



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

ESTUDIO COMPARATIVO DE VELOCIDAD DE
DISOLUCION EN DOS FORMULACIONES DE
COMPRIMIDOS DE CARBAMAZEPINA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ANGELA GERMANA ROJAS ROJAS

MEXICO, D.F.

1986



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 está 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.

I N D I C E

		pág.
I	Introducción	1
II	Objetivo	4
III	Consideraciones Teóricas	
	1. Historia de Velocidad de Disolución	5
	2. Características e Importancia	20
	3. Factores que Afectan la Disolución de Medicamentos	30
	4. Formas de Dosificación Orales (Tabletas)	37
	5. Biodisponibilidad (Aspectos Básicos)	42
	6. Monografía de la Carbamazepina	51
IV	Parte Experimental	
	1. Esquema de Trabajo	59
	2. Método de Valoración	65
	3. Aparatos y Materiales	70
V	Resultados	77
VI	Valoración Estadística	93
VII	Conclusiones	120
VIII	Bibliografía	122

I N T R O D U C C I O N

Mientras que las diversas pruebas de control de calidad y estabilidad pueden indicar que la cantidad de fármaco contenido en un producto farmacéutico es esencialmente la misma en una serie de éstos, es posible encontrar que la concentración del fármaco y la velocidad de disolución o absorción de éste, difiere significativamente de producto a producto. De tal manera que la presentación física, así como el contenido del fármaco en el producto, no asegura que éste que se encuentra en la forma farmacéutica, alcance su sitio de acción y se obtenga el efecto terapéutico deseado. Los métodos de control analíticos actuales, no permiten garantizar que la totalidad del fármaco se encuentra disponible.

Se tienen problemas de eficacia terapéutica en casi todas las formas farmacéuticas, siendo las más estudiadas en relación a biodisponibilidad las de administración oral: tabletas y cápsulas (ya que los fármacos que van en formas farmacéuticas sólidas deberán primero disolverse para poder ser absorbidas y así alcanzar su sitio de acción).

De tal modo, las tabletas y cápsulas bien formuladas deberán liberar el fármaco de una manera predecible y reproducible (en vista de la complejidad de las

pruebas "in-vivo" de la biodisponibilidad.

Actualmente se cuentan muy pocos medicamentos en los cuales se tiene establecida la correlación de disolución "in-vitro - in-vivo" y que son incluidas en textos oficiales (5), (26), (27), (28). Obteniendo así (junto con las características que describen a este tipo de medicamentos y por los cuales se pueden evaluar), una información completa de la acción del fármaco que ejerce el efecto terapéutico.

Ciertas características físicas de las materias primas, los procesos de producción y el uso de ciertos materiales como diluentes, lubricantes, desintegrantes, colorantes, etc., intervienen modificando el proceso de liberación y disolución del fármaco contenido en la cápsula o tableta: se necesita tener el fármaco en solución para que pase la barrera gástrica hacia el torrente circulatorio y ésto no se logra si el medicamento no cuenta con una disolución adecuada.

Frecuentemente el parámetro que controla la velocidad a la cual un fármaco aparece en la sangre, es la velocidad a la cual este fármaco se disuelve en el tracto gastrointestinal.

Para la prueba de disolución en términos generales solamente se necesita una determinación en relación al tiempo, se obtiene una información sobre la velocidad de disolución y el total del fármaco que se di

solverá si se determina la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos.

Los datos de velocidad de disolución cuando son combinados con la solubilidad, coeficiente de partición y pKa, proveen algunos indicios en el potencial de absorción "in-vivo" de un nuevo fármaco.

La velocidad de absorción puede ser afectada por: la forma química, la forma de cristales, el tamaño de partícula y las propiedades de superficie del fármaco.

Es importante reconocer que existe en el mercado farmacéutico mexicano el problema de la no-equivalencia entre las diferentes marcas comerciales con el principio activo, forma farmacéutica y con la misma dosis, por lo cual se debe tomar conciencia que es necesario establecer la prueba de disolución como una prueba rutinaria en el control de calidad de un producto con el fin de evitar problemas de biodisponibilidad; este parámetro es importante para la absorción y eficacia terapéutica, por lo cual éste debe ser considerado desde un principio, es decir, cuando el farmacéutico está desarrollando los medicamentos y no cuando éstos son administrados al humano.

II

O B J E T I V O

Efectuar un estudio comparativo de dos formulaciones de comprimidos de carbamazepina para determinar el método de fabricación y formulación adecuado para la elaboración de las mismas, teniendo como base la prueba de velocidad de disolución.

1. Historia.

Disolución: es la acción de disolver.

Velocidad de disolución: es la velocidad a la cual se disuelve un medicamento. En el aspecto biofarmacéutico la velocidad de disolución se refiere a la velocidad a la que se disuelve el medicamento de una forma de dosificación intacta o de fragmentos, o de partículas formadas durante la prueba (1).

Velocidad de disolución y velocidad de solución pueden ser usadas como sinónimos como fue hecho por Hixson y Crowel (1931). Aunque el primer artículo citado, Noyes y Whitney (1897), utilizaron velocidad de solución en su título, la mayoría de los autores prefieren velocidad de disolución.

En 1897 Noyes y Whitney publicaron sus leyes, las cuales se refieren a la velocidad a la cual los sólidos se disuelven en su propia solución. Ellos midieron en sus experimentos la cantidad de sustancia (ácido benzoico y cloruro de plomo) disuelta a diferentes tiempos cuando se tiene constante la superficie del cilindro que contiene la sustancia, la cual se gira en agua. Ellos explicaron el proceso de disolución en la proposición de una capa muy delgada de la solución saturada que se forma en la superficie del sólido y la velocidad a la cual el sólido se disuelve, es regida por la

velocidad de difusión de su capa saturada dentro del cuerpo de la solución.

En 1900-1903 Burner y Tolloczoko, introdujeron nuevos factores a las leyes de Noyes-Whitney: la importancia del área de superficie del sólido expuesto, de la intensidad de agitación o la velocidad del fluido, la temperatura, la estructura de la superficie y el aparato del experimento.

En los años posteriores, se hicieron algunas críticas de la teoría de Noyes-Whitney, algunas como las de Wilderman (1909), Wurster y Taylos; sin embargo, en general, con algunas modificaciones, la teoría fue la misma.

En 1931 Hixson y Crowell hicieron una excelente revisión de la teoría de la disolución de sólidos y derivados, la "Ley del origen del cubo", en la cual la velocidad de solución de un sólido en un líquido, es expresada como una función de el área de superficie y la concentración.

En 1932 Klein fue el primer investigador en determinar la velocidad de disolución de una tableta.

En 1933 Elliot, usando el aparato Klein's, al cual Elliot llamó Solvómetro, determinó cantidades de fármaco disuelto contra tiempo, en tabletas de 5 fármacos diferentes. Él intentó mostrar la influencia que ejercen sobre la velocidad de disolución, dos importantes variables: "Temperatura y superficie en contacto

con el líquido".

En 1938 Marshal y colaboradores, mostraron la dependencia de la dosis en los niveles de sangre de sulfanilamida y acetil-sulfanilamida en perros, estableciendo que: "La acetil-sulfanilamida es mucho menos soluble en agua que la sulfanilamida, por lo tanto será absorbida mucho más lentamente e incompleta que la sulfanilamida". Demostraron que al incrementar la dosis de sulfanilamida diez veces, causa un incremento de diez veces en los niveles de sangre. Sin embargo incrementando la dosis de la menos soluble en la misma proporción, causa un incremento pequeño en los niveles de sangre. Fig. 1.

El concepto de un tiempo relativamente fijo para el fármaco en los sitios de absorción y las relativas velocidades de disolución (las cuales en un principio son relacionadas a las solubilidades), explican estos datos (1).

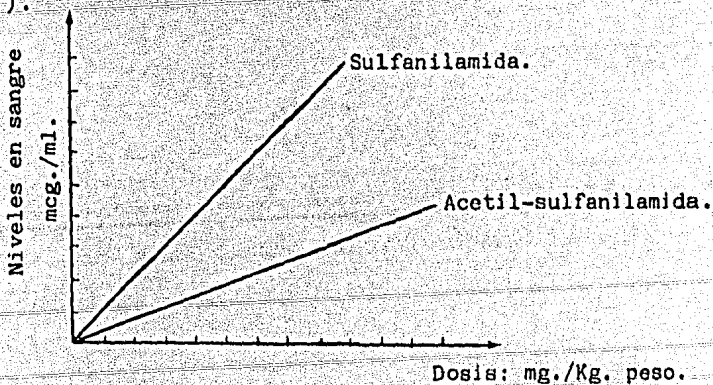


FIGURA NO. 1.- Dependencia de la concentración y solubilidad del fármaco.

En 1953 Smith, Kline y laboratorios franceses, marcaron la primera "liberación sostenida". Subsecuente -- mente se han desarrollado patrones de acción prolonga - da y productos de acción sostenida. Los resultados que se lograron con estos productos están directamente rela cionados con una absorción más lenta del contenido rela tivo del fármaco de las formas convencionales. Indirec tamente, la absorción lenta es atribuible a una lenta _ disolución del fármaco de las diferentes formas de do - sificación en el tracto gastrointestinal del hombre.

En 1957 Nelson mostró marcadas diferencias intrínsecas en la velocidad de disolución "in-vitro" de sales de teofilina y formuló una hipótesis: las diferencias _ marcadas podrían explicar las diferencias en los nive - les de sangre observadas cuando estas sales fueron admi nistradas oralmente a humanos.

En 1958 W.I. Higuchi examinó los problemas de velo cidad de disolución en experimentos y estudios teóricos de la influencia de bases y soluciones reguladoras en _ la velocidad de disolución en sólidos ácidos, mostran do que la compleja ecuación de velocidad de la cual - - ellos parten, podría ser reducida a una ecuación más -- simple bajo ciertas condiciones, las cuales pueden ser fácilmente determinadas por consideraciones de las cons tantes de disociación de ácidos y bases involucradas en un sistema particular (1).

En 1959 Shenoy, Chapman y Campbell, publicaron datos de la velocidad de excreción urinaria y medidas de disponibilidad fisiológica en el hombre y velocidad de liberación "in-vitro" de 8 diferentes productos de anfetaminas marcadas como un tipo de liberación sostenida. Unicamente dos de las ocho preparaciones de la --prueba mostraron una excreción constante y fueron cantidades útiles y disponibles. Ellos indicaron "los datos sugieren que las diferencias marcadas pueden ser esperadas en los efectos clínicos de liberación sostenida en los productos que estén en el mercado".

En 1960 Levy y Hayes discuten las bases físicoquímicas del ácido acetilsalicílico. Estos concluyen que la incidencia de la irritación local y la velocidad de absorción del ácido acetilsalicílico es una función de su velocidad de disolución en su forma particular de dosificación. Ellos describen un aparato que después se conoce como "El método del vaso", el cual proporciona condiciones ligeras de agitación para determinar la velocidad de disolución de tabletas.

En 1961 Higuchi discute la función de la estructura cristalina en la biodisponibilidad y estabilidad de algunos productos farmacéuticos. Esto sirve a muchos investigadores subsecuentemente en el uso de diferentes formas polimórficas y solventes para mejorar las características de disolución de los fármacos.

También en 1961 Sekiguchi y Obi desarrollaron una

nueva técnica para reducir el tamaño de partícula y de este modo los fármacos escasamente solubles sean fácilmente dispersables en los fluidos del tracto gastrointestinal. El método involucra la formación de una mezcla eutéctica del fármaco (sólidos a temperatura ambiente) y un acarreador farmacéuticamente inerte y fácilmente soluble. El sulfatiazol en una mezcla eutéctica con urea, exhibía gran absorción y excreción urinaria en el hombre, que en una administración oral ordinaria de sulfatiazol. Después, Sekiguchi (1964), estudió el sistema cloranfenicol-urea, Still (1965) estudiaron el sistema acetaminofén-urea, griseofulvina-urea (1966) (1).

En 1962 Hamlin, Nelson, mostraron que incrementando la intensidad de agitación en los estudios de velocidad de disolución en dos formas polimórficas de metilprednisona, resultó una pérdida de sensibilidad y un fracaso para distinguir entre los polimorfos con respecto a la velocidad de disolución. Estos estudios subrayaron la necesidad de disminuir la intensidad de agitación en algunas pruebas de velocidad de disolución "in-vitro" (1).

En 1964 Levy y Pockman estudiaron los polimorfos anteriores por el método de rotación de disco y confirmaron que las observaciones de Hamlin eran verdaderas y que los cambios se deben a las propiedades intrínsecas de los fármacos y no al aparato utilizado.

Ellos confirmaron "La velocidad de disolución del fármaco depende de la intensidad de agitación" para su evaluación farmacéutica.

En 1962 Schroeter, Wagner reportaron que en algunas tabletas hubo una relación cuantitativa entre la velocidad de disolución (reflejada por el valor $t_{50\%}$) y el tiempo de desintegración, pero con otras tabletas no hubo tal relación.

En el mismo año describen el primer aparato de disolución automático.

En 1963 lo modificaron Schroeter y Hamlin, en 1968 por Barzilay y Hersey.

En 1963 Shefter y T. Higuchi mostraron que la forma anhidra y la forma solvatada de algunos fármacos se disuelven más rápidamente que la correspondiente forma hidratada.

En 1965 Hamlin y Wagner estudiaron tabletas en un aparato estándar, mostrando que la velocidad de disolución inicial fue directamente proporcional a la solubilidad del fármaco en el medio de disolución, para un gran número de fármacos.

En ese mismo año Levy y Procknal desarrollaron un método para correlacionar datos de la absorción estimada de la excreción urinaria de salicilato seguida por la administración oral de la aspirina en hombre con la velocidad de disolución "in-vitro" derivados de las mis

mas formas de dosificación de aspirina (1).

En 1967 Knoechel, Sperry y Linter, Obtienen datos experimentales con relación a la velocidad de disolución y fuerza de compresión y otras variables cuando las tabletas son hechas bajo condiciones normales de producción.

En 1968 Finholt y Solvang compararon la cinética de la disolución de fenacetina y fenobarbital en forma de polvo, en jugo gástrico, en ácido clorhídrico diluído conteniendo variaciones de polisorbato 80. El efecto del polisorbato 80 en la velocidad de disolución de fenacetina, es un pequeño incremento en la solubilidad del polvo, pero el principal efecto del surfactante -- fue disminuir la tensión interfacial entre las partículas del fármaco y el medio de disolución. Ellos mostraron que la tensión superficial del medio de disolución tiene un efecto apreciable en la cinética de disolución de los fármacos estudiados (1).

En 1969 Brice y Hammer midieron la concentración de oxitetraciclina en suero, en 20 sujetos cada estudio, en un total de 16 lotes, teniendo un lote control en cada uno de los estudios, correspondiendo los 16 lotes a 13 diferentes productos.

En cada caso los del lote control produjeron niveles superiores en suero, 7 de los 16 lotes produjeron niveles abajo del nivel terapéutico mínimo aceptado en

suelo. En un intento de explicar las diferencias, estos autores preformaron varias desintegraciones y pruebas de disolución. Ellos encontraron en general, que los lotes que mostraron bajo concentración en suero, también tenían una pobre velocidad de disolución, "in-vitro" (1).

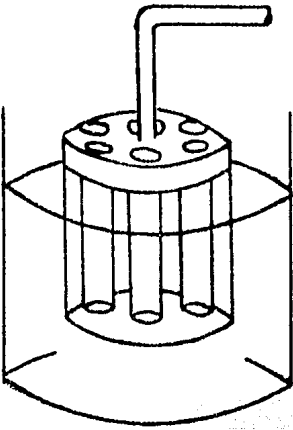
En 1932 Klein fue el primer investigador que trabajó en la velocidad de disolución de una tableta, a partir de ese año se han desarrollado los siguientes aparatos: (6)

AÑO	AUTOR	APARATO
1933	Elliot	Solvómetro
1937	King y Brody	Cilindro giratorio
1946	Gershberg-Stoll	Método del tubo oscilatorio (fig 2)
1955	Poole	Matraz redondo de tres cuellos (fig 3)
1958	Souder y Ellenboen	Método de las tres botellas rotatorias (fig 4)
1960	Meyer	Flujo a través de un cilindro con tanque de reserva (fig 5)
1966	Cook	Aparato de canasta fija (fig 6)
1968	Ferrari y Khoury	Celda de disolución de plástico con membrana de papel (fig 7)
1969	Macdonald	Equipo de oscilación (fig 8)

AÑO	AUTOR	APARATO
1970	Gibaldi y Wintraub	Aparato con matraz rotatorio (fig 9)
1970	Chiaramonti Giani	Difutest (fig 10)

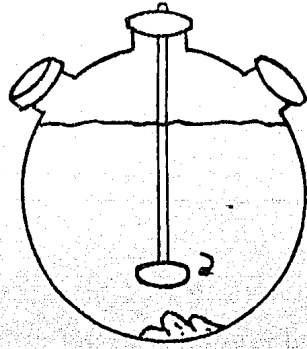
Siendo los aparatos más frecuentemente usados los que marcan los textos oficiales.

USP XX, BP 1980 (figs 11-12)



Método del tubo oscilatorio

Fig. 2

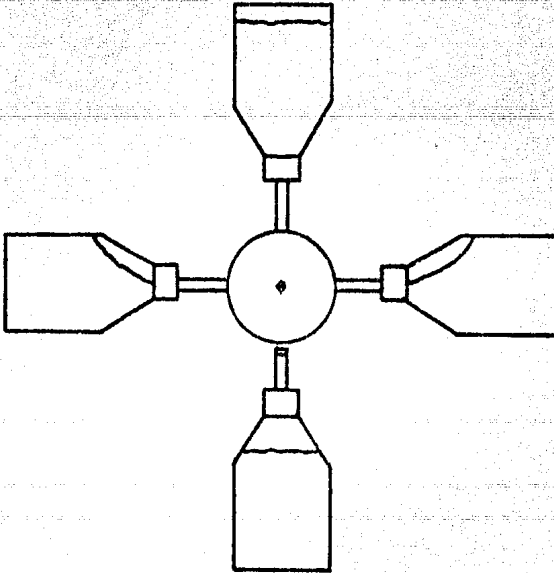


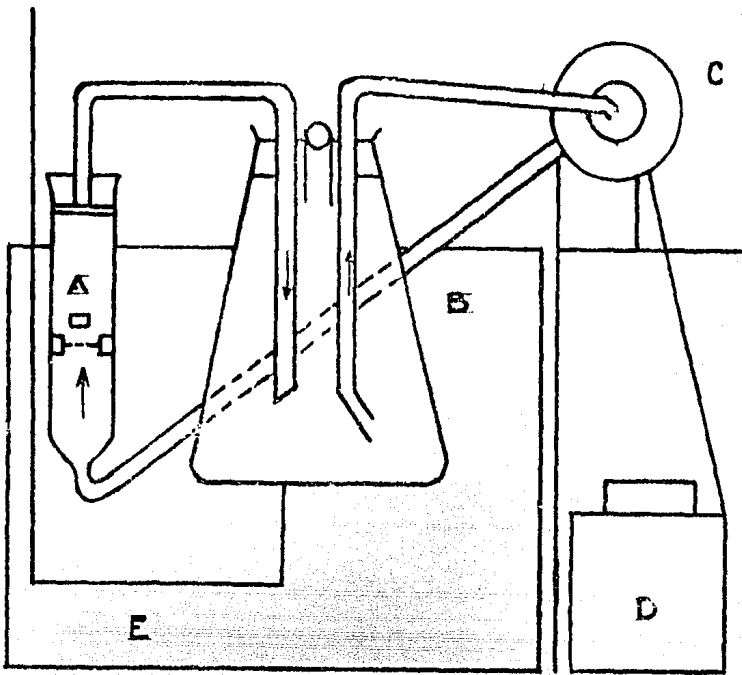
Matraz redondo de tres
cuellos

Fig. 3

Método de las botellas rotatorias

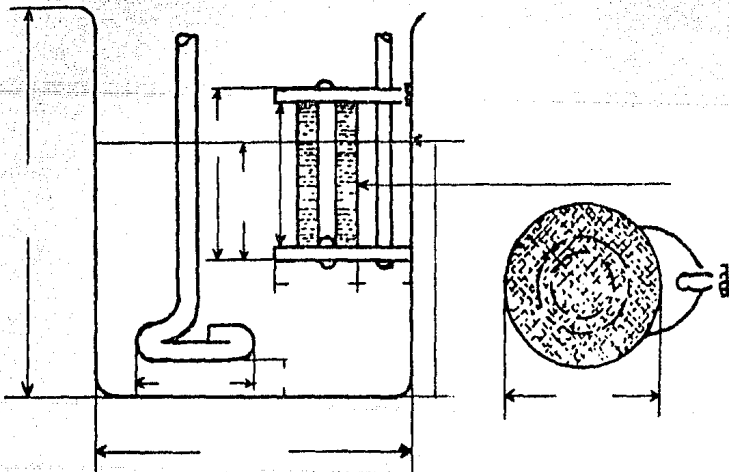
Fig. 4 .





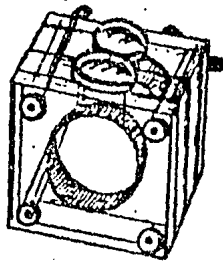
Flujo a través de un cilindro con tanque de reserva

Fig. 5



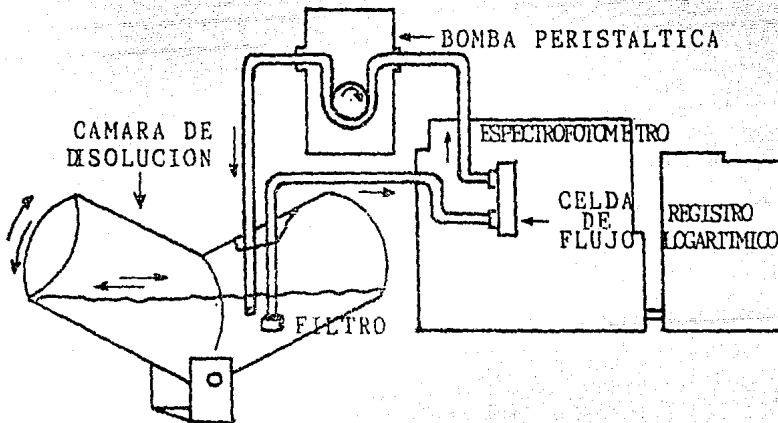
Aparato de canasta fija

Fig. 6



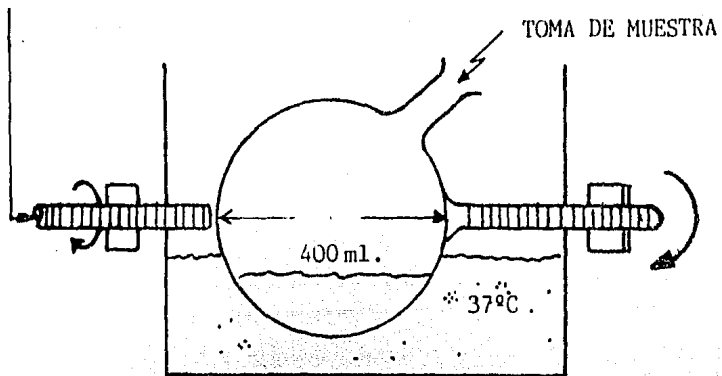
Celda de disolución de plástico
con membrana de papel

Fig. 7



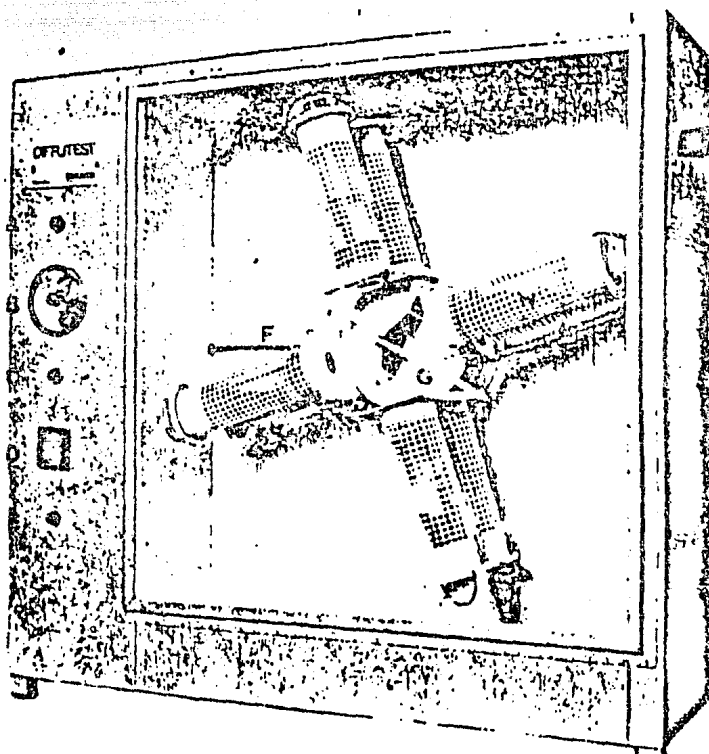
Equipo de oscilación

Fig. 8



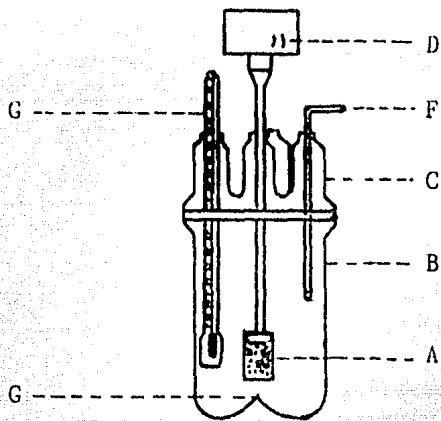
Aparato con matraz rotatorio

Fig. 9



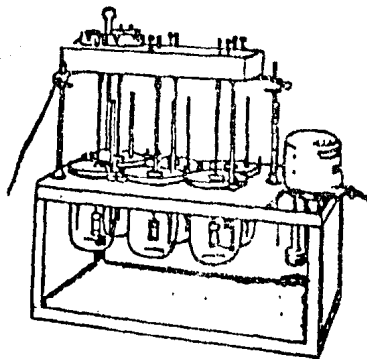
Difutest

Fig. 10



Modelo del recipiente para aparatos USP, NF y BP

Fig. 11



Aparato de disolución USP-NF

Fig. 12

2. Características e Importancia.

Debido a que es frecuente el reporte de médicos y de pacientes acerca de la falta de eficacia terapéutica y después de haber controlado los factores físicos y químicos involucrados en un correcto control de calidad, no se explicaba la falta de eficacia terapéutica. Observando que la absorción de una solución es mucho más rápida que la absorción de una tableta, de esta forma, si un fármaco es más rápido y/o más completamente absorbido en solución, que de algunas formas sólidas, es probable que la velocidad de absorción esté limitada por el proceso de disolución.

Es un hecho que pueden existir diferencias en la biodisponibilidad de lote a lote, por lo cual es importante establecer un control de calidad para evitar dichas variaciones, el desarrollo de un estándar de bioequivalencia "in-vitro" es capaz de terminar con estas variaciones, sin tener necesidad de realizar pruebas en humanos para garantizar la biodisponibilidad del medicamento.

Inicialmente las pruebas "in-vitro" se basaban en la desintegración, pero las pruebas de desintegración no fueron suficientes para predecir la biodisponibilidad. Así es como se fue considerando que era necesario establecer un ensayo "in-vitro", que asegurara la biodisponibilidad. Actualmente se ha entendido que la

)

liberación del fármaco depende de las propiedades físi-
coquímicas y/o sus excipientes y se ha enfatizado en
la prueba de disolución como predictiva de la biodispo-
nibilidad.

Henneth, Wagner y Sullivan demostraron que la -
efectividad clínica puede ser correlacionada con la ve-
locidad de disolución "in-vitro". Esto lo demostraron
administrando dos marcas comerciales de tabletas que -
fueron inactivas clínicamente y se disolvieron mucho -
más lentamente que una marca que fue activa terapéuti-
camente; las diferencias de velocidad de aparición en
el plasma de las marcas inactivas y la marca activa, -
están correlacionadas con la velocidad de disolución -
"in-vitro" (8). Con ésto se puede deducir que uno de
los pasos limitantes para que el fármaco llegue a la -
sangre, es precisamente su disolución. Consecuentemen-
te, la velocidad de disolución puede afectar el efecto,
intensidad y duración de la respuesta biológica.

Es necesario mencionar que la velocidad de disolu-
ción de un fármaco, no necesariamente refleja la velo-
cidad de absorción del mismo; por esta razón, la infor-
mación que se pueda deducir de la prueba de disolución
nunca debe ser aceptada con toda fidelidad y siempre -
debe ser experimentalmente demostrada "in-vivo"; pues -
no hay que olvidar que únicamente se pueden encontrar -
correlaciones "in-vitro - in-vivo" cuando el paso limi

tante es la disolución y no cuando el paso limitante es la absorción.

Sin embargo existen suficientes evidencias como para concluir que la velocidad a la cual un fármaco se disuelve en el tracto gastrointestinal a partir de un medicamento, controla parcial o totalmente la velocidad a la cual aparece el fármaco en sangre. Cuando el proceso de disolución en el organismo ocurre mucho más lentamente que los procesos de desintegración, disgregación y absorción, entonces el proceso de disolución controla totalmente la velocidad de absorción del fármaco. Es debido a esto que una prueba de disolución puede indicarnos la posible actividad terapéutica del medicamento, pero para que sea así, debe estar asociada con pruebas efectuadas "in-vivo" que nos indique la eficacia del medicamento.

Para que tras la administración de una forma farmacéutica se produzca la incorporación del principio activo a la circulación general, es necesario que tengan lugar sucesivamente dos procesos:

1. Liberación del principio activo desde la forma de dosificación y posterior disolución (disponibilidad "in-vitro").

2. Paso del principio activo disuelto a través de membranas biológicas y órganos, hasta la circulación general (disponibilidad fisiológica o biodisponibilidad).

Existen excelentes revisiones bibliográficas de correlación "in-vivo , in-vitro", de las cuales resulta evidente que los problemas de bioequivalencia se pueden relacionar con las diferentes variables de una forma farmacéutica (tamaño de partícula, uso de diferentes excipientes, procedimiento de manufactura, etc.) y éstas aunadas con las variables fisiológicas del tracto gastrointestinal, produce diferentes velocidades de disolución, se han simulado un sinnúmero de procedimientos "in-vitro", simulando la disolución "in-vivo", los cuales sirven como medios rápidos, reproducibles y económicos para detectar problemas de biodisponibilidad.

Por otro lado, es poco probable que se encuentre una prueba de disolución universal "in-vitro" que sea útil para todos los fármacos. Sin embargo, para muchos fármacos es posible diseñar una serie de pruebas "in-vitro" con un mismo aparato, utilizando diferentes intensidades de agitación y composición del medio de disolución. La disolución no es una constante física, varía enormemente dependiendo de las condiciones a las que es determinada, como aparato, velocidad y tipo de agitación; temperatura y medio de disolución entre las principales.

La mayoría de las innovaciones que se han hecho a los aparatos tradicionales, están dirigidas a la for

ma de agitación, ya que una agitación insuficiente o, por el contrario, (el caso más frecuente) demasiado rápida, o bien defectuosa, puede llevarnos a resultados falsos.

Uno de los problemas más frecuentes debidos a la agitación, es la formación de capas de difícil dispersión que retardan considerablemente el tiempo de disolución; también es frecuente la obstrucción de los espacios de las canastillas en donde son colocadas las formas farmacéuticas, por la dispersión violenta de partículas de gran tamaño. Estos problemas y algunos más, han fomentado el estudio de aparatos relativamente simples en los cuales la variación principal es la forma de agitación.

Con respecto al medio de disolución, se estudian primero en programas de preformulación midiendo la velocidad de disolución del fármaco en ácido clorhídrico 0.1N, agua y soluciones reguladoras; tomando en cuenta que la solubilidad de algunos fármacos dependen del pH, es necesario tener las condiciones definidas del mismo. Se ha demostrado en algunos casos, que utilizando agua solamente, es la causa de resultados irreproducibles, considerándose una fuente evitable de error.

El propósito general es no usar mezclas orgánicas acuosas como medios, porque ellas cambian las condiciones de una manera irreal, especialmente si se utilizan proporciones altas de solventes orgánicos. El solven-

te en ciertos casos, puede tener influencia errónea, como por ejemplo la desnaturalización de gelatina o almidón. Por otro lado, la adición de un surfactante -- simple como lauril sulfato de sodio o polisorbato 20, -- será útil para la disolución del fármaco. Si la disolución se dificulta por existir una pobre humectación, ésto hace que la prueba sea más realista con respecto a la tensión superficial en el tracto gastrointestinal. La baja solubilidad en medios acuosos, requiere volúmenes muy grandes para efectuar dicha prueba; se tienen evidencias en algunos casos de que cuando el fármaco es insoluble, puede ser absorbido por diferentes mecanismos (ejemplo: pinocitosis), sin ser disuelto en agua.

La prueba de disolución fue impuesta primeramente por los químicos de la Food and Drug Administration -- (FDA), simplemente como una herramienta de control de calidad para asegurar la uniformidad del producto entre fabricante y fabricante y la reproducibilidad de lote a lote.

Existen dos tipos de parámetros en los cuales se basa la FDA para establecer estándares de equivalencia "in-vitro":

1. El primer parámetro se refiere a la correlación de los datos "in-vivo" (concentración máxima, -- área bajo la curva, etc.) contra los datos "in-vitro"

de velocidad de disolución.

2. El segundo parámetro se refiere a la asociación de los datos "in-vivo", con una velocidad de disolución mínima para asegurar la bioequivalencia, por ejemplo, cuando todos los productos medicamentosos probados cumplen con la especificación de disolución y además son bioequivalentes aunque no haya correlación lineal.

La reglamentación de bioequivalencia es para fármacos de índice terapéutico pequeño o fármacos en los cuales se ha documentado que existen fallas terapéuticas debidas a problemas de bioequivalencia. Uno de los objetivos en los programas de investigación de la FDA, es elaborar pruebas de disolución capaces de descubrir problemas de biodisponibilidad.

Para encontrar una correlación "in-vivo - in-vitro" de utilidad, es necesario contar con un método de disolución reproducible, con el medio de disolución adecuado y con el grado de agitación suficiente para poder comparar entre diferentes marcas y de lote a lote. Por lo tanto, es requisito para la prueba tener los siguientes elementos:

1. Reproducibilidad del método.
2. Selección del medio de disolución adecuado.
3. Grado de agitación suficiente.
4. Condiciones "Sink" para ciertos fármacos. Te-

ner una concentración menor de 0.1 veces la solubilidad del fármaco en el medio de disolución. La prueba de velocidad de disolución señala un porcentaje de "X" de un fármaco que debe ser disuelto en un tiempo "Y".

El desarrollo de pruebas de disolución "in-vitro" refleja el grado de absorción en humanos, que es la tarea más importante de la biofarmacia hoy en día.

Tomando en consideración la problemática que representa la fabricación de productos farmacéuticos que tengan la calidad necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado, se han desarrollado:

1. Requisitos mínimos para la exigencia de la prueba.

2. Criterios y evidencias para establecer reglamentación de bioequivalencia.

3. Elementos para desarrollar un estándar de bioequivalencia "in-vitro".

4. Requisitos de bioequivalencia de la FDA (8).

1. Requisitos mínimos para la exigencia de la prueba.

a) Cuando se plantean dudas de eficacia terapéutica.

b) Pobre velocidad de disolución: cuando la velocidad de disolución de su principio activo sea pobre, cuando se observe menos del 50% en:

30 min. a 50 rpm.

900 ml. de agua destilada

Utilizando el método oficial

c) Baja solubilidad

d) Cuando la relación excipiente-principio activo resulta superior a 5-1.

e) Cuando se utilicen excipientes que por sus propiedades hidrófobas o hidrófilas puedan ejercer alguna influencia sobre la disolución.

f) Cuando las materias presentan fenómenos de polimorfismo, solvatación, que modifiquen su cinética de disolución afectando la absorción.

2. Criterios y evidencias para establecer reglamentación de bioequivalencia.

a) Fallas terapéuticas reportadas.

b) Bioinequivalencias reportadas.

c) Fármacos con índice terapéutico pequeño.

d) Evidencias fisicoquímicas.

- Baja solubilidad

- Pobre velocidad de disolución.

- Tamaño de partícula / área superficial.

- Formas polimórficas.

- Alta relación de excipientes a fármaco.

e) Evidencias farmacocinéticas.

- Absorción localizada.

- Absorción pobre.

- Metabolismo. Efecto del primer paso.

- Depuración elevada en la excreción.
- Inestabilidad en el tracto gastrointestinal.

- Cinética dosis-dependiente.

3. Elementos para desarrollar un estándar de bioequivalencia "in-vitro".

a) Estudio de disolución de productos farmacéuticos en el mercado de diferentes fabricantes con uno o más métodos de disolución.

b) Selección de productos farmacéuticos con una amplia variación en el perfil de disolución.

c) Estudio de biodisponibilidad de los lotes seleccionados.

d) Determinación de cualquier aparente correlación "in-vivo - in-vitro".

e) Modificación de la prueba de disolución para optimizar la correlación.

f) Realizar pruebas de disolución y biodisponibilidad con lotes adicionales.

4. Requisitos de bioequivalencia (FDA).

a) Pruebas "in-vivo" en humanos.

b) Pruebas "in-vivo" en animales que han sido correlacionados con datos en humanos "in-vivo".

c) Pruebas "in-vivo" en animales que no han sido correlacionados con datos en humanos.

d) Estándar "in-vitro" de bioequivalencia, es decir, correlacionada con datos "in-vivo" (8).

3. Factores que Afectan la Disolución de Medicamentos

1. Factores inherentes al método de disolución.

- Intensidad en la agitación.
- Geometría del equipo de disolución.
- Composición del medio de disolución.
- Temperatura del medio de disolución.
- Velocidad de agitación.

Una relación general describiendo el proceso de disolución, fue hecha por Noyles y Whitney, la relación es:

$$dC/dt = KS (C_s - C) \quad \text{Ecuación 1.}$$

donde;

dC/dt es la velocidad de disolución

K es una constante

S es el área de superficie del sólido disolviéndose

C_s concentración de una solución saturada del fármaco

C concentración del fármaco en un tiempo t

Se ha demostrado que la constante K es igual a

D/h

donde;

D es el coeficiente de difusión del material disuelto

h es el espesor de la capa de difusión.

La capa de difusión es delgada, es la membrana estacionaria de la solución encapsulando la superficie del sólido. La capa es saturada con respecto a el fármaco y la concentración en la capa es igual a C_s . En la ecuación, los términos $C_s - C$ representan el gradiente de concentración entre la capa de difusión y el volumen de solución (3).

En la velocidad de disolución limitando la absorción, C siempre es insignificante comparada a C_s y la ecuación anterior se puede considerar como sigue:

$$dC/dt = DSC_s/h \quad \text{Ecuación 2}$$

En la introducción del sólido al medio de disolución, el fármaco rápidamente satura el volumen del líquido inmediatamente adyacente a la superficie del sólido; cerca de ahí se crea la capa de difusión. Las moléculas del fármaco se difunden de la capa al volumen, pero son reemplazados inmediatamente en la capa por la superficie del sólido.

Para un fármaco dado, el coeficiente de difusión (D) y generalmente C_s aumentan con el incremento de la temperatura. Por lo tanto, la velocidad de disolución depende de la temperatura.

La velocidad de agitación del solvente afecta significativamente el espesor de la capa de difusión. A mayor agitación se tiene una capa más delgada y por lo tanto se tiene una disolución más rápida.

Cambios en el pH o naturaleza del solvente, el cual influye en la solubilidad del fármaco, en consecuencia influye en la velocidad de disolución (3).

2. Factores relativos de las propiedades físico-químicas del fármaco.

- a) Polimorfismo
 - b) Solvatación
 - c) Estado químico (ácido, base o sal)
 - d) Tamaño y efecto del área de superficie
- a) Polimorfismo o forma de cristal.

Muchos fármacos pueden existir en más de una forma cristalina, una propiedad conocida como polimorfismo. Las moléculas de los fármacos exhiben diferente arreglo en el espacio en forma polimórfica y de cristales. Aunque los fármacos son químicamente indistinguibles en cada forma, las formas polimórficas difieren significativamente con respecto al número de propiedades tales como densidad, punto de fusión, solubilidad y velocidad de disolución.

Las moléculas en cristales metaestables están en un nivel de energía más alto que el de la forma estable del fármaco. Como consecuencia de esto, la forma metaestable tiene un punto de fusión más bajo y una solubilidad más alta. El incremento de solubilidad de un fármaco en forma metaestable, nos da como resultado un incremento en la velocidad de disolución. La rela

ción que se observa frecuentemente entre la velocidad de disolución y velocidad de absorción, sugiere que la eficacia terapéutica de ciertos fármacos puede variar apreciablemente, dependiendo del polimorfo que es administrado.

b) Solvatación

Muchos fármacos pueden asociarse con solventes para producir formas cristalinas en condiciones solvatadas. La asociación más común es con agua y el solvato resultante es referido más específicamente como un hidrato. Dando diferencias significativas en la velocidad de disolución de formas anhidras e hidratos (3) (8).

c) Estado químico

La velocidad de disolución de una sal en particular, es totalmente diferente de la velocidad de disolución del compuesto original. La sal difiere del ácido libre, ya que no tiene tendencia a deprimir el pH de la capa de difusión. Por lo tanto el pH de la capa de difusión alrededor de la sal disuelta es igual, o algo mayor que el pH de los fluidos intestinales y tienen una rápida disolución. El pH de la capa de difusión alrededor de los ácidos libres, es más bajo que el del medio, consecuentemente la concentración en la capa es mucho menor que el de una solución de su sal.

Una situación similar a la descrita para

ácidos débiles y sus sales correspondientes con respecto a la velocidad de disolución, se observa con bases débiles y sus sales de ácidos fuertes.

d) Tamaño y efecto del área de superficie.

Según la ecuación 1, la velocidad de disolución es directamente proporcional al área de superficie del fármaco, disponible a la disolución en los fluidos. La ecuación 2 también indica una relación entre el área de superficie del fármaco expuesto al medio de disolución y la velocidad de disolución. Aumentando S, por ejemplo, por reducción de tamaño de partícula, aumentará la velocidad de disolución. Por lo tanto, el tamaño de partícula de un fármaco puede afectar la velocidad de disolución e influir en su absorción.

La magnitud de estos efectos han impulsado a la fabricación de ciertos fármacos en forma de polvos micronizados, para ser incorporados en varias formas de dosificación. El área mayor de superficie del fármaco que está en contacto con los fluidos biológicos, trae una disolución más rápida y por lo tanto una absorción gastrointestinal más rápida.

Los efectos de tamaño de partícula son de singular importancia, cuando el fármaco tiene una solubilidad pobre.

La utilidad de reducción del tamaño de par

tícula en el aumento de absorción, es limitada en los casos en que el proceso de absorción es limitado por el proceso de velocidad de disolución en los fluidos gastrointestinales. Un incremento en la superficie del fármaco soluble en agua y para los fármacos débilmente básicos, es un valor que tiene poca influencia, ya que en la absorción de bases débiles es frecuentemente limitado por vaciamiento gástrico, más bien que por la velocidad de disolución. Además hay instancias en las cuales la reducción de tamaño de partícula puede disminuir la eficacia terapéutica, por ejemplo, cuando un fármaco es inestable en fluidos gástricos, la rápida disolución aumenta la degradación y el efecto neto es disponibilidad reducida (2) (3) (8).

La mayoría de fármacos que se les reduce de tamaño de partícula, son aquellos que son hidrófobos; ellos resisten el mojado por los fluidos acuosos. El área de superficie efectiva de fármacos hidrófobos puede ser aumentada por la adición de un agente de superficie activa a la formulación. Estos agentes reducen la tensión interfacial entre el sólido y los fluidos gastrointestinales. La reducción en la tensión interfacial permite un contacto más íntimo de fármaco y fluidos, de este modo se incrementa el área de superficie activa y la velocidad de disolución.

3. Factores relacionados con la formulación y el procedimiento de manufactura, por ejemplo en tabletas:

a) Cantidad y tipo de excipiente.

- Diluentes
- Aglutinantes
- Desintegrantes
- Lubricantes
- Tensoactivos

b) Procedimiento de manufactura

- Vía húmeda
- Compresión directa
- Doble compresión

c) Tamaño del gránulo o de la partícula y su distribución.

d) Fuerza y velocidad de compresión.

e) Cantidad, tipo y método de adición del recubrimiento.

4. Formas de Dosificación Orales (Tabletas)

Las tabletas pueden ser definidas como una forma de dosificación unitaria que contiene el fármaco con o sin diluentes adecuados. Las tabletas han adquirido popularidad como una forma de dosificación por las ventajas de su manufactura, simplicidad y economía en la preparación, estabilidad, sencillo almacenaje y transporte, así como su fácil administración para el paciente (2) (3) (5) (8).

Las tabletas tienen un número de atributos o características que las describen y por las cuales se pueden evaluar y son: (2) (5) (8)

- Apariencia
- Color
- Olor
- Sabor
- Textura
- Dureza
- Friabilidad
- Variación de peso
- Contenido de agua
- Desintegración
- Valoración del principio activo
- Identificación de posibles contaminantes
- Estabilidad
- Identificación de componentes

- Uniformidad de contenido

Sin embargo como podemos observar en estas pruebas de control fisicoquímico, no se encuentra incluida la prueba de velocidad de disolución, la cual es muy importante pues aquellos fármacos que vayan en formas farmacéuticas sólidas, deberán primero disolverse para poder ser absorbidas y así alcanzar su sitio de acción.

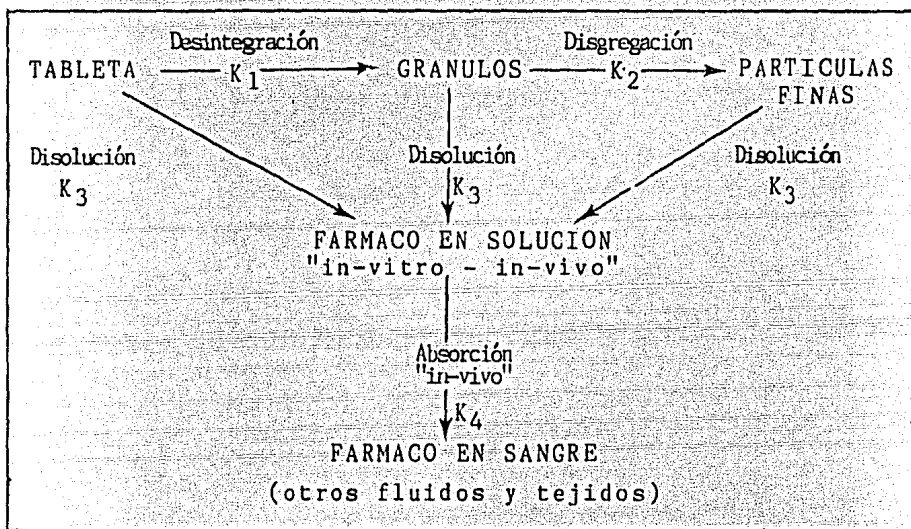
Las tabletas comprimidas es la forma de dosificación más usada, pero al mismo tiempo presentan las mayores dificultades, problemas con respecto a la disponibilidad del fármaco para su absorción.

El esquema No. 1 indica el proceso involucrado cuando una tableta o cápsula es expuesta a fluidos bajo condiciones apropiadas "in-vitro" o en contenidos gastrointestinales "in-vivo" después de la administración oral (1) (3) (8).

La disolución de los fármacos no ocurre solamente de las partículas finas producidas al final, también en un pequeño grado de la forma de dosificación intacta antes de su desintegración y de los fragmentos y aglomerados producidos después de la desintegración.

Con el esquema No. 1 podemos observar que la velocidad a la cual un fármaco se disuelve de su forma de dosificación intacta o fragmentada en el tracto gastrointestinal, generalmente controla parcial o completamente la velocidad a la cual el fármaco aparece en san-

gre. Hay también evidencias para opinar que en muchos casos la velocidad de disolución "in-vitro", puede ser usada para explicar las diferencias en resultados obtenidos en animales y humanos.



ESQUEMA NO. 1.- Procesos involucrados en la disolución y absorción de un fármaco a partir de una forma farmacéutica sólida.

Se notará sin embargo que las velocidades de los procesos de desintegración, disgregación y disolución son dependientes de la composición y métodos de preparación de la forma de dosificación. Todas estas velocidades dependen grandemente de factores farmacéuticos que pueden ser alterados por la formulación.

La fragmentación de la tableta incrementa la superficie de la tableta que está en contacto con los

fluidos en el sitio de absorción. Aunque el área de superficie efectiva del fármaco es mayor en los gránulos que en la tableta intacta, es, sin embargo mucho menor que el área de superficie efectiva de las partículas primarias del fármaco.

La magnitud comparativa de las velocidades mostradas en el esquema 1, para la disolución de la tableta (K-1), de los gránulos (K-2) y de las partículas primarias (K-3), disminuyen en el siguiente orden: K-3, K-2 K-1. Una tableta que le falte o requiera un tiempo -- prolongado para desintegrarse en el tracto gastrointestinal, muestra pobre disponibilidad del ingrediente activo o un retraso excesivo en el efecto terapéutico.

Cualquier tableta en la cual los gránulos comprimidos poseen estructura interna de fuerza significativamente mayor que la fuerza de cohesión intergranular, se desintegrará más fácilmente que los gránulos liberados del fármaco a ser disuelto. Se puede concluir que el paso limitante en la velocidad de absorción de la mayoría de los fármacos de una tableta, es la velocidad de disolución de los gránulos y partículas primarias.

Anteriormente se tenía como única prueba de "disponibilidad", la prueba de desintegración requerida por USP XX, BP 1980. La prueba es una medida del tiempo requerido por una tableta para fragmentarse en sufi --

cientos gránulos pequeños para pasar a través de una malla 10 a 37°C con agua o con solución reguladora adecuada, la monografía del fármaco especifica el tiempo en el que la desintegración debe ocurrir.

La base del uso de la prueba de desintegración como índice de disponibilidad es la suposición que la desintegración de un comprimido debe ser seguida por su disolución. Pero a esta prueba le falta no únicamente el aspecto cinético de la absorción del fármaco, también la simulación de las condiciones "in-vivo". Estudios realizados encontraron que la desintegración "in-vivo" fue tres veces más grande que los resultados "in-vitro". Estas consideraciones sugieren que la prueba de desintegración de tabletas sirve para el control de fabricación de lote a lote, para evitar las variaciones individuales y su uso como una medida de disponibilidad, se excluye.

5. Biodisponibilidad (Aspectos Básicos)

La existencia de una relación entre la concentración del fármaco en los fluidos de un organismo y la magnitud de sus efectos farmacológicos y consecuentemente el curso temporal de las concentraciones del fármaco, puede determinar el curso temporal de la respuesta farmacológica.

El perfil farmacocinético de un principio activo está fuertemente influenciado, incluso determinado por la interacción de los factores de introducción (absorción) y de la disposición (distribución y eliminación).

El inicio, la intensidad y la duración de la respuesta farmacológica obtenida, se encuentra asociada a la velocidad y magnitud de todos y cada uno de los procesos que le ocurren a un fármaco contenido en un medicamento sólido, cuando se administra a un paciente; estos procesos son: liberación, absorción, distribución, biotransformación y excreción.

La farmacocinética estudia el curso temporal de las concentraciones o cantidades del fármaco o metabolitos en fluidos, excreciones o tejidos biológicos, y además, construye modelos adecuados para la interpretación de tales datos (14).

Los determinantes de la acción farmacológica, o factores que ejercen una influencia decisiva en la acción de los fármacos, pueden clasificarse de la siguiente

te manera:

1. Factores de introducción (los que afectan la absorción).
2. Factores de disposición (los que afectan la distribución y eliminación).
3. Factores farmacológicos (los que influyen en la acción farmacológica).
4. Factores clínicos (afectan la respuesta clínica) (15). Esquema No. 2.

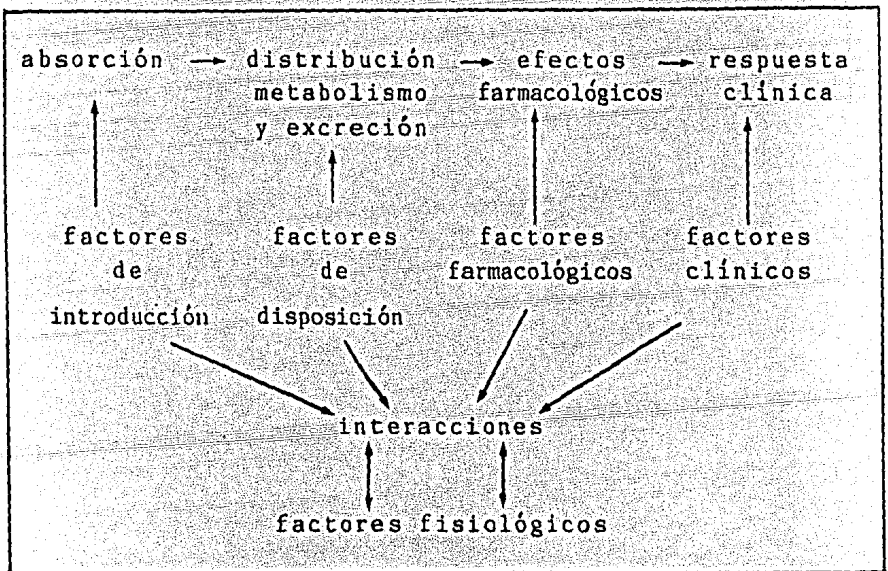
1. Factores de Introducción

- a) Vía y método de fabricación.
- b) Dosis y régimen de dosificación.
- c) Efectos de la forma farmacéutica. Comprende las propiedades fisicoquímicas del fármaco y los factores farmacéuticos y de manufactura, según sean productos farmacéuticos sólidos orales, parenterales, tópicos o rectales.

La optimización de la farmacoterapia involucra el conocimiento del intervalo de concentraciones terapéuticas del fármaco en determinados fluidos biológicos, la evolución temporal de tales concentraciones y los factores que modifican dicho curso. Esto incluye el conocimiento de conceptos y metodología farmacocinética y biofarmacéutica y de la caracterización de la eficacia de la entrega del principio activo al organismo,

a partir de la forma farmacéutica en un régimen de dosificación dado.

Los productos farmacéuticos o formas de dosificación, son sistemas de entrega de fármacos (SENF). La eficacia de entrega de un SENF se valora mediante la biodisponibilidad biológica o biodisponibilidad del fármaco a partir del dicho SENF. La biodisponibilidad mide la cantidad relativa de fármaco administrado que llega a la circulación sistémica, así como la velocidad con que dicho fármaco se absorbe. (2) (16).



ESQUEMA NO. 2.- Determinantes de la acción de fármacos.

Desde que un medicamento sólido se administra a un paciente hasta la terminación del efecto biológico producido, ocurre una serie de eventos que pueden ser

cuantificados y éstos son: la liberación del fármaco de la forma farmacéutica, la velocidad y el grado de absorción, el curso temporal de la cantidad de fármaco en el cuerpo, la respuesta farmacológica asociada al efecto terapéutico-tóxico y la incidencia de dicho efecto. El conjunto de estos efectos determina la relación beneficio-riesgo e importancia clínica del medicamento (17). Esquema No. 3.

Primeramente se puede determinar mediante estudios "in-vitro" la liberación del fármaco, dicha liberación está determinada por variables de la forma farmacéutica, incluyendo las propiedades fisicoquímicas del fármaco. Los factores de formulación que alteran la liberación y absorción de los fármacos como son los materiales y métodos usados en la manufactura de dichos productos (2) (17) (18) (19).

Segundo, es posible caracterizar la velocidad y grado de absorción, o sea la biodisponibilidad. La biodisponibilidad de un fármaco administrado oralmente es una función de la liberación de dicho principio activo a partir de su forma farmacéutica, en interacción estrecha con las variables fisiológicas asociadas en este caso, a las diversas regiones del conducto gastrointestinal; una vez disuelto el fármaco, puede absorberse pasando a través de la membrana de la mucosa gastrointestinal. La velocidad y magnitud de cada uno de

estos procesos pueden ser modificados por cambios en el pH y volumen de los fluidos lumbinales, enzimas digestivas en dichos fluidos, enzimas metabólicas en las células de la mucosa, área superficial de la mucosa, flujo sanguíneo mesentérico y la capacidad absorptiva especializada de diferentes regiones del tubo gastrointestinal. La velocidad de vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal son las variables fisiológicas más importantes que determinan el tiempo de residencia del fármaco en las diferentes regiones funcionales del tubo gastrointestinal. Para principios activos metabolizados en alto grado en el hígado, el primer paso del fármaco es por este órgano y puede conducir a una biodisponibilidad reducida.

Factores de formulación y fisiológicos que pueden modificar la biodisponibilidad.

En ocasiones, estos factores fisiológicos pueden ser las consideraciones predominantes que afectan la biodisponibilidad de un principio activo (2).

Factores fisiológicos:

- Propiedades de los fluidos lumbinales.
- Factores que afectan el tránsito gastrointestinal.
- Factores del sitio de absorción.
- Aspectos metabólicos.
- Factores de distribución.

- Estados patológicos.
- Efectos farmacológicos.

Factores de formas farmacéuticas.

- Propiedades físicas del fármaco.
(solubilidad en agua, en lípidos, coeficiente _
de partición, pka).
- Propiedades de la forma farmacéutica.
- Tiempo de desintegración.
- Velocidad de disolución.
- Superficie de las partículas.
- Tamaño de cristal
- Polimorfismo.
- Solvatación.
- Forma de sal
- Excipiente
- Variables de producción.
- Proceso de granulación.
- Fuerza de compresión.
- Cubierta de comprimido.

Bioequivalencia de productos farmacéuticos.

Al estudiar la biodisponibilidad relativa de dos o más productos farmacéuticos con el mismo principio activo, se establece la bioequivalencia o la bioinequivalencia entre ellos.

Muestran bioequivalencia aquellos productos farmacéuticos equivalentes que son biodisponibles comparables estadísticamente al ser administrados a los mismos individuos, en las mismas condiciones (15).

Un estudio correcto de bioequivalencia y biodisponibilidad comparativa, involucra la comparación de una o varias preparaciones con un producto de referencia (que generalmente es el producto innovador con eficacia terapéutica y seguridad clínica comprobada), en un estudio que utiliza algún tipo de diseño experimental cruzado.

El conocimiento de la biodisponibilidad relativa entre los productos farmacéuticos, permite diseñar el régimen de dosificación más adecuado, logrando una farmacoterapia eficaz y segura.

De los factores responsables de variaciones en la biodisponibilidad de medicamentos administrados oralmente, sólo la formulación del producto es en potencia completamente controlable. El logro de una estandarización entre los medicamentos de diferentes fabricantes, es una meta altamente deseable.

La administración de alimentos y medicamentos - -
(FDA), ha establecido requisitos de bioequivalencia pa
ra más de 140 productos farmacéuticos con problemas --
reales y potenciales de biodisponibilidad. En rela --
ción a la situación en México, algunos estudios han in
dicado que la situación nacional al respecto es grave_
y debe ser estudiada con mayor profundidad y extensión.

6. Monografía de la Carbamazepina.

Características Farmacológicas.

Con el nombre de fármacos antiepilépticos o anti-convulsivantes se designan aquellos depresores centrales que tienen la propiedad de suprimir selectivamente las crisis de la epilepsia en sus diversas formas, impidiendo su aparición (4). La epilepsia es una enfermedad sumamente frecuente y afecta alrededor de un 1.5% de la población.

La epilepsia es una afección paroxística caracterizada por accesos bruscos, motores, con o sin pérdida de conocimiento, con o sin convulsiones. Existen dos tipos:

a) La epilepsia sintomática u orgánica, que se debe a lesiones meningoencefálicas, lesiones cerebrales evidentes como tumores, compresión por fractura y que se requiere generalmente tratamiento quirúrgico.

b) La epilepsia esencial o ideopática, de causa desconocida, que además de ser la más importante, es la que se observa con más frecuencia. Se describen cuatro formas principales:

- Gran mal.
- Pequeño mal.
- Epilepsia psicomotora.
- Crisis focales motoras o Jacksonianas.

La carbamazepina es efectiva para suprimir los --

ataques de la epilepsia psicomotora especialmente, pero también actúa en los accesos del gran mal y crisis focales motoras (Jacksonianas), y poco en el pequeño mal.

En el gran mal, la asociación a otras terapéuticas es útil y pueden aumentar la regresión parcial de la frecuencia y de la intensidad de la crisis.

La carbamazepina produce efectos muy favorables en la neuralgia del trigémino, la cual es una afección de causa desconocida que se manifiesta en forma de ataques de dolor intenso en la cara, en el territorio de una o varias ramas de dicho nervio, habitualmente sin lesiones orgánicas del mismo (4) (10).

Habitualmente puede utilizarse en asociación al fenobarbital, esta combinación parece superior a otros tratamientos antiepilépticos (11) (12) (14).

Características Clínicas:

Más que trastornos psíquicos de la epilepsia, son trastornos psíquicos en los epilépticos, ya que la relación natural trastorno psíquico-epilepsia, es aún muy discutida.

Los trastornos psíquicos pueden ser consecuencia de la lesión cerebral que causa la epilepsia, de la epilepsia misma y de la repetición de los paroxismos del tratamiento, a la dificultad de adaptación del epiléptico a una vida social difícil. Los trastornos

afectan esencialmente la actividad intelectual y el comportamiento.

Trastornos intelectuales:

El trastorno subjetivo más frecuentemente mencionado concierne a la memoria, en particular la de hechos recientes; la eficiencia intelectual de los epilépticos es variable. Estadísticamente los epilépticos tienen un coeficiente intelectual ligeramente inferior al de los sujetos normales, estos estudios no tienen valor definitivo sobre la capacidad intelectual, como lo prueba el número de epilépticos célebres por sus cualidades intelectuales. Sin embargo se observa un agravamiento de estos trastornos intelectuales en el curso de la evolución de la epilepsia. "La demencia epiléptica" es el testigo de las lesiones cerebrales orgánicas que son responsables de la enfermedad - (4) (10).

Trastornos del comportamiento:

Son muy frecuentes, aparecen pronto y evolucionan durante largo tiempo. Los cambios del humor son los más característicos. El individuo pasa de la tristeza a la euforia, de la actividad calmada a la reacción explosiva. Este carácter se nota en particular frecuencia en los epilépticos temporales. Actúa esencialmente sobre la irritabilidad, la tensión y la ansiedad.

Efectos en el niño:

En el niño se encuentran crisis generalizadas de gran y pequeño mal y muy raramente crisis parciales. El pequeño mal no es controlado por la carbamazepina y necesita la asociación de medicamentos específicos para su tratamiento.

La tolerancia en el niño es perfecta, sin duda mejor que en el adulto. No existen accidentes de sobrecarga o de acostumbamiento, a pesar de tratamientos de larga duración.

La acción psicotrópica del medicamento es particularmente notable en la regulación del humor, disminución en la inestabilidad, mejoramiento de la sociabilidad, mejor rendimiento escolar.

Efectos en los trastornos de carácter de los no epilépticos:

Son buenos los efectos terapéuticos sobre los trastornos del carácter sin confirmación de la epilepsia; no se trata solamente de un efecto calmante o sedante sobre ciertas manifestaciones de carácter, ya que permite una rehabilitación en el sentido de una nueva adaptación favorable en el terreno profesional, familiar y social. Su acción es prácticamente en todos los tipos de trastornos del carácter, cualesquiera que sean las afecciones psicopatológicas concomitantes.

Noel y Meyers realizaron un estudio en una granja

de recuperación, concluyendo: "La carbamazepina es particularmente activa sobre las reacciones paranoides y antisociales de las personas de edad" (10) (11) (12).

El uso en las grandes afecciones psicópatas está menos extendido, pero tiene una influencia favorable sobre la parte correspondiente a la sintomatología del carácter y del comportamiento.

Características Toxicológicas:

Se trata de un fármaco poco tóxico que sólo puede producir algunos trastornos nerviosos, gastrointestinales y cutáneos.

Las manifestaciones nerviosas consisten en somnolencia, mareos, ataxia y trastornos de la vista.

Los trastornos gastrointestinales son: anorexia, náuseas y vómitos.

Las manifestaciones cutáneas -probablemente alérgicas-, consisten en erupción eritematosa y pruriginosa.

Estas reacciones adversas ceden al disminuir la dosis o suprimiendo la medicación si es necesario.

Características Fisicoquímicas:

a) Origen.- La carbamazepina es un compuesto sintético que deriva del núcleo de la dibenzoacepina, caracterizándose por poseer un grupo carbamilo unido al nitrógeno del heterociclo.

b) Nombre químico y sinónimos (4) (5) (6) (7)

5H-Dibenz (b,f) azepina-5-carboxamida

5-Carbamoil-5H-Dibenzo (b,f) Azepina

G-32883

Biston

Fenlepsin

Staseptin

Tegretol

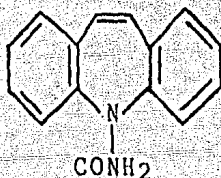
Timonil

Carbamazepina

c) Fórmula desarrollada y condensada (26) (5) (6)

(7). Peso molecular 236.26

Fórmula condensada $C_{15}H_{12}N_2O$



d) Descripción (5) (6) (7) (26)

La carbamazepina es un polvo cristalino, de color blanco, casi inodoro, de sabor característico.

Debe contener no menos de 98% ni más de 101% de $C_{15}H_{12}N_2O$ calculada en base seca.

e) Solubilidad (5) (6) (7) (26).

Prácticamente insoluble en agua.

Soluble en alcohol, acetona, propilenglicol.

f) Temperatura de fusión: 190-193°C.

g) Identidad (5) (27) (26).

- Mezclar 100mg. con 2 ml. HNO_3 y calentar en baño de agua 3 min. produciéndose un color rojo-naranja.

- Absorción al U.V.

E=147 a 283 nm en H_2SO_4 0.1N

E=490 a 285 nm en Etanol.

- I.R.

h) Acidez y alcalinidad.

A 2g. adicionar 40 ml de agua, agitar 15 min y filtrar. A 10 ml del filtrado adicionar 1 gota de fenolftaleína T.S. y titular con NaOH 0.01 N, realizar un blanco y hacer las correcciones necesarias. No más de 1 ml. de NaOH 0.01 N se requiere (acidez).

A 10 ml. del filtrado adicionar una gota de rojo de metilo y titular con HCl 0.01 N, realizar un blanco y hacer las correcciones necesarias. No más de 1 ml. de HCl 0.01 N se requiere (alcalinidad).

i) Pérdida por secado.

Pierde no más de 0.5% de su peso después de 2h. a 105°C .

j) Residuo de ignición.

No más de 0.1% en 2 gramos de muestra.

k) Metales pesados.

No más de 0.001% (10p.p.m.)

l) Cloruros.

Hervir un gramo con 20 ml. de agua por 10 min.,

enfriar y filtrar. Tomar 10 ml. del filtrado, los cuales no presentan más cloruros que el correspondiente a 0.1 ml de HCl 0.02 N (0.014%).

m) Valoración. (26) (27)

Transferir aproximadamente 50 mg. de carbamazepina exactamente pesada a un matraz volumétrico de 250 ml., adicionar etanol hasta el aforo y mezclar.

Pasar una alícuota de 5ml. a un matraz volumétrico de 100ml, adicionar etanol y mezclar.

Disolver una cantidad exactamente pesada de carbamazepina R.S. en etanol y diluir cuantitativamente con el mismo disolvente para obtener una solución de referencia de concentración conocida de 10mcg/ml.

Determinar la absorbancia de ambas soluciones en celdas de 1 cm. a la longitud de onda máxima (285 nm) en un espectrofotómetro adecuado, utilizando etanol como blanco.

IV

PARTE EXPERIMENTAL

1. Esquema de trabajo.

Se analizaron dos formulaciones de tabletas cuyo principio activo es carbamazepina (200 mg.), las cuales se fabricaron por dos métodos: formulación A (compresión directa) y formulación B (vía húmeda).

Para la valoración del contenido de carbamazepina por tableta se realizó un método espectrofotométrico, utilizando como disolvente etanol, la absorbancia se determinó a 285 nm y a una concentración de 10 mcg. por mililitro (26), presentando un valor de absorbancia entre 0.4 - 0.6 a la longitud de onda dada.

El estudio realizado de las formulaciones se basó en la prueba de velocidad de disolución (5) (26), determinando el porcentaje disuelto de carbamazepina a los 5, 10, 30 y 60 min. respectivamente.

La valoración del porcentaje liberado de carbamazepina a un tiempo "X", se realizó por un método espectrofotométrico utilizando como disolvente etanol 10% tween-20 (0.1%) en agua destilada (medio de disolución).

La absorbancia se determinó a 283 nm en donde presenta el punto máximo de absorbancia y una concentración de 10 mcg. por mililitro, tanto de problema como de una solución de referencia.

De cada formulación se analizaron 8 lotes y a cada lote se le realizaron 4 evaluaciones o pruebas de disolución, dándonos un total de 32 determinaciones

por formulación, lo que corresponde a 24 tabletas analizadas por lote, lo que hace un total de 192 tabletas analizadas por formulación; correspondiendo cada uno a 5, 10, 30 y 60 min, haciendo un total de 768 determinaciones del porcentaje liberado de carbamazepina con cuatro tomas de muestra en un tiempo de 60 minutos.

Con los resultados obtenidos se hace una evaluación estadística para determinar cuál de las dos formulaciones es la óptima para la elaboración de las mismas.

Los resultados obtenidos como los parámetros determinados para este análisis, nos ayudará para la interpretación de los mismos como para las conclusiones finales del proyecto.

Formulaciones de las tabletas utilizadas en el estudio

Formulación A (compresión directa)

Contenido por comprimido :

carbamazepina	200 mg.
excipiente cbp	280 mg.

Mezcla para 150,000 comprimidos

Carbamazepina	30.00 Kg.
Avicel pH 102	9.75 Kg.
Nymcel ZSB-10 Modificado	1.50 Kg.
Aerosil 200	0.30 Kg.
Estearato de magnesio	0.45 Kg.

Formulación B (granulación húmeda)

Contenido por comprimido:

carbamazepina	200 mg.
excipiente cbp	280 mg.

Mezcla para 150,000 comprimidos

1) carbamazepina	30.00 Kg.
Aerosil 200	1.25 Kg.
Almidón	3.41 Kg.
2) Acido esteárico	0.60 Kg.
Alcohol 96°	3.0 L.
3) Grenetina	0.60 Kg.
Aerosil 200	0.45 Kg.
Glicerina	0.24 Kg.
Agua destilada	9.0 Kg.
4) Agua destilada	4.50 Kg.
5) Almidón	4.70 Kg.
Aerosil 200	0.85 Kg.
Estearato de magnesio	0.21 Kg.

Formulación A (compresión directa)

1. Colocar en la revolvedora en "V" la carbamazepina y el avicel.
2. Tamizar por la malla 12 el nimzel y el aerosil, utilizando la granuladora oscilante Stocks.
3. Agregar la mezcla tamizada a la revolvedora en "V".
4. Mezclar todo durante dos minutos.
5. Tamizar el estearato de magnesio por tamiz de 20 mallas y agregarlos a la mezcla que está en la revolvedora en "V" y mezclar durante un minuto.
6. Tamizar el polvo por malla 10.
7. Tabletear el polvo dentro de las siguientes 48 horas después de su fabricación.

Formulación B (granulación húmeda).

1. Mezclar la carbamazepina, el aerosil y el almidón durante 30 minutos.
2. Disolver el ácido esteárico en el alcohol calentando a 60° (máximo).
3. Mezclar la gretina, aerosil, glicerina y el agua destilada, calentando a no más de 60°, así como homogeneizar.
4. Agregar a la mezcla la solución del ácido esteárico - alcohol en caliente y a chorro fino y mezclar 10 minutos.

5. Agregar la pasta grenetina - aerosil - glicerina - agua, a la mezcla y mezclar durante 10 minutos.

6. Agregar el agua de (4) y mezclar durante 40 minutos.

7. Pasar la masa húmeda por el Artofex utilizando tamiz No. 3.

8. Secar el granulado en la Glatt a 40-50°C - humedad de la mezcla 2-3%.

9. Pasar el granulado seco por tamiz de 14 mallas.

10. Agregar al granulado los lubricantes de 5 -- almidón, aerosil y estearato de magnesio y mezclar en la revolvedora en "V" durante 60 minutos.

Humedad de la mezcla antes de la compresión:
2.5 - 3.5 %.

2. Método de Valoración.

-Descripción y especificaciones del aparato empleado en las determinaciones.

La evaluación de la prueba de disolución se realizó utilizando el método oficial (5) aparato No. 2 (paleta), el cual se describe a continuación:

El aparato consta de un recipiente de vidrio (fig 13), un motor de velocidad variable (fig 14), una pala, un eje o varilla de acero inoxidable y una tapa (fig 15). Lo descrito anteriormente es para una sola unidad del equipo. El aparato consta de 6 recipientes con doble fondo para permitir el paso de el agua y mantener así la temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ durante el tiempo que dura el ensayo (fig 17).

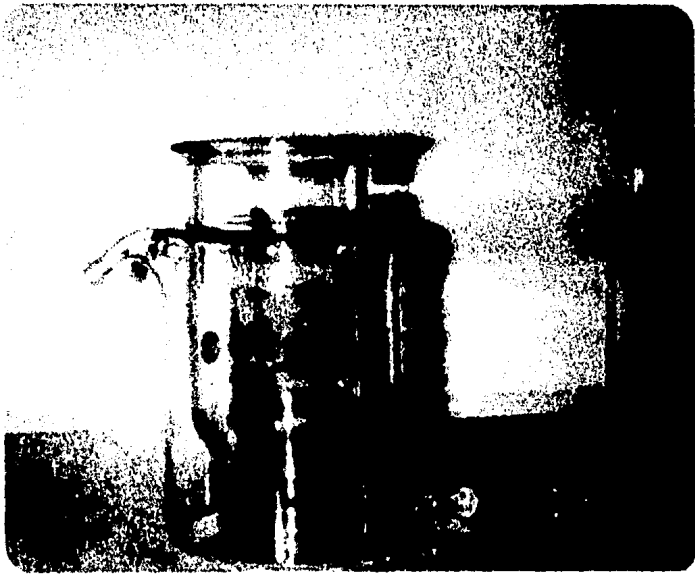
El recipiente es cilíndrico con un fondo ligeramente cóncavo. Su altura es de 16 cm. y su diámetro es de 10 cm., teniendo una capacidad nominal de 1000ml.

En la parte superior de la pared del recipiente termina en un reborde al que se ajusta una tapa (fig 15), que presenta cuatro orificios, uno de los cuales está en el centro de la misma. El eje del motor está emplazado en el orificio central, pudiéndose utilizar uno de los otros para la inserción del termómetro. Los dos orificios restantes se utilizan para tomar muestras para el análisis y para reemplazar el medio de disolución cuando sea necesario (fig 16). El motor está

provisto de un regulador de velocidad que comprende entre 25 rpm y 200 rpm, el cual mantiene el ritmo especificado en la monografía individual dentro de los límites de $\pm 4\%$ (fig 14).

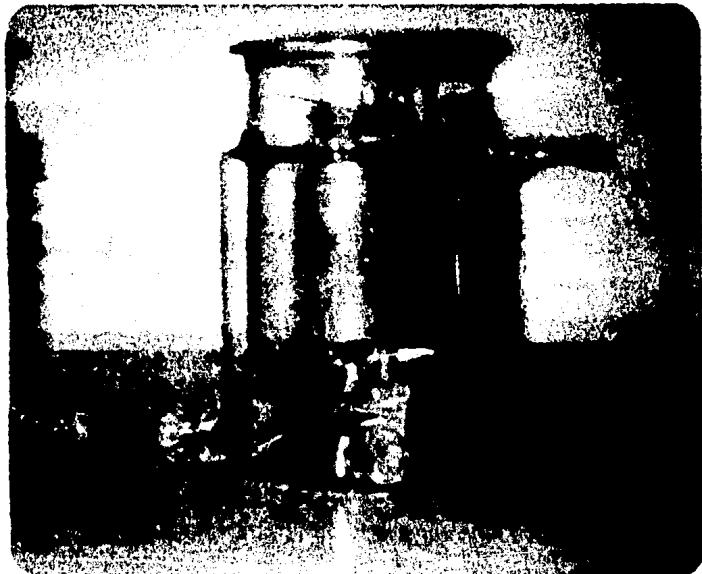
El motor se suspende sobre el recipiente de tal forma que pueda ser elevado o descendido hasta la posición de la paleta.

El eje tiene 6 mm de diámetro y 30 cm de longitud, está centrado de forma que la paleta gira suavemente sin ninguna oscilación aparente. La paleta se une al eje mediante presión, tiene forma de media luna de - - aproximadamente 2.1 cm de altura, 8.3 de diámetro y de 3 a 5 mm de espesor.



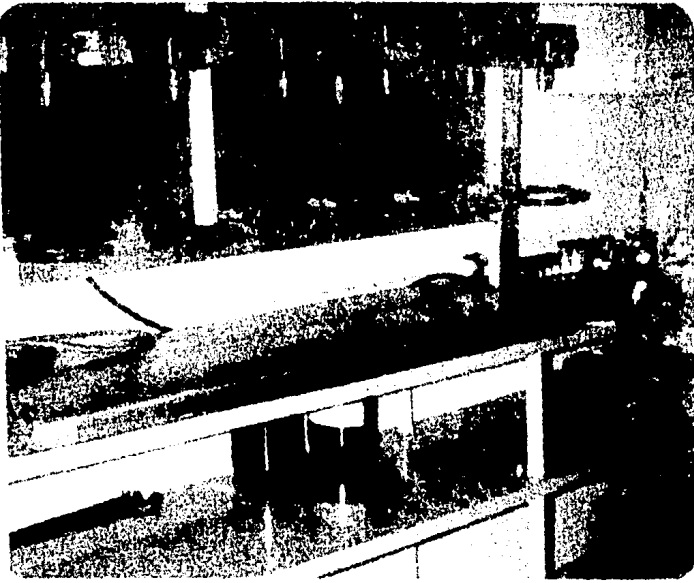
Recipiente cilíndrico

Fig. 13



Recipiente cilíndrico
con llave adicional

Fig. 13



Motor de velocidad variable

Fig. 14



Tapa, paleta y canastilla de acero inoxidable

Fig. 15



Montaje final del eje

Fig. 16



Aparato de disolución empleado en el desarrollo
del presente trabajo

Fig. 17.

3. Aparatos y Materiales.

Disolutor USP (con 6 recipientes).

Espectrofotómetro Hitachi - Modelo 100-60

Balanza Analítica Bosch - Modelo S-200

Termostato

Agitador Mecánico

Barra Magnética

Reactivos

Etanol grado reactivo

Tween 20

Agua destilada

Carbamazepina de referencia.

Preparación del medio de disolución

Etanol 10% (p/p) + tween 20 (0.10% p/p) +
agua destilada

Considerando la densidad del:

Etanol 0.804

Tween 20 1.1

Se tiene:

Etanol 1239.0 ml. para 10 000 ml.

Tween 20 9.1 ml. para 10 000 ml.

Medir exactamente 8 752 ml. de agua destilada; _
colocarla en un garrafón limpio de capacidad de 18 li
tros, adicionar cuidadosamente 1 239 ml. correspondien
tes al etanol exactamente medidos; por último adicio -

nar 9.1 ml. de Tween 20. Mezclar durante 3 minutos - con agitación fuerte. Recomendando la preparación del medio de disolución un par de horas antes de su uso.

Preparación de la solución de referencia

Disolver 50 mg. de carbamazepina R.S exactamente - pesados en medio de disolución y diluir cuantitativa - mente con el mismo disolvente, para obtener una solu - ción de referencia de concentración conocida de - - - 10 mcg/ml.

Procedimiento de Valoración.

Colocar el volumen del medio de disolución (espe - cificado en la monografía) en el vaso del aparato. La recirculación del agua en los recipientes para mantener la temperatura especificada en el medio de disolución, se deja el tiempo necesario antes de empezar el ensayo la temperatura se debe controlar durante todo el ensa - yo a $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$.

Se colocan las paletas a sus ejes y se sumergen - de tal forma que entre éste y el fondo del recipiente - haya una distancia de $2.5 \text{ cm.} \pm 0.2 \text{ cm.}$ Se adiciona - la tableta y se pone en rotación la paleta a una velo - cidad de 100 rpm.

Al tiempo señalado retirar el volumen requerido - de una zona media entre la superficie del medio de di - solución y la parte superior de la paleta no menos de

un centímetro de la pared del vaso.

Si no se indica en la monografía individual adicionar un volumen del medio de disolución igual al volumen de la muestra retirada.

Filtrar la muestra y recoger en el matraz correspondiente y medir la extinción de esta solución en relación al medio de disolución como blanco, utilizando un espectrofotómetro adecuado, determinando la absorbancia de las soluciones problema y de referencia a una longitud de onda de 283 nm.

Especificaciones de la prueba.

Medio de disolución	1 000 ml.
Velocidad	100 rpm.
Aparato USP No. 2 (paleta)	
Tiempo	5, 10, 30 y 60 min.
Concentración final	10 mcg/ml

Cuantificación

Calcular la carbamazepina disuelta a los 5, 10, 30 y 60 min. respectivamente, utilizando las siguientes fórmulas:

$$\frac{A_p}{A_s} \times \frac{C_s}{C_p} \times P = \% \text{ disuelto de carbamazepina/} \\ \text{tableta en un tiempo X.}$$

Sintetizando:

A_p x Factor = % disuelto de carbamazepina /
tableta en un tiempo X.

$$\text{Factor} = \frac{C_s}{C_p} \times \frac{P}{A_s}$$

Donde:

A_p Absorbancia del problema

A_s Absorbancia del estándar

C_s Concentración del estándar

C_p Concentración del problema

P Potencia del estándar

Para la valoración y cuantificación del principio activo por tableta tenemos:

$$\frac{A_1}{A_2} \times C_s \times \text{F.D.} \times P = \% \text{ carbamazepina / tableta}$$

Donde:

A_1 Absorbancia del problema

A_2 Absorbancia del estándar

C_s Concentración del estándar

F.D. Factor de dilución

P Potencia del estándar

Antes de iniciar el estudio de disolución, cada lote se examinó para determinar si el producto cumplía

con las especificaciones de la USP XX u otras normas de calidad. Los análisis fueron los siguientes:

- Identidad
- Peso promedio
- Variación de peso
- Desintegración
- Dureza
- Altura
- Diámetro
- Friabilidad
- Valoración

Los datos analíticos se encuentran en las tablas 1 y 2.

Especificaciones:

- | | |
|--|---|
| - Cromatografía en capa fina | - Cualitativamente conforme al de referencia. |
| - Peso promedio | - 280 mg. |
| - T. desintegración | - máximo 2 minutos |
| - Diámetro | - 9.0 mm. |
| - Altura | - 3.6 mm. |
| - Variación de peso | - 90-110% |
| - Valoración (control de dosificación) | - 95-105% |

TABLA 1

DATOS ANALITICOS DE LA FORMULACION A.

Lote	Identidad	P. Promedio mg.	Variación de Peso %	T. Desinteg. seg	Dureza Kps	Altura mm.	Diámetro mm.	Friabil %	Valoración %
0181	Positiva	281.26	97.27-102.04	12-17	10.02	3.76	9.18	0.39	99.60
0281	Positiva	278.08	95.65-104.10	13-18	9.92	3.77	8.97	0.36	101.03
2380	Positiva	281.97	96.64-103.23	10-15	7.20	3.83	9.13	0.23	98.90
2280	Positiva	281.19	95.06-102.74	10-15	7.51	3.89	9.14	0.53	99.30
2180	Positiva	284.82	96.94-103.25	11-16	9.91	3.81	9.10	0.10	100.90
2080	Positiva	280.10	97.09-103.29	10-12	9.09	3.91	9.11	0.17	98.60
1980	Positiva	279.42	94.98-105.32	10-14	8.90	3.88	9.09	0.53	101.60
8417	Positiva	282.79	98.54-101.50	8-19	6.80	3.86	9.06	0.44	101.00

TABLA 2

DATOS ANALITICOS DE LA FORMULACION B.

Lote	Identidad	P. Promedio mg.	Variación de Peso %	T. Desinteg. seg.	Dureza Kps	Altura mm.	Diámetro mm.	Friabil. %	Valoración %
8407	Positiva	282.25	98.20-101.59	13-42	10.91	3.98	9.05	0.23	98.60
8397	Positiva	280.59	97.18-101.76	17-42	11.76	3.90	9.05	0.26	98.90
8387	Positiva	281.28	98.33-101.80	10-37	8.96	4.03	9.06	0.28	99.50
8377	Positiva	281.87	98.74-101.44	10-31	8.50	4.04	9.05	0.47	102.00
8367	Positiva	280.27	96.66-101.43	10-31	9.0	4.01	9.08	0.43	98.30
8357	Positiva	279.72	98.38-101.07	9-32	7.45	3.98	9.07	0.62	101.25
8337	Positiva	281.30	98.32-104.51	22-145	13.03	3.87	9.08	0.325	100.70
8327	Positiva	281.03	95.33-104.24	19-57	12.00	3.89	9.08	0.42	98.00

V

R E S U L T A D O S

En las tablas 3, 4, 5 y 6 se muestran los resultados del porcentaje de carbamazepina disuelto que se obtuvieron en la valoración de cada lote correspondiendo a la Formulación A a los diferentes tiempos analizados.

TABLA 3

% de Carbamazepina disuelto a los 5 min. en la Formulación A

Tableta	1	2	3	4	5	6
lote 0181						
prueba 1	63.22	63.94	63.58	57.20	62.51	64.84
" 2	56.97	58.51	63.27	60.42	57.65	60.57
" 3	60.07	59.37	62.55	61.48	63.82	63.27
" 4	62.94	61.51	60.63	59.41	60.45	59.06
lote 0281						
prueba 1	59.90	60.25	61.31	56.48	58.18	60.78
" 2	59.87	59.18	56.95	60.40	58.66	59.87
" 3	58.34	61.84	61.30	54.97	59.55	55.30
" 4	63.12	62.76	59.58	61.15	56.17	61.51
lote 2380						
prueba 1	60.39	61.26	57.33	62.31	62.49	63.03
" 2	61.54	60.66	58.76	57.22	61.89	60.49
" 3	60.68	58.60	58.95	62.27	56.91	59.64
" 4	61.66	58.34	57.65	58.17	61.12	58.85
lote 2280						
prueba 1	64.35	57.46	62.18	56.95	60.40	60.90
" 2	60.23	56.79	61.65	62.36	60.59	59.88
" 3	58.66	61.64	59.18	62.18	64.35	61.28
" 4	59.20	60.42	58.34	58.17	60.07	59.55
lote 2180						
prueba 1	64.64	61.95	63.19	59.34	61.42	62.66
" 2	62.83	63.54	64.27	63.18	61.41	60.01
" 3	61.16	61.52	59.07	60.03	63.85	62.76
" 4	61.30	62.77	60.07	63.43	58.34	56.81
lote 2080						
prueba 1	57.12	57.80	58.83	62.00	61.10	63.90
" 2	63.99	62.18	60.40	58.66	57.29	59.00
" 3	61.07	59.14	58.62	59.49	61.61	58.57
" 4	57.93	62.87	59.14	59.84	60.54	62.33
lote 1980						
prueba 1	60.73	62.52	60.38	58.98	62.88	62.70
" 2	64.15	62.34	63.97	60.73	65.08	61.44
" 3	60.56	57.10	58.47	57.61	63.61	62.89
" 4	58.50	58.84	60.23	60.59	57.64	63.81
lote 8417						
prueba 1	60.05	56.95	57.12	59.00	58.66	59.52
" 2	57.08	57.42	57.25	57.76	60.72	58.79
" 3	56.58	57.60	58.81	61.08	57.60	56.41
" 4	61.47	59.53	57.90	60.59	58.67	58.32

TABLA 4

% de Carbamazepina disuelto a los 10 min. en la Formulación A.

Tableta	1	2	3	4	5	6
lote 0181						
prueba 1	77.16	73.05	73.86	62.87	72.05	75.08
" 2	68.50	70.64	70.22	69.46	69.27	71.43
" 3	69.27	68.89	69.68	67.55	70.25	68.31
" 4	70.06	69.87	69.29	68.32	68.90	67.94
lote 0281						
prueba 1	69.09	69.28	70.06	68.12	68.70	69.47
" 2	69.27	69.65	65.65	68.11	67.15	67.92
" 3	69.66	71.04	67.17	65.48	68.12	67.36
" 4	71.44	69.48	70.65	70.85	69.09	68.52
lote 2380						
prueba 1	69.51	72.65	65.20	73.86	73.46	71.66
" 2	71.85	69.88	69.11	65.70	70.47	70.86
" 3	70.08	69.50	67.97	69.50	66.65	68.73
" 4	69.86	66.98	66.22	68.31	69.66	67.36
lote 2280						
prueba 1	69.65	66.97	69.27	65.65	67.92	68.65
" 2	68.31	65.84	69.66	70.84	67.54	68.31
" 3	63.62	69.46	68.11	71.43	70.44	70.05
" 4	68.89	69.66	67.36	71.43	67.74	67.55
lote 2180						
prueba 1	74.27	70.48	73.06	68.94	73.46	71.07
" 2	74.27	72.25	72.65	73.06	69.51	67.60
" 3	71.05	70.85	68.52	70.46	72.44	68.52
" 4	71.24	70.05	69.47	71.24	71.63	67.17
lote 2080						
prueba 1	71.43	71.03	67.34	67.73	71.63	72.23
" 2	71.83	69.85	71.63	69.85	67.73	68.89
" 3	71.22	70.43	69.84	68.87	70.23	68.28
" 4	72.42	72.02	69.25	67.52	67.33	68.48
lote 1980						
prueba 1	70.02	69.84	70.82	69.85	70.63	71.62
" 2	74.05	69.65	74.25	70.05	75.49	72.02
" 3	71.82	68.29	69.46	70.24	74.05	72.83
" 4	71.43	72.43	68.85	68.50	73.44	74.88
lote 8417						
prueba 1	69.85	69.65	69.27	70.05	69.65	68.69
" 2	68.48	67.52	68.67	66.38	66.38	67.33
" 3	69.45	68.69	70.63	68.87	70.23	68.10
" 4	70.44	69.66	68.69	69.46	67.54	66.60

TABLA 5

% de Carbamazepina disuelto a los 30 min. en la Formulación A.

Tableta	1	2	3	4	5	6
lote 0181						
prueba 1	88.65	88.17	88.89	78.86	86.97	90.60
" 2	88.22	89.18	88.70	87.98	87.26	88.70
" 3	87.03	89.91	88.70	86.32	87.74	89.18
" 4	90.89	90.15	89.91	89.42	88.21	88.69
lote 0281						
prueba 1	86.08	88.46	88.70	87.26	84.46	87.03
" 2	91.15	91.89	88.70	90.16	89.19	87.27
" 3	89.93	90.40	88.70	86.32	89.18	87.03
" 4	90.89	88.82	88.21	89.42	88.45	86.79
lote 2380						
prueba 1	86.99	87.94	83.97	91.35	91.85	92.11
" 2	88.69	92.13	91.88	88.06	91.88	88.06
" 3	89.90	91.37	87.01	91.37	83.99	88.92
" 4	89.43	86.32	85.85	87.74	86.79	85.62
lote 2280						
prueba 1	87.27	86.79	88.94	84.93	88.70	87.74
" 2	88.46	85.16	89.18	87.74	87.27	89.43
" 3	89.19	89.92	90.90	91.89	88.94	89.43
" 4	90.65	88.70	89.91	90.16	88.70	88.46
lote 2180						
prueba 1	88.67	87.94	91.11	87.71	92.36	87.47
" 2	87.47	91.86	91.12	90.38	87.95	83.98
" 3	85.85	85.61	85.38	87.73	89.42	87.97
" 4	89.91	91.14	89.18	91.64	88.70	86.32
lote 2080						
prueba 1	91.15	86.79	88.22	89.19	89.67	90.16
" 2	89.19	86.79	88.70	86.09	91.64	88.94
" 3	85.39	87.51	89.19	86.09	87.99	87.03
" 4	92.40	84.01	89.92	85.86	87.75	89.19
lote 1980						
prueba 1	87.27	88.46	86.56	84.93	88.95	88.92
" 2	89.68	86.56	88.46	87.27	86.33	88.95
" 3	88.70	87.03	87.51	89.43	89.67	93.15
" 4	84.23	84.69	88.70	88.94	91.89	91.64
lote 8417						
prueba 1	89.19	86.79	88.46	86.56	87.50	87.
" 2	88.23	89.92	90.17	87.75	87.51	90.
" 3	89.68	84.47	87.03	88.95	87.98	87.
" 4	90.16	89.43	86.56	88.94	85.85	86.

TABLA 6

% de Carbamazepina disuelto a los 60 min. en la Formulación A.

Tableta	1	2	3	4	5	6
lote 0181						
prueba 1	92.60	91.54	93.62	83.73	90.60	94.65
" 2	92.90	96.77	95.48	96.51	93.66	98.64
" 3	97.30	96.77	98.64	96.51	97.57	97.83
" 4	97.83	95.12	94.42	94.16	92.64	93.91
lote 0281						
prueba 1	94.74	97.56	95.98	93.40	93.60	96.51
" 2	96.24	97.04	94.17	98.43	98.64	97.57
" 3	98.91	100.50	97.90	92.39	97.30	96.24
" 4	95.98	99.18	97.56	99.18	94.16	97.30
lote 2380						
prueba 1	95.96	92.11	89.14	95.17	95.70	99.72
" 2	94.42	95.45	97.56	96.76	97.03	93.65
" 3	96.76	97.83	94.41	97.03	92.63	95.97
" 4	96.77	93.91	92.64	93.66	91.64	90.90
lote 2280						
prueba 1	95.98	94.17	96.77	96.51	96.25	93.92
" 2	95.29	91.95	96.24	97.04	97.83	96.51
" 3	94.43	97.83	97.04	101.10	100.50	97.30
" 4	95.72	97.83	98.91	99.99	97.83	97.03
lote 2180						
prueba 1	92.61	90.37	95.18	90.62	95.96	92.11
" 2	94.15	95.70	100.82	95.44	93.38	92.62
" 3	97.30	96.50	91.14	95.98	100.00	95.45
" 4	98.37	100.27	95.72	99.18	96.24	94.17
lote 2080						
prueba 1	96.77	95.72	94.43	96.25	99.45	94.17
" 2	98.64	95.98	97.57	94.43	93.66	92.90
" 3	95.21	93.41	99.72	95.73	94.95	97.30
" 4	95.99	94.95	97.57	94.43	97.03	98.10
lote 1980						
prueba 1	93.41	95.72	93.15	93.92	94.69	95.46
" 2	94.17	100.00	95.20	97.57	95.72	98.10
" 3	96.51	91.90	93.66	95.98	94.94	98.10
" 4	96.51	97.04	93.96	99.72	95.98	98.91
lote 8417						
prueba 1	99.45	95.46	98.37	96.51	96.77	93.66
" 2	93.66	97.04	97.57	92.15	97.30	94.95
" 3	99.18	94.69	96.51	97.30	98.37	97.30
" 4	98.64	95.98	93.91	94.43	91.15	96.51

En las tablas 7, 8, 9 y 10 se muestran los resultados del porcentaje de carbamazepina disuelto que se obtuvieron en la valoración de cada lote correspondiendo a la Formulación B, a los diferentes tiempos analizados

TABLA 7

% de Carbamazepina disuelto a los 5 min. en la Formulación B.

Tableta	1	2	3	4	5	6
lote 8407						
prueba 1	31.33	27.46	28.43	26.87	29.40	30.01
" 2	31.83	32.21	28.63	29.72	28.15	26.13
" 3	29.60	27.31	26.96	26.13	31.20	29.48
" 4	30.50	29.06	27.24	29.64	26.18	28.67
lote 8397						
prueba 1	28.46	27.02	32.82	29.07	27.61	26.54
" 2	31.21	31.46	30.59	25.88	27.54	26.35
" 3	28.90	31.13	25.31	29.15	26.26	28.54
" 4	28.43	27.11	26.28	29.28	25.69	26.39
lote 8387						
prueba 1	25.02	26.69	24.31	23.15	23.96	25.14
" 2	32.16	29.38	31.90	27.54	24.55	25.73
" 3	31.30	29.31	26.18	27.61	26.42	30.05
" 4	27.77	26.69	26.45	25.38	25.74	27.04
lote 8377						
prueba 1	23.78	27.30	27.54	25.17	25.76	26.47
" 2	32.74	28.98	31.22	29.72	31.85	31.34
" 3	24.28	26.04	23.70	24.16	24.28	24.51
" 4	25.92	25.10	25.57	25.22	24.63	26.04
lote 8367						
prueba 1	26.67	29.28	30.06	26.04	31.25	29.03
" 2	31.04	29.81	28.59	27.87	31.29	28.59
" 3	31.01	26.85	26.49	27.57	28.42	27.93
" 4	27.69	32.65	29.03	30.38	27.93	27.93
lote 8357						
prueba 1	26.86	28.07	25.42	26.50	27.71	28.32
" 2	25.80	25.09	24.61	25.56	25.92	27.17
" 3	27.08	27.32	24.68	25.87	24.92	25.63
" 4	24.75	26.55	27.15	25.82	24.51	27.40
lote 8337						
prueba 1	27.64	24.87	24.75	25.34	26.79	27.15
" 2	26.04	29.46	27.01	26.64	26.28	25.92
" 3	30.47	28.73	28.12	27.03	28.00	25.59
" 4	29.46	27.01	25.44	25.80	26.64	26.40
lote 8327						
prueba 1	27.46	26.86	28.07	27.71	29.30	26.62
" 2	29.46	28.84	26.64	28.23	26.40	26.76
" 3	28.63	28.13	29.88	27.15	29.63	29.13
" 4	26.91	28.71	28.59	27.51	28.35	27.99

TABLA 8

% de Carbamazepina disuelto a los 10 min. en la Formulación B.

Tableta	1	2	3	4	5	6
lote 8407						
prueba 1	43.43	44.58	40.32	38.95	41.72	40.05
" 2	45.06	39.01	43.19	40.10	39.69	40.52
" 3	42.90	41.07	40.38	39.83	43.62	41.49
" 4	40.40	39.31	39.99	40.82	36.62	41.52
lote 8397						
prueba 1	41.95	39.44	43.38	39.16	38.89	37.17
" 2	44.56	39.06	41.83	37.70	38.37	37.03
" 3	42.72	43.35	40.52	46.43	40.66	39.27
" 4	43.28	42.14	38.95	43.00	39.36	41.76
lote 8387						
prueba 1	37.03	39.92	36.63	34.50	35.82	36.09
" 2	40.34	38.40	38.67	38.26	38.53	39.50
" 3	42.37	44.39	39.99	39.16	41.24	40.54
" 4	39.65	38.01	37.60	36.00	36.93	38.42
lote 8377						
prueba 1	38.92	41.83	42.54	39.88	40.16	41.94
" 2	41.47	42.18	43.61	40.63	41.05	42.46
" 3	32.70	32.19	32.45	32.57	31.56	34.38
" 4	35.56	35.83	36.36	34.12	35.43	35.30
lote 8367						
prueba 1	40.32	38.65	39.08	38.95	37.06	40.46
" 2	40.21	39.94	38.98	40.91	37.76	38.16
" 3	42.06	40.66	39.27	40.94	38.04	38.59
" 4	41.36	44.66	43.49	40.24	39.68	39.00
lote 8357						
prueba 1	37.07	38.15	40.23	38.43	39.39	39.95
" 2	37.27	37.00	35.92	35.65	37.68	38.64
" 3	35.62	36.15	34.69	35.75	36.96	35.35
" 4	36.25	34.65	36.12	34.78	35.31	37.47
lote 8337						
prueba 1	41.24	37.47	36.25	39.27	37.47	36.57
" 2	36.59	40.03	38.64	37.27	37.68	37.41
" 3	38.32	42.10	38.19	39.44	37.23	41.10
" 4	35.92	37.27	38.86	38.36	40.31	37.81
lote 8327						
prueba 1	41.08	42.64	40.23	41.93	38.98	39.53
" 2	42.16	38.64	40.87	41.44	40.03	40.45
" 3	40.25	39.97	41.67	41.67	41.26	42.24
" 4	40.49	39.52	41.60	38.84	41.18	40.91

TABLA 9

% de Carbamazepina disuelto a los 30 min. en la Formulación B.

Tableta	1	2	3	4	5	6
lote 8407						
prueba 1	61.37	60.49	62.26	60.49	61.20	61.73
" 2	61.92	60.34	62.45	59.47	57.60	59.99
" 3	62.81	60.89	60.16	63.71	59.19	62.63
" 4	65.35	60.52	61.75	62.46	59.31	63.53
lote 8397						
prueba 1	64.41	61.71	65.70	57.89	61.00	59.09
" 2	60.31	57.40	59.62	56.72	57.23	59.62
" 3	59.08	60.47	57.37	57.21	60.99	57.54
" 4	61.73	60.49	60.67	62.44	56.24	58.77
lote 8387						
prueba 1	60.23	62.01	59.88	58.15	58.50	60.06
" 2	63.81	61.47	62.36	60.41	60.76	62.01
" 3	60.83	62.96	59.60	57.72	62.42	61.53
" 4	61.52	61.16	59.41	57.70	61.34	59.41
lote 8377						
prueba 1	61.36	60.66	61.19	57.23	59.27	58.07
" 2	59.41	60.99	63.49	61.16	61.52	62.23
" 3	57.01	54.03	54.68	56.84	57.86	57.35
" 4	57.01	54.52	55.01	56.84	57.80	57.30
lote 8367						
prueba 1	62.44	60.84	62.08	58.77	62.44	62.97
" 2	61.91	63.52	62.80	60.50	63.88	60.33
" 3	61.88	60.99	60.82	62.77	62.06	61.17
" 4	62.77	63.13	63.49	62.95	61.52	59.60
lote 8357						
prueba 1	56.81	58.34	57.31	56.47	55.80	56.64
" 2	58.56	57.12	58.31	55.44	57.12	58.31
" 3	61.45	58.13	55.42	55.76	59.19	57.10
" 4	57.26	55.57	57.09	57.26	58.29	55.41
lote 8337						
prueba 1	55.57	57.26	54.74	56.08	58.98	58.12
" 2	53.56	55.11	54.44	55.60	56.61	56.95
" 3	54.98	53.19	56.99	54.00	53.51	54.49
" 4	55.27	56.78	54.61	53.79	57.29	54.94
lote 8327						
prueba 1	56.30	56.64	57.31	61.84	56.97	58.51
" 2	59.18	52.57	61.82	59.00	58.14	59.35
" 3	57.60	56.41	57.26	58.98	69.67	60.91
" 4	55.59	54.44	55.26	54.93	53.63	53.95

TABLA 10

% de Carbamazepina disuelto a los 60 min. en la Formulación 5.

Tableta	1	2	3	4	5	6
lote 8407						
prueba 1	75.71	71.85	77.60	73.66	75.92	76.76
" 2	75.71	73.86	77.18	75.30	73.46	76.34
" 3	81.29	77.81	77.39	79.75	75.92	73.26
" 4	82.18	80.40	79.75	77.81	79.53	77.18
lote 8397						
prueba 1	80.63	77.39	75.09	73.45	76.34	70.05
" 2	71.25	72.65	72.25	73.66	71.55	74.68
" 3	75.71	75.71	75.63	76.76	79.32	76.34
" 4	77.60	78.24	80.19	78.89	75.71	76.55
lote 8387						
prueba 1	77.60	77.39	78.03	76.33	76.97	76.33
" 2	77.82	78.24	76.54	75.50	76.54	78.67
" 3	80.41	78.46	79.32	78.24	80.63	79.97
" 4	78.46	78.86	78.03	74.88	78.67	76.55
lote 8377						
prueba 1	78.24	80.85	77.39	73.86	78.25	76.55
" 2	79.32	79.76	81.96	80.63	81.07	80.85
" 3	72.84	72.24	72.64	76.76	74.47	74.88
" 4	72.04	72.24	72.60	76.66	74.57	74.88
lote 8367						
prueba 1	83.31	79.97	80.41	82.18	76.13	82.63
" 2	75.09	73.46	75.51	73.46	75.09	70.86
" 3	76.34	79.32	76.97	80.63	80.19	79.32
" 4	79.54	81.52	76.93	77.18	76.34	74.68
lote 8357						
prueba 1	74.88	74.47	76.34	75.29	73.24	76.16
" 2	75.70	75.29	77.82	73.44	76.75	73.24
" 3	79.11	73.84	74.46	78.83	77.81	78.89
" 4	77.60	75.91	74.05	74.87	73.84	74.66
lote 8337						
prueba 1	75.49	74.05	72.02	77.39	78.24	78.67
" 2	75.91	77.82	75.29	73.64	74.26	74.87
" 3	76.55	77.39	72.84	73.65	75.09	73.04
" 4	75.70	78.46	76.75	77.39	78.67	74.05
lote 8327						
prueba 1	71.43	75.08	77.18	77.82	73.65	76.97
" 2	76.12	73.64	77.82	76.33	74.87	75.70
" 3	78.67	74.05	78.24	76.75	75.91	78.89
" 4	75.92	73.05	74.07	75.30	77.82	77.60

En las tablas 11, 12, 13 y 14, se presentan los valores mínimos, medios y máximos de cada lote, lo que corresponde a el porciento de carbamazepina disuelto a los diferentes tiempos analizados en la

Formulación A

TABLA 11

% de Carbamazepina disuelto a los 5 min. en la Formulación A representado por los valores mínimo, medio y máximo.

	Mínimo	Medio	Máximo
lote 0181			
prueba 1	57.20	62.54	64.84
" 2	56.97	59.56	63.27
" 3	59.37	61.76	63.82
" 4	59.06	60.66	62.94
lote 0281			
prueba 1	56.48	59.90	61.31
" 2	56.95	59.15	60.40
" 3	54.97	58.55	61.84
" 4	56.17	60.71	63.12
lote 2380			
prueba 1	57.33	61.13	63.03
" 2	57.22	60.09	61.89
" 3	56.91	59.50	62.27
" 4	57.65	59.29	61.66
lote 2280			
prueba 1	56.95	60.37	64.35
" 2	56.79	60.25	62.36
" 3	58.66	61.21	64.35
" 4	58.17	59.29	60.42
lote 2180			
prueba 1	59.34	62.20	64.64
" 2	60.01	62.54	64.27
" 3	59.07	61.49	63.85
" 4	56.81	60.45	63.46
lote 2080			
prueba 1	56.95	58.45	60.05
" 2	57.25	58.29	60.72
" 3	56.41	58.01	61.08
" 4	57.90	59.41	61.47
lote 1980			
prueba 1	57.12	60.14	63.99
" 2	57.29	60.25	63.99
" 3	58.57	59.75	61.61
" 4	57.93	60.44	62.33
lote 8417			
prueba 1	58.98	61.36	62.88
" 2	60.73	62.90	64.15
" 3	57.10	60.04	63.61
" 4	57.64	59.93	63.81
ΣX_i	1847.55	1928.11	2006.77
\bar{X}	57.77	60.25	62.71

TABLA 12

% de carbamazepina disuelto a los 10 min. en la Formulación A representado por los valores mínimo, medio y máximo.

	Mínimos	Medios	Máximos
lote 0181			
prueba 1	62.87	72.34	75.08
" 2	68.50	69.92	71.93
" 3	67.55	68.99	70.25
" 4	67.94	69.06	70.06
lote 0281			
prueba 1	68.12	69.12	70.06
" 2	65.65	67.95	69.65
" 3	65.48	68.13	71.04
" 4	69.09	70.00	71.44
lote 2380			
prueba 1	65.20	71.05	73.86
" 2	65.70	69.64	71.85
" 3	66.65	68.73	70.08
" 4	66.22	68.06	69.86
lote 2280			
prueba 1	65.65	68.01	69.65
" 2	65.84	68.42	70.84
" 3	63.62	68.85	71.43
" 4	63.36	68.77	71.43
lote 2180			
prueba 1	68.94	71.88	74.27
" 2	69.51	71.55	74.27
" 3	68.52	70.30	72.44
" 4	67.17	70.13	71.63
lote 2080			
prueba 1	68.69	69.52	70.05
" 2	66.38	67.46	68.48
" 3	68.10	69.32	70.63
" 4	66.60	68.73	70.44
lote 1980			
prueba 1	67.36	70.23	72.33
" 2	67.73	69.93	71.83
" 3	68.28	69.77	71.22
" 4	67.33	69.50	72.42
lote 8417			
prueba 1	69.84	70.76	70.02
" 2	69.65	72.58	75.49
" 3	68.29	71.11	74.05
" 4	68.50	71.75	74.88
ΣX_i	2148.33	2231.56	2293.52
\bar{X}	67.13	69.73	71.67

TABLA 13

% de carbamazepina disuelto a los 30 min. en la Formulación A representado por los valores mínimos, medios y máximos.

	Mínimos	Medios	Máximos
lote 0181			
prueba 1	78.86	87.02	90.60
" 2	87.26	88.34	89.18
" 3	86.32	88.14	89.91
" 4	88.21	89.54	90.89
lote 0281			
prueba 1	84.46	86.99	88.70
" 2	87.27	88.72	91.89
" 3	86.32	88.60	90.40
" 4	86.79	88.76	90.89
lote 2380			
prueba 1	83.97	89.03	92.11
" 2	88.06	90.11	92.13
" 3	83.99	88.76	91.37
" 4	85.62	86.95	89.43
lote 2280			
prueba 1	84.93	87.39	88.93
" 2	85.16	87.88	89.43
" 3	88.94	90.12	91.89
" 4	88.46	89.43	90.65
lote 2180			
prueba 1	87.47	89.21	91.11
" 2	83.98	88.79	91.86
" 3	85.38	86.99	89.42
" 4	86.32	89.48	91.64
lote 2080			
prueba 1	86.56	87.74	89.19
" 2	87.51	88.95	90.17
" 3	84.47	87.60	89.68
" 4	85.83	87.87	90.16
lote 1980			
prueba 1	86.76	89.19	91.15
" 2	86.06	88.55	91.64
" 3	85.39	87.20	89.17
" 4	84.01	88.18	92.40
lote 8417			
prueba 1	84.93	87.68	89.92
" 2	86.33	87.87	89.68
" 3	87.03	89.24	93.15
" 4	84.23	88.34	91.89
ΣX_i	2746.61	2828.66	2901.20
\bar{X}	85.83	88.39	90.66

TABLA 14

% de carbamazepina disuelto a los 60 min. en la Formulación A representado por los valores mínimos, medios y máximos.

	Mínimos	Medios	Máximos
lote 0181			
prueba 1	83.73	91.13	94.65
" 2	92.90	95.74	98.64
" 3	96.51	97.43	98.64
" 4	92.64	94.69	97.83
lote 0281			
prueba 1	93.40	95.24	97.56
" 2	94.17	97.01	98.43
" 3	92.40	97.20	100.50
" 4	94.16	97.22	99.18
lote 2380			
prueba 1	89.14	94.63	99.72
" 2	93.65	95.81	97.56
" 3	92.63	95.77	97.83
" 4	90.90	93.25	96.77
lote 2280			
prueba 1	94.17	95.60	96.77
" 2	91.89	96.12	97.83
" 3	94.43	98.03	101.10
" 4	95.72	97.88	99.99
lote 2180			
prueba 1	90.37	92.80	95.96
" 2	92.62	95.35	100.82
" 3	91.14	96.06	100.00
" 4	94.17	97.32	100.27
lote 2080			
prueba 1	93.66	96.70	99.45
" 2	92.15	95.44	97.30
" 3	94.69	97.22	99.18
" 4	91.15	95.10	98.64
lote 1980			
prueba 1	94.17	96.13	99.45
" 2	92.90	95.53	98.64
" 3	93.41	96.05	99.72
" 4	94.43	96.34	98.18
lote 8417			
prueba 1	93.15	96.36	95.72
" 2	94.17	96.79	100.00
" 3	91.90	95.18	98.80
" 4	93.96	97.02	99.72
ΣXi	2972.11	3065.71	3154.80
\bar{x}	92.87	95.80	98.58

En las tablas 15, 16 17 y 18 se presentan los valores mínimos, medios y máximos de cada lote; lo que corresponde a el porciento de carbamazepina disuelto a los diferentes tiempos analizados en la Formulación B.

TABLA 15

% de Carbamazepina disuelto a los 5 min. en la Formulación B representado por los valores mínimos, medios y máximos.

	Mínimos	Medios	Máximos
lote 8407			
prueba 1	26.87	28.91	31.33
" 2	26.13	29.44	32.83
" 3	26.13	28.44	31.20
" 4	26.16	28.54	30.50
lote 8397			
prueba 1	26.54	28.59	32.82
" 2	25.88	28.83	31.46
" 3	25.31	28.21	31.13
" 4	25.69	27.19	29.28
lote 8387			
prueba 1	23.15	24.71	26.70
" 2	24.55	28.54	32.16
" 3	26.18	28.47	31.30
" 4	25.38	26.51	27.77
lote 8377			
prueba 1	23.78	26.00	27.54
" 2	28.98	30.96	32.74
" 3	23.70	24.49	26.04
" 4	24.63	25.41	26.04
lote 8367			
prueba 1	26.04	29.05	31.25
" 2	27.87	29.53	31.29
" 3	26.49	28.04	31.01
" 4	27.69	29.26	32.65
lote 8357			
prueba 1	25.42	27.14	28.32
" 2	24.67	25.69	27.17
" 3	24.68	25.91	27.32
" 4	24.51	26.03	27.40
lote 8337			
prueba 1	24.75	26.09	27.64
" 2	25.92	26.89	29.46
" 3	25.59	28.07	30.47
" 4	25.44	26.79	29.46
lote 8327			
prueba 1	26.62	27.67	29.30
" 2	26.40	27.72	29.46
" 3	27.15	28.75	29.88
" 4	26.91	28.00	28.71
ΣX_i	825.13	883.87	951.92
\bar{X}	25.78	27.62	29.74

TABLA 16

% de carbamazepina disuelto a los 10 min. en la Fórmula B representado por los valores mínimos, medios y máximos.

	Mínimos	Medios	Máximos
lote 8407			
prueba 1	38.95	41.50	44.52
" 2	39.01	41.26	45.06
" 3	39.83	41.54	42.90
" 4	36.62	39.77	40.82
lote 8397			
prueba 1	37.17	39.99	41.95
" 2	37.03	39.75	44.56
" 3	39.27	42.15	46.43
" 4	38.85	41.41	43.28
lote 8387			
prueba 1	34.50	36.66	39.92
" 2	38.26	38.95	40.34
" 3	39.16	41.23	44.39
" 4	34.68	37.78	38.01
lote 8377			
prueba 1	40.10	43.90	47.67
" 2	40.63	41.90	43.61
" 3	31.56	32.64	34.38
" 4	34.12	35.43	36.36
lote 8367			
prueba 1	37.06	39.08	40.46
" 2	37.76	39.32	40.91
" 3	38.04	39.92	42.06
" 4	39.00	41.40	44.66
lote 8357			
prueba 1	38.15	38.87	40.23
" 2	35.65	37.00	38.64
" 3	39.69	37.75	36.96
" 4	34.65	37.78	37.47
lote 8337			
prueba 1	36.25	38.04	41.24
" 2	36.59	37.93	40.03
" 3	37.27	39.39	42.10
" 4	35.92	38.25	40.31
lote 8327			
prueba 1	38.39	40.73	42.64
" 2	38.64	40.59	42.16
" 3	39.97	41.17	42.24
" 4	38.84	40.42	41.60
ΣX_i	1197.73	1263.50	1327.74
\bar{X}	37.43	39.48	41.49

TABLA 17

% de carbamazepina disuelto a los 30 min. en la Formulación B representado por los valores mínimos, medios y máximos.

	Mínimos	Medios	Máximos
lote 8407			
prueba 1	60.49	61.25	61.73
" 2	57.60	60.29	62.45
" 3	60.16	62.69	63.71
" 4	59.31	62.15	65.35
lote 8397			
prueba 1	57.89	61.63	65.70
" 2	56.72	58.48	60.31
" 3	57.21	58.77	60.99
" 4	56.24	60.05	62.44
lote 8387			
prueba 1	58.15	59.80	62.01
" 2	60.41	61.80	63.81
" 3	62.60	63.66	64.96
" 4	57.70	60.09	61.52
lote 8377			
prueba 1	57.23	59.63	61.36
" 2	59.41	61.53	63.49
" 3	54.03	56.29	57.86
" 4	54.52	56.43	57.80
lote 8367			
prueba 1	58.77	61.59	62.97
" 2	60.33	62.15	63.88
" 3	60.82	61.61	62.77
" 4	59.60	62.24	63.49
lote 8357			
prueba 1	55.80	56.89	58.34
" 2	55.44	57.47	58.56
" 3	55.42	57.84	61.45
" 4	55.41	56.81	58.29
lote 8337			
prueba 1	54.74	56.79	58.98
" 2	53.45	55.36	56.95
" 3	53.19	54.52	56.99
" 4	53.79	55.44	57.29
lote 8327			
prueba 1	56.30	57.92	61.84
" 2	52.57	58.34	56.41
" 3	56.41	58.47	60.91
" 4	53.63	54.63	55.59
ΣX_i	1825.30	1894.61	1955.55
\bar{X}	57.00	59.20	61.10

TABLA 18

% de carbamazepina disuelto a los 60 min. en la Formulación B representado por los valores mínimos, medios y máximos.

	Mínimos	Medios	Máximos
lote 8407			
prueba 1	71.85	75.25	77.60
" 2	71.46	73.33	74.89
" 3	75.92	77.57	81.29
" 4	77.18	79.47	82.18
lote 8397			
prueba 1	73.45	75.49	80.63
" 2	71.25	72.72	74.68
" 3	75.63	76.57	79.32
" 4	75.71	77.86	80.19
lote 8387			
prueba 1	76.33	77.10	78.03
" 2	75.50	77.21	78.67
" 3	78.24	79.50	80.63
" 4	74.88	77.57	78.86
lote 8377			
prueba 1	76.55	77.52	80.85
" 2	79.32	80.59	81.96
" 3	72.24	73.97	76.76
" 4	72.24	73.97	76.76
lote 8367			
prueba 1	76.17	80.77	83.31
" 2	78.86	73.91	75.51
" 3	76.34	78.79	80.63
" 4	74.68	77.69	81.52
lote 8357			
prueba 1	73.24	75.06	76.34
" 2	73.24	75.37	77.82
" 3	73.84	77.15	79.11
" 4	73.84	75.15	77.60
lote 8337			
prueba 1	72.02	75.97	78.67
" 2	73.46	75.29	77.82
" 3	72.84	74.76	76.55
" 4	74.05	76.83	76.87
lote 8327			
prueba 1	71.43	75.35	77.82
" 2	73.64	75.74	77.82
" 3	75.91	77.01	78.89
" 4	73.05	75.62	77.82
ΣX_i	2376.54	2446.15	2516.95
\bar{X}	74.26	76.44	78.65

VI Valoración Estadística.

Con los valores obtenidos se observa claramente la diferencia existente entre las formulaciones a evaluar, para ésto es importante establecer estadísticamente -- cuál de las dos formulaciones que tenemos es la más -- apropiada para su elaboración o fabricación.

Para tal objeto se hace un análisis de variancia, por medio de éste comprobamos la significación estadística de las diferencias entre las medias de varias muestras.

El método proporciona una indicación en cuanto a que las diferencias observadas entre las medias de las muestras pueden o no asignarse a las fluctuaciones del muestreo.

La comparación de las estimaciones de 2 variancias se verifica mediante la prueba F. El examen de una tabla de valores F proporciona el valor de F máximo que puede producirse por las fluctuaciones del muestreo en un nivel de significancia o probabilidad dada.

Si la razón F observada es mayor que el valor tabulado para el nivel de significación y grados de libertad, se puede decir que las medias de los grupos difieren significativamente.

Todo ésto se reafirma con la determinación de "t" de Student, que calcula la probabilidad de que la di-

ferencia de las medias de los grupos analizados tenga un valor tan grande como el observado o menor que él.

De la misma se tiene una tabla de valores de "t" el cual proporciona el valor de "t" máxima que puede producirse por las fluctuaciones del muestreo en un nivel de significación o probabilidad dada.

Si la razón de "t" observada es mayor que el valor tabulado para el nivel de significación y grados de libertad, se puede decir que las medias de los grupos difieren significativamente.

Se utilizan los siguientes parámetros estadísticos:

Media

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

Variación

$$S^2 = \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n}$$

Desviación estándar

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n}}$$

Coefficiente de variación

$$V = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

Desviación estándar de la media

$$S_x = \frac{S}{n}$$

Límites de confianza

$$t_{95\%}, t_{99\%}$$

$$\bar{X} \pm t_{95\%}, 99\% S_x$$

Análisis de Variancia

Media de la muestra

$$\bar{X} = \frac{\sum X_1 + \sum X_2}{n_1 + n_2}$$

Variación entre-muestras

$$q_1 = \sum n_1 (\bar{X}_{1-2} - \bar{X})^2$$

Variación inter-muestra

$$q_2 = \sum (X_{1-2} - \bar{X})^2$$

Prueba F

$$F = \frac{q_1 / (r - 1)}{q_2 / (n - r)}$$

"t" Student

$$S_c^2 = \frac{\sum (X_1 - \bar{X})^2 + \sum (X_2 - \bar{X})^2}{n_1 - 1 + n_2 - 1}$$

$$S_d = \sqrt{\frac{S_c^2}{n_1} + \frac{S_c^2}{n_2}}$$

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_d}$$

TABLA 19

Análisis estadístico del % de carbamazepina de la --
Formulación A a los 5 min.

X_i	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
62.54	2.29	5.2441
59.56	-0.69	0.4761
61.76	1.51	2.2801
60.66	0.41	0.1618
59.90	-0.35	0.1225
59.15	-1.10	1.2100
58.55	-1.70	2.8900
60.71	0.46	0.2116
61.13	0.88	0.7744
60.09	-0.16	0.0256
59.50	-0.75	0.5625
59.29	-0.96	0.9216
60.37	0.12	0.0144
62.25	0.00	0.0000
61.21	0.96	0.9216
59.29	-0.96	0.9216
62.20	1.95	3.8025
62.54	2.29	5.2441
61.49	1.24	1.5376
60.45	0.20	0.0400
58.45	-1.80	3.2400
58.29	-1.96	3.8416
58.01	-2.24	5.0176
59.41	-0.84	0.7056
60.14	-0.11	0.0121
62.25	0.00	0.0000
59.75	-0.50	0.2500
60.44	0.19	0.0361
61.36	1.11	1.2321
62.90	2.65	7.0225
60.04	-0.21	0.0441
59.93	-0.32	0.1024

$\Sigma X_i = 1928.11$

$(X_i - \bar{X})^2 = 48.8725$

TABLA 20

Análisis estadístico del % de carbamazepina de la --
Formulación B a los 5 min.

X_i	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
28.91	1.29	1.6641
29.44	1.82	3.3124
28.44	0.82	0.6724
28.54	0.92	0.8464
28.59	0.97	0.9409
28.83	1.20	1.4641
28.21	0.59	0.3481
27.19	-0.43	0.1849
24.71	-2.91	8.4681
28.54	0.92	0.8464
28.47	0.85	0.7225
26.51	-1.11	1.2321
26.00	-1.62	2.6244
30.96	3.34	11.1556
24.49	3.13	9.7969
25.41	-2.21	4.8841
29.05	1.43	2.0449
29.53	1.91	3.6481
28.04	0.42	0.1764
29.26	1.64	2.6896
27.14	-0.48	0.2304
25.69	-1.93	3.7249
25.91	-1.71	2.9241
26.03	-1.59	2.5281
26.09	-1.53	2.3409
26.89	-0.73	0.5329
28.07	0.45	0.2025
26.79	-0.83	0.6889
26.67	0.95	0.9025
27.72	0.10	0.0100
28.75	1.13	1.2769
28.00	0.38	0.1444

$$\sum X_i = 883.87$$

$$(\sum (X_i - \bar{X})^2) = 73.2289$$

Tiempo: 5 min.

1.1 Formulación A

$$\bar{x}_1 = \frac{1928.11}{32} = 60.25$$

$$s_1^2 = \frac{48.8725}{32} = 1.5273$$

$$s_1 = \sqrt{1.5273} = 1.2358$$

$$C.v_1 = \frac{1.2358 \times 100}{60.25} = 2.05\%$$

$$s_{x_1} = \frac{1.2358}{\sqrt{32}} = 0.2184$$

1.2 Formulación B

$$\bar{x}_2 = \frac{883.87}{32} = 27.62$$

$$s_2^2 = \frac{73.2289}{32} = 2.441$$

$$s_2 = \sqrt{2.441} = 1.5624$$

$$C.v_2 = \frac{1.5624 \times 100}{27.62} = 5.65\%$$

$$s_{x_2} = \frac{1.5624}{\sqrt{32}} = 0.2762$$

Límites de confianza para 95%

Valor de "t" de Student, para 31 grados de libertad

$$t = 2.042$$

a) $60.25 \pm 2.042 (0.2184) = 60.25 \pm 0.4459$

b) $27.62 \pm 2.042 (0.2762) = 27.62 \pm 0.5640$

Límites de confianza para 99%

Valor de "t" de Student para 31 grados de libertad.

$$t = 2.75$$

$$a) 60.25 \pm 2.75 (0.2184) = 60.25 \pm 0.6006$$

$$b) 27.62 \pm 2.75 (0.2762) = 27.62 \pm 0.7595$$

Análisis de Variancia

Media de la muestra:

$$\bar{x} = \frac{1928.11}{32} + \frac{883.27}{32} = 43.937$$

Entre-grupos

Inter-grupos

A	32	(60.25 - 43.937) ² = 8515.647	48.8725
B	32	(27.62 - 43.937) ² = <u>8519.820</u>	<u>73.2289</u>
		17035.467	122.1014

	q	G.L	Variancia Sx = q / G.L
Variación entre-grupos	17035,467	r-1 1	17035,467
Variación inter-grupos	122,1014	n-r o2	1,9693

$$F = \frac{17035.46}{1.9693} = 8650.51$$

Valor de F para 95% de confianza (58,1) grados de libertad.

$$F = 3.92$$

Valor de F para 99% de confianza (58,1) grados de libertad.

$$F = 6.85$$

"t" Student.

$$S_c^2 = \frac{48.8725 + 73.2289}{62} = \frac{122.1014}{62} = 1.9693$$

$$S_c = \sqrt{1.9693} = 1.4085$$

$$S_d = 1.4085 \times 0.2540 = 0.357$$

$$t = \frac{60.25 - 27.6}{0.3570} = \frac{32.65}{0.357} = 91.45$$

Valor de "t" Student para 95% de confianza, 62 grados de libertad

$$t = 1.98$$

Valor de "t" Student para 99% de confianza, 62 grados de libertad

$$t = 2.617$$

TABLA 21

Análisis estadístico del % de carbamazepina de la --
formulación A a los 10 min.

X_i	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
72.34	2.61	6.8121
69.92	0.19	0.0361
68.99	-0.74	0.5476
69.06	-0.67	0.4489
69.12	-0.61	0.3721
67.95	-1.78	3.1684
68.13	-1.60	2.5600
70.00	0.28	0.0729
71.05	1.32	1.7424
69.64	-0.09	0.0081
68.73	-1.00	1.0000
68.06	-1.67	2.7889
68.01	-1.72	2.9584
68.42	-1.31	1.7161
68.85	-1.08	1.1664
68.77	-0.966	0.9216
71.88	2.15	4.6225
71.55	1.82	3.3124
70.30	0.57	0.3249
70.13	0.40	0.0016
69.52	-0.21	0.0441
67.46	-2.27	5.1529
69.32	-0.41	0.1681
68.73	-1.0	1.0000
70.23	0.50	0.2500
69.93	0.20	0.0400
69.77	0.04	0.0016
69.50	0.23	0.0529
70.76	1.03	1.0609
72.58	2.85	8.1225
71.11	1.38	1.9044
71.75	2.02	4.0804

$$\sum X_i = 2231.56$$

$$(\sum (X_i - \bar{X})^2) = 56.4592$$

TABLA 22

Análisis estadístico del % de carbamazepina de la Formulación B a los 10 min.

X_i	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
41.50	2.02	4.0804
41.26	1.78	3.1684
41.54	2.06	4.2436
39.77	0.29	0.0841
39.99	0.51	0.2601
39.75	0.27	0.0729
42.15	2.67	7.1285
41.41	1.93	3.7249
36.66	-2.82	7.9524
38.95	-0.53	0.2909
41.23	1.75	3.0625
37.78	-1.70	2.8900
43.90	4.42	19.5364
41.90	2.42	5.8564
32.64	-6.84	46.7856
35.43	-4.05	16.4025
39.08	-0.40	0.1600
39.32	-0.16	0.0256
39.92	0.44	0.1936
41.40	1.92	3.6864
38.87	-0.61	0.3721
37.00	-2.48	6.1504
37.75	-1.73	2.9929
37.78	-1.70	2.8900
38.04	-1.44	2.0736
37.93	-1.55	2.4025
39.39	-0.09	0.0081
38.25	-1.23	1.5129
40.73	1.25	1.5625
40.59	1.11	1.2321
41.17	1.69	2.8561
40.42	0.94	0.8836

$\sum X_i = 1263.50$

$(X_i - \bar{X})^2 = 154.5320$

Tiempo: 10 min.

1.1 Formulación A

$$\bar{X}_1 = \frac{2231.56}{32} = 69.73$$

$$S_1^2 = \frac{56.4592}{32} = 1.7643$$

$$S_1 = \sqrt{1.7643} = 1.3282$$

$$C.V._1 = \frac{1.3282 \times 100}{69.73} = 1.90\%$$

$$S_{x_1} = \frac{1.3282}{\sqrt{32}} = 0.2348$$

1.2 Formulación B

$$\bar{X}_2 = \frac{1263.50}{32} = 39.48$$

$$S_2^2 = \frac{154.5320}{32} = 4.8291$$

$$S_2 = \sqrt{4.8291} = 2.1975$$

$$C.V._2 = \frac{2.1975 \times 100}{39.48} = 5.56\%$$

$$S_{x_2} = \frac{2.1975}{\sqrt{32}} = 0.3884$$

Límites de confianza para 95%

Valor de "t" de Student, para 31 grados de libertad

$$t = 2.0242$$

$$a) 69.73 \pm 2.042 (0.2348) = 69.73 \pm 0.4794$$

$$b) 39.48 \pm 2.042 (0.3883) = 39.48 \pm 0.7931$$

Límites de confianza para 99%

Valor de "t" de Student para 31 grados de Libertad.

$$t = 2.75$$

$$a) 69.73 \pm 2.75 (0.2348) = 69.73 \pm 0.6457$$

$$b) 39.48 \pm 2.75 (0.3884) = 39.48 \pm 1.0681$$

Análisis de Variancia

Media de la muestra:

$$\bar{X} = \frac{2231.56}{32} + \frac{1263.50}{32} = 54.61$$

Entre-grupos

Inter-grupos

$$A \quad 32 (69.73 - 54.61)^2 = 7315.66 \quad 56,4592$$

$$B \quad 32 (39.48 - 54.61)^2 = 7325.34 \quad 154,5320$$

$$\underline{\quad\quad\quad 14641.00 \quad\quad\quad 210,9912}$$

	q	G.L	Variancia Sx = q / G.L
Variación entre-grupos	14641.00	r-1 ,1	14641.00
Variación inter-grupos	210.9912	n-r 62	3.4030

$$F = \frac{14641.00}{3.4030} = 4302.38$$

Valor de F para 95% de confianza (58,1) grados de libertad

$$F = 3.92$$

Valor de F para 99% de confianza (58,1) grados de libertad.

$$F = 6.85$$

"t" Student.

$$S_c^2 = \frac{56.4592 + 154.5320}{62} = \frac{210.9912}{62} = 3.4090$$

$$S_c = \sqrt{3.4030} = 1.8447$$

$$S_d = 1.8447 \times 0.2540 = 0.4685$$

$$t = \frac{69.73 - 39.48}{0.4685} = \frac{30.25}{0.4685} = 64.56$$

Valor de "t" Student para 95% de confianza, 62 grados de libertad

$$t = 1.98$$

Valor de "t" Student para 99% de confianza, 62 grados de libertad

$$t = 2.617$$

TABLA 23

Análisis estadístico del % de carbamazepina de la
Formulación A a los 30 min.

X_i	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
87.02	-1.37	1.8769
88.34	-0.05	0.0025
88.14	-0.25	0.0625
89.54	1.15	1.3225
86.99	-1.40	1.9600
89.72	1.33	1.7689
88.60	0.21	0.0441
88.66	0.37	0.1369
89.03	0.64	0.4096
90.11	1.72	0.1369
86.95	-1.44	2.0736
87.39	-1.00	1.0000
87.88	-0.51	0.2601
90.12	1.73	2.9929
89.43	1.04	1.0816
89.21	0.82	0.6724
88.79	0.40	0.1600
89.48	-1.40	1.9600
89.48	1.09	1.1881
87.74	-0.65	0.4225
88.95	0.56	0.3136
87.60	-0.79	0.6241
87.87	-0.52	0.2704
89.19	0.80	0.6400
88.55	0.16	0.0256
87.20	-1.19	1.4161
88.18	-0.21	0.0441
87.68	0.71	0.5041
87.87	-0.52	0.2704
89.24	-0.85	0.7225
88.34	-0.05	0.0250
$\Sigma X_i = 2828.66$		$(X_i - \bar{X})^2 = 27.3463$

TABLA 24

Análisis estadístico del % de carbamazepina de la --
Formulación B a los 30 min.

X_i	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
61.25	2.05	4.2025
60.29	1.09	1.1881
62.29	3.49	12.1801
62.15	2.95	8.7025
61.63	2.43	5.9049
58.48	-0.72	0.5184
58.77	0.43	0.1849
60.05	0.85	0.7225
59.80	0.60	0.3600
61.80	2.60	6.7600
63.66	4.46	19.8916
60.09	0.89	0.7921
59.63	0.43	0.1849
61.53	2.33	5.4289
56.29	-2.91	8.4881
56.43	-2.77	7.6729
61.59	2.39	5.7121
62.15	2.95	8.7025
61.61	2.41	5.8081
62.24	3.04	9.2416
56.89	-2.31	5.3361
57.47	-1.73	2.9929
57.84	-1.36	1.8496
56.81	-2.39	5.7121
56.79	-2.41	5.8081
55.36	-3.84	14.7456
54.62	-4.68	21.9024
55.55	-3.76	14.1376
57.92	-1.29	1.6284
58.34	-0.86	0.7396
58.47	-0.73	0.5329
54.63	-4.57	20.8849

$\sum X_i = 1894.61$

$(X_i - \bar{X})^2 = 208.9069$

Tiempo: 30 min.

1.1 Formulación A

$$\bar{X} = \frac{2828.66}{32} = 88.39$$

$$S_1^2 = \frac{27.3463}{32} = 0.8545$$

$$S_1 = \sqrt{0.8545} = 0.9244$$

$$C.V_1 = \frac{0.9244 \times 100}{88.39} = 1.0458$$

$$Sx_1 = \frac{0.9244}{32} = 0.1634$$

1.2 Formulación B

$$\bar{X} = \frac{1894.61}{32} = 59.20$$

$$S_2^2 = \frac{208.9069}{32} = 6.5283$$

$$S_2 = \sqrt{6.5283} = 2.7640$$

$$C.V_2 = \frac{2.7640 \times 100}{59.20} = 4.6689$$

$$Sx_2 = \frac{2.7640}{32} = 0.4886$$

Límites de confianza para 95%

Valor de "t" de Student, para 31 grados de libertad

$$t = 2.042$$

$$a) 88.39 \pm 2.042 (0.1634) = 88.39 \pm 0.3336$$

$$b) 59.20 \pm 2.042 (0.4886) = 59.20 \pm 0.9977$$

Límites de confianza para 99%

Valor de "t" de Student para 31 grados de libertad.

$$t = 2.75$$

$$a) 88.39 \pm 2.75 (0.1634) = 88.39 \pm 0.4493$$

$$b) 59.20 \pm 2.75 (0.4886) = 59.20 \pm 1.3436$$

Análisis de Variancia

Media de la muestra:

$$\bar{x} = \frac{2828.66}{32} + \frac{1894.61}{32} = 73.80$$

Entre-grupos

Inter-grupos

$$A \quad 32 (88.39 - 73.80)^2 = 7305.98 \quad 27.3463$$

$$B \quad 32 (50.20 - 73.80)^2 = \frac{6821.12}{14127.10} \quad \frac{208.9069}{236.2559}$$

	q	G.L	Variancia Sx = q / G.L
Variación entre-grupos	14127.1	r-1 1	14127.1
Variación inter-grupos	236.2559	n-r 62	3.8105

$$F = \frac{14127.10}{3.8105} = 3707.33$$

Valor de F para 95% de confianza (58,1) grados de libertad

$$F = 3.92$$

Valor de F para 99% de confianza (58,1) grados de libertad

$$F = 6.85$$

"t" Student

$$S_c^2 = \frac{27.3463 + 208.9069}{62} = \frac{236.2559}{62} = 3.8105$$

$$S_c = \sqrt{3.8105} = 1.9520$$

$$S_d = 1.9520 \times 0.2540 = 0.4958$$

$$t = \frac{88.39 - 59.20}{0.4958} = \frac{29.19}{0.4958} = 58.87$$

Valor de "t" Student para 95% de confianza, 62 grados de libertad

$$t = 1.98$$

Valor de "t" Student para 99% de confianza, 62 grados de libertad

$$t = 2.617$$

TABLA 25

Análisis estadístico del % de carbamazepina de la --
 Formulación A a los 60 min.

X_i	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
91.13	-4.67	21.8089
95.74	-0.06	0.0036
97.43	1.63	2.6569
94.69	-1.11	1.2321
95.24	-0.56	0.3136
97.01	1.21	1.4641
97.20	1.40	1.9600
97.22	1.42	2.0164
94.63	-1.17	1.3689
95.81	0.01	0.0001
95.77	-0.03	0.0009
93.25	-2.55	6.5025
95.60	-0.20	0.0400
96.12	0.32	0.1024
98.03	2.23	4.4729
97.88	2.08	4.3264
92.80	-3.00	9.0000
95.25	-0.45	0.2025
96.06	0.26	0.0676
97.32	1.52	2.3104
96.70	0.90	0.8100
95.44	-0.36	0.1296
97.22	1.42	2.0164
95.10	-0.70	0.4900
96.13	0.33	0.1089
95.53	0.27	0.0729
96.05	0.25	0.0625
96.34	0.54	0.2916
96.36	0.56	0.3136
94.36	-1.44	2.0736
95.18	-0.62	0.3844
97.02	1.22	1.4884
$\Sigma X_i = 3065.71$		$(X_i - \bar{X})^2 = 68.1721$

$$F = \frac{14127.10}{3.8105} = 3707.33$$

Valor de F para 95% de confianza (58,1) grados de libertad

$$F = 3.92$$

Valor de F para 99% de confianza (58,1) grados de libertad

$$F = 6.85$$

"t" Student

$$S_c = \frac{27.3463 + 208.9069}{62} = \frac{236.2559}{62} = 3.8105$$

$$S_c = \sqrt{3.8105} = 1.9520$$

$$S_d = 1.9520 \times 0.2540 = 0.4958$$

$$t = \frac{88.39 - 59.20}{0.4958} = \frac{29.19}{0.4958} = 58.87$$

Valor de "t" Student para 95% de confianza, 62 grados de libertad

$$t = 1.98$$

Valor de "t" Student para 99% de confianza, 62 grados de libertad

$$t = 2.617$$

Análisis estadístico del \bar{x} de carbamazepina de la --
 Formulación A a los 60 min.

X_i	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
91.13	-4.67	21.8089
95.74	-0.06	0.0036
97.43	1.63	2.6569
94.69	-1.11	1.2321
95.24	-0.56	0.3136
97.01	1.21	1.4641
97.20	1.40	1.9600
97.22	1.42	2.0164
94.63	-1.17	1.3689
95.81	0.01	0.0001
95.77	-0.03	0.0009
93.25	-2.55	6.5025
95.60	-0.20	0.0400
96.12	0.32	0.1024
98.03	2.23	4.4729
97.88	2.08	4.3264
92.80	-3.00	9.0000
95.25	-0.45	0.2025
96.06	0.26	0.0676
97.32	1.52	2.3104
96.70	0.90	0.8100
95.44	-0.36	0.1296
97.22	1.42	2.0164
95.10	-0.70	0.4900
96.13	0.33	0.1089
95.53	0.27	0.0729
96.05	0.25	0.0625
96.34	0.54	0.2916
96.36	0.56	0.3136
94.36	-1.44	2.0736
95.18	-0.62	0.3844
97.02	1.22	1.4884

$\sum X_i = 3065.71$

$(X_i - \bar{X})^2 = 68.1721$

TABLA 26

Análisis estadístico del % de carbamazepina de la --
 Formulación B a los 60 min.

X_i	$X_i - \bar{X}$	$(X_i - \bar{X})^2$
75.25	-1.19	1.4161
73.73	-3.11	9.6721
77.57	1.13	1.2769
79.47	3.03	9.1809
75.49	-0.94	0.9025
72.72	-3.72	13.8384
76.57	0.13	0.0169
77.86	1.42	2.0164
77.10	0.66	0.4356
77.21	0.77	0.5929
79.50	3.06	9.3636
77.57	1.13	1.2769
77.52	1.08	1.1664
80.59	4.15	17.2225
73.97	-2.47	6.1009
73.97	-2.47	6.1009
80.77	4.33	18.7485
73.91	-2.53	6.4009
78.79	2.35	5.5225
77.69	1.25	1.5625
75.06	-1.36	1.9044
75.37	-1.07	1.1449
77.15	0.71	0.5041
75.15	-1.29	1.6641
75.97	-0.47	0.2209
75.29	-1.15	1.3225
74.76	-1.68	2.8224
76.83	0.39	0.1521
75.35	-1.09	1.1881
75.74	-0.70	0.4900
77.01	0.57	0.3249
75.62	-0.82	0.6724

$\Sigma X_i = 2446.15$

$(X_i - \bar{X})^2 = 125.2251$

Tiempo: 60 min.

1.1 Formulación A

1.2 Formulación B

$$\bar{x}_1 = \frac{3065.71}{32} = 95.80$$

$$\bar{x}_2 = \frac{2446.15}{32} = 76.44$$

$$S_1^2 = \frac{68.1721}{32} = 2.1303$$

$$S_2^2 = \frac{125.2251}{32} = 3.9133$$

$$S_1 = \sqrt{2.1303} = 1.4595$$

$$S_2 = \sqrt{3.9133} = 1.9782$$

$$C.V_1 = \frac{1.4595 \times 100}{95.80} = 1.523$$

$$C.V_2 = \frac{1.9782 \times 100}{76.44} = 2.5879$$

$$Sx_1 = \frac{1.4595}{32} = 0.2580$$

$$Sx_2 = \frac{1.9782}{32} = 0.3497$$

Límites de confianza para 95%

Valor de "t" de Student, para 31 grados de libertad

$$t = 2.042$$

a) $95.80 \pm 2.042 (0.2580) = 95.80 \pm 0.5268$

b) $76.44 \pm 2.042 (0.3497) = 76.44 \pm 0.7141$

Límites de confianza para 99%

Valor de "t" de Student para 31 grados de libertad.

$$t = 2.75$$

$$a) 95.80 \pm 2.75 (0.2580) = 95.80 \pm 0.7095$$

$$b) 76.44 \pm 2.75 (0.3497) = 76.44 \pm 0.9616$$

Análisis de Variancia

Media de la muestra:

$$\bar{x} = \frac{3065.71}{32} + \frac{2446.15}{32} = 86.1228$$

Entre-grupos

Inter-grupos

$$A \quad 32 (95.80 - 86.1228)^2 = 2998.47 \quad 68.1721$$

$$B \quad 32 (76.44 - 86.1228)^2 = 2998.47 \quad 125.2251$$

$$5996.94 \quad 193.3963$$

	q	G.L	Variancia Sx = q / G.L
Variación entre-grupos	5996.94	r-1 1	5996.94
Variación inter-grupos	193.3963	n-r 62	3.1192

$$F = \frac{5996,94}{3.1192} = 1922.589$$

Valor de F para 95% de confianza (58,1) grados de libertad

$$F = 3.92$$

Valor de F para 99% de confianza (58,1) grados de libertad

$$F = 6.85$$

"t" Student

$$S_c = \frac{2}{62} \sqrt{68.1721 + 125.2251} = 3.1192$$

$$S_c = \sqrt{3.1192} = 1.7661$$

$$S_d = 1.7661 \times 0.2540 = 0.4486$$

$$t = \frac{95.80 - 76.44}{0.4486} = \frac{19.36}{0.4486} = 43.15$$

Valor de "t" Student para 95% de confianza, 62 grados de libertad

$$t = 1.98$$

Valor de "t" Student para 99% de confianza, 62 grados de libertad

$$t = 2.617$$

TABLA 27

Resumen de los Resultados Obtenidos

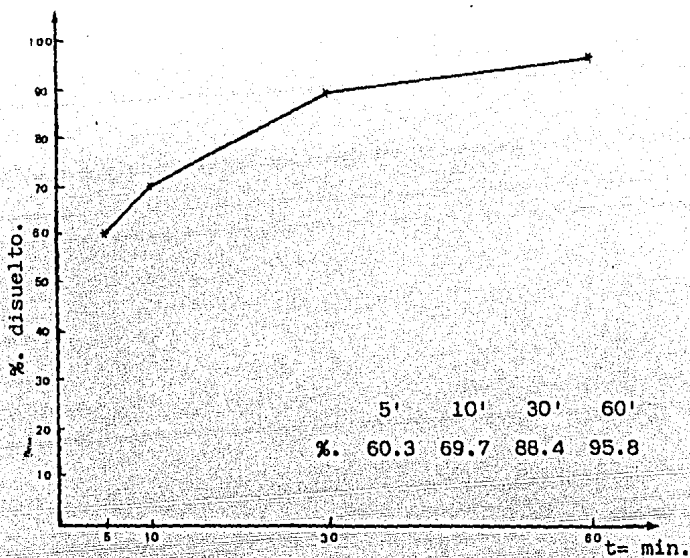
t i e m p o	Formulación A				Formulación B			
	5'	10'	30'	60'	5'	10'	30'	60'
\bar{X}	60.25	69.73	88.39	95.80	27.62	39.48	59.20	76.44
S^2	1.5273	1.7643	0.8545	2.1303	2.441	4.8291	6.5283	3.9133
S	1.2358	1.3282	0.9244	1.4595	1.5624	2.1975	2.7640	1.9782
C.V	2.05	1.90	1.458	1.523	5.65	5.56	4.66	2.588
Sx	0.2184	0.2348	0.1634	0.2580	0.2762	0.3884	0.4886	0.3497
Límites de confianza 95%	$\bar{X} \pm 0.4459$	$\bar{X} \pm 0.4794$	$\bar{X} \pm 0.3336$	$\bar{X} \pm 0.5268$	$\bar{X} \pm 0.5640$	$\bar{X} \pm 0.7931$	$\bar{X} \pm 0.9977$	$\bar{X} \pm 0.9616$
Límites de confianza 99%	$\bar{X} \pm 0.6006$	$\bar{X} \pm 0.6457$	$\bar{X} \pm 0.4493$	$\bar{X} \pm 0.9616$	$\bar{X} \pm 0.7595$	$\bar{X} \pm 1.0681$	$\bar{X} \pm 1.3436$	$\bar{X} \pm 0.9616$

TABLA 28

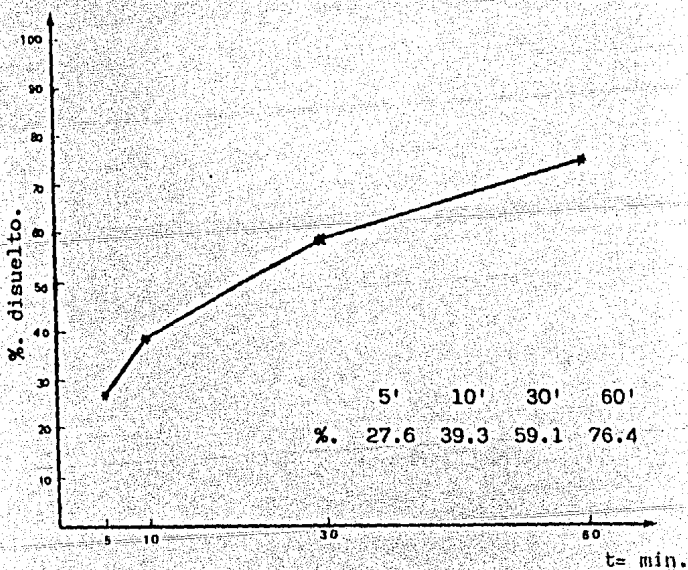
Resumen de los resultados obtenidos en la prueba F				
Tiempo	5'	10'	30'	60'
F Calculada	8650.51	4302.38	3707.33	1922.58
F Tablas 95%	3.92	3.92	3.92	3.92
F Tablas 99%	6.85	6.85	6.85	6.85

TABLA 29

Resumen de los resultados obtenidos en la prueba "t" Student				
Tiempo	5'	10'	30'	60'
"t" Calculada	91.45	64.56	58.87	43.15
"t" Tablas 95%	1.98	1.98	1.98	1.98
"t" Tablas 99%	2.617	2.617	2.617	2.617



GRAFICA No. 1.- Perfil de la disolución obtenida en la Formulación A.



GRAFICA No. 2.- Perfil de la disolución obtenida en la Formulación B.

VII C o n c l u s i o n e s

Los resultados obtenidos con respecto a las especificaciones requeridas por los métodos oficiales en ambas formulaciones, no muestran diferencias analíticas, pero ésto no implica que ambas cumplan con su objetivo, lo cual se puede observar con los resultados obtenidos del porcentaje de carbamazepina disuelto en la formulación A, los cuales fueron más altos que en la formulación B.

En el análisis estadístico realizado se confirma lo anterior, ya que se obtuvieron valores de F y "t" mucho mayores que el reportado en tablas, lo que indica que hay una diferencia significativa entre ambas formulaciones.

Esta diferencia va disminuyendo con respecto al tiempo, con lo que se puede concluir que la formulación B requiere un tiempo mucho mayor para estar en solución.

Los ingredientes, sus proporciones y los procedimientos empleados en la preparación de las diferentes formas farmacéuticas, pueden afectar significativamente la liberación de los principios activos a partir de los medicamentos y así modificar el grado de absorción.

Debido a la importancia clínica de la carbamazepina, se requiere un rápido efecto terapéutico, el cual se puede obtener con las tabletas de la formulación A;

con lo que respecta a la formulación B se obtendría en tiempos largos o mayores.

Uno de los objetivos del desarrollo de nuevos productos es mejorar la calidad de las formas farmacéuticas existentes y futuras, en este caso se está logrando desde el punto de vista económico; se está reduciendo el costo de manufactura al pasar de la elaboración de la formulación B a la formulación A. Por otro lado y el más importante asegurando por medio de la prueba de disolución (prueba "in-vitro"), que la carbamazepina contenida en la tableta podrá dar la respuesta farmacológica deseada.

Debido a la importancia de la prueba y a la información tan amplia que proporciona con respecto al fármaco en estudio, ésta se está incluyendo como requisito para las formas farmacéuticas de administración oral.

VIII Bibliografía

1. Wagner, J.G.
Drug Intelligence and Clinical Pharmacy.
Rate of dissolution in Vitro and in Vivo
Introduction and Historical Highlights.
(4-2) 1970 pág. 32-37
2. Chase, Genaro, et. al.
Remington Pharmaceutical Sciences
Mack Publishing Company
Easton Pennsylvania 18042, 16th edition,
pág. 1553-1563, 1369-1377
3. Lachman, Leon, Lieberman A, Herbert, Kanig L.
Joseph.
The Theory and Practice of Industria Pharmacy
Lea and Febiger. Second Edition.
Philadelphia 1976. pág. 15-21, 96-104, 113-116
4. Manuel Litter
Farmacología Experimental y Clínica.
Editorial El Ateneo 5a. edición 1977.
pág. 338-371
5. United States Pharmacopeia
Twenty Edition 1980
pág. 115, 959-960, 1030-1031
6. The Merck Index.
Merck and Co. Inc. Rahway N. J., USA
Tenth Edition 1983, pág. 246 (1758).

7. Handbook of Analitical Toxicology
Editado por Irving Sunshine Ph. D.
The Chemical Rubber Co.
pág. 24-25, 136.
8. Memorias del Seminario sobre Pruebas de Disolución.
Evento Organizado por la A.F.M.
Mayo-Junio 1980. México, D.F.
9. Dr. F. Langenbucher
Pharmaceutical Development.
Ciba - Geigy. Mayo 24, 1967.
10. Primer tratamiento efectivo de la neuralgia esencial del trigémino (Tegretol).
Estudio desarrollado por Laboratorios Ciba-Geigy.
11. Reyes, Armejo D.
Tratamiento de la Epilepsia con Tegretol.
La Prensa Médica. México 33, 34; pág. 136-141
1968.
12. Calderón, Vargas A.
Nuevo Antoconvulsivante y Psicotrópico; la Carbamazepina.
Tribuna Médica 7. 326, pág. 1-11, 1968.
13. Gilbert W. Castellan.
Físicoquímica.
Fondo Educativo Interamericano, 2a. edición.
1979. pág. 717.

14. Wagner, J.G.
Pharmacokinetics, Ann, Rev. Pharmacol 8.
pág. 67-94, 1968.
15. Wagner, J.G.
Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics.
Illinois, E.U.A. (Drug Intelligence Publications).
1971-1975.
16. Ditter L.W., Gressman W.A., Kaplan, Riegelman y
Wagner.
Guidelines for Biopharmaceutical Studies in Man.
Washington D.C., E.U.A.
Academy of Pharmaceutical Sciences.
1972.
17. Barr, W.H.
Bioavailability of oral solid forms and clinical
response to drug therapy; on Current Concepts in
the Pharmaceutical Sciences.
Dosage Form Design and Bioavailability.
Ed. Philadelphia E.U.A. 1973.
18. Gibaldi, M.
Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics.
Philadelphia, E.U.A. 2nd. Edition, 1977.
19. Levy, G.
Biopharmaceutics considerations in dosage form
design and evolution in Prescription Pharmacy.
Philadelphia, E.U.A. Lippincot, 2nd. edition.

20. Riegelman S. y Rowland M.
Effect of route of administration on
drug disposition.
Journal Pharmacokinet Biopharm 1 (5).
pág. 419-434, 1973.
21. Chun A.H.C. y Seitz, J.A.
Drug bioavailability information and its
utility.
J.A. Ph. A N514 (8), 1974.
22. Chodos, D.J. and DiSanto, A.R.
Basics of Bioavailability
Michigan E.U.A.
The Upjohn Co., 1974.
23. Lewis J. Lesson, Ph. D, J. Thuro Cartensen,
Ph. D.
Dissolution Technology.
Ed. Publications Development Corp, 1974.
24. Erwin Kreysig
Introducción a la Estadística Matemática
Principios y Métodos.
Ed. Limusa, México 1981. pág. 291-302
25. Joun B. Kennedy / Adam Neville
Estadística para Ciencias e Ingenieros
Harper & Row Latinoamericana
2a. Edición, 1982. pág. 191-199, 304-319

26. British Pharmacopeia 1980
Vol. 1, pag. 78; Vol. 2 pag. 743.
A. 114-115. Appendix XII D.
27. The Pharmaceutical Codex
Incorporating The British Pharmacopeia.
The Pharmaceutical Press 1979, 11th. Ed.
pag. 136-137
28. Martindale
The Extra Pharmacopeia
The Pharmaceutical Press, London 1973
Twenty Six Edition, pag. 1483 - 1484.