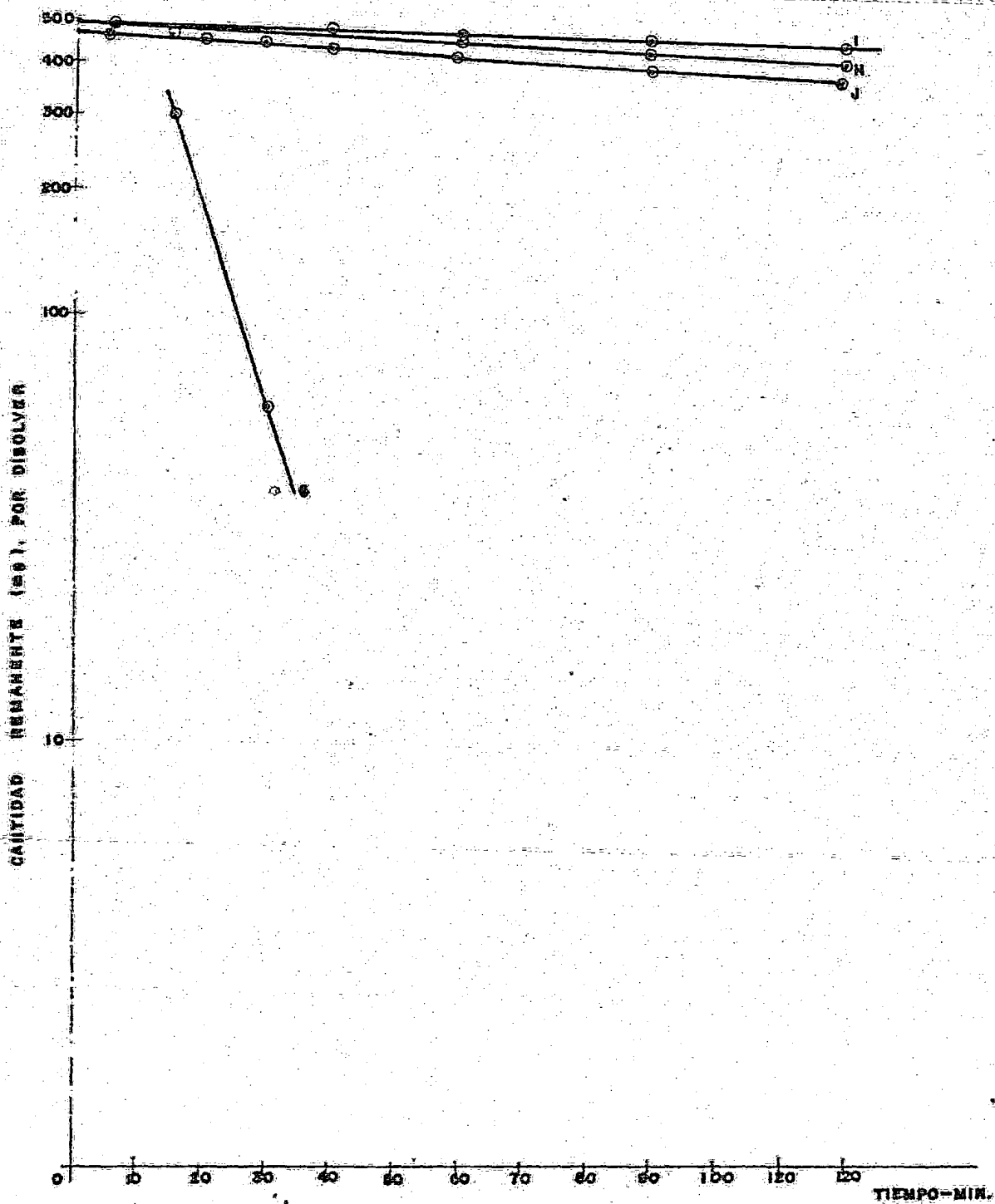


FIG. 7 GRAFICA DE LA CANTIDAD REMANENTE POR DISOLVER CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS COMERCIALES (GRAGEAS) CONTENIENDO AAS (MEDIO SOLUCION REGULADORA DE FOSFATOS PH 2.5).

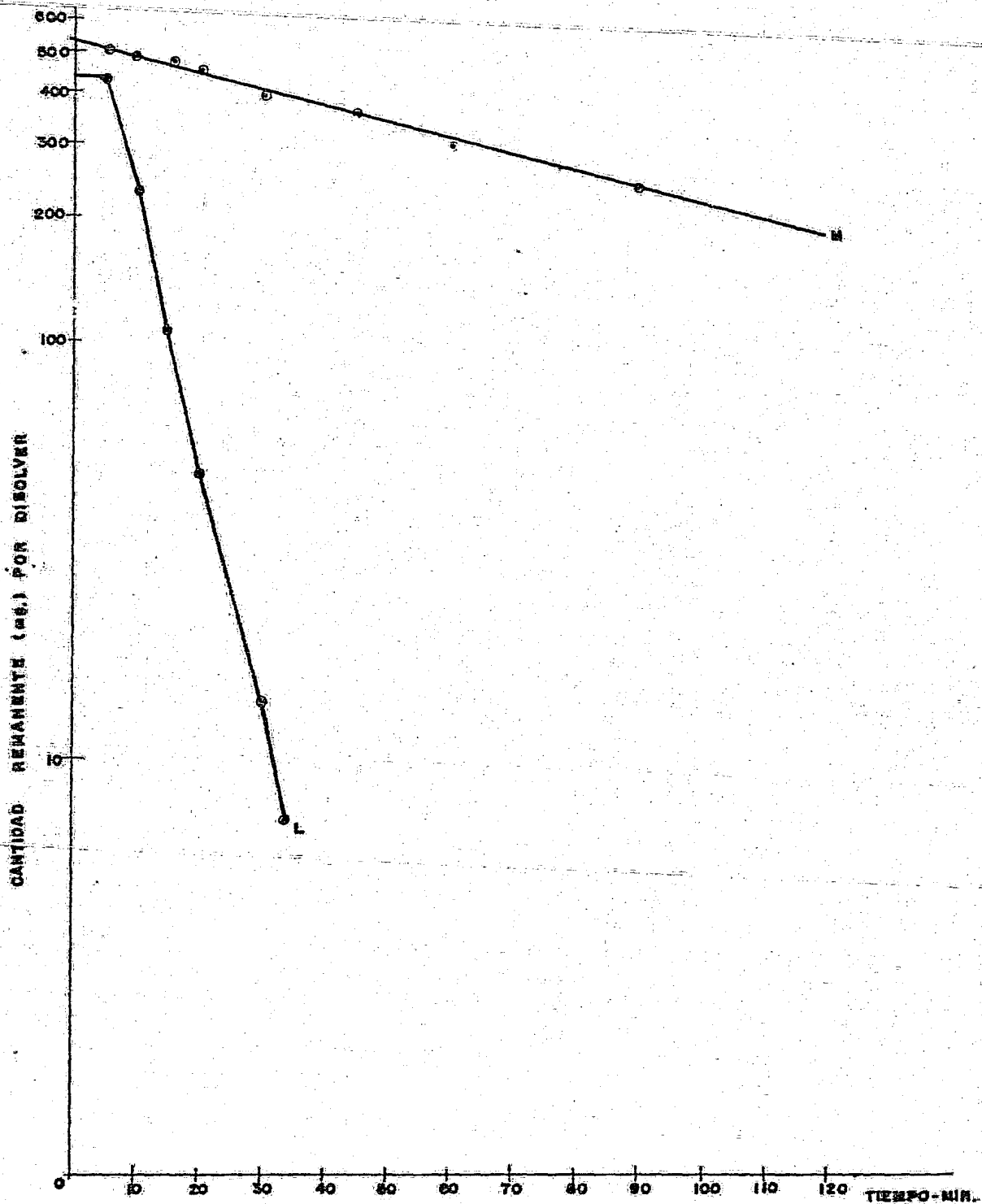


Fig. 8. GRAFICA DE LA CANTIDAD REMANENTE POR DISOLVER CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS COMERCIALES (CAPSULAS) CONTENIENDO AAS. (MEDIO SOLUCION REGULADORA DE FOSFATOS PH 7.6 ).

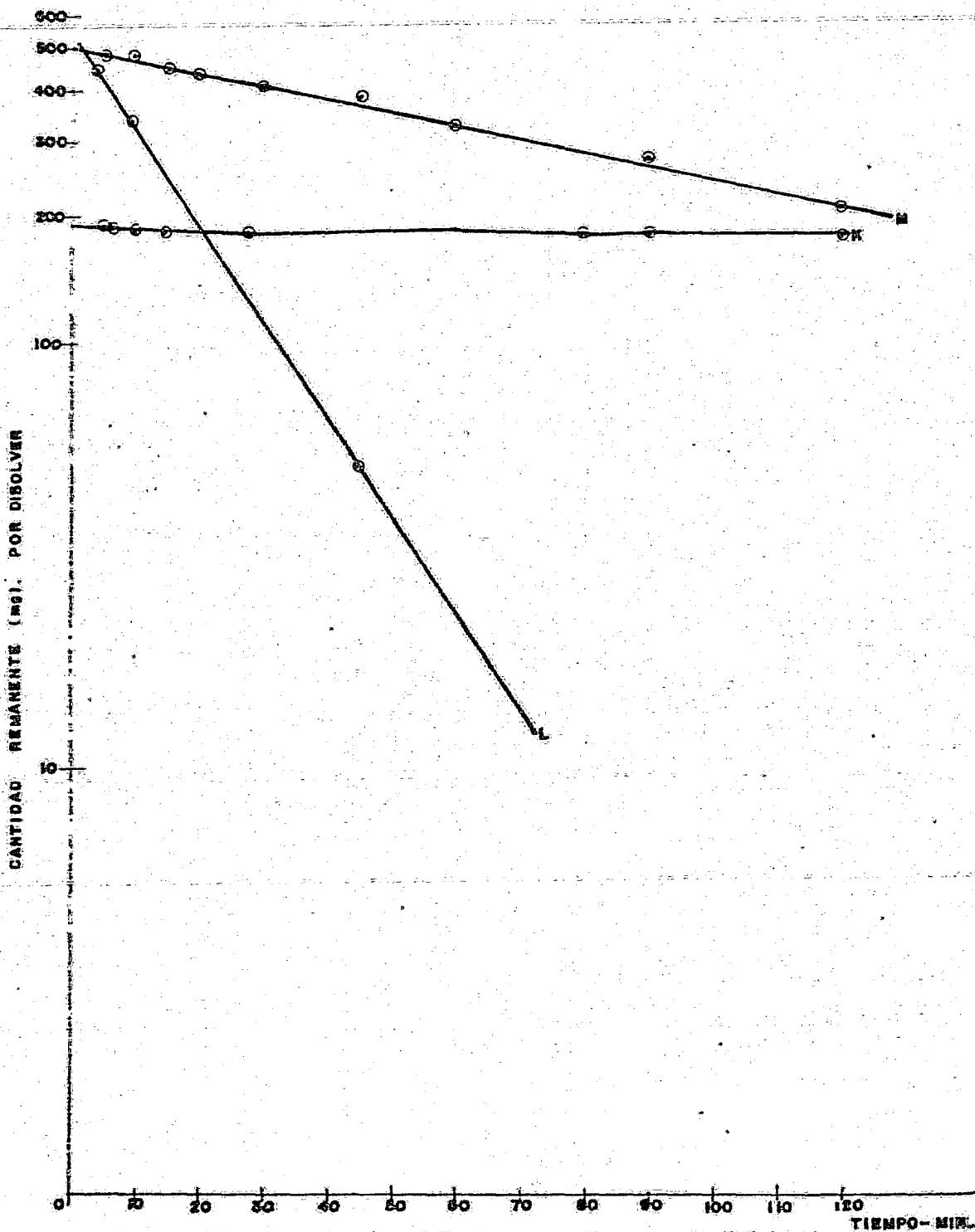


Fig. 9 GRAFICA DE LA CANTIDAD REMANENTE POR DISOLVER  
 CONTRA TIEMPO DE PRODUCTOS COMERCIALES (CAPSULAS)  
 CONTENIENDO AAS (MEDIO HCl 0.1N, PH 1.2).

TABLA VII - PARAMETROS DE DISOLUCION DE PRODUCTOS COMERCIALES  
CONTENIENDO AAS EN HCl 0.1 N Y SOL. REGULADORA DE FOSFATOS PH  
7.5

Producto Estudiado	ACIDO CLORHIDRICO 0.1 N PH 1.2		SOLUCION REGULADORA DE FOSFATOS PH 7.5	
	Constante de disolución (min. <sup>-1</sup> )	(min) Tiempo de vida media	Constante disolución (min. <sup>-1</sup> )	(min) Tiempo de vida media
A	0.068	10.19	0.146	4.74
B	0.295	2.34	0.390	1.77
C	0.046	15	0.048	14.43
D	0.00084	825	NO SE	DISOLVIO
E	0.031	22.35	0.047	14.74
F	0.026	26.65	0.179	3.87
G	0.000162	4277.77	0.06421	10.69
H	0.00010	69.30	0.000745	930.20
I	NO SE DISOLVIO	-	0.00037	1872.97
J	NO SE DISOLVIO	-	0.00137	505.83
K	0.000064	10828.12	NO SE	DISOLVIO
L	0.0318	21.79	0.017	4.07
M	0.00752	92.15	0.008423	82.27

D, H, I, y X de los cuales el producto X fue una solución hidroalcohólica de AAS y los otros 3 eran productos de origen nacional que presentaban un perfil de disolución bajo. Esta fase se realizó en 8 voluntarios clínicamente sanos de sexo masculino en ayunas.

Para el estudio se seleccionó un diseño cruzado por 2 razones 1) reducir la varianza de sujetos 2) reducir la variación debida al tiempo, al realizar el estudio de biodisponibilidad con el mismo número de sujetos por producto.

En la tabla IX se presentan los datos promedio de la cantidad acumulada excretada de cada uno de los productos administrados y en la figura II se grafican estos valores. Los datos individuales de cada sujeto por cada producto en los diferentes intervalos de tiempo se presentan en el apéndice IV.

TABLA VIII - REPRODUCIBILIDAD DE LA DETERMINACION  
DE SALICILATOS EN ORINA

N mcg/ml	1	2	3	4	$\bar{X}$	Dst	Cv %
25	0.076	0.075	0.085	0.075	0.0786	0.0045	5.7
50	0.160	0.161	0.166	0.160	0.16175	0.00248	1.53
100	0.330	0.322	0.337	0.290	0.3197	0.0179	5.5
250	0.840	0.84	0.840	0.726	0.802	0.053	6.6
500	1.615	1.570	1.620	.370	1.5437	0.102	6.5
R	0.9994	0.999942	0.9998	0.99938	0.99980	0.00024	
m	0.0032	0.00314	0.003	0.003	0.00308	0.0001733	
b	0.00368	0.0032	0.01060	0.020	0.0102	0.0012	

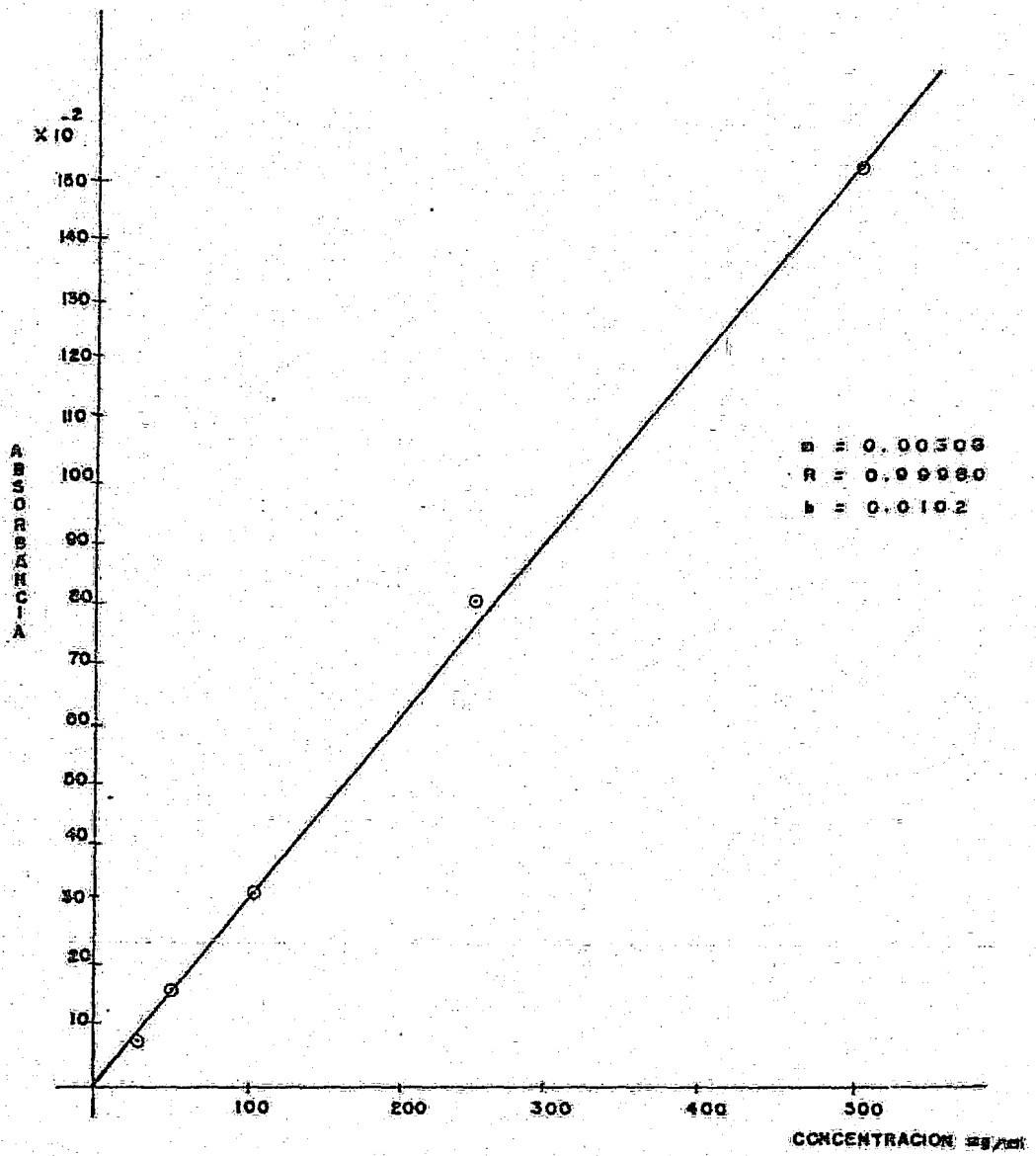


Fig.10. CURVA PATRON DE SALICILATOS EN ORINA

TABLA IX - VALORES PROMEDIO DE CANTIDADES ACUMULADAS EXCRETADAS DE LOS TRES PRODUCTOS DE ACIDO-ACETIL-SALICILICO ESTUDIADOS.

PRODUCTO	SOL. HIDRO-ALCOHOLICA.		D		H		I	
	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S
0.0	-							
0.5	14.561	6.88	2.107	1.450	3.06	2.926	2.772	1.7724
1	37.229	16.5	4.035	1.489	4.160	2.782	9.518	8.1104
2	80.766	23.30	10.63	1.014	6.434	2.978	21.713	21.856
3	117.90	28.97	18.232	1.604	9.295	4.205	36.164	34.168
4	151.467	30.94	25.622	2.879	15.273	5.204	55.80	41.854
6	210.692	41.28	43.407	3.281	40.818	20.264	94.691	59.804
8	255.20	40.62	63.001	8.063	78.378	34.973	136.964	81.611
10	279.075	47.25	79.589	10.725	117.928	43.63	175.951	87.418
12	312.592	52.27	98.975	14.687	148.103	57.491	214.013	74.815
24	351.15	58.14	146.718	21.851	145.254	58.680	280.343	34.680
30	359.47	59.40	176.276	22.65	224.68	49.663	289.606	33.794

$\bar{X}$  = PROMEDIO DE LA CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA MG.

S = DESVIACION ESTANDAR.



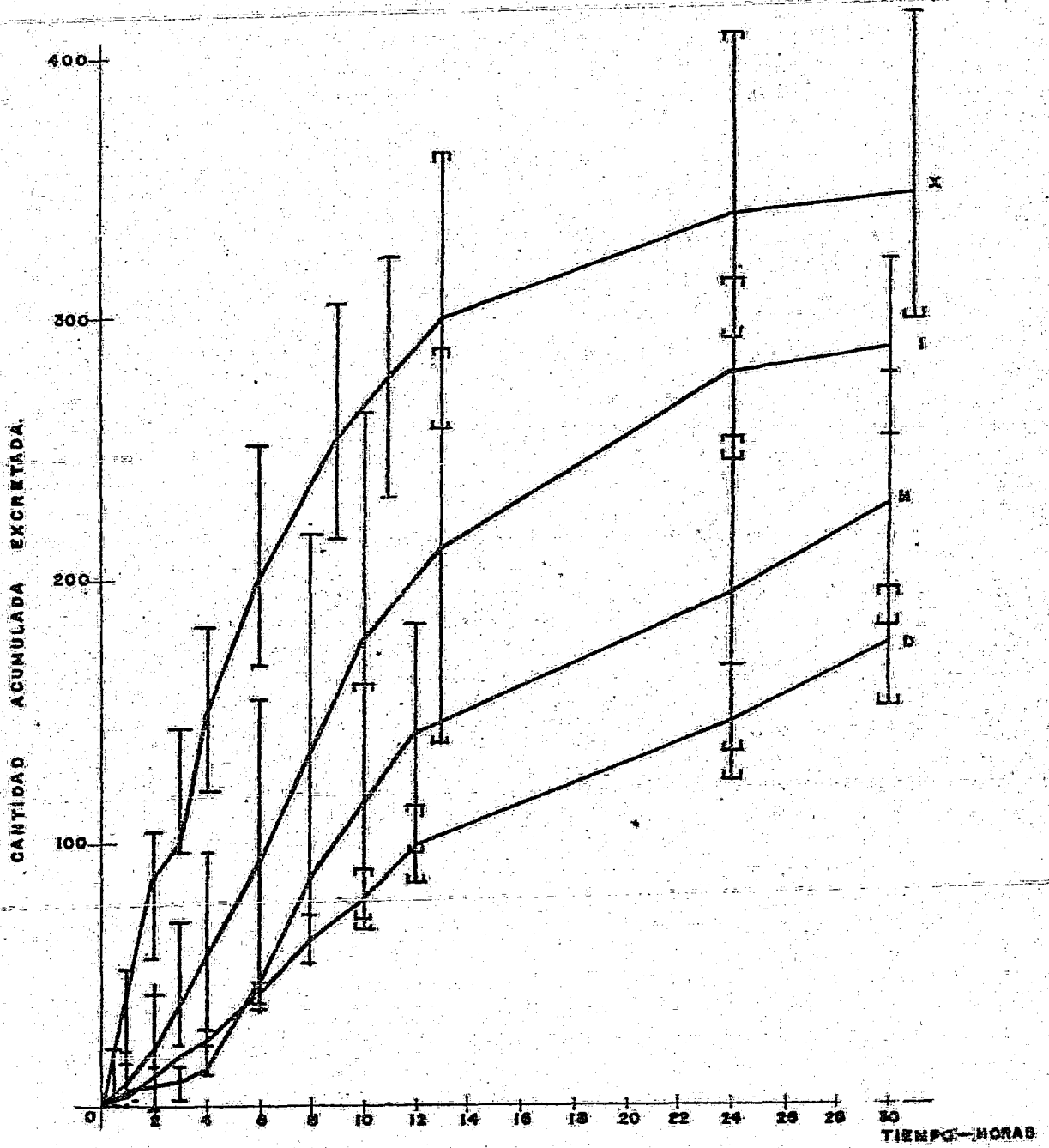


Fig. 11 **GRAFICA PROMEDIO DE LA CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA CONTRA TIEMPO, DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE LOS PRODUCTOS X, I, H y D A 8 VOLUNTARIOS SANOS.**

## V.- ANALISIS DE RESULTADOS.

### 5.1. Control de calidad.

#### 5.1.1. Dureza.

Los valores de dureza se encuentran en la tabla II donde se observa que todos los productos estudiados se encontraron en el rango de 7-15 kp.

#### 5.1.2. Variación de peso.

Los resultados de la prueba de variación de peso se presentan en la tabla II, donde se observa que para las tabletas solo el producto E no se encuentra dentro de los límites especificados (5% de variación).

Al realizar la prueba de variación de peso en grageas, se comprobó lo que la USP XX especifica para estos casos; que la prueba no es específica para esta forma farmacéutica. Basta que cumpla con las especificaciones de uniformidad de contenido.

En el caso de las cápsulas, todas se encuentran dentro de los límites especificados por la USP (no menos de 10% no más de 25%).

### 5.2. Valoración de AAS.

La USP XVI establece que el contenido de ácido acetilsalicílico por tableta, cápsula o gragea deberá ser no menos de 85% y no más de 115% de la cantidad especificada en el marbete.

Los valores de los datos obtenidos se encuentran en la tabla II de donde se puede observar que el producto K está por abajo de los límites conteniendo únicamente un 37.5% de AAS por lo cual este producto no debería haber salido al mercado. El producto C está por arriba de los límites conteniendo 119%.

### 5.3. Desintegración.

La monografía individual para aspirina (10) en la USP XX y NF no especifica el tiempo de desintegración de productos que contienen ácido acetilsalicílico, por lo tanto deben desintegrarse completamente de acuerdo a lo especificado en la prueba general. En la tabla II se muestran los resultados y se puede observar que solo el producto D no se desintegra, pero considerando que es un producto de acción prolongada y que este tipo de productos no tiene especificaciones, la prueba no es definitiva, sin embargo se puede hacer notar que ni siquiera presenta desintegración al ser tratado como tableta sin o con capa entérica. El producto H no resistió el fluido gástrico simulado, siendo de capa entérica.

### 5.4. Estudios in vitro.

#### 5.4.1. Determinación de AAS en solución reguladora de fosfatos 0.2M pH

#### 7.5.

La determinación de AAS en solución reguladora de fosfatos 0.2M pH 7.5 mostró linealidad satisfactoria en el rango de concentración de la 40 mcg/ml, con un coeficiente de correlación de  $r=0.9983$  y un coeficiente de variación entre 0.37 y 7.21% en dicho intervalo de concentración (tabla IV).

#### 5.4.2. Determinación de AAS en ácido clorhídrico 0.1N pH 1.2.

La determinación de AAS en ácido clorhídrico 0.1N pH 1.2. mostró linealidad satisfactoria en el rango de concentración de 1 a 40 mcg/ml obteniéndose un coeficiente de correlación  $r=0.999$  y un coeficiente de variación de 3.57 a 7.69 % en dicho intervalo de concentración (tabla III).

#### 5.4.3. Perfil de disolución de 13 productos comerciales de AAS.

##### 5.4.3.1. Medio de disolución: Buffer de fosfatos pH 7.5.

Al analizar los resultados de la prueba de disolución en buffer de fosfatos pH 7.5, que se presentan en la figura 4 se observa que existe una gran diferencia en el perfil de disolución de los productos estudiados. En base al porcentaje disuelto a los 120 minutos los productos se clasificaron en productos de baja disolución (menos de 50%): Productos I, J, H. Mediana disolución (entre 50 y 90%): Productos E y M. Buena disolución (mayor de 90%): Productos A, B, C, G, L y F. Los productos D y K no se disolvieron en 2 horas por lo cual se clasificaron entre productos de baja disolución.

En el apéndice 2 se encuentran los valores de porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo.

##### 5.4.3.2. Medio de disolución ácido clorhídrico 0.1N pH 1.2.

En la figura 3 se presenta el perfil de disolución de los 13 productos comerciales estudiados, utilizando ácido clorhídrico 0.1N como medio de disolución. En base al porcentaje disuelto, los productos se clasificaron en: a) de baja disolución (menos de 50%) productos D y K. Mediana disolución (entre 50 y 90%) productos A, E y L. Buena disolución (mayor de 90%) productos B, C, F. En el apéndice 2 se encuentran los valores de porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo. En esta sección solo se tomaron en cuenta los productos que no tenían cubierta entérica.

##### 5.4.4. Análisis estadístico de datos.

Se realizó un análisis estadístico del porcentaje disuelto a los

120 minutos tomando en cuenta las 6 determinaciones obtenidas para cada producto con el fin de comprobar si existían diferencias significativas en la disolución de los productos. Para realizar el análisis los productos se agruparon en sus diferentes formas farmacéuticas. En la tabla X se puede observar que existen diferencias estadísticamente significativas en la disolución entre productos con la misma forma farmacéutica.

#### 5.4.5. Cinética de disolución.

Con el fin de determinar el comportamiento cinético de los productos de AAS estudiados, se elaboraron gráficas de la cantidad remanente sin disolver vs tiempo. En las figuras de 5 a 9 se puede observar que todos los productos siguen una cinética de primer orden a partir de las pendientes calculadas, se obtuvieron las constantes de disolución y tiempo de vida media, los cuales se presentan en la tabla VII en la gráfica es muy notable la diferencia en las constantes de velocidad de los productos estudiados.

#### 5.4.6. Correlación entre disolución y desintegración.

Para comprender las relaciones existentes entre tiempo de desintegración y disolución se estableció una correlación lineal por mínimos cuadrados entre estos parámetros los cuales se encuentran resumidos en la tabla XI en la cual se observa que sólo en el caso de cápsulas existe correlación entre estos parámetros.

Levy y Col realizaron un estudio con 5 productos comerciales conteniendo AAS y mostraron que sus tiempos de desintegración no se correlacionaban con la absorción de aspirina en voluntarios (4). Existen también reportes de productos con capa entérica que cumplen con los requerimientos de desintegración y muestran absorción incompleta (22).

TABLA X - ANALISIS ESTADISTICO DE PORCENTAJE DISUELTO  
A LOS 120 MINUTOS: ENTRE PRODUCTOS EQUIVA-  
LENTES CONTENIENDO AAS.

TABLETAS

	SS	df	MS	F	Tablas F 99%	Nivel de significan cia.
Tratamientos	46 722.41	6	7 787.07	108.94	3.29	P 0.01
Error	2 573.18	36	71.48			
TOTAL	4 929.59	42				

GRAGEAS

Tratamientos	38 399.83	3	12 799.94	20.40	4.94	P 0.01
Error	12 532.65	20	626.63			
TOTAL	50 932.48	23				

CAPSULAS

Tratamientos	2 485.82	1	2 485.82	79.31	10	P 0.01
Error	313.45	10	199.88			
TOTAL	2 799.26	11				

TELA XI - CORRELACION LINEAL (POR MINIMOS CUADRADOS ENTRE PORCIENTO DISUELTO Y TIEMPO DE DESINTEGRACION DE PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO AAS.

PRODUCTO	TIEMPO DE DESINTEGRACION.	% DISUELTO ( TABLETAS )		
	(Min.)	30 Min.	90 Min.	120 Min.
A	1	82.14	89	89.51
B	0.183	101.87	101.87	101.87
C	4	61.10	91.97	105.19
D	NO SE DISPERSO	4.34	6.56	9.89
E	1	52.52	79.94	89.90
F	0.125	99.42	107.81	111.61
	CORR.	0.134	0.355	0.070
			% DISUELTO (GRAGEAS)	
G	15.7	82.57	107.49	110.57
H	25	2.08	8.37	16.85
I	9	3.43	6.52	10.58
J	14.5	0.3078	20.41	25.36
	CORR.	0.043	- 0.0419	- 0.0019
			% DISUELTO P/ CAPSULAS	
K	15.3	1.68	1.53	1.61
L	5.41	61.36	87.90	89.74
M	9.35	18.36	45.88	59.11
	CORR.	- 0.933	- 0.9948	- 0.9983

#### 5.4.7. Correlación entre disolución y dureza.

Al realizar la correlación lineal entre los parámetros: Porcentaje disuelto a los 120 minutos y la dureza de las tabletas se observa que no existe correlación lineal en ninguno de los dos medios de disolución probados; esto se observa claramente en los resultados (tabla XII), ya que el producto A que presenta el valor de dureza más alto presenta una buena disolución en solución reguladora de fosfatos pH 7.5.

#### 5.5. Estudios in vivo.

##### 5.5.1. Determinación de AAS, en orina.

Analizando los resultados en las curvas patrón efectuadas para la determinación de salicilatos en orina por el método de Trinder (tabla VIII) se puede observar que la linealidad es satisfactoria, obteniéndose un coeficiente de correlación promedio de 0.99979. En base a la característica de linealidad y reproducibilidad, el método se puede considerar como aceptable para realizar el estudio de bioequivalencia.

##### 5.5.2. Estudios de Bioequivalencia de AAS.

En la tabla IX se presentan los datos promedio de cantidad acumulada excretada para cada uno de los productos estudiados. Se seleccionaron los productos H, I y D ya que eran productos químicamente equivalentes que presentaron perfiles de disolución muy bajos (fig.4) el producto D no se disolvió en buffer de fosfatos a pH 7.5 presentó una disolución muy baja en solución de ácido clorhídrico 0.1N, y no se desintegró, por lo cual se consideró que estos productos presentaban problemas.

Los resultados se aprecian mejor en la figura II la cual nos permite observar las diferencias en las cantidades excretadas en los diferentes intervalos de tiempo.



TABLA XII - CORRELACION LINEAL ENTRE PORCIENTO DISUELTO A LOS 120' Y DUREZA DE PRODUCTOS COMERCIALES (TABLETAS) CONTENIENDO AAS.

PRODUCTO	DUREZA (K P)	% DISUELTO A LOS 120 MIN.	
		*	**
A	14.82	104.21	89.51
B	9.13	94.28	101.87
C	9.65	108.15	105.19
D	11.05	NO SE DISOLVIO	9.89
E	10.55	73.95	93.17
F	9.4	123.93	111.16
	CORR.	- 0.0811	- 0.2274

\* = SOL. REGULADORA DE FOSFATOS PH 7.5 (MEDIO DE DISOLUCION)

\*\* = ACIDO CLORHIDRICO 0.1 PH (MEDIO DE DISOLUCION)

### 5.5.3. Análisis estadístico de datos.

Al realizar el análisis estadístico de varianza para la cantidad acumulada excretada a las 30 horas de los productos estudiados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los productos con un nivel de significancia de 0.05. En la tabla XIII se presentan los resultados de este análisis.

### 5.5.4. Correlación in vivo - in vitro.

Existen varias publicaciones en las que se ha intentado correlacionar los resultados de excreción urinaria realizadas en humanos con pruebas in vitro (4), (23). Por ejemplo Gerhard Levy en 1961 (4) realizó estudios in vitro-in vivo con 5 diferentes marcas de productos que contenían ácido acetilsalicílico en 24 sujetos, encontrando correlación entre la cantidad acumulada excretada a la hora y la cantidad disuelta a los diez minutos.

En la tabla XIV se presentan las correlaciones encontradas para las variables in vitro-in vivo. Según se puede apreciar en esta tabla se encuentran correlaciones in vivo-in vitro entre los siguientes parámetros.

- 1) cantidad acumulada excretada a las 8 horas con porcentaje disuelto a los 45 minutos  $r=0.9697$ .
- 2) cantidad acumulada excretada a las 10 horas con porcentaje disuelto a los 30, 45 y 60 minutos  $r=0.9680$ ,  $r=0.9992$ ,  $r=0.9815$ .
- 3) cantidad acumulada excretada a las 12 horas con porcentaje disuelto a los 30, 45 y 60 minutos  $r=0.9758$ ,  $r=0.999$ ,  $r=0.9873$ .

TABLA XIII - ANALISIS DE VARIANZA DE LA CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA A LAS 30 HORAS DE PRODUCTOS COMERCIALES CONTENIENDO ACIDO ACETIL SALICILICO.

FUENTE DE VARIACION	G.L.	S.S.	S.M.	F TABLAS 99 %	F OBTENIDA	NIVEL DE SIGNIFICANCIA.
SUJETOS	7	10,527'216	1,503.88	2.51	0.63	N.S.
PRODUCTOS	3	153,135'552	51,045.18	3.10	21.52	F 0.005
RESIDUAL	21	49,807'613	2,341. 4			
T O T A L	31	213,470'381				

g.l = Grados de libertad

S.S. = Suma de cuadrados

S.M. = Cuadrado Medio

N.S. = No Significativo

TABLA XIV CORRELACION ENTRE CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA Y PORCIENTO DISUELTTO DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DEL PRODUCTO COMERCIAL CONTIENDO AAS.

PRODUCTO	CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA (30 hrs.)	CANTIDAD DISUELTTO (mg)		
		20 min.	30 min.	45 min.
A	176.27 mg.	0	0	0
H	224.69 mg.	11.70	9.78	10.87
I	289.60 mg.	15.83	15.81	25.21
correlación		r= 0.9382 m= 6.49 b= 170.55	r= 0.9895 m= 7.07 b= 172.04	r= 0.999 m= 4.49 b= 176.10
PRODUCTO	CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA (12 hrs.)	CANTIDAD DISUELTTO (mg)		
		30 min.	45 min.	60 min.
A	98.97 mg.	0	0	0
H	148.10 mg.	9.78	10.87	14.36
I	214 mg.	15.81	25.21	25.41
correlación		r= 0.9758 m= 7.04 b= 93.47	r= 0.999 m= 4.56 b= 98.79	r= 0.9873 m= 4.47 b= 94.39
PRODUCTO	CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA (10 hrs.)	CANTIDAD DISUELTTO (mg)		
		30 min.	45 min.	60 min.
A	79.59 mg.	0	0	0
H	117.92 mg.	9.78	10.87	14.36
I	175.95 mg.	15.81	25.21	25.41
correlación		r= 0.9680 m= 5.88 b= 74.27	r= 0.9992 m= 3.83 b= 78.37	r= 0.9815 m= 3.73 b= 74.94
PRODUCTO	CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA (8 hrs.)	CANTIDAD DISUELTTO (mg)		
		45 min.		
A	63 mg.	0		
H	78.38 mg.	10.87		
I	136.96 mg.	25.21		
correlación		r= 0.9697 m= 2.99 b= 56.76		

4) cantidad acumulada excretada a las 30 horas con porcentaje disuelto a los 20, 30 y 45 minutos  $r=0.9382$ ,  $r=0.9895$ ,  $r=0.999$ .

Los porcentajes disueltos correlaciones fueron los obtenidos en solución reguladora de fosfatos pH 7.5.

En la fig. 12 se resumen los resultados de correlación in vitro-in vivo encontrados.

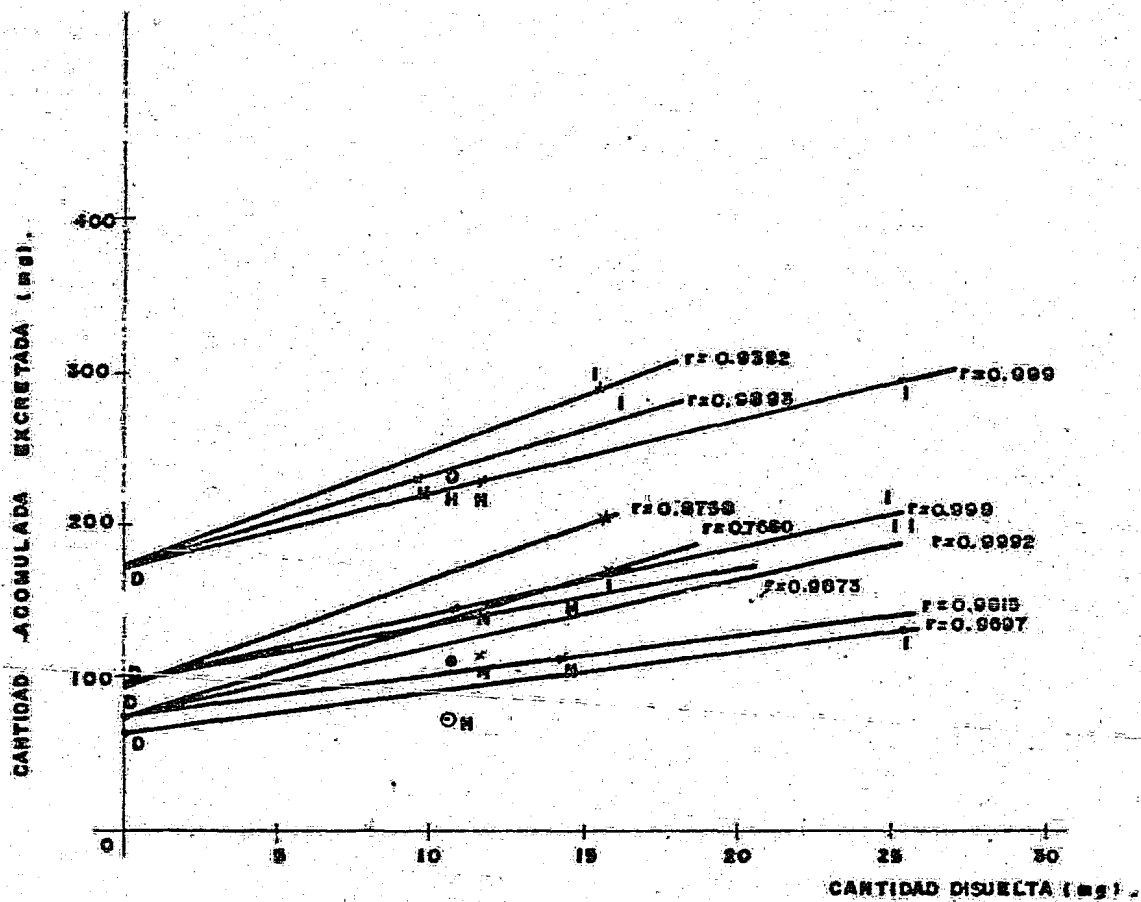


Fig. 12 . CORRELACION ENTRE CANTIDAD ACOMULADA EXCRETADA A LAS 6,10,12 y 30 hrs. Y LA CANTIDAD DISUELTA A LOS 20, 30, 45 y 60 mts. DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE EL PRODUCTO CONTENIENDO AAS.

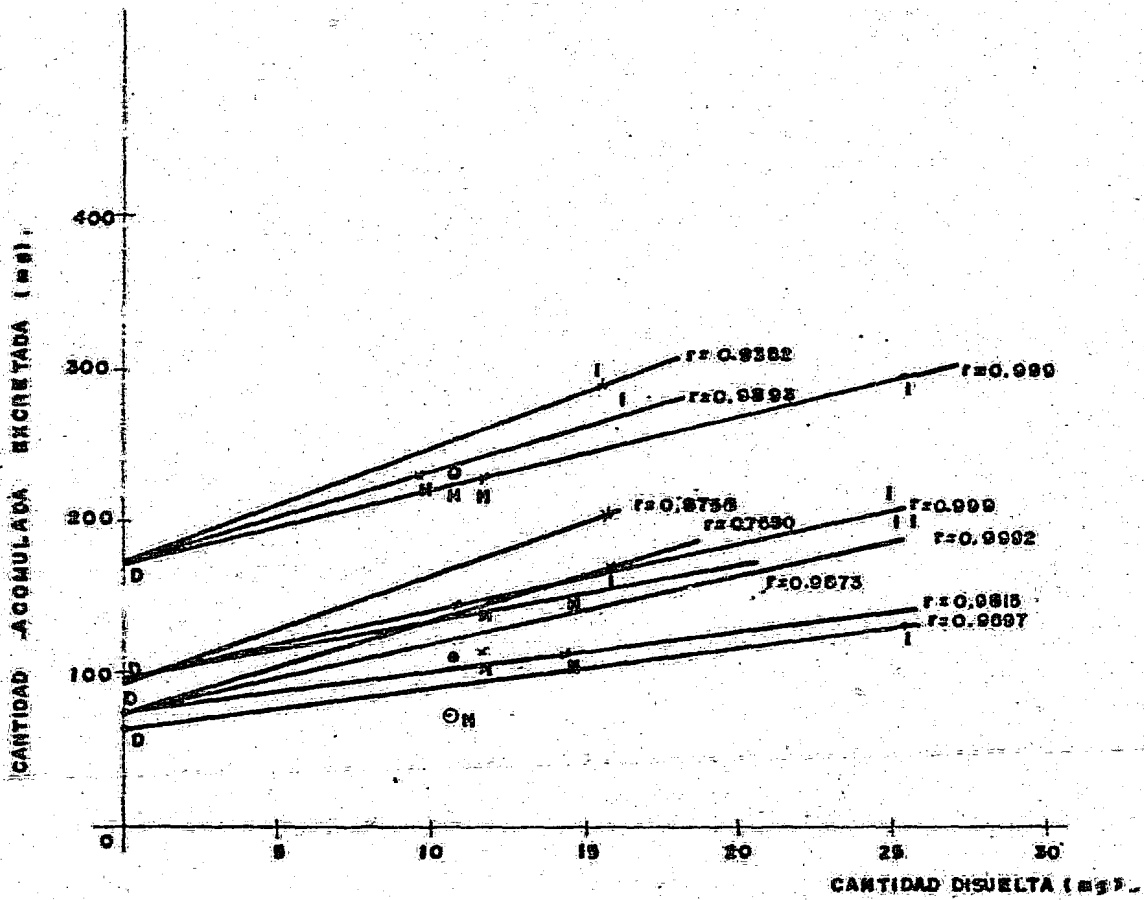


Fig. 12. CORRELACION ENTRE CANTIDAD ACOMULADA EXCRETADA A LAS 8, 10, 12 y 30 hrs. Y LA CANTIDAD DISUELTA A LOS 20, 30, 45 y 60 min. DESPUES DE LA ADMINISTRACION ORAL DE EL PRODUCTO CONTENIENDO AAS.

## VI.- CONCLUSIONES.

Se encontró que de los 13 productos de AAS estudiados tres no cumplen con los límites que especifica la USP XVI clave A, C y K (límites 85-115%).

El método analítico utilizado en la prueba de disolución fue lineal y reproducible en el rango de concentración de 1 a 40 mcg/ml con un coeficiente de correlación mayor de 0.999 y un coeficiente de variación menor de 8% por lo cual se considera adecuado para realizar el estudio de disolución.

Se evaluaron los perfiles de disolución de los productos nacionales encontrándose una gran variación en el comportamiento de disolución de los productos estudiados por lo que sus constantes de disolución y tiempos de vida media fueron muy variables.

Al realizar el análisis estadístico del porciento disuelto a los 120 minutos de acuerdo a la forma farmacéutica, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de tabletas, grageas y cápsulas.

El método analítico utilizado para cuantificar salicilatos en orina fue lineal y reproducible en el rango de concentración de 25 a 500 mcg/ml con un coeficiente de correlación de 0.99979 por lo cual fue considerado adecuado para realizar estudios de biodisponibilidad.

Para el estudio de biodisponibilidad se utilizaron 3 productos que presentaron disolución pobre; D, H e I, utilizando como referencia o control una solución hidroalcohólica conteniendo 500 mg de ácido acetil salicílico.



Se determinó la falta de bioequivalencia de los productos H, I y D en relación a la solución hidroalcohólica, el producto D resultó ser el más pobre en cuanto a la cantidad acumulada excretada y también en disolución. Para corroborar esto se realizó un análisis de varianza en el que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los productos estudiados.

Se encontró correlación entre la cantidad acumulada excretada a las 8, 10, 12 y 30 horas y la cantidad disuelta a los 20, 30, 45 y 60 minutos.

De acuerdo a los resultados obtenidos se concluye que la prueba de desintegración puede considerarse como útil sólo para los procesos de manufactura y no como índice de biodisponibilidad.

Se sugiere realizar un estudio con un mayor número de sujetos y productos con el fin de garantizar la calidad biofarmacéutica de los productos nacionales.

**APENDICE - I****DATOS DE DISOLUCION****DE LOS PRODUCTOS ESTUDIADOS**

PRODUCTO A

ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2				BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5		
TIEMPO (min)	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&
5	89.14	16.21	406	315.84	57.43	257.32
10	282.79	51.54	212.35	458.42	83.35	114.74
15	368.84	67.06	126.3	521.96	94.90	51.2
20	373.8	67.96	121.34	542.65	102.53	30.51
32	451.75	82.14	43.39	565.35	102.79	7.81
45	471.51	85.73	23.63	573.16	104.21	0
60	495.14	90.03	0	573.16	104.21	0
92	494.43	89	0.71	573.16	104.21	0
120	492.31	89.51	2.83	573.16	104.21	0

& = cantidad remanente  
para ser disuelta.

PRODUCTO - B

ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2				BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5		
TIEMPO (min)	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	* &	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&
5	214.76	61.36	141.8	264.091	81.26	43.90
10	324.24	92.65	32.32	301.78	92.86	6.22
20	356.56	101.87	0	308	94.90	0
31	356.56	101.87	0	308	94.80	0
45	356.56	101.87	0	308	91.37	-
60	356.56	101.87	0	308	91.76	-
90	356.56	101.87	0	308	93.77	-
120	356.56	101.87	-	308	94.29	-

\* & = cantidad remanente para ser disuelta.

PRODUCTO - C

TIEMPO (min)	ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2			BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5		
	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&
5	54.09	8.56	573.72	107.73	18.51	537.74
10	124.28	20.82	503.53	328.21	54.99	317.26
15	196.42	32.91	431.38	473.59	79.35	171.88
20	248.62	41.65	379.19	553.71	92.77	91.76
30	364.67	61.10	763.14	622.00	104.22	23.47
45	473.74	76.03	154.07	627.00	105.06	18.47
60	548.89	91.97	78.92	630.56	105.65	14.91
90	618.64	103.65	9.17	637.27	106.84	8.2
120	627.81	105.19	0	645.47	108.15	0

& = cantidad remanente  
para ser disuelta.

PRODUCTO - D

ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2				BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5
TIEMPO (min)	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&	
5	4.55	0.85	530.17	
10	10.00	1.87	524.72	
15	9.49	1.77	525.23	
20	16.63	3.11	518.09	
30	23.86	4.46	510.86	NO SE DISOLVIO
45	29.24	6.73	505.48	
60	36.00	8.10	498.72	
90	43.35	10.26	491.37	
120	54.91		479.81	

& = cantidad remanente para ser disuelta.

PRODUCTO - E

ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2				BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5		
TIEMPO (min)	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&
5	87.60	17.59	480.74	66.57	13.37	384.53
10	132.75	26.67	435.58	141.76	28.48	309.34
15	187.46	37.76	380.88	217.4	43.77	233.7
20	234.69	47.15	333.64	248.81	49.98	202.29
30	320.40	64.36	247.94	308.12	61.90	142.98
45	417.41	83	150.93	364.83	74.30	86.27
60	481.59	92.64	86.75	400.81	80.52	50.29
90	568.34	110.18	0	446.11	89.62	4.99
120	568.34	110.18	0	451.10	90.62	0

& = cantidad remanente para ser disuelta.

PRODUCTO - F

ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2				BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5		
TIEMPO (min)	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&
5	210.27	42.96	336.88	319.31	65.17	287.95
10	360.71	73.61	186.44	488.45	44.68	118.81
15	438.86	89.56	108.29	569.00	116.12	38.26
20	467.67	95.44	79.48	586.23	120.00	21.03
30	487.14	99.42	60.01	584.54	120.31	-
45	-	-	-	544.17	121.26	-
60	516.85	105.48	30.3	547.48	122.00	-
90	520.82	107.81	26.33	601.46	122.00	-
120	547.15	111.66	0	607.26	123.43	-

& = cantidad remanente para ser disuelta



PRODUCTO. - G

ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2				BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5		
TIEMPO (min)	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&
5	0	0	336.79	24	7	316
10	0	0	"	32.36	9.52	307.64
15	0	0	"	33.44	10	306.00
20	0	0	"	109.85	32.31	230.15
30	0	0	"	280.75	82.57	60
45	0	0	"	340.38	100.11	-
60	0	0	"	340.38	106.09	-
90	0.04	2.86	336.75	340.38	107.49	-
120	14.59	8.79	328	340.38	110.57	-

& = cantidad remanente para ser disuelta.

PRODUCTO - H

ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2				BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5		
TIEMPO (min)	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&
5	0	0	470	7.52	1.6	462.48
10	0	0	"	7.04	1.49	462.95
15	0	0	"	7.04	1.49	463.50
20	0	0	"	11.70	2.48	458.30
30	0	0	"	9.78	2.08	460.22
45	0	0	"	10.87	2.33	459.13
60	6.45	1.37	463.55	14.36	3.05	455.64
90	7.54	1.60	462.46	39.37	8.37	430.63
120	6.82	1.60	463.17	79.24	16.85	390.76

& = cantidad remanente para ser disuelta.

PRODUCTO - I

ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2				BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5		
TIEMPO (min)	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&
5				0	0	458
10				0	0	458
15				12	2.63	446.4
20	NO HUBO	DISOLUCION		15.83	3.45	442.17
30				15.81	3.45	442.19
45				25.21	5.50	432.79
60				25.41	5.54	432.59
90				29.90	6.52	428.10
120				48.48	10.58	409.92

& = cantidad remanente para ser disuelta

PRODUCTO - J

TIEMPO (min.)	ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2		BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5			
	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&
5				0	0	467.8
10				0	0	467.8
15	NO HUBO DISOLUCION			0	0	467.8
20				0	0	467.8
30				1.44	0.3078	466.36
45				24.45	5.22	443.35
60				68.34	14.62	399.41
90				95.49	20.41	372.3
120				118.67	25.36	349.13

& = cantidad remanente para ser disuelta

PRODUCTO - K

ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2				BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5		
TIEMPO (min.)	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	* &	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&
5	0.661	0.347	189.33			
10	1.119	0.588	188.88			
15	2.405	1.26	187.54			
20	3.19	1.67	186.81			
30	3.20	1.68	186.8	NO HUBO DISOLUCION		
60	3.244	1.70	186.7			
90	2.916	1.53	187.			
120	3.063	1.61	186.93			
130	3.281	1.72	186.7			

\*& = cantidad remanente para ser disuelta

PRODUCTO - I

	ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2			BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5		
TIEMPO (min)	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&
5	34.45	58	434.93	106.42	20.34	432.97
10	127.90	24.45	341.48	293.50	56.11	245.89
15	190.94	36.50	278.44	430.12	82.24	109.27
20	238.84	45.66	230.54	490.32	93.75	49.07
30	320.92	61.36	148.46	525.60	100.49	13.79
45	418	79.92	51.38	532.39	101.79	
60	446	85.27	23.38	532.39	101.79	
90	459.72	87.90	9.66	532.39	101.79	
120	469.38	89.74		539.39	101.79	

& Cantidad remanente para ser disuelta

PRODUCTO - M

TIEMPO (min.)	ACIDO CLORHIDRICO PH 1.2			BUFFER DE FOSFATOS PH 7.5		
	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	* &	Cantidad disuelta mg.	% disuelto	&
5	2.48	0.5	497.52	0.83	1.17	499.17
10	19.28	3.86	480.72	11.13	2.23	488.82
15	43.17	8.63	456.83	25.74	5.5	474.26
20	59.79	11.96	440.21	52.51	10.50	447.41
30	91.79	18.36	408.21	106.34	21.28	393.61
45	113.8	22.76	386.18	147.08	29.49	352.91
60	175.34	35.07	324.66	204.52	40.40	245.48
90	229.39	45.88	270.61	264.93	33.44	230.07
120	245.54	59.11	204.46	296.58	54.32	203.42

## APENDICE II.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL PARA EL ESTUDIO PRELIMINAR DE DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS DE ACIDO ACETILSALICILICO, 500 mg EN VOLUNTARIOS HUMANOS.

- 1.- Para participar en el estudio, es necesario que el voluntario no padezca reacción alérgica ni sea hipersensible a ácido acetilsalicílico o a ácido salicílico.
- 2.- No debe tomar medicamento o alcohol por lo menos una semana antes del estudio ni durante el mismo. Notificar al responsable del estudio en caso contrario.
- 3.- No tomar alimento después de las 11 pm. un día antes del estudio. El sujeto podrá tomar un desayuno ligero 4 horas después de la administración del medicamento que consistirá en: fruta, gelatina, ensalada y sandwich.
- 4.- Tomar 300 ml de agua a los siguientes tiempos: -2, -1, 0.0, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 y después ad libitum.
- 5.- Se colectarán las muestras de orina a los siguientes tiempos: 0.0, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0, 24.0 y 30.0 horas.
- 6.- Mida el volumen total de orina en una probeta y coloque una alícuota de dicha orina en un tubo de ensayo (aproximadamente 3/4 de tubo), tape perfectamente con papel parafilm y coloque la muestra de orina en el congelador inmediatamente después de su colección; anotando el volumen excretado.
- 7.- Para las muestras de orina de 12 a 24 horas coloque en el mismo recipiente (en el refrigerador), toda la orina producida en ese intervalo de tiempo, mida cuidadosamente el volumen total de orina producido; tomar y conservar las alícuotas como se indicó en el paso



anterior.

- 8.- No olvidar, después de coleccionar cada muestra a los diferentes tiempos, colocarla en el congelador a  $-10^{\circ}\text{C}$  y anotar el volumen de orina excretado.
- 9.- Se debe tener cuidado que los tubos para las muestras de orina estén perfectamente etiquetados para evitar cualquier tipo de confusión (ya sea de horario o muestras de otro voluntario).

## APENDICE III.

HOJA DE CONSENTIMIENTO PARA EL ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD DE ACIDO  
ACETILSALICILICO (500 mg tabletas)

NOMBRE:

DIRECCION:

TELEFONO:

EDAD:

ESTATURA:

SEXO:

PESO:

En forma voluntaria y en pleno uso de mis facultades mentales, hago constar que he sido informado sobre los peligros en que puedo incurrir al participar en esta investigación sobre productos comerciales de ácido acetilsalicílico (500 mg)

La información recibida y la cual he leído cuidadosamente se anexa en este documento.

Igualmente hago constar que seguiré fielmente todas las instrucciones recibidas con respecto a la toma del medicamento y recolección de las muestras.

---

FECHA

---

FIRMA

**APENDICE - IV****DATOS DE CANTIDAD ACUMULADA EXCRETADA****DE LOS PRODUCTOS ESTUDIADOS**

## CANTIDAD ACUMULADA PARA EL PRODUCTO H (mg)

HORAS	S U J E T O S							
	ALA	PAM	CL	JLE	AC	JR	MR	CIO
0.5	1.198	2.047	0.477	2.668	5.52	9.229	1.09	2.592
1	1.730	3.994	1.525	2.770	6.237	10.425	2.508	4.687
2	3.069	6.497	3.123	4.021	8.385	11.12	4.762	10.299
3	5.341	10.969	4.114	5.383	11.318	13.696	7.015	16.521
4	-	17.958	6.988	6.947	15.394	15.241	9.150	21.18
6	76.62	43.901	44.117	14.792	27.676	58.883	13.822	116.364
8	113.366	110.056	59.251	46.071	57.02	104.871	18.822	116.364
10	145.267	152.345	105.232	90.471	115.862	137.198	23.513	173.538
12	162.282	197.233	120.218	120.381	143.772	148.846	28.175	215.418
24	173.514	266.607	169.471	204.07	178.332	175.433	97.204	299.372
30	180.796	278.64	170.182	224.130	180.394	190.251	262.789	310.263

## CANTIDAD ACUMULADA PARA EL PRODUCTO I (mg)

HORAS	S U J E T O S							
	ALA	PAM	CL	JLE	AL	JR	JMR	CIO
0.5	3.349	0.350	1.542	4.755	3.349	4.66	1.308	-
1	22.526	0.966	2.165	14.962	22.526	5.539	2.286	-
2	56.104	3.24	4.809	47.823	56.104	7.891	16.09	1.358
3	91.212	9.114	20.207	73.453	91.212	11.158	42.512	7.528
4	121.981	8.914	42.068	99.481	121.981	13.443	69.479	19.12
6	174.126	13.376	88.738	128.696	174.126	19.845	135.483	56.034
8	232.72	19.699	140.676	197.067	232.372	27.483	190.911	92.986
10	266.748	54.068	202.391	248.966	266.748	61.842	227.662	107.194
12	289.946	88.437	229.144	269.588	289.946	136.438	-	181.578
24	327.321	244.593	234.341	317.289	327.321	297.428	241.502	275.355
30	336.513	282.675	239.417		336.513	316.608	247.431	288.212

## CANTIDAD ACUMULADA PARA EL PRODUCTO D (mg)

HORAS	S U J E T O S							
	ALA	PAM	CL	JLE	AL	JR	JMR	CIO
0.	-							
0.5	1.463	-	2.894	0.115	2.941	2.415	2.696	1.923
1	5.731	0.907	4.713	3.087	5.586	4.581	4.430	3.741
2	11.505	8.718	9.859	10.589	11.411	11.62	10.131	11.204
3	18.434	18.381	15.464	20.225	17.429	18.477	17.102	20.340
4	25.233	20.469	23.961	28.909	24.663	29.562	25.425	26.755
6	40.866	39.405	41.983	46.541	40.587	48.965	44.433	44.475
8	56.052	68.594	53.937	78.992	58.319	64.724	60.337	63.051
10	68.832	88.646	64.059	100.087	75.716	81.614	78.276	76.284
12	70.368	116.953	110.138	112.257	91.884	97.107	97.493	95.603
24	126.54	172.15	155.033	169.962	165.746	114.884	137.463	131.954
30	141.693	194.432	206.063	200.383	173.136	173.925	154.238	165.334

CANTIDAD ACUMULADA PARA EL  
PRODUCTO X. (mg)

HORAS	S U J E T O S							
	ATA	PAM	CL	JLE	AL	JR	JMR	CIO
0.5	15.744	22.025	16.293	8.237	27.665	8.301	6.946	11.294
1	27.788	63.995	61.315	22.002	27.665	47.911	21.655	25.504
2	87.067	45.354	124.585	54.868	85.289	90.423	52.004	56.537
3	127.177	139.603	175.838	87.38	117.488	120.88	83.475	91.92
4	159.264	182.049	211.912	124.561	156.81	135.971	113.174	127.992
6	235.948	256.811	273.617	155.305	218.601	203.93	154.366	186.958
8	261.363	320.156	306.367	207.767	257.57	265.505	203.018	219.911
10	287.839	368.255	321.398	224.074	280.138	293.697	237.285	219.911
12	306.132	376.48	341.473	244.919	317.691	394.44	256.557	263.046
24	351.523	422.847	369.094	274.092	375.605	440.273	286.812	288.996
30	367.347	428.557	367.708	287.869	377.489	457.362	243.741	245.72

## VIII.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- C.R. García. Aspectos Prácticos de Biofarmacia Farmetriz, México, D.F. (1977).
- 2.- Federal Register 42 (5): 1624-53 (1977).
- 3.- Warbrickj. "Current Concepts in the Pharmaceutical" Sciences Vol.I Biopharmaceuticā Lea & Febeger, 1973, pags. 83-98.
- 4.- Gerhard Levy. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 50 No. 5 may 1961 pags. 388-391.
- 5.- J. Wagner, Biopharmaceutica and Relevant Pharmacokinetics Drug Intelligence, Publ. Hamilton I, II, E.U.A. (1971) pags. 1-145.
- 6.- S.M.A. Rodríguez. Influencia de los estearatos metálicos y de las manipulaciones farmacéuticas sobre la velocidad de disolución de las formas farmacéuticas sólidas. Tesis Profesional Universidad de Veracruz (1975) pags. 28-30.
- 7.- M. Gibaldi. Pharmacokinetics. Marcel Dekker, Inc. New York E.U.A. (1975) pags. 8-11, 78-133.
- 8.- Louis S. Goodman, Alfred Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ek Interamericana 1974 pags. 256-267.
- 9.- The Pharmaceutical Codex Medicin. London The Pharmaceutical Press 1979, pags. 63-66.
- 10.- The United States Pharmacopea XX. 20 ed. Mack pub. Co. (1980)
- 11.- Remingtons Pharmaceutical Sciences. Hoover J.E. Mack Publishing. Co. Eaton Pennsylvania 1975, pags. 1581-1583.
- 12.- Javid A. Karamat and Donald J. Pharm. Sci. 61; 9 (1370-1373) 1972.



- 13.- Weber J.B. Levine J. Pharm Sci. 55:1 (78-80) (1966)
- 14.- Rowland M. and Riegelman S. J. Pharm. Sci. 56,6 (236) (1967)
- 15.- Need C.R. Davis W.W. J. Ph. Sci. 54:5 91533-1534) (1965)
- 16.- Soren A., Clin. Orthopedic. 68: (322-328) (1970).
- 17.- Clarke Insolation and Identification of drugs. Ev., G., C., The Pharmaceutical Press., I, (904) London (1975).
- 18.- Hill B.J. Pediatrics., 47, 4 (1971).
- 19.- Trinder P., Biochemistry J., 57 301. (1954).
- 20.- Chiow W.L., and Onyemelukwe I., J. Ph. Sci., 63,4 (630-632) (1974)
- 21.- Wagner J. G. Am. J. Pharm., 141; 5-20, (1969).
- 22.- Levy 6p Holstes N.Y. State J. med. 64: 3002, (1964).
- 23.- T.E. Needham, K., Shah J. Kotzan an H. Sia. J. Pharm. Sciences 7-8 (1978)