

870127
4
2ej

Universidad Autónoma de Guadalajara

Incorporada a la Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela de Ciencias Químicas



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**EVALUACION DE TABLETAS RECUBIERTAS CONTENIENDO
ENZIMAS DIGESTIVAS**

Tesis

Que para obtener el Título de:

Químico Farmacéutico Biólogo

Presenta:

PAULINA MUÑOZ ARELLANO

ASESOR: Q.F.B. BEATRIZ GARCIA VAZQUEZ

Guadalajara, Jal., 1985.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 INTRODUCCION

I. INTRODUCCION:

EL SER HUMANO NECESITA PARA MANTENER UN ESTADO DE SALUD ADECUADO, QUE SUS FUNCIONES VITALES SE LLEVEN A CABO EN FORMA CORRECTA. LA DIGESTIÓN ES UNA DE LAS FUNCIONES BÁSICAS, YA QUE EN ELLA SE EFECTÚA LA TRANSFORMACIÓN DE LOS ALIMENTOS INGERIDOS EN SUSTANCIAS ASIMILABLES. LA INGESTA NORMAL PARA UNA DIETA EQUILIBRADA, DEBE ESTÁR COMPUESTA DE PROTEÍNAS, CARBOHIDRATOS, LÍPIDOS, VITAMINAS Y MINERALES; LOS TRES PRIMEROS NECESITAN BIOTRANSFORMACIÓN PARA LLENAR LOS REQUIRIMIENTOS NECESARIOS DEL ORGANISMO, Y PARA QUE ÉSTA SE REALICE ES NECESARIA LA PRESENCIA DE LAS ENZIMAS DIGESTIVAS.

EN EL MERCADO NACIONAL EXISTEN DIVERSOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS COMPUESTOS POR UNA O VARIAS ENZIMAS DIGESTIVAS, SOLAS O COMBINADAS CUYO PRINCIPAL OBJETIVO-TERAPÉUTICO ES EL DE ACTUAR COMO COADYUVANTES EN CASOS DE TRASTORNOS DISPÉPTICOS O DISFUNCIONES ENZIMÁTICAS.

DICHOS PRODUCTOS, A PESAR DE HABER DEMOSTRADO SU EFICIENCIA CLÍNICA DURANTE BASTANTE TIEMPO, DESDE EL PUNTO DE VISTA FARMACÉUTICO REPRESENTA UN RETO TODAVÍA PARA SU DESARROLLO, FABRICACIÓN Y EVALUACIÓN.

ESTE RETO SE DEBE PRINCIPALMENTE A LOS REQUERIMIENTOS PROPIOS DE LAS ENZIMAS PARA MANTENERSE ESTABLES Y EJERCER SU ACTIVIDAD ÓPTIMA EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL, ASÍ COMO POR SUS CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS POCO DEFINIDAS QUE HACEN ESPECIALMENTE DIFÍCIL LA SELECCIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS QUE NOS INDIQUE CON CIERTO GRADO DE SEGURIDAD LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS FABRICADOS.

CON OBJETO DE COLABORAR PARA MEJORAR LA SITUACIÓN ANTES DESCRITA, SE PRESENTA ESTE TRABAJO EN EL CUAL SE SELECCIONA UNA FORMULACIÓN DE GRAGEAS CONSISTENTES DE AMILASA, PANCREATINA Y PEPSINA EN CANTIDADES SUFICIENTES PARA DIGERIR 31.87 g DE ALMIDÓN Y 31.87 g DE PROTEÍNAS Y QUE DEBEN ESTAR INCORPORADAS DE TAL MANERA QUE POR UN LADO PERMITAN SU LIBERACIÓN EN LA REGIÓN ADECUADA DEL TRACTO GASTROINTESTINAL TANTO POR EL PH COMO POR EL MEDIO ESPECÍFICO Y POR OTRO LADO QUE SE ENCUENTREN AISLADAS PARA EVITAR SU INCOMPATIBILIDAD POTENCIAL. LAS GRAGEAS ADEMÁS DE CUMPLIR LAS ESPECIFICACIONES PROPIAS DE UN PRODUCTO CON CUBIERTA ENTÉRICA, DEBERAN CONTENER LA ENZIMA EN LA CANTIDAD ADECUADA PARA EJERCER SU EFECTO. PARA COMPROBAR ESTO ÚLTIMO, LOS MÉTODOS EXISTENTES SON EN SU MAYORÍA POCO ESPE

CÍFICOS Y DIFÍCILES DE REPRODUCIR, POR LO QUE EL -
OBJETIVO PRIMORDIAL DEL PRESENTE TRABAJO ES EL DE -
ADAPTAR Y CARACTERIZAR LOS MÉTODOS REPORTADOS Y VA-
LIDARLOS PARA DEMOSTRAR SU CONFIABILIDAD Y PRECI -
SIÓN EN EL RANGO DE CONCENTRACIONES PROBANDO ASÍ CO
MO SU CAPACIDAD PARA CUANTIFICAR LAS ENZIMAS DURAN-
TE EL PERÍODO DE ALMACENAMIENTO Y USO DEL PRODUCTO.

II GENERALIDADES:

2.1 ENZIMAS.

2.2 ENZIMAS DIGESTIVAS.

2.3 FORMAS SÓLIDAS DE DOSIFICACIÓN ORAL.

2.3.1 TABLETAS.

2.3.2 TABLETAS RECUBIERTAS.

2.3.3 RECUBRIMIENTO ENTÉRICO.

2.3.4 EQUIPO.

2.3.5 TÉCNICAS PARA EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.

2.4 MONOGRAFÍAS.

2.4.1 MONOGRAFÍA DE AMILASA 1:1 000.

2.4.2 MONOGRAFÍA DE PANCREATINA 4 NF.

2.4.3 MONOGRAFÍA DE PEPSINA 1:10 000.

2.5 METODOLOGÍA ANALÍTICA.

2.5.1 ACTIVIDAD ENZIMÁTICA.

2.5.2 ESPECTROFOTOMETRÍA.

2.5.3 COLORIMETRÍA.

11. GENERALIDADES.

2.1. ENZIMAS:

LAS ENZIMAS PARTICIPAN DE MANERA VITAL EN LAS FUNCIONES DE LAS CÉLULAS, SON EN GENERAL PROTEÍNAS DE FORMA GLOBULAR, CUYA FUNCIÓN BIOLÓGICA ES CATALIZAR REACCIONES QUÍMICAS. LA ENZIMA COMBINADA CON LA SUSTANCIA SOBRE LA CUAL ACTÚA, FORMA UN COMPLEJO ENZIMA-SUSTRATO, QUE ES CONVERTIDO A PRODUCTO DE REACCIÓN Y ENZIMA LIBRE, LA CUAL CONTINÚA CON LA FUNCIÓN CATALÍTICA.

LAS ENZIMAS SON ALTAMENTE ESPECÍFICAS, ALGUNAS ENZIMAS TIENEN ESPECIFICIDAD ABSOLUTA Y CATALIZAN SOLAMENTE UNA REACCIÓN PARTICULAR DE UNIÓN QUÍMICA, GRUPO FUNCIONAL O ESTRUCTURAS ESTEREOISOMÉRICAS. (1)

- PROPIEDADES: (2)

EN TÉRMINOS GENERALES LAS PROPIEDADES DE LAS ENZIMAS SON SEMEJANTES A LAS DE LAS PROTEÍNAS, YA QUE FORMAN SOLUTOS COLOIDALES EN AGUA, PRECIPITAN O COAGULAN POR EL EFECTO DE ALTAS TEMPERATURAS O LA PRESENCIA DE METALES PESADOS. Y QUEDAN DESACTIVADAS.

- OTRAS PROPIEDADES IMPORTANTES SON:

1. LA MAYOR PARTE DE LAS ENZIMAS POSEEN ESPECIFICIDAD

DE ACCIÓN, ESTO ES QUE ACTÚAN EN UN SUSTRATO ESPECÍFICO LO CUAL SE ATRIBUYE A UNA ACCIÓN DE TIPO LLAVE-CERRADURA, EN LA CUAL, LA FORMA DE LA MOLÉCULA DE ENZIMA SE ADAPTA A LA FORMA DE ALGUNA PARTE DE LA MOLÉCULA DE SUSTRATO.

2. ACTÚAN DE MANERA ÓPTIMA A UN PH ESPECÍFICO Y SE TOR-
NAN INACTIVAS CUANDO EL PH CAMBIA DENTRO DE LÍMITES
ESTRECHOS.
3. DIVERSOS AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS INACTIVAN E IN-
HIBEN LA ACCIÓN ENZIMÁTICA; EJEM.: LOS RAYOS X, AL-
GUNOS ANTIBIÓTICOS, PH DESFAVORABLE.
4. EN SU MAYORÍA, CATALIZAN UNA REACCIÓN QUÍMICA. EN AM-
BAS DIRECCIONES, LA DIRECCIÓN ES REGIDA POR LA LEY
DE ACCIÓN DE MASAS.
5. VARIAS ENZIMAS SON SINTETIZADAS COMO PROENZIMAS INAC-
TIVAS, QUE SON ENZIMAS CATALÍTICAMENTE INACTIVAS,
LAS CUALES RECIBEN EL NOMBRE DE ZIMÓGENOS. EL CASO
MÁS FRECUENTE OCURRE CON LAS ENZIMAS PROTEOLÍTICAS
DEL TUBO DIGESTIVO; UN EJEMPLO DE ELLO ES LA CONVER-
SIÓN DEL PEPSINÓGENO EN PEPSINA POR ACCIÓN DE UN
CAMBIO DE PH. APARENTEMENTE LA RAZÓN DE LA EXISTEN

CIA DE LOS ZIMÓGENOS ES EVITAR QUE LAS ENZIMAS, -
QUE SON MUY REACTIVAS, DIGIERAN A LAS PROTEÍNAS -
INTRACELULARES. (3)

- CLASIFICACIÓN: (1).

SEGÚN EL TIPO DE REACCIÓN QUÍMICA QUE CATALIZAN,
LAS ENZIMAS SE CLASIFICAN EN:

1. TRANSFERASAS. SON ENZIMAS QUE CATALIZAN LA TRANSFERENCIA DE LOS GRUPOS AMINO O FOSFATO DE UN COMPUESTO A OTRO; EJEM: LA TRANSAMINASA GLUTÁMICA-OXALACÉTICA (GOT) Y LA TRANSAMINASA GLUTÁMICA-PIRÚVICA (GPT).

2. OXIDORREDUCTASAS O DEHIDROGENASAS. SON ENZIMAS - QUE CATALIZAN LA TRANSFERENCIA DE HIDRÓGENOS EN - LOS PROCESOS DE OXIDACIÓN CELULAR; EJEM: LAS DEHIDROGENASAS LÁCTICAS (LDH), α -HIDROXIBUTÍRICAS - (HBDH), MÁLICA (MDH), GLUTÁMICA (GLDH), ISOCÍTRICO (ICDH) Y EL SORBITOL (SDH).

3. HIDROLASAS. SON ENZIMAS QUE CATALIZAN LA RUPTURA DE DIVERSAS UNIONES MEDIANTE LA HIDRÓLISIS. A ESTE GRUPO PERTENECEN LAS ENZIMAS DIGESTIVAS, LAS CUALES ACTUAN SOBRE LAS UNIONES PEPTÍDICAS - (PEPSINA), GLUCOSÍDICAS (AMILASA Y PANCREATINA), ÉSTERES Y ÉTERES. (3).

4. LIPASAS. CATALIZAN LA CONVERSIÓN DE TRIGLICÉRIDOS A GLICEROL Y ÁCIDOS GRASOS.
5. FOSFATASAS. CATALIZAN LA HIDRÓLISIS DE ÉSTERES DEL ÁCIDO ORTOFOSFÓRICO Y SE CLASIFICAN DE ACUERDO AL PH DE ÓPTIMA ACTIVIDAD, FOSFATASA ÁCIDA O ALCALINAS.
6. LIASAS. SON ENZIMAS QUE ROMPEN ENLACES C - C, SIN TRANSFERIR GRUPOS.; EJEM: ALDALOSAS.

2.2. ENZIMAS DIGESTIVAS.

SE LES LLAMAN ENZIMAS DIGESTIVAS PORQUE INTERVIENEN EN EL CURSO DE LAS REACCIONES DIGESTIVAS. SON CATALIZADORES DEFINIDOS DE NATURALEZA ORGÁNICA, CON PODERES ESPECÍFICOS DE REACCIÓN: CATALIZAN LA HIDRÓLISIS DE LAS PROTEÍNAS ORIGINALES A AMINOÁCIDOS, LOS ALMIDONES A MONOSACÁRIDOS, LOS TRIACILGLICÉRIDOS A MONOACILGLICEROLES Y GLICEROL A ÁCIDOS GRASOS.

- CLASIFICACIÓN.

DE ACUERDO A SU LUGAR DE ACCIÓN, LAS ENZIMAS DIGESTIVAS SE CLASIFICAN EN :

- A) ENZIMAS DEL JUGO GÁSTRICO. PEPSINA, RENINA Y LIPASA, (4).
- B) ENZIMAS DEL JUGO PANCREÁTICO. PANCREATINA, (QUE CONTIENE, PRINCIPALMENTE AMILASA PANCREÁTICA, TRIPSINA, QUIMOTRIPSINA Y LIPASA PANCREÁTICA), (7), CARBOXIPEPTIDASA, FOSFOLIPASA-A, COLESTERIL ESTERHIDROLASA, RIBONUCLEASA, DESOXIRIBONUCLEASA Y COLÁGENO.
- C) ENZIMAS DEL JUGO INTESTINAL. AMINOPEPTIDASA, DIPEPTISASA, SACARASA, MALTASA, LACTASA, FOSFATASA, POLINUCLEOTIDASA, NUCLEOSIDASA Y FOSFOLIPASA, (4).

- QUÍMICA.

- A) LA PEPSINA, HIDROLIZA PROTEÍNAS NATURALES PREFERENTEMENTE EN EL GRUPO AMINO O CARBOXILO TERMINAL DE AMINO ÁCIDOS AROMÁTICOS, A DEMÁS HIDROLIZA LENTAMENTE A LA ALBÚMINA DE HUEVO, SUS PRODUCTOS DE HIDRÓLISIS SON: PROTEOSAS, PEPTONAS Y PEQUEÑAS CANTIDADES DE AMINO ÁCIDOS. (6).
- B) LA RENINA, PRODUCE LA COAGULACIÓN DE LA LECHE, EN PRESENCIA DEL CALCIO, LA RENINA TRANSFORMA DE MODO

IRREVERSIBLE A LA CASEÍNA DE LA LECHE EN UNA PARACASEÍNA, SOBRE LA CUAL DESPUÉS ACTÚA LA PEPSINA. (5)

- C) LA LIPASA, HIDROLIZA LAS GRASAS EN ÁCIDOS GRASOS Y DEPENDIENDO DE LAS CONDICIONES DE EQUILIBRIO, CATALIZA LA REACCIÓN CONTRARIA, ES DECIR, LA HIDRÓLISIS DE LOS ÉSTERES DE COLESTERILO. (5).
- D) LA TRIPSINA Y QUIMOTRIPSINA, COMPONENTES DE LA PANCREATINA ACTÚAN SOBRE LAS PROTEÍNAS ORIGINALES, PROTEASAS Y PEPTONAS PROVENIENTES DEL ESTÓMAGO PARA PRODUCIR POLIPÉPTIDOS. LA ACCIÓN DE LOS POLIPEPTIDOS LA LLEVAN A CABO LAS PEPTIDASAS; LA CARBOXIPEPTIDASA, HIDROLIZA EL ENLACE PEPTÍDICO TERMINAL EN EL EXTREMO QUE TIENE EL CARBOXILO TERMINAL DE LA CADENA POLIPEPTÍDICA, LA AMINOPEPTIDASA ACTÚA SOBRE EL ENLACE PEPTÍDICO TERMINAL, EN EL EXTREMO AMINO LIBRE DE LA CADENA. ÉSTAS PROTEASAS CONVIERTEN LAS PROTEÍNAS DE LOS ALIMENTOS EN SUS AMINO ÁCIDOS CONSTITUYENTES, PARA SER ABSORBIDOS POR LA MUCUOSAS INTESTINAL Y TRANSPORTADOS A LA CIRCULACIÓN. (4, 5).
- E) LA AMILASA PANCREÁTICA, HIDROLIZA AL ALMIDÓN Y GLUCÓGENO HASTA MALTOSA, MALTOTRIOSAS, UNA MEZCLA DE OLIGOSACÁRIDOS Y ALGO DE GLUCOSA. (5).

- F) LA FOSFOLIPASA-A, HIDROLIZA EL ENLACE ÉSTER EN LA POSICIÓN 2 DE LOS GLICEROFOSFOLÍPIDOS. (5).
- G) LA SACARASA, MALTASA Y LACTASA, CONVIERTEN A LA SACAROSA, MALTOSA Y LACTOSA, RESPECTIVAMENTE EN SUS MONOSACÁRIDOS CONSTITUYENTES PARA SER ABSORBIDOS. (5).
- H) LA FOSFATASA, REMUEVE EL RADICAL FOSFATO DE CIERTOS FOSFATOS ORGÁNICOS TALES COMO: LOS HEXOSAFOSFATOS, GLICEROFOSFATOS Y LOS NUCLEÓTIDOS QUE PROVIENEN DE LA ALIMENTACIÓN. (5).
- I) LAS NUCLEOSIDÁSAS (NUCLEOSIDOFOSFORILASA), UNA DE ELLAS ACTÚA SÓLO SOBRE LOS NUCLEÓSIDOS QUE CONTIENEN PURINAS LIBERANDO ADENINA, GUANINA Y PENTOSA. (5).
- J) LA FOSFOLIPASA INTESTINAL, ACTÚA SOBRE LOS FOSFOLÍPIDOS PARA PRODUCIR GLICEROL, ÁCIDOS GRASOS, ÁCIDO FOSFÓRICO Y BASES COMO LA COLINA. (5).

EL RESULTADO FINAL DESCRITO DE LA ACCIÓN DE LAS ENZIMAS DIGESTIVAS, ES LA TRANSFORMACIÓN DE LOS ALIMENTOS EN COMPUESTOS QUE PUEDEN SER ABSORBIDOS Y

ASIMILADOS. ÉSTOS PRODUCTOS FINALES DE LA DIGESTIÓN SON: PARA LOS CARBOHIDRATOS; LOS MONOSACÁRIDOS, PARA LAS PROTEÍNAS; LOS AMINOÁCIDOS Y PARA LOS TRIACILGLICEROL; LOS ÁCIDOS GRASOS, EL GLICEROL Y LOS MONOACILGLICEROLES. (5).

2.3. FORMAS SÓLIDAS DE DOSIFICACIÓN ORAL.

LAS FORMAS SÓLIDAS DE DOSIFICACIÓN ORAL, SON SISTEMAS DE MEDICACIÓN PRESENTADOS COMO UNIDADES QUE PUEDEN SER ADMINISTRADAS FACILMENTE POR LA BOCA E INGERIDAS. LAS FORMAS DE PRESENTACIÓN MÁS POPULAR SON LAS TABLETAS Y CÁPSULAS, LAS RAZONES DE ESTA POPULARIDAD SON; EXACTITUD Y PRECISIÓN DE LA DOSIS, BUENA ESTABILIDAD FÍSICA Y QUÍMICA, COMPETITIVIDAD POR EL COSTO DE LA PRODUCCIÓN, APARIENCIA DISTINTIVA Y ELEGANTE Y UN ALTO NIVEL DE ACEPTACIÓN POR EL PACIENTE. (2).

- TIPOS DE FORMAS SÓLIDAS DE DOSIFICACIÓN ORAL:

A) TABLETAS.

SON LA FORMA SÓLIDA DE DOSIFICACIÓN MÁS COMÚN EN LA PRÁCTICA CONTEMPORÁNEA. CONSISTE DE MEZCLAS DE POLVOS LOS CUALES SON COMPACTADOS POR UN PUNZÓN PARA PRODUCIR UN CUERPO RÍGIDO. (2).

B) TABLETAS RECUBIERTAS.

MUCHAS TABLETAS SON RECUBIERTAS PARA PROTEGER LOS INGREDIENTES DE LA DESCOMPOSICIÓN, DEL CAMBIO DE APARIENCIA, O PARA DISMINUIR O MINIMIZAR EL SABOR DESAGRADABLE DE CIERTOS MEDICAMENTOS.

ALGUNAS TÉCNICAS DE RECUBRIMIENTO PERMITEN TENER UN RANGO MÁS AMPLIO DE RÉGIMEN DE DOSIS Y SUPERAR PROBLEMAS INHERENTES DE INCOMPATIBILIDAD, EJEM: CON EL MEDIO ESTOMACAL.

c) CÁPSULAS.

MINI RECIPIENTES, QUE CONTIENEN UNA FRACCIÓN DE POLVO A DOSIS DETERMINADAS. (8-10).

d) SOBRES.

SON ADMINISTRACIONES DE DOSIS INDIVIDUALES EN PEQUEÑOS PAQUETES NORMALMENTE DE PAPEL. (8).

e) SON PREPARACIONES FARMACÉUTICAS QUE SE PRESENTAN EN FORMA DE PEQUEÑOS ESFEROIDES, CONSTITUIDOS POR POLVOS MEDICAMENTOSOS LLEVADOS AL ESTADO DE MASA PLÁSTICA, DESTINADAS A INGERIRSE ÍNTEGRAS. (8, 9).

2.3.1 TABLETAS.

LAS TABLETAS OFRECEN SERIAS VENTAJAS SOBRE OTRAS MEDICACIONES ORALES, ENTRE LAS QUE PODEMOS MENCIONAR: A) PRECISIÓN DE DOSIS, B) ESTABILIDAD FÍSICA Y QUÍMICA DEL FÁRMACO, C) DURABILIDAD DE CARACTERIS

TICAS FÍSICAS POR LARGOS PERÍODOS DE ALMACENAJE,
(10).

PODEMOS DISTINGUIR UNA SERIE DE CATEGORÍAS DE TABLETAS DEPENDIENDO DE SU USO, EL TIPO MÁS COMÚN, SON AQUÉLLAS ELABORADAS PARA SER INGERIDAS Y EJERCER SU EFECTO TERAPÉUTICO EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL O DE MANERA SISTÉMICA. UN TIPO DIFERENTE ES AQUÉLLA FORMULADA PARA PERMITIR LA DISOLUCIÓN O DISPERSIÓN EN AGUA PARA SU ADMINISTRACIÓN. PARA ESTE TIPO DE TABLETAS TODOS LOS INGREDIENTES DEBEN SER SOLUBLES, PERO UNA FINA SUSPENSIÓN ES ACEPTADA. OTRAS SON FORMULADAS PARA SER EFERVESCENTES. (3).

ALGUNAS TABLETAS SON DESIGNADAS PARA PROPÓSITOS ESPECIALES:

- A) TABLETAS MASTICABLES. SON DESIGNADAS PARA SER MASTICADAS, UTILIZADAS PARA OBTENER ABSORCIÓN A NIVEL BUCAL O BIEN PARA FACILITAR SU ACCIÓN A NIVEL GASTROINTESTINAL. (3).

- B) TABLETAS SUBLINGUALES. SON PRODUCIDAS PARA DISOLVERSE LENTAMENTE DEBAJO DE LA LENGUA. (3).

- C) TABLETAS PRODUCIDAS PARA DISOLVERSE LENTAMENTE EN LA BOCA O PARA EMPLEARSE DONDE ES REQUERIDA UNA ACCIÓN LOCAL EN LA PARTE SUPERIOR DEL TRACTOGASTROINTESTINAL. (8).
- D) TABLETAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA. CON ALGUNOS MEDICAMENTOS ES CONVENIENTE QUE LA LIBERACIÓN DEL FÁRMACO DE LA TABLETA SEA MÁS GRADUAL QUE LO NORMAL. LA LIBERACIÓN LENTA DEL FÁRMACO MANTIENE UN NIVEL ADECUADO DE CONCENTRACIÓN EN LA SANGRE POR UN PERÍODO PROLONGADO.
- E) IMPLANTES. ESTAS TABLETAS SON PEQUEÑAS GENERALMENTE SIN EXCIPIENTES, DEBEN SER PREPARADAS DE MANERA ASÉPTICA Y SER ESTÉRILES. SON DESIGNADAS PARA SER INSERTADAS EN EL INTERIOR DE LOS TEJIDOS DEL CUERPO POR PROCESOS QUIRÚRGICOS, DANDO COMO RESULTADO DE SU DUREZA UNA ABSORCIÓN LENTA, EJERCIENDO ASÍ LA ACCIÓN NECESARIA. (10).
- F) TABLETAS ENTÉRICAS.
SE RECUBREN ENTÉRICAMENTE ALGUNAS TABLETAS, PARA QUE SEAN INALTERADAS AL PASAR POR EL ESTÓMAGO, PERO AL LLEGAR AL INTESTINO DELGADO SE DISPERSEN RÁPIDAMENTE PARA LIBERAR EL FÁRMACO. (8).

g) TABLETAS VAGINALES.

ESTAS PREPARACIONES SON PREPARADAS GENERALMENTE PARA TENER UN EFECTO LOCAL, COMO EN INFECCIONES POR TRICOMONAS O COMO ESPERMATICIDAS, LA FORMULACIÓN ES DESARROLLADA PARA PREVENIR ABSORCIÓN SISTÉMICA. (8).

PROPIEDADES DE LAS TABLETAS.

- A) LAS TABLETAS DEBEN SER LO SUFICIENTEMENTE DURAS Y RESISTENTES A LA ABRACIÓN, AL ASTILLAMIENTO DURANTE LA MANUFACTURA, EMPAQUE, EMBARQUE Y USO. ÉSTA PROPIEDAD ES MEDIDA POR DOS PRUEBAS; LA DE DUREZA Y LA DE FRIABILIDAD.
- B) EL FÁRMACO EN LA TABLETA DEBE SER BIODISPONIBLE. ÉSTA PROPIEDAD ES CONTROLADA POR DOS PRUEBAS, LA PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN Y LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.
- C) LAS TABLETAS DEBEN TENER UNIFORMIDAD DE PESO Y DE CONCENTRACIÓN DE FÁRMACO. ÉSTAS SON MEDIDAS POR LA PRUEBA DE VARIACIÓN DE PESO Y LA PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.
- D) LAS TABLETAS DEBEN SER ELEGANTES EN APARIENCIA

Y TENER FORMA O MARCA PARA IDENTIFICAR EL PRODUCTO. LA MARCA USUALMENTE ES UN MONOGRAMA DEL FABRICANTE.

- E) LAS TABLETAS DEBEN TENER TODOS LOS ATRIBUTOS FUNCIONALES DE LOS MEDICAMENTOS, QUE INCLUYEN LA ESTABILIDAD Y EFICACIA DEL FÁRMACO.

2.3.2 TABLETAS RECUBIERTAS.

MUCHO SE HA ESCRITO ACERCA DE LOS MATERIALES Y MÉTODOS USADOS EN EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO DE TABLETAS, EN LA ACTUALIDAD, ES RECONOCIDO COMO UNA CIENCIA Y MUCHOS PROBLEMAS ESTAN AUN SIN RESOLVER. ES UN PROCESO QUE REQUIERE EXPERIMENTACIÓN, EXPERIENCIA Y PERSONAL CAPACITADO. LA POPULARIDAD HA ESTIMULADO LA MECANIZACIÓN Y AUTOMATIZACIÓN DE LOS PROCESOS, EL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA, POR COMPRESIÓN Y POR LECHO FLUIDIZADO SON EJEMPLOS DE ESTA TENDENCIA.

- CLASIFICACIÓN DE TABLETAS RECUBIERTAS (10).
LAS TABLETAS RECUBIERTAS PUEDEN CLASIFICARSE EN CUATRO CATEGORÍAS, DEPENDIENDO DEL MATERIAL O TECNOLOGÍA QUE SE UTILICE.

1. RECUBRIMIENTO DE AZÚCAR. (ENTÉRICA O NO ENTÉRICA)
2. RECUBRIMIENTO CON PELÍCULA (ENTÉRICA O NO ENTÉRICA).
3. RECUBRIMIENTO POR LECHO FLUIDIZADO.
4. RECUBRIMIENTO POR COMPRESIÓN.

1. RECUBRIMIENTO DE AZÚCAR.

ESTE PROCESO INVOLUCRA LA ADICIÓN DE CAPAS DE MATERIAL DE RECUBRIMIENTO SOBRE LOS NÚCLEOS, ESTOS SON RODADOS DE MANERA CONTÍNUA EN UN BOMBO Y SE LES APLICA REPETITIVAMENTE. (10).

ESTE RECUBRIMIENTO DE TABLETAS Y GRÁNULOS CON AZÚCAR, ES USADO GENERALMENTE PARA PROTEGER ALGUNOS INGREDIENTES, DE LA DESCOMPOSICIÓN OCASIONADA POR LA EXPOSICIÓN AL AIRE O A HUMEDAD, PARA ENMASCARAR MALOS OLORES O SABORES, O PARA MEJORAR LA APARIENCIA. PUEDEN TENER RECUBRIMIENTOS INICIALES GASTRORRESISTENTES. (10).

2. RECUBRIMIENTO CON PELÍCULA.

EL RECUBRIMIENTO CON PELÍCULA EMPLEA POLÍMEROS

DISUELTOS EN SOLVENTES ORGÁNICOS O AGUA. ÉSTAS PELÍCULAS PUEDEN HACERSE TRANSPARENTES U OPACAS, GASTORRESISTENTES O NO, INCOLORAS O COLOREADAS. ALGUNAS DE SUS VENTAJAS SOBRE EL RECUBRIMIENTO CON AZÚCAR SON:

- A. MENOR NÚMERO DE ETAPAS.
- B. DISMINUCIÓN DEL TIEMPO DE RECUBRIMIENTO.
- C. DISMINUCIÓN DEL PESO Y TAMAÑO DEL COMPRIMIDO.
- D. PROTECCIÓN CONTRA EL AIRE, LUZ Y HUMEDAD.
- E. RESISTENCIA A LA FRACTURA Y A LA APERTURA MECÁNICA.
- F. POSIBILIDAD DE MODIFICAR LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN.
- G. POSIBILIDAD DE AUTOMATIZACIÓN.

POR LO ANTERIOR EL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS, HA INCREMENTADO SU POPULARIDAD, SIN EMBARGO TAMBIEN PRESENTA DESVENTAJAS, LA MAYORÍA DE ELLAS SE RELACIONAN CON LA TOXICIDAD Y/O INFLAMABILIDAD DE LOS SOLVENTES EMPLEADOS. ES POR ESTO QUE SE HA ESTUDIADO EL USO DE AGUA COMO SOLVENTE DE PRIMERA ELECCIÓN EN EL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA. PARA EL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA ACUOSO SE UTILIZAN DIFERENTES PO-

LÍMEROS COMO SON: ÉTERES DE CELULOSA COMO LA HIDROXIMETILCELULOSA DE VARIOS GRADOS, PARA ESTE POLÍMERO EL AGUA ES TERMODINÁMICAMENTE MEJOR QUE UN SOLVENTE ORGÁNICO, SUS SOLUCIONES PRODUCEN DISTINTAS VISCOSIDADES Y DE ESTA MANERA PUEDE POR UN LADO SER UTILIZADA MÁS EFICIENTEMENTE EN LOS PROCESOS QUE SE EFECTÚAN POR ATOMIZACIÓN, O PRODUCIR PELÍCULAS MÁS O MENOS GRUESAS Y RESISTENTES ASÍ COMO CON MAYOR O MENOR CONTENIDO DE SÓLIDOS. ESTOS SISTEMAS PUEDEN CONTENER INGREDIENTES SOLUBLES EN AGUA QUE PERMITEN LA DISOLUCIÓN DE LA PELÍCULA A NIVEL INTESTINAL.

EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO CON PELÍCULA PUEDE SER LLEVADO A CABO EN UN BOMBO CONVENCIONAL, AUN QUE LAS VARIABLES OPERACIONALES TALES COMO: VELOCIDAD ROTACIONAL DEL BOMBO, ÁNGULO DEL EJE DEL BOMBO, TEMPERATURA Y CONTROL DE HUMEDAD PUEDEN SER MÁS CRÍTICOS, ES POR ESTO QUE NORMALMENTE SE EMPLEAN EQUIPOS ESPECIALES, COMO LOS QUE SE DESCRIBEN POSTERIORMENTE, QUE PERMITEN LA APLICACIÓN CONTÍNUA Y PRODUCEN RECUBRIMIENTOS DE MEJOR CALIDAD.

3. RECUBRIMIENTO POR LECHO FLUIDIZADO.

LA BASE FUNDAMENTAL PARA SU OPERACIÓN ES SUSPENDER LAS TABLETAS EN UN CILINDRO O CONO CON UNA CORRIENTE DE AIRE ASCENDENTE. LAS TABLETAS ASCIENDEN HASTA CIERTA ALTURA, ALCANZADA ÉSTA, CAEN POR GRAVEDAD PARA REINICIAR EL ASCENSO. LOS DISPOSITIVOS DE ATOMIZACIÓN DE LAS SOLUCIONES DE RECUBRIMIENTO SE ADAPTAN EN LA PARTE INFERIOR O A UN COSTADO DEL CILINDRO, EL ROCIADO SE PRODUCE DENTRO DE LA CORRIENTE DE AIRE Y SOBRE LAS TABLETAS, Y EL RECUBRIMIENTO ES SECADO POR AIRE FLUIDIZADO A TEMPERATURA CONTROLADA.

4. RECUBRIMIENTO POR COMPRESIÓN. (9).

DICHO PROCEDIMIENTO PERMITE OBTENER UN COMPRIMIDO DENTRO DE OTRO, COMO NO SE EMPLEAN SOLVENTES, SE LE DENOMINA TAMBIÉN RECUBRIMIENTO EN SECO. ES ÚTIL EN LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS QUE NO TOLERAN AGUA NI SOLVENTES, ASÍ COMO PARA AISLAR FÁRMACOS O EXCIPIENTES., QUE SON FÍSICA O QUÍMICAMENTE INCOMPATIBLES. SE PUEDE UTILIZAR TAMBIEN CUANDO SE REQUIERE QUE UN FÁRMACO SE LIBERE EN EL ESTÓMAGO Y EL OTRO EN EL INTESTINO.

2.3.3 RECUBRIMIENTO ENTÉRICO. (8).

UN RECUBRIMIENTO PUEDE SER APLICADO PARA SER RESISTENTE AL JUGO GÁSTRICO PERO DISOLVERSE FÁCILMENTE EN EL INTESTINO DELGADO. ÉSTE RECUBRIMIENTO ENTÉRICO PERMITE PROTEGER AL MEDICAMENTO DE LA DESCOMPOSICIÓN POR LA ACCIÓN ÁCIDA DEL ESTÓMAGO Y TRANSPORTAR AL FÁRMACO A LA REGIÓN GASTROINTESTINAL DONDE DEBE SER ABSORBIDO.

UNA DE LAS CAUSAS POR LAS QUE LOS FÁRMACOS SE RECUBREN ENTÉRICAMENTE SON: (10).

- A. PROTEGER AL FÁRMACO DE LA ACCIÓN DEL JUGO GÁSTRICO.
- B. PREVENIR LA IRRITACIÓN DEL ESTÓMAGO POR FÁRMACOS QUE PUDIERAN OCASIONARLA.
- C. LIBERAR AL FÁRMACO PARA OBTENER ACCIÓN LOCAL EN EL INTESTINO.
- D. LIBERAR AL FÁRMACO PARA SU ABSORCIÓN ÓPTIMA EN EL INTESTINO DELGADO.

EL MATERIAL IDEAL PARA RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DEBE SER: (9).

- A. IMPERMEABLE A LOS JUGOS GÁSTRICOS.
- B. SENSIBLE A LOS JUGOS INTESTINALES.
- C. NO TÓXICO.
- D. ESTABLE DURANTE EL PROCESO Y DE VIDA DE ANAQUEL DEL PRODUCTO.
- E. NO REACTIVO.
- F. FÁCIL DE APLICAR CON EQUIPO MÍNIMO Y DE SER POSIBLE DE MANERA CONTÍNUA.

MATERIALES CON PROPIEDADES ENTÉRICAS.

- A. SHELLAC.

SATISFACE EN SU MAYORÍA EL CRITERIO DE UN BUEN MATERIAL ENTÉRICO, SIN EMBARGO NO ES SOLUBLE EN MEDIO LIGERAMENTE ÁCIDO POR LO QUE LA LIBERACIÓN Y DESINTEGRACIÓN DEL FÁRMACO PUEDE RETARDARSE DRÁSTICAMENTE, ASÍ MISMO SE PUEDE POLIMERIZAR CON EL TIEMPO LO QUE RESULTA EN UNA POBRE DISOLUCIÓN DEL RECUBRIMIENTO. (12)

- B. ACETATO FTALATO DE CELULOSA: (AFC). (10)

EL ACETATO FTALATO DE CELUSOSA ES CONSIDERADO UN

PRODUCTO SINTÉTICO, QUE CUMPLE LOS REQUERIMIENTOS DE UN MATERIAL ENTÉRICO IDEAL. EL ACETATO FTALATO DE CELULOSA ES INSOLUBLE EN AGUA Y EN SOLUCIONES ÁCIDAS, SE DISUELVE EN SOLUCIONES AMORTIGUADORAS DE APROXIMADAMENTE PH 6.

SUS DESVENTAJAS SON: EL ACETATO FTALATO DE CELULOSA ES HIGROSCÓPICO Y SUSCEPTIBLE A HIDRÓLISIS CUANDO SE ALMACENA A ELEVADAS TEMPERATURAS Y HUMEDADES. LAS PELÍCULAS DE AFC PUEDEN SER PERMEABLES A SOLUCIONES IÓNICAS Y ACTUAR COMO MEMBRANA DE DIFUSIÓN. EMPLEANDO COMBINACIONES CON MATERIALES HIDRÓFOSOS SE REDUCEN ESTOS PROBLEMAS SIN AFECTAR LAS PROPIEDADES DEL PRIMER COMPONENTE.

C. ACETATO FTALATO DE POLIVINILO. (AFPV):

EL AFPV ES MENOS PERMEABLE A LA HUMEDAD Y JUGO GÁSTRICO SIMULADO. ES MÁS ESTABLE A HIDRÓLISIS POR ALMACENAJE O A IONIZACIÓN A PH BAJOS POR LO QUE SE OBTIENE UNA LIBERACIÓN RÁPIDA DE LOS INGREDIENTES ACTIVOS A NIVEL DEL DUODENO. (12)

D. FTALATO DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSA . (FHPMC)

EL FHPMC SE ENCUENTRA DISPONIBLE EN DOS GRADOS: HP-50 Y HP-55; TIENE ESTABILIDAD SIMILAR AL AFPV

Y SE DISUELVE EN EL MISMO RANGO DE PH, UNA VENTAJA ADICIONAL ES QUE NO REQUIERE EL USO DE PLASTIFICANTES. (12)

E. EUDRAGIT. (13, 15)

POLÍMEROS SINTÉTICOS DE ÁCIDO METACRÍLICO O ÉSTERES DEL ÁCIDO METACRÍLICO, EXISTEN VARIOS TIPOS DE EUDRAGIT:

- EUDRAGIT L Y S RESINAS ACRÍLICAS, COPOLÍMEROS DE CARÁCTER ANIÓNICO, LOS GRUPOS CARBOXILOS LIBRES FORMAN SALES EN MEDIO NEUTRO O LIGERAMENTE ALCALINO, SON POR TANTO RESISTENTES AL JUGO GÁSTRICO Y SOLUBLES EN EL JUGO INTESTINAL. (13)
- EUDRAGIT E 30 D. NO CONTIENE GRUPO FUNCIONAL, NO TIENE GRUPO AMINO. LOS RECUBRIMIENTOS SON HINCHABLES A PH 2-8 Y MUESTRAN UNA CIERTA PERMEABILIDAD A LOS JUGOS DIGESTIVOS, ACTÚAN COMO RETARDANTES EN LA LIBERACIÓN DE LA SUSTANCIA ACTIVA.
- EUDRAGIT L 30 D. ES UNA RESINA ACRÍLICA QUE SE EMPLEA EN FORMA DE DISPERSIÓN ACUOSA, CON UN CONTENIDO DEL 30% DE LACA SECA, SE UTILIZA PREFERENTEMENTE COMO RECUBRIMIENTO RESISTENTE A LOS JUGOS

GÁSTRICOS Y SOLUBLE EN LOS JUGOS INTESTINALES. EL EUDRAGIT L 30 D ES UN COPOLÍMERO DE CARACTER ANIÓ NICO A BASE DE ÁCIDO POLIMETACRÍLICO Y ACRILATO DE METILO. (15).

- ADITIVOS UTILIZADOS EN RECUBRIMIENTOS. (12).

PLASTIFICANTES:

PARA MEJORAR LAS CUALIDADES DE UNA PELÍCULA SE UTILIZAN PLASTIFICANTES, QUE PERMITEN INCREMENTAR LA FLEXIBILIDAD DE LA PELÍCULA RESULTANTE. UN PLAS TIFICANTE NO SOLUBLE EN AGUA, DISMINUYE LA PERMEA BILIDAD DE LA PELÍCULA A LA HUMEDAD Y POR LO TAN TO MEJORA LA ESTABIODIDAD DEL PRODUCTO.

ALGUNOS PLASTIFICANTES SON: PROPILENGLÍCOL, GLICE RINA O POLIETILENGLÍCOL, SON SOLUBLES EN AGUA, AL GUNOS DERIVADOS COMO FTALATO DE ETILO, MONOGLICÉ RIDOS ACETILADOS Y TRIACETINA QUE NO SON SOLUBLES EN AGUA. LA CONCENTRACIÓN UTILIZADA NORMALMENTE ES DEL 10 % W/W DEL POLÍMERO EMPLEADO.

2.5.4 EQUIPO.

A. BOMBOS. (12)

1. BOMBOS CONVENCIONALES.

LOS BOMBOS CONVENCIONALES PUEDEN TENER FORMA DE PERA, HEXAGONAL O ESFÉRICA. LAS FORMAS SON ATRIBUIBLES A LAS PREFERENCIAS INDIVIDUALES DE LOS TÉCNICOS, SON FABRICADOS DE ACERO INOXIDABLE O COBRE. ÉSTOS SON MONTADOS SOBRE SU EJE, EN UN ÁNGULO REGULABLE, ASÍ COMO TAMBIÉN LO DEBE SER LA VELOCIDAD DE ROTACIÓN DEL BOMBO. EL TAMAÑO DE LOS BOMBOS ES MUY VARIABLE, Y PUEDEN SER INTERCAMBIABLES SOBRE LA MISMA UNIDAD MÓVIL. TODAS LAS SOLUCIONES RECUBRIDORAS, DISPERSORAS O MATERIALES PUEDEN SER INTRODUCIDOS POR LA ENTRADA O ABERTURA FRONTAL.

2. BOMBOS CON VENTILACIÓN POSTERIOR.

SON BOMBOS ABIERTOS TANTO DEL FRENTE COMO DEL FONDO, EL DUCTO DE AIRE CALIENTE O EL EQUIPO DE ATOMIZACIÓN PUEDEN COLOCARSE EN CUALQUIERA DE LAS DOS ZONAS DEL BOMBO. EL AIRE DE SECADO ESTA DIRIGIDO SOBRE LA SUPERFICIE, POR LO TANTO HAY UN FLUJO DE AIRE POSITIVO A TRAVÉS DEL LECHO DE NÚCLEOS POR LO QUE PERMITEN UN SECADO

MÁS EFICIENTE QUE CON LOS BOMBOS CONVENCIONALES. LOS BOMBOS VIENEN NORMALMENTE EQUIPADOS CON COSTILLAS O BAFLES, QUE PERMITEN UN RETORNO MÁS RÁPIDO DE LAS TABLETAS. HAY VARIOS TAMAÑOS Y CAPACIDADES, HAY DESDE 24 PULGADAS DE DIÁMETRO PARA UNA CARGA DE 8 KG HASTA 79 PULGADAS DE DIÁMETRO PARA UNA CAPACIDAD DE 600 KG.

3. BOMBOS PERFORADOS.

LA GEOMETRÍA DE LOS BOMBOS PERFORADOS ES PRÁCTICAMENTE IGUAL QUE LA DE LOS BOMBOS DE VENTILACIÓN POSTERIOR CON DOS EXCEPCIONES; LA PERIFERIA DE LOS BOMBOS ESTAN PERFORADAS CON UNA MULTIPLICIDAD DE HOYOS Y NO ESTÁ ABIERTO DE LA PARTE POSTERIOR. DURANTE EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO, LOS MATERIALES RECUBRIDORES SON AÑADIDOS POR EL FRENTE. ÉSTOS BOMBOS SON NORMALMENTE CERRADOS Y EL AIRE CALIENTE ES INTRODUCIDO A TRAVÉS DE LA PARTE SUPERIOR CERRADA Y PASA A TRAVÉS DE LAS PERFORACIONES AL INTERIOR DEL BOMBO, EL AIRE CALIENTE TAMBIÉN ES INTRODUCIDO POR EL FRENTE Y DIRECTAMENTE SOBRE EL LECHO DE TABLETAS.

4. BOMBOS PARA PULIDO.

TIENE NORMALMENTE FORMA DE PERA O BOLA, HEXAGONAL O CILÍNDRICA Y SON USADOS EXCLUSIVAMENTE PARA LUSTRADO. ÉSTOS BOMBOS SON GENERALMENTE FORRADOS CON LONAS IMPREGNADAS DE CERA, SI EL BOMBO NO ES FORRADO, LA SUPERFICIE DEL BOMBO PUEDE SER RECUBIERTA CON CERA ANTES DE SU USO.

B. ADITAMENTOS PARA LOS EQUIPOS DE RECUBRIMIENTO. (12)

1. COSTILLAS.

LAS COSTILLAS O BAFLES SON USADAS PARA MEJORAR EL MOVIMIENTO DE LAS TABLETAS EN EL BOMBO RECUBRIDOR, RESULTANDO EN UN MEJORAMIENTO DE LA EFICIENCIA, DE LA CALIDAD Y UNIFORMIDAD DEL RECUBRIMIENTO. EL NÚMERO DE COSTILLAS, FORMA Y TAMAÑO VARÍA DE ACUERDO AL EQUIPO UTILIZADO. LOS TIPOS DE COSTILLAS INCLUYEN VARILLAS METÁLICAS REDONDAS, BANDAS RECTÁNGULARES DE METAL, HEMISFERIOS DE PLÁSTICO O CAUCHO Y REJAS METÁLICAS. LAS COSTILLAS SON COLOCADAS ALTERNADAMENTE EN EL FRENTE Y FONDO, PARA PRODUCIR UN GOLPETEO LIGERO EN FORMA DE ZIG-ZAG.

2. TUBOS DE INMERSIÓN.

EL SECADO EN BOMBOS CONVENSIONALES PUEDE SER MEJORADO POR EL USO DE TUBOS DE INMERSIÓN, QUE INTRODUCEN AIRE CALIENTE AL INTERIOR DEL LECHO DE TABLETAS. OTRO MECANISMO ES, INTRODUCIR AIRE CALIENTE A TRAVÉS DE BAYONETAS PERFORADAS QUE TAMBIÉN SE INTRODUCEN EN EL LECHO DE TABLETAS. EL ESCAPE DE AIRE ES REMOVIDO POR MEDIO DE UNA SEGUNDA BAYONETA PERFORADA, TAMBIÉN INMERSA EN EL LECHO DE TABLETAS. LAS SOLUCIONES PARA RECUBRIR SON ROCIADAS SOBRE LA SUPERFICIE DEL LECHO DE TABLETAS DE MANERA CONVENSIONAL.

3. RECUBRIMIENTO CON VACÍO.

LOS BOMBOS SON SIMILARES A LOS DE VENTILACIÓN SIN ABERTURA POSTERIOR, LA ABERTURA FRONTAL DEL BOMBO ESTA SELLADA POR UN INSERTO A TRAVÉS DEL CUAL SE INTRODUCE EL SISTEMA DE ATOMIZACIÓN Y EL VACÍO

4. SISTEMAS DE ATOMIZACIÓN.

1. ATOMIZACIÓN SIN AIRE, (12).

UN SISTEMA DE ROCÍO SIN AIRE CONSISTE EN UN ELEVADOR ACTIVADO POR AIRE EL CUAL FORZA A LA SOLUCIÓN RECUBRIDORA A PASAR A TRAVÉS DEL

ORIFICIO DE LA AGUJA BAJO ALTA PRESIÓN, LA ATOMIZACIÓN RESULTA DE LA CAIDA DE PRESIÓN CONFORME SALE LA SOLUCIÓN POR EL ORIFICIO, EL TAMAÑO Y FORMA DEL ORIFICIO Y LA PRESIÓN DE AIRE QUE ACTIVA EL ELEVADOR CONTROLA EL TAMAÑO DE LA GOTA Y EL PATRON DEL ROCÍO, PRESIONES ALTAS Y ORIFICIOS PEQUEÑOS PRODUCEN MAYORES CAÍDAS DE PRESIÓN Y ROCIADOS MÁS FINOS.

2. ATOMIZACIÓN CON AIRE.

EN EL SISTEMA DE ATOMIZACIÓN POR AIRE, LAS SOLUCIONES DE RECUBRIMIENTO SON FORZADAS A PASAR A TRAVÉS DE UN ORIFICIO A PRESIÓN BAJA, ÉSTE ATOMIZADOR PRODUCE UN ROCÍO FINO, EL RADIO DE ATOMIZACIÓN ES CONTROLADO POR EL DISEÑO DEL ORIFICIO Y POR LA PRESIÓN DE AIRE ATOMIZADO EN LA AGUJA, UNA DE LAS VENTAJAS DEL SISTEMA DE ATOMIZACIÓN CON AIRE, ES EL VOLUMEN BAJO DE MATERIAL QUE PUEDE SER LIBERADO Y ATOMIZADO EN UN ROCÍO FINO, POR LO QUE PUEDE SER USADO CON BUENOS RESULTADOS EN BOMBOS PEQUEÑOS. (12).

2.3.5 TÉCNICAS PARA EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO.

1. PARA RECUBRIMIENTO DE AZÚCAR.

EL PROCESO DE RECUBRIMIENTO DE AZÚCAR INVOLUCRA 5 OPERACIONES SEPARADAS.

A. SELLADO. PROPORCIONA UNA BARRERA A LA HUMEDAD Y ENDURECE LA SUPERFICIE DE LA TABLETA.

PUEDE SER ENTÉRICA O NO ENTÉRICA.

B. SUBCAPA. CAUSA UN ENGROSAMIENTO RÁPIDO QUE PERMITE RECUBRIR LAS ARISTAS ALREDEDOR DE LA TABLETA.

C. ENGROSADO. ALISA LA SUPERFICIE DE LA SUBCAPA E INCREMENTA EL TAMAÑO DE LA TABLETA A DIMENSIONES PREDETERMINADAS.

D. COLOR. DA A LAS TABLETAS EL COLOR Y TAMAÑO DEFINITIVO.

E. PULIDO. PRODUCE LAS CARACTERÍSTICAS DE BRILLO.

2. PARA RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA.

A. POR VACIADO.

A LOS NÚCLEOS PRECALENTADOS A 30°C SE APLICA LA SOLUCIÓN EN CHORRO FINO, COMENZANDO DESDE EL FONDO Y AVANZANDO HACIA LA BOCA DEL BOMBO, LA CANTIDAD DEBE SER LA JUSTA PARA IMPREGNAR LA MASA DE TABLETAS DESPUÉS QUE EL SOLVENTE ES EVAPORADO, SE ADICIONA EL TALCO NECESARIO PARA PREVENIR EL APELMAZAMIENTO DE LAS TABLETAS Y SE SECA CON AIRE A 25°C , POR 20 - 30 MINUTOS, LAS SIGUIENTES PORCIONES SE APLICAN COMO SE INDICA EN LA PRIMERA PARTE HASTA LLEGAR AL PESO, DESPUÉS DEL SECADO LAS TABLETAS SE DESCARGAN DEL BOMBO, SE COLOCAN SOBRE PAPEL SECANTE Y SE DEJAN REPOSAR EN CONDICIONES AMBIENTALES DURANTE EL TIEMPO QUE SEA NECESARIO. ESTE PROCEDIMIENTO SE LLEVA A CABO EN BOMBOS CONVENSIONALES EQUIPADOS CON COSTILLAS, EL SISTEMA DE AIRE DEBE TENER SUFICIENTE CAPACIDAD TANTO PARA PROVEER UN SECADO ADECUADO COMO PARA REMOVER DEL BOMBO EL VAPOR DE LOS SOLVENTES UTILIZADOS. (12),

B. POR ATOMIZACIÓN,

ESTE PROCESO UTILIZA UN ATOMIZADOR SIN AIRE EN UN BOMBO PERFORADO Y ES CAPAZ DE ELABORAR UN PRODUCTO FARMACÉUTICO RECUBIERTO, CON LA CALIDAD DE LOS ESTÁNDARES MÁS EXIGENTES. SE UTILIZA EL PROCESO DE ATOMIZACIÓN INTERMITENTE O EL CONTÍNUO DEPENDIENDO DEL EQUIPO Y LAS CONDICIONES DE TRABAJO.

EL PROCESO CONTÍNUO ROCÍA LAS TABLETAS SIN INTERRUPCIÓN Y SIMULTÁNEAMENTE SE INYECTA AIRE CALIENTE. EN ESTE CASO SE REQUIERE DE UN BALANCE DEL CONTENIDO DE HUMEDAD, YA QUE UN EXCESO DE SOLUCIÓN SE ADHERIRÍA A LAS PAREDES DEL BOMBO, SI EL ROCIADO ES INTERMITENTE, LAS ÚLTIMAS CAPAS SE APLICAN SIN APORTE DE AIRE. EN GENERAL CON ESTE PROCEDIMIENTO NO SE REQUIERE LUSTRE. DESPUÉS DE LAS APLICACIONES LAS TABLETAS RECUBIERTAS SE DEJAN REPOSAR A TEMPERATURA AMBIENTE CON CIRCULACIÓN DE AIRE, Y LUEGO CON AIRE CALIENTE PARA ELIMINAR EL EXCESO DEL SOLVENTE Y EL BOMBO SE ROTA A INTERVALOS. (12)

2.4. MONOGRAFÍAS

2.4.1. MONOGRAFÍA DE AMILASA 1:1 000

A. NOMBRE

AMILASA PANDREÁTICA 1:1 000

B. NOMBRES QUÍMICOS Y SINÓNIMOS: (1.14)

AMILASA, (1,4-GLUCAN 4-GLUCANHIDROLASA)

C. PESO MOLECULAR: (16)

15,500-50,000;

D. DESCRIPCIÓN: (1)

POLVO BLANCO PRÁCTICAMENTE INOLORO.

E. CARACTERÍSTICAS: (6,14,15,17)

LA AMILASA PANCREÁTICA ES UNA MEZCLA DE ENZIMAS AMILOPEPTÍDICAS EXTRAÍDAS DEL PÁNCREAS DE CERDOS Y PERROS. EL PÁNCREAS CONTIENE SOLAMENTE UNA AMILASA, LA ALFA-AMILASA, SU ACCIÓN SOBRE EL ALMIDÓN ES SIMILAR AL DE OTRAS AMILASAS. CATALIZA LA HIDRÓLISIS DE

LOS ENLACES GLUCOSÍDICOS ALFA 1,4 DE POLISACÁRIDOS, COMO EL ALMIDÓN Y EL GLUCÓGENO, DANDO DEXTRINAS QUE NO SON COLORIDAS CON EL YODO. LA ACCIÓN DE LA AMILASA PANCREÁTICA SOBRE EL ALMIDÓN SOLUBLE ES RÁPIDA.

F. MÉTODO DE OBTENCIÓN.

PARA OBTENERLA EN POLVO PURO PARA USO ORAL, SE PUEDE PROCEDER COMO SE INDICA EN LA FARMACOPEA ITALIANA VII. ED. LA MATERIA PRIMA ES EL PÁNCREAS DE CERDOS Y PERROS, QUE SE EXTRAE DE ANIMALES SANOS.

G. ACTIVIDAD. (15)

LA AMILASA PANCREÁTICA TIENE ACTIVIDAD AMILOLÍTICA QUE DEPENDE DEL GRADO DE HIDRÓLISIS DEL ALMIDÓN.

EL PRODUCTO SECO PUEDE SER DILUÍDO CON LACTOSA, CLORURO DE SODIO O CON AMILASA DE BAJA POTENCIA PARA OBTENER AMILASA CON DIFERENTES POTENCIAS.

H. POTENCIA. (15)

LA POTENCIA ES DADA EN UNIDADES, Y UNA UNIDAD AMILOLÍTICA ES CONTENIDA EN LA CANTIDAD DE ENZIMA CAPAZ DE DIGERIR UN GRAMO DE ALMIDÓN SOLUBLE BAJO LAS CONDICIONES ESPECIFICADAS EN EL ANÁLISIS. ASÍ TENEMOS AMILASA 1:2 500, AMILASA 1:3 000, AMILASA 1:1 000.

CADA GRAMO DE AMILASA DIGIERE X GRAMOS DE ALMIDÓN.

I. PH - EFECTIVIDAD. (6,14)

EN SOLUCIÓN EL PH ÓPTIMO PARA LA ACTIVIDAD AMILOLÍ
TICA DE LA AMILASA PANCREÁTICA ES PH 7.

J. INCOMPATIBILIDADES. (15)

LOS METALES PESADOS, EL ALUMINIO, EL ÁCIDO TÁNICO
Y TEMPERATURAS MAYORES DE 50°C LAS INACTIVAN.

K. ACTIVIDAD MÁXIMA. (6)

LAS SALES NEUTRAS SON NECESARIAS PARA LA ACTIVIDAD
DE LA AMILASA PANCREÁTICA, SIN EMBARGO LOS ANIONES
SON MÁS EFECTIVOS QUE LOS CATIONES. EL IÓN CL ES
EL MÁS EFECTIVO Y LA MAGNITUD DE ACTIVACIÓN ES IN-
DICADA EN LA SIGUIENTE LISTA: NaCl KCl LiCl NaBr.

L. SOLUBILIDAD. (1,15,16)

SOLUBLE EN AGUA, PRÁCTICAMENTE INSOLUBLE EN ALCOHOL
CLOROFORMO Y ACETONA.

M. ENSAYOS DE IDENTIDAD. (16)

EN SOLUCIONES NEUTRAS CONVIERTE LOS ALMIDONES EN -
DEXTRINAS Y AZÚCARES.

EN SOLUCIONES DE AMILASA, LA PRESENCIA DE ÁCIDOS -
INHIBE SU ACCIÓN.

N. VALORACIÓN.

REACTIVOS.

1. SOLUCIÓN DE ALMIDÓN AL 1%. SE PREPARA SUSPENDIENDO ALMIDÓN PURO EN AGUA Y MANTENIENDO LA SUSPENSIÓN BAJO AGITACIÓN EN BAÑO MARÍA DURANTE 30 MINUTOS.
2. SOLUCIÓN DE ALMIDÓN DILUÍDA. SE MIDEN 10 ml DE LA SOLUCIÓN DE ALMIDÓN AL 1% EN MATRAZ VOLUMÉTRICO DE 100 ml, SE ADICIONA 20 ml DE SOLUCIÓN REGULADORA DE PH 8, MÁS 20 ml DE SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO Y SE DILUYE AL VOLUMEN CON AGUA DESTILADA.
3. SOLUCIÓN REGULADORA PH 6.8. SE MEZCLAN 51 ml DE SOLUCIÓN DE FOSFATO DE POTASIO MONOBÁSICO 0.2 M. CON 49 ml DE SOLUCIÓN DE FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO 0.2 M. ESTA MEZCLA DEBE TENER UN PH DE 6.8.
4. SOLUCIÓN DE FOSFATO DE POTASIO MONOBÁSICO 0.2 M. DISOLVER 27.218 g DE FOSFATO DE POTASIO MONOBÁSICO EN AGUA Y SE DILUYEN A 1.000 ml

5. SOLUCIÓN DE FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO 0.2 M. DISOLVER 28.392 g DE FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO EN AGUA Y SE DILUYEN A 1,000 ml.
6. SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO. DISOLVER UN GRAMO DE CLORURO DE SODIO EN AGUA, Y DILUIR A 100 ml.
7. SOLUCIÓN DE YODO 0.02 N. (U.S.P. XVIII).
8. SOLUCIÓN PROBLEMA. PESAR 250 mg DE AMILASA, TRANSFERIR A UN MATRAZ VOLUMÉTRICO DE 500 ml Y DILUIR A LA MARCA CON AGUA DESTILADA. TOMAR UNA ALÍCUOTA DE 10 ml, TRANSFERIR A UN MATRAZ DE 500 ML. CON AGUA DESTILADA. CONC. 0.01 mg / ml.
9. PROCEDIMIENTO.
MEDIR EN CADA UNO DE 8 TUBOS DE ENSAYO 5 ml DE LA SOLUCIÓN DE ALMIDÓN DILUIDA, ADICIONAR EN TURNO A CADA TUBO RESPECTIVAMENTE; 0.35, 0.40, 0.45, 0.6 Y 0.7 ml DE LA SOLUCIÓN PROBLEMA. AL TUBO Nº 8 ADICIONAR 0.5 ml DE AGUA. (ESTE TUBO SERVIRÁ COMO TESTIGO, AL FINAL DE LA PRUEBA DEBERÁ RESULTAR FRANCAMENTE AZÚL, SI RESULTA DE UN COLOR AZÚL CLARO O CON TINTES ROJOS SIGNIFICARÁ QUE EL ALMIDÓN SE HA DEGRADADO DURANTE SU PREPARACIÓN, Y

SERÁ NECESARIO PREPARARLO NUEVAMENTE CONTROLANDO EL TIEMPO Y LA TEMPERATURA), AGITAR TODOS LOS TUBOS Y MANTENER EL BAÑO MARÍA A 40°C DURANTE UNA HORA.

TRANSCURRIDO ESTE TIEMPO SE SACAN DEL BAÑO SE ENFRÍAN A MENOS DE 20°C Y SE ADICIONA A CADA UNO DE ÉLLOS UNA GOTA DE SOLUCIÓN DE YODO 0.02 N. SE ESCOGE EL TUBO QUE CONTENGA LA MENOR CANTIDAD DE AMILASA Y QUE NO MUESTRE COLORACIÓN AZÚL.

CÁLCULOS:

$$\frac{\text{g DE MUESTRA}}{\text{DILUCIÓN}} \times \frac{\text{ALÍCUOTA}}{\text{DILUCIÓN}} \times \frac{\text{ml. SOL.}}{\text{ADICIONADOS}} = \text{g DE ENZIMA}$$

$$\frac{\text{g ALMIDÓN}}{\text{DILUCIÓN}} \times \frac{\text{ALÍCUOTA}}{\text{DILUCIÓN}} \times \frac{\text{ml ADI}}{\text{CIONADOS}} = \text{g ALMIDÓN}$$

$$\frac{\text{g ALMIDÓN}}{\text{g ENZIMA}} = \text{UNIDADES DE ACTIVIDAD AMILOLÍTICA}$$

O. CONSERVACIÓN Y EMPAQUE.

CONSERVAR LA AMILASA EN CONTENEDORES HERMÉTICAMENTE CERRADOS Y A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C.

P) CATEGORÍA.

ENZIMA AMIOLÍTICA, AUXILIAR DIGESTIVO.

Q) DOSIS USUAL.

25 mg, 3 ó 4 VECES AL DÍA.

2.4.2. MONOGRAFÍA DE PANCREATINA 4 NF,

A. NOMBRE.

PANCREATINA.

B. NOMBRES QUÍMICOS Y SINÓNIMOS. (14)

PANCREATINUM, PANCREAT, ILOZIMA, PANCROLANON Y ZY-PANAR.

C. DESCRIPCIÓN. (15, 19-21)

POLVO AMORFO DE COLOR AMARILLENTO, OLOR LIGERO CARACTERÍSTICO PERO NO OFENSIVO.

D. CARACTERÍSTICAS. (7,19-21)

ES UNA PREPARACIÓN DEL PÁNCREAS DE CERDO Y VACA, QUE CONTIENE PROTEASA (TRIPSINA Y QUIMOTRIPSINA), LIPASA Y AMILASA.

LA PROTEASA (TRIPSINA Y QUIMOTRIPSINA) ACTÚA SOBRE PROTEÍNAS Y PEPTONAS DANDO COMO RESULTADO AMINOÁCIDOS.

LA AMILASA HIDROLIZA AL ALMIDÓN Y GLUCÓGENO HASTA A MALTOSA.

LA LIPASA HIDROLIZA A LAS GRASAS EN ÁCIDOS GRASOS Y GLICEROL.

LA PANCREATINA ES POLVO BLANCO O LIGERAMENTE AMARILLO, CON LIGERO OLOR NO DESAGRADABLE, SOLUBLE EN AGUA.

E. MÉTODO DE OBTENCIÓN.

PARA OBTENERLA EN POLVO PURO PARA USO ORAL, SE PUEDE PROCEDER COMO SE INDICA EN LA FARMACOPEA ITALIANA VII Ed.

LA MATERIA PRIMA ES EL PÁNCREAS DE CERDO O VACA, QUE SE EXTRAE DE ANIMALES SANOS.

F. ACTIVIDAD.

LA PANCREATINA CONTIENE ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA QUE DEPENDE DEL GRADO DE HIDRÓLISIS DE CASEÍNA, ACTIVIDAD AMILOLÍTICA QUE DEPENDE DEL GRADO DE HIDRÓLISIS DEL ALMIDÓN, ACTIVIDAD LIPOLÍTICA QUE DEPENDE DEL GRADO DE HIDRÓLISIS DEL ACEITE DE OLIVO.

EL PRODUCTO SECO PUEDE SER DILUIDO CON LACTOSA, CLORURO DE SODIO O CON PANCREATINA DE BAJA POTENCIA, Y ASÍ OBTENER PANCREATINA CON DIFERENTES POTENCIAS.

G. POTENCIA.

LA POTENCIA ES DADA EN UNIDADES, Y UNA UNIDAD NF DE ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA, ES CONTENIDA, EN LA CANTIDAD DE PANCREATINA QUE DIGIERE 1.0 mg DE CASEÍNA BAJO LAS CONDICIONES DEL ENSAYO PARA EL ANÁLISIS DE ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA. UNA UNIDAD NF DE ACTIVIDAD AMILOLÍTICA ES CONTENIDA, EN LA CANTIDAD DE PANCREATINA QUE DIGIERE 1.0 mg DE ALMIDÓN DE PAPA SECO NF, BAJO LAS CONDICIONES DEL ENSAYO PARA EL ANÁLISIS DE ACTIVIDAD AMILOLÍTICA. UNA UNIDAD NF DE ACTIVIDAD LIPOLÍTICA ES CONTENIDA EN LA CANTIDAD DE PANCREATINA QUE LIBERA 1.0 mEq. DE ÁCIDO POR MINUTO A UN PH DE 9 Y 37°C. BAJO LAS CONDICIONES DEL ENSAYO PARA LA ACTIVIDAD LIPOLÍTICA.

ASÍ TENEMOS PANCREATINA NF, PANCREATINA 2 NF, PANCREATINA 4 NF. CADA mg DE PANCREATINA 4 NF CONTIENE NO MENOS DE 100 UNIDADES DE ACTIVIDAD AMILOLÍTICA, NO MENOS DE 100 UNIDADES DE ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA Y NO MENOS DE 8 UNIDADES DE ACTIVIDAD LIPOLÍTICA.

H) PH-EFECTIVIDAD. (19-22,27)

EL PH ÓPTIMO PARA SU MÁXIMA ACTIVIDAD ES EN MEDIO NEUTRO O LIGERAMENTE ALCALINO.

I. INCOMPATIBILIDADES. (19-21,27)

ES INCOMPATIBLE CON ÁCIDOS, ALCOHOLES, ALCALIS FUERTES, IONES DE METALES PESADOS Y TANINOS. TEMPERATURA MAYOR DE 50°C DESTRUYE SU ACTIVIDAD.

J. SOLUBILIDAD. (15,20,21,27)

SOLUBLE O PARCIALMENTE SOLUBLE EN AGUA, FORMA SOLUCIONES LIGERAMENTE TURBIAS, INSOLUBLE EN ALCOHOL Y ÉTER.

K. ENSAYOS DE IDENTIDAD.

EN SOLUCIONES NEUTRAS O LIGERAMENTE ALCALINAS, CONVIERTE LOS ALMIDONES EN DEXTRINAS Y AZÚCARES Y LAS PROTEÍNAS EN PROTEOSAS. LA PRESENCIA DE TRAZAS DE ÁCIDOS MINERALES Y EXCESOS DE ALCALIS Y CARBONATOS ALCALINOS INHIBEN SU ACCIÓN.

L. ENSAYOS DE PUREZA.

GRASA. PESAR 2 g DE PANCREATINA, TRANSFERIR A UN MATRAZ DE 50 ml, ADICIONAR 20 ml DE ÉTER, DEJAR REPOSAR POR DOS HORAS Y MEZCLAR POR ROTACIÓN A INTERVALOS FRECUENTES, DECANTAR EL ÉTER SOBRENADANTE PAPER FILTRO DE 7 CM. PREVIAMENTE HUMEDECIDO CON ÉTER, COLECTAR EL FILTRADO EN UN VASO TARADO, REPETIR LA EXTRACCIÓN CON 2 PORCIONES DE 10 ml DE

ÉTER, PROCEDER DE IGUAL MANERA, DEJAR EVAPORAR ESPONTÁNEAMENTE Y SECAR EL RESIDUO A 105°C DURANTE 2 HORAS, EL RESIDUO DE GRASA NO DEBE PESAR MÁ S DE 120 mg APROXIMADAMENTE EL 6%. (19,20)

PÉRDIDA DE PESO POR SECADO.

SECAR A PESO CONSTANTE A 105°C, NO DEBE PERDER MÁ S DEL 5% DE SU PESO. (19)

CONTAMINACIÓN MICROBIAL.

UN GRAMO ES LIBRE DE ESCHERICHIA COLI; Y 10 g ES LIBRE DE SALMONELLA, SEGÚ N FARMACOPEA BRITÁNICA, PÁ G. A121.

M. VALORACIÓN. (19)

ACTIVIDAD AMIOLÍTICA.

CALENTAR SUFICIENTE AGUA POR 10 MINUTOS, ENFRÍAR A TEMPERATURA AMBIENTE, ESTA AGUA SE EMPLEA PARA TODAS LAS DILUCIONES PERTINENTES. PESAR UNA CANTIDAD DE ALMIDÓN DE PAPA ESTÁNDAR DE PREFERENCIA EN BASE SECA EQUIVALENTE A 3.75 g MEZCLAR CON 10 ml DE AGUA, ESTA MEZCLA SE ADICIONA A 75 ml DE AGUA, PREVIAMENTE CALENTADA A 55°C CONTENIDA EN UN VASO TARADO DE 250 ml , LAVAR EL VASO CON 10 ml DE AGUA,

AGREGARLOS A LA SOLUCIÓN, CALENTAR LA MEZCLA A EBULLICIÓN CON AGITACIÓN CONSTANTE DURANTE 5 MINUTOS, ADICIONAR AGUA HASTA QUE LA MEZCLA PESE 100 g , ENFRÍAR LA PASTA A 40°C, SUSPENDER 37.5 mg DE PANCREATINA EN 5 ml DE AGUA EN UN VASO, ADICIONAR LA SOLUCIÓN DE ENZIMA A LA PASTA DE ALMIDÓN, MEZCLAR PASANDO LA SOLUCIÓN DE UN MATRAZ A OTRO DURANTE 30 SEGUNDOS, ANOTAR EL TIEMPO EN QUE LA PANCREATINA FUE AÑADIDA A LA PASTA DE ALMIDÓN, MANTENER LA MEZCLA A ESA TEMPERATURA POR 5 MINUTOS EXACTAMENTE, AL CABO DE ESTE TIEMPO, AGITAR Y TOMAR UNA ALÍCUOTA DE 0.1 ml,

ADICIONARLA A UNA MEZCLA PREVIAMENTE HECHA CON 60 ml DE AGUA Y 0.2 ml DE YODO 0.1 N, A UNA TEMPERATURA DE 23-25°C Y MEZCLAR. NO DEBE PRODUCIR COLOR AZÚL O VIOLETA.

ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA.

SOLUCIÓN DE ÁCIDO TRICLOROACÉTICO.

DISOLVER 50 g DE ÁCIDO TRICLOROACÉTICO EN 1 000 ml DE AGUA DESTILADA Y GUARDAR A TEMPERATURA AMBIENTE.

SOLUCIÓN REGULADORA.

DISOLVER 6,8 g DE FOSFATO DE POTASIO MONOBÁSICO Y 1,8 g DE HIDRÓXIDO DE SODIO EN 950 ml DE AGUA DESTILADA, AJUSTAR EL pH A $7,5 \pm 0,2$ USANDO SOLUCIÓN

DE HIDRÓXIDO DE SODIO 0.1 N, AFORAR A 1.000 ml CON AGUA DESTILADA, MEZCLAR. GUARDAR ESTA SOLUCIÓN EN REFRIGERACIÓN.

PAPEL FILTRO.

DETERMINAR SI EL PAPEL FILTRO ES ADECUADO PARA LA DETERMINACIÓN, FILTRAR UNA PORCIÓN DE 5 ml DE LA SOLUCIÓN DE ÁCIDO TRICLOROACÉTICO A TRAVÉS DE ÉL, Y LEER LA ABSORBANCIA DEL FILTRADO A 280 nm., USAR COMO BLANCO UNA PORCIÓN NO FILTRADA DE LA MISMA SOLUCIÓN, SI LA ABSORBANCIA ES MAYOR DE 0.04 EL PAPEL FILTRO DEBE SER LAVADO REPETIDAMENTE CON LA SOLUCIÓN DE TRICLOROACÉTICO HASTA QUE LA ABSORBANCIA DEL FILTRADO NO SEA MAYOR DE 0.04.

SUSTRATO DE CASEÍNA.

PESAR 1.25 g DE CASEÍNA FINAMENTE PULVERIZADA, TRANSFERIRLA A UN MATRAZ ERLLENMEYER DE 100 ml CONTIENIENDO 5 ml DE AGUA DESTILADA, AGITAR HASTA FORMAR UNA SUSPENSIÓN, ADICIONAR 10 ml DE NaOH 0.1N, TRANSFERIR CUANTITATIVAMENTE A UN MATRAZ VOLUMÉTRICO DE 100 ml, AFORAR CON AGUA DESTILADA. EL SUSTRATO DEBE SER USADO EL MISMO DÍA EN QUE SE PREPARA.

SOLUCIÓN ESTÁNDAR.

PESAR EXACTAMENTE 100 mg DE PANCREATINA ESTÁNDAR DE REFERENCIA, ADICIONAR 100 ml DE LA SOLUCIÓN REGULADORA PARA OBTENER UNA CONCENTRACIÓN DE 2.5 UNIDADES NF DE ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA POR ml.

SOLUCIÓN PROBLEMA.

PESAR CON EXACTITUD 100 mg DE PANCREATINA, ADICIONARLE 100 ml DE SOLUCIÓN REGULADORA, MEZCLAR INTERMITENTEMENTE DURANTE 25 MINUTOS CON SOLUCIÓN REGULADORA, MEZCLAR, MEDIR 5 ml DE ESTA SOLUCIÓN, AFORAR A 100 ml CON SOLUCIÓN REGULADORA. ACTIVIDAD 2.5 UNIDADES NF.

PROCEDIMIENTO.

MARCAR 6 TUBOS COMO S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆ PARA EL ESTÁNDAR, 2 TUBOS CON M Y M_B PARA LA SOLUCIÓN PROBLEMA, DEL TUBO S₁ AL S₆ ADICIONAR: 2, 1.5, 1.0, 2.0, 1.5 Y 1.0 ml DE SOLUCIÓN REGULADORA AL TUBO RESPECTIVO, ADICIONAR TAMBIÉN A LOS TUBOS RESPECTIVOS 1.0, 1.5, 2.0, 1.0, 1.5 Y 2.0 ml DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR, POR ÚLTIMO ADICIONAR A LOS TUBOS S₄ AL S₆ 5 ml DE LA SOLUCIÓN DE TRICLOROACÉTICO. A LOS TUBOS DEL ESTÁNDAR ADICIONAR A CADA UNO 1.5 ml DE LA SOLUCIÓN REGULADORA, ADICIONAR TAMBIÉN 1.5 ml

DE LA SOLUCIÓN DE TRICLOROACÉTICO, HACER UN BLANCO QUE CONTENGA 3 ml DE LA SOLUCIÓN REGULADA Y 5 ml DE LA SOLUCIÓN DE TRICLOROACÉTICO, COLOCAR TODOS LOS TUBOS EN UN BAÑO MARÍA A 40°C, INSERTAR UNA VARILLA DE VIDRIO A CADA TUBO Y ESPERAR A QUE LA TEMPERATURA SE EQUILIBRE. ANOTAR EL TIEMPO AL ADICIONAR A CADA TUBO 2 ml DE LA SOLUCIÓN DE SUSTRATO DE CASEÍNA, MEZCLAR, A LOS 60 MINUTOS EXACTAMENTE DE LA ADICIÓN DEL SUSTRATO SE DETIENE LA REACCIÓN EN LOS TUBOS $S_1 - S_3$ Y A UNO DE LA MUESTRA ADICIONÁNDOLES LA SOLUCIÓN DE ÁCIDO TRICLOROACÉTICO AGITAR, SACAR DEL BAÑO, DEJAR REPOSAR POR 10 MINUTOS, FILTRAR, LOS FILTRADOS DEBEN SER CLAROS, DETERMINAR LA ABSORBANCIA A LOS FILTRADOS A 280 NM., USAR COMO BLANCO EL FILTRADO DEL TUBO QUE SE USÓ EN LA CELDA DE REFERENCIA.

CÁLCULOS.

SE CORRIGEN LOS VALORES DE ABSORBANCIA DE LOS FILTRADOS $S_1 - S_3$, RESTÁNDOLES LOS VALORES DE LOS FILTRADOS $S_4 - S_6$ RESPECTIVAMENTE, GRAFICAR LOS VALORES CORREGIDOS CONTRA LOS VOLÚMENES CORRESPONDIENTES DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR QUE SE EMPLEARON, INTERPOLAR EN LA CURVA ESTÁNDAR EL VALOR DE ABSORBANCIA

CORREGIDA DE LA SOLUCIÓN PROBLEMA, CALCULAR MULTIPLICANDO POR LOS FACTORES DE DILUCIÓN APROPIADOS, LA ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA EN UNIDADES NF, DE LA PANCREATINA TOMADA PARA EL ANÁLISIS.

N. CONSERVACIÓN Y EMPAQUE. (15,19-21)

CONSERVAR EN CONTENEDORES CERRADOS, PREFERENTEMENTE A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE LOS 30°C.

O. FARMACOLOGÍA. (23)

LA PANCREATINA CONTIENE LAS ENZIMAS PANCREÁTICAS, PRINCIPALMENTE TRIPSINA, QUIMOTRIPSINA, AMILASA PANCREÁTICA Y LIPASA.

ACCIÓN EN EL TRACTO DIGESTIVO.

LAS ENZIMAS DE LA PANCREATINA SUFREN INACTIVACIÓN EN EL ESTÓMAGO, ADMINISTRADAS CON CAPA ENTÉRICA AL CANZAN EL INTESTINO DONDE ACTÚAN, ES ASÍ COMO LA AMILASA DESDOBLA LOS POLISACÁRIDOS, COMO EL ALMIDÓN Y GLUCÓGENO HASTA DISACÁRIDOS, LA LIPASA DESDOBLA LAS GRASAS Y ACEITES EN ÁCIDOS GRASOS Y GLICEROL, LA TRIPSINA Y QUIMOTRIPSINA HIDROLIZAN LAS PROTEÍNAS PRODUCIENDO LA RUPTURA DE LA MOLÉCULA A NIVEL DE LA UNIÓN PEPTÍDICA, HASTA LA FORMACIÓN DE POLIPÉPTIDOS Y ALGUNOS AMINOÁCIDOS LIBRES.

ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA.

LA TRIPSINA Y QUIMOTRIPSINA INHIBEN EL EDEMA PLANTAR EN LA RATA, PROVOCANDO DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN. MODO DE ACCIÓN, SE SUPONE QUE LA ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA DE DICHAS ENZIMAS PUEDE SER LA RESPONSABLE DEL DESDOBLAMIENTO DE LA FIBRINA QUE OCLUYE LOS VASOS EN EL PROCESO INFLAMATORIO.

ACCIÓN SISTEMÁTICA.

LA INYECCIÓN INTRAVENOSA DE TRIPSINA Y QUIMOTRIPSINA EN RATAS Y CONEJOS PROVOCA DISMINUCIÓN DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA, EN EL PERRO Y EN EL GATO PRODUCE UNA CAÍDA EN LA PRESIÓN ARTERIAL, QUE PUEDE LLEGAR A SHOCK Y MUERTE.

ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN.

LA TRIPSINA Y QUIMOTRIPSINA INYECTADA POR VÍA INTRAVENOSA SE ABSORBE BIEN. ADMINISTRADA POR VÍA ORAL EN EL HOMBRE EN TABLETAS CON CAPA ENTÉRICA EXISTE CIERTA ABSORCIÓN, AUNQUE SE REQUIEREN DOSIS MÁS ALTAS QUE POR VÍA PARENTAL.

EL DESTINO Y EXCRECIÓN DE LAS ENZIMAS ABSORBIDAS NO SE HA DILUCIDADO.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA, EN LA ENFERMEDAD FIBROQUÍSTICA, LA DOSIS DEBE SER ELEVADA, POR LO MENOS 1 g 4 VECES POR DÍA.

USO OFTALMOLÓGICO. EN LAS INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS DE EXTIRPACIÓN DEL CRISTALINO EN LA CATARATA PARA PRODUCIR ZONULOLISIS (SOL. 1:5,000).

EN PROCESOS INFLAMATORIOS. SE EMPLEA LA TRIPSINA Y QUIMOTRIPSINA PARA REDUCIR PROCESOS INFLAMATORIOS Y ADEMÁS EN LESIONES TRAUMÁTICAS, CONTUSIONES, EQUIMOSIS, HEMATOMAS. PROCESOS PATOLÓGICOS: ABSESOS, FLEBITIS, SINUSITIS, ÚLCERA CUTÁNEA. OPERATORIAS: CIRUGÍA GENITOURINARIA, GINECOLÓGICA, PLÁSTICA. PUEDE UTILIZARSE LA QUIMOTRIPSINA POR VÍA INTRAMUSCULAR, 5 mg CADA 12 HORAS.

P. Usos.

LA PANCREATINA ADMINISTRADA ORALMENTE, EN FORMA DE TABLETA RECUBIERTA ENTÉRICAMENTE, AYUDA A LA DIGESTIÓN DE ALMIDÓN Y PROTEÍNAS EN PACIENTES CON DEFICIENCIA PANCREÁTICA. EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES FIBROSCYSTICA, LA PANCREATINA ES ADMINISTRADA 5 VECES EL MÍNIMO REQUERIDO POR THE BRITISH PHARMACOPEA.

LA PANCREATINA ES TAMBIÉN UTILIZADA PARA LA PREPARACIÓN DE ALIMENTOS PREDIGERIDOS.

Q. CATEGORÍA. (19)

ENZIMA PROTEOLÍTICA, LIPOLÍTICA Y AMILOLÍTICA, AUXILIAR DIGESTIVO Y ANTIINFLAMATORIO.

R. DOSIS USUAL. (19)

80 mg A 250 mg AL DÍA

2.4.3. MONOGRAFÍA DE PEPSINA 1:10 000

A. NOMBRE.

PEPSINA.

B. NOMBRE QUÍMICO O SINÓNIMO: (14)

PEPSINUM.

C. PESO MOLECULAR. (14)

ALREDEDOR DE 34,500.

D. DESCRIPCIÓN. (15,17,20,24,25)

LA PEPSINA SE PRESENTA EN FORMA DE ESCAMAS TRANSPARENTES O LUSTROSAS, COMO MASAS GRANULARES O ESPONJOSAS, EL COLOR VARÍA DE AMARILLO PÁLIDO A CAFÉ LIGERO, O COMO POLVO AMORFO O FINO DE COLOR BLANCO O

AMARILLO PÁLIDO, LIBRE DE OLOR DESAGRADABLE Y TIENE UN SABOR LIGERAMENTE ÁCIDO.

E. CARACTERÍSTICAS. (6,15,20,24,25)

LA PRIMERA PROTEÍNA DIGESTIVA OBSERVADA EN EL JUGO GÁSTRICO FUE LA PEPSINA, ESTA ENZIMA ES SECRETADA EN GRANDES CANTIDADES POR LA MUCOSA GÁSTRICA.

LA PEPSINA HIDROLIZA PROTEÍNAS NATURALES Y PÉPTIDOS PREFERENTEMENTE EN EL GRUPO AMINO O CARBOXILO TERMINAL DE AMINOÁCIDOS AROMÁTICOS; LA ALBÚMINA DE HUEVO ES ATACADA LENTAMENTE Y SOLAMENTE POR LA PEPSINA, LOS PRODUCTOS FINALES DE LA PEPTÓLISIS SON PROTEOSAS, PEPTONAS Y PEQUEÑAS CANTIDADES DE AMINOÁCIDOS.

LA PEPSINA SE PRESENTA EN FORMA DE ESCAMAS TRANSPARENTES, LUSTROSAS, O COMO MASAS GRANULARES O ESPONJOSAS DE COLOR QUE VARÍA DEL AMARILLO PÁLIDO AL LIGERAMENTE CAFÉ, O COMO POLVO AMORFO O FINO DE COLOR BLANCO O AMARILLO PÁLIDO, TIENE OLOR CARACTERÍSTICO NO DESAGRADABLE Y SABOR LIGERAMENTE HIGROSCÓPICO, SOLUBLE EN AGUA Y POCO ESTABLE EN GLICERINA.

F. MÉTODO DE OBTENCIÓN.

PARA OBTENERLO EN POLVO PURO PARA USO ORAL SE PUEDE

PROCEDER COMO SE INDICA EN LA FARMACOPEA ITALIANA VII Ed.

LA MATERIA PRIMA PARA OBTENER LA PEPSINA ES LA MUCOSA ROJA DE PUERCO Y PARTE DEL ESTÓMAGO, QUE SE EXTRAE DE ANIMALES SANOS.

G. ACTIVIDAD.

LA PEPSINA TIENE ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA, QUE DEPENDE DEL GRADO DE HIDRÓLISIS DE LA ALBÚMINA DE HUEVO COAGULADA.

EL PRODUCTO SECO PUEDE SER DILUIDO CON LACTOSA, PARA OBTENER PEPSINA A DIFERENTES POTENCIAS.

H. POTENCIA. (19)

LA POTENCIA ES DADA EN UNIDADES Y UNA UNIDAD DE ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA ES CONTENIDA, EN LA CANTIDAD DE ENZIMA CAPAZ DE DIGERIR UN GRAMO DE ALBÚMINA DE HUEVO COAGULADA BAJO LAS CONDICIONES ESPECIFICADAS EN EL ENSAYO. ASÍ TENEMOS PEPSINA 1:3 000, PEPSINA 1:3 500 Y PEPSINA 1:10 000. LA PEPSINA 1:10 000 DIGIERE 10,000 VECES SU PESO DE SUSTRATO, (ALBÚMINA DE HUEVO COAGULADA) BAJO LAS CONDICIONES ESPECIFICADAS EN EL ENSAYO.

I. PH-EFECTIVIDAD. (15)

EN SOLUCIÓN EL PH ÓPTIMO PARA SU ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA ES ENTRE 1.8 - 2.2.

J. ESTABILIDAD. (15,20,24)

EN SOLUCIÓN, LA PEPSINA PIERDE ACTIVIDAD CON EL PASO DEL TIEMPO. SECA NO PIERDE ACTIVIDAD AUN CALENTANDO A 100°C.

K. INCOMPATIBILIDADES. (15,17,20,24,27)

LAS SOLUCIONES DE PEPSINA PRECIPITAN CON ÁCIDO TÁNNICO, ÁCIDO GÁLICO Y SALES DE VARIOS METALES PESADOS. EN SOLUCIÓN, LA ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA DE LA PEPSINA ES DESTRUIDA POR ÁLCALIS, TEMPERATURAS QUE EXCEDEN LOS 70°C, POR AGITACIÓN CONTÍNUA, POR ACCIÓN DE LA PANCREATINA EN SOLUCIÓN NEUTRA Y POR SOLUCIONES DE ÁCIDO CLORHÍDRICO DE CONCENTRACIONES MAYORES AL 0.5%.

L. SOLUBILIDAD. (15,17,20,24,25,27)

LA PEPSINA ES SOLUBLE EN AGUA, DANDO SOLUCIONES OPALEScentes, PRÁCTICAMENTE INSOLUBLE EN EL ALCOHOL, ÉTER, ACETONA Y CLOROFORMO.

M. ENSAYOS DE IDENTIDAD. (17,20,24)

UNA SOLUCIÓN DE PEPSINA FORMA PRECIPITADOS CON SOLUCIONES DE ÁCIDO TÁNICO O ÁCIDO GÁLICO Y CON SOLUCIONES DE SALES DE VARIOS METALES PESADOS.

CALENTANDO UNA SOLUCIÓN ACIDIFICADA DE PEPSINA A 100°C, FORMA UN PRECIPITADO FLOJULENTO Y PIERDE SU PODER PROTEOLÍTICO.

N. ENSAYOS DE PUREZA. (17)

HUMEDAD.

SE DETERMINA EN ESTUFA DE VACÍO A 80°C, DURANTE 3 HORAS, EMPLEANDO UN GRAMO DE MUESTRA. ÉSTA DEBE SER MENOR DEL 6%.

ARSÉNICO.

PREPARAR UNA SOLUCIÓN MUESTRA, DIRECTAMENTE PARA COMPUESTOS ORGÁNICOS, QUE SATISFAGA LOS REQUERIMIENTOS DEL ANÁLISIS DE ARSÉNICO. PÁG. 865 DEL FCC. NO MÁS DE 3 PARTES POR MILLÓN.

METALES PESADOS.

PREPARAR Y ANALIZAR DOS GRAMOS DE MUESTRA DIRECTAMENTE COMO EN MÉTODO II DE LOS METALES PESADOS, UTILIZANDO 20 mcg DEL IÓN Pb EN EL CONTROL (SOLUCIÓN A). NO MÁS DE 10 PARTES POR MILLÓN, PÁG. 920 DEL FCC.

L. VALORACIÓN, (17,22,24,25)

REACTIVOS:

CLORURO DE SODIO GRADO REACTIVO.

ACIDO CLORHÍDRICO DILUIDO.

65 ml DE ACIDO CLORHÍDRICO 1 N SE DILUYE A 1 000 ml CON AGUA DESTILADA.

SUSTRATO DE ALBÚMINA DE HUEVO.

HERVIR DURANTE 15 MINUTOS ALGUNOS HUEVOS FRESCOS, ENFRÍAR RÁPIDAMENTE POR INMERSIÓN EN AGUA FRÍA, RETIRAR LA CÁSCARA Y LA YEMA DE FORMA TAL QUE LA ALBÚMINA QUEDE COMPLETAMENTE LÍMPIA, PASAR LA ALBÚMINA A TRAVÉS DE UN TAMIZ MALLA Nº 40, DESCARTAR LA PRIMERA PORCIÓN.

SOLUCIÓN PROBLEMA.

PESAR 333 mg DE PEPSINA, DISOLVER EN 150 ml DE ACIDO CLORHÍDRICO DILUIDO.

SOLUCIÓN ESTÁNDAR.

PESAR 333 mg DE PEPSINA REFERENCIA ESTÁNDAR NF, DISOLVER EN 150 ml DE ACIDO CLORHÍDRICO DILUIDO.

PROCEDIMIENTO.

COLOCAR 10 GRAMOS DE LA ALBÚMINA COAGULADA, EN CADA UNA DE LAS TRES BOTELLAS DE 100 ml INMEDIATAMENTE AÑADIR 35 ml DE ÁCIDO CLORHÍDRICO DILUIDO, DISPERSAR POR MEDIO CONVENIENTE LAS PARTÍCULAS DE ALBÚMINA.

COLOCAR LAS BOTELLAS EN UN BAÑO MARÍA A 52°C, CUANDO EL CONTENIDO DE LAS BOTELLAS TENGA LA TEMPERATURA DEL BAÑO, ADICIONAR EXACTAMENTE 5 ml DE LA SOLUCIÓN MUESTRA A UNA BOTELLA, 4.30 ml DE LA SOLUCIÓN MUESTRA Y 0.7 ml DE ÁCIDO CLORHÍDRICO DILUIDO A LA OTRA BOTELLA Y EXACTAMENTE 5 ml DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR A LA ÚLTIMA BOTELLA, INVERTIR TRES VECES CADA BOTELLA Y MANTENER LA TEMPERATURA A 52°C, POR DOS HORAS Y TREINTA MINUTOS, AGITAR EL CONTENIDO CADA 10 MINUTOS, AL CABO DE ESTE TIEMPO RETIRAR LAS BOTELLAS DEL BAÑO, VACIAR EL CONTENIDO DE LAS BOTELLAS A UNA PROBETA GRADUADA O A TUBOS ASTM TIPO D96-35, QUITAR LA ALBÚMINA ADHERIDA A LAS PAREDES CON PEQUEÑAS PORCIONES DE AGUA PARA TENER UN VOLUMEN DE 50 ml, AGITAR EL CONTENIDO DE CADA TUBO O PROBETA Y DEJAR REPOSAR POR 30 MINUTOS.

CALCULOS:

EL VOLUMEN DE LA ALBÚMINA NO DIGERIDA CORRESPONDIENTE A LA PROBETA CON 5 ml DE LA SOLUCIÓN MUESTRA, NO DEBE EXCEDER AL VOLUMEN DE LA PROBETA CON 5 ml DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR, Y EL VOLUMEN DE LA ALBÚMINA NO DIGERIDA CORRESPONDIENTE A LA PROBETA CON 4,3 ml DE LA SOLUCIÓN MUESTRA, NO ES MENOR QUE EL VOLUMEN QUE LA ALBÚMINA NO DIGERIDA CORRESPONDIENTE A LA PROBETA CON 5,0 ml DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR.

M) CONSERVACIÓN Y EMPAQUE (1, 15, 19-21)

CONSERVAR EN CONTENEDORES CERRADOS, PREFERENTEMENTE A UNA TEMPERATURA NO MAYOR DE LOS 30° C.

N) Usos (1)

EN EL TRATAMIENTO DE LOS DISTURBIOS DIGESTIVOS ASOCIADOS CON UNA DISMINUCIÓN EN LA ACTIVIDAD SECRETADORA GÁSTRICA, EN LA PREPARACIÓN DE ALIMENTOS PREDIGERIDOS.

O) CATEGORÍA. (19)

ENZIMA PROTEOLÍTICA, AUXILIAR DIGESTIVO.

P) DOSIS USUAL . (19)

80 mg A 250 mg AL DÍA.

2.5 METODOLOGÍA ANALÍTICA.

2.5.1 ACTIVIDAD ENZIMÁTICA.

LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA ES EXPRESADA EN UNIDADES INTERNACIONALES (UI), DONDE UNA UNIDAD ES LA CANTIDAD DE ENZIMA LA CUAL CATALIZA LA TRANSFORMACIÓN DE UN MICROMOL DE SUSTRATO POR MINUTO, A CONDICIONES DEFINIDAS DE TEMPERATURA, PH Y CONCENTRACIÓN DE SUSTRATO. (1, 18).

LA ACTIVIDAD AMILOLÍTICA DE PANCREATINA Y AMILASA, PUEDE MEDIRSE POR PROCESOS BASADOS SOBRE LA PÉRDIDA EN CIERTAS PROPIEDADES DEL ALMIDÓN, COMO; HIDRÓLISIS, GENERACIÓN O REDUCCIÓN DE SUSTANCIAS. LOS MÉTODOS AMILOLÍTICOS UTILIZAN LA DISMINUCIÓN EN VISCOSIDAD Y TURBIDEZ DEL ALMIDÓN SOLUBLE O LA REACCIÓN DEL ALMIDÓN CON YODO. (1).

EL MÉTODO QUE SE UTILIZÓ PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD AMILOLÍTICA, FUÉ EL MÉTODO COLORIMÉTRICO, BASADO POR ESTIMACIÓN DE SUSTRATO RESIDUAL CON YODO.

LA ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA DE LA PEPSINA, PUEDE MEDIRSE POR EL PROCESO BASADO EN LA HIDRÓLISIS DEL

SUSTRATO (ALBÚMINA DE HUEVO COAGULADA), (6) LA PEP SINA (CONC.) ES DIRECTAMENTE PROPORCIONAL AL SUS TRATO HIDROLIZADO, (EN UN RANGO DETERMINADO).

2.5.2 ESPECTROFOTOMETRÍA.

LOS LOS ÁTOMOS Y MOLÉCULAS SON CAPACES DE ABSORBER ENERGÍA, LAS CUALES DEPENDEN DE LA ESTRUCTURA DE LA SUSTANCIA, LA ENERGÍA SE PUEDE PROPORCIONAR EN FORMA DE RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA. EL TIPO Y CANTIDAD DE RADIACIÓN ABSORBIDA POR UNA MOLÉCULA, GUARDA RELACIÓN CON LA ESTRUCTURA DE LA MOLÉCULA, LA CANTIDAD DE RADIACIÓN ABSORBIDA ESTÁ SUJETA ASÍ MISMO AL NÚMERO DE LAS MOLÉCULAS QUE INTERACCIONAN CON LA RADIACIÓN.

LAS TÉCNICAS FOTOMÉTRICAS ESTÁN BASADAS EN LA CAPACIDAD QUE TIENEN LAS SUBSTANCIAS DE INTERACTUAR CON FRECUENCIAS DE RADIACIÓN CARACTERÍSTICAS. PUES TO QUE CADA ESPECIE AISLADA DE ION, ÁTOMO O MOLECU LA EXHIBERÁ UN CONJUNTO DE NIVELES DE ENERGÍA DEFI NIDOS, ABSORBERÁ SÓLO LAS FRECUENCIAS ELECTROMAGNÉ TICAS QUE CORRESPONDEN A LA EXCITACIÓN DE UN NIVEL A OTRO.

TODAS LAS MOLÉCULAS POSEEN ENERGÍA DEBIDO A QUE:

- A. LAS MOLÉCULAS SE MUEVEN COMO UN TODO; MOVIMIENTO DE TRANSLACIÓN Y LA ENERGÍA RELACIONADA ES LA ENERGÍA TRANSLACIONAL.
- B. LOS ÁTOMOS DE LAS MOLÉCULAS O GRUPOS DE ÁTOMOS SE MUEVEN CADA UNO RESPECTO A LOS DEMÁS; MOVIMIENTO DE VIBRACIÓN, SE LE LLAMA ENERGÍA DE VIBRACIÓN.
- C. LAS MOLÉCULAS PUEDEN ROTAR ALREDEDOR DE UN EJE Y TAL ROTACIÓN SE CARACTERIZA POR LA ENERGÍA DE ROTACIÓN.
- D. LA MOLÉCULA POSEE UNA CONFIGURACIÓN ELECTRÓNICA Y LA ENERGÍA ELECTRÓNICA, DEPENDE DEL ESTADO ELECTRÓNICO DE LA MOLÉCULA.

LA ENERGÍA DE UNA MOLÉCULA ES LA SUMA DE SUS ENERGÍAS.

LA LUZ VISIBLE Y LA LUZ ULTRAVIOLETA PROPORCIONAN SUFICIENTE ENERGÍA PARA LAS TRANSICIONES ELECTRÓNICAS. LOS ESPECTROS VISIBLE Y ULTRAVIOLETA, SE CONOCEN COMO ESPECTROS ELECTRÓNICOS.

LEY DE BEER.

LA LEY DE BEER SE BASA EN LA RELACIÓN ENTRE LA CANTIDAD DE LUZ ABSORBIDA Y LA CANTIDAD DE SUBSTANCIA ABSORBENTE. ÉSTA RELACIÓN, SE OBSERVA DE MANERA EXPERIMENTAL EN LA MAYORÍA DE LAS SOLUCIONES ANALÍTICAS. UNA SOLUCIÓN DILUÍDA DE UNA SUBSTANCIA ES CAPAZ DE ABSORBER LUZ DE LONGITUD DE ONDA DETERMINADA, SIN QUE EL DISOLVENTE ABSORBA LUZ A ESA LONGITUD DE ONDA. SE OBSERVA, SI SE HACE PASAR LUZ MONOCROMÁTICA A TRAVÉS DE UNA CAPA DE SOLUCIÓN DE ESPESOR DB , EL DESCENSO EN LA INTENSIDAD DE LUZ D_I , COMO CONSECUENCIA DE SU PASO A TRAVÉS DE LA SOLUCIÓN, ES DIRECTAMENTE PROPORCIONAL A LA INTENSIDAD I DE LA RADIACIÓN A LA CONCENTRACIÓN C DE LAS ESPECIES ABSORBENTES Y AL ESPESOR DB DE LA CAPA DE LA SOLUCIÓN.

EN RESUMEN LA ABSORBANCIA DE UNA SOLUCIÓN ES DIRECTAMENTE PROPORCIONAL A LA CONCENTRACIÓN, C , DEL SOLUTO ABSORBENTE.

APLICACIONES DE LAS MEDICIONES DE ABSORCIÓN DE RADIACIÓN ULTRAVIOLETA/VISIBLE.

A. ANÁLISIS CUALITATIVO: IDENTIFICACIÓN DE UN COM

PUESTO PURO, PRESENCIA O AUSENCIA DE UNA SUBSTANCIA PARTICULAR EN UNA MEZCLA O LA IDENTIFICACIÓN DE GRUPOS FUNCIONALES EN COMPUESTO QUE SE ESTÁ ESTUDIANDO.

- B. ANÁLISIS CUANTITATIVO, DE UNA O MÁS ESPECIES EN UNA MEZCLA.
- C. TITULACIONES ESPETROFOTOMÉTICAS, EN LAS QUE SE EMPLEAN MEDICIONES DE ABSORCIÓN PARA LOCALIZAR EL PUNTO DE EQUIVALENCIA DE UNA TITULACIÓN.
- D. DETERMINACIÓN DE CONSTANTES DE EQUILIBRIO.

ESPECIES ABSORBENTES.

- ABSORCIÓN POR COMPUESTOS ORGÁNICOS. TODOS LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS PUEDEN ABSORBER RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA, PORQUE TODOS CONTIENEN ELECTRONES DE VALENCIA QUE PUEDEN SER EXCITADOS A NIVELES DE ENERGÍA MÁS ALTOS. LA MAYORÍA DE LAS SUBSTANCIAS ORGÁNICAS DE INTERÉS FARMACÉUTICO, ABSORBEN INTENSAMENTE EN LA REGIÓN ULTRAVIOLETA Y SE PUEDEN ANALIZAR ESPECTROFOTOMÉTRICAMENTE. LOS ESTUDIOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS DE COMPUESTOS

ORGÁNICOS DEMOSTRARON QUE AFECTAN A LA REGIÓN DE LONGITUD MAYOR DE 180 NM. LA ABSORCIÓN DE RADIACIÓN ULTRAVIOLETA Y VISIBLE DE LONGITUD DE ONDA MÁS LARGA, SE RESTRINGE A UN NÚMERO LIMITADO DE GRUPOS FUNCIONALES, LLAMADOS CROMÓFOROS QUE CONTIENEN ELECTRÓNES DE VALENCIA CON ENERGÍA DE EXCITACIÓN RELATIVAMENTE BAJAS, EJEM: ALQUENO, ALQUILO, CARBONILO, CARBOXILO, AMIDO, AZO, NITRO, NITROSO, ETC.

- ABSORCIÓN POR COMPUESTOS INORGÁNICOS.

ABSORCIÓN POR COMPUESTOS LANTÁNIDOS Y ACTÍNIDOS. LOS IONES DE MUCHOS ELEMENTOS LANTÁNIDOS Y ACTÍNIDOS ABSORBEN EN LAS REGIONES ULTRAVIOLETA Y VISIBLE, SUS ESPECTROS CONSTAN DE ESTRECHOS PICOS DE ABSORCIÓN BIEN DEFINIDOS Y CARACTERÍSTICOS, EN UN RANGO DE 300-750 NM.

ABSORCIÓN POR ELEMENTOS DE LA PRIMERA Y SEGUNDA SERIE DE METALES DE TRANSICIÓN.

LOS IONES Y COMPLEJOS DE LOS 18 ELEMENTOS DE LAS DOS PRIMERAS SERIES DE TRANSICIÓN ESTÁN COLOREADOS EN UNO DE SUS ESTADOS DE OXIDACIÓN, LAS BANDAS DE ABSORCIÓN SON A MENUDO ANCHAS E INFLUIDAS FUERTEMENTE POR LOS FACTORES AMBIENTALES, EJEM:

EL COLOR AZÚL PÁLIDO DEL IÓN HIDRATADO COBRE (II) CON EL AZÚL MUCHO MÁS OSCURO DEL COMPLEJO CON AMONIACO,

- ABSORCIÓN POR TRANSFERENCIA DE CARGA.
PARA FINES ANALÍTICOS, ÉSTE ES EL MÁS IMPORTANTE, PORQUE LAS ABSORTIVIDADES MOLARES DE LOS PICOS DE BANDA, SON MUY GRANDES. ASÍ, SE OBTIENE UN MEDIO DE ALTA SENSIBILIDAD PARA DESCUBRIR Y DETERMINAR LAS PARTÍCULAS ABSORBENTES, MUCHOS COMPLEJOS INORGÁNICOS Y ORGÁNICOS EXHIBEN ABSORCIÓN POR TRANSFERENCIA DE CARGA.

PARA QUE UN COMPLEJO EXHIBA ESPECTRO DE TRANSFERENCIA DE CARGA, ES NECESARIO QUE UNO DE SUS COMPONENTES TENGA CARACTERÍSTICA DE DONADOR DE ELECTRONES Y EL OTRO PROPIEDADES DE ACEPTADOR DE ELECTRONES. LA ABSORCIÓN DE RADICACIÓN SUPONE EN TONCES, TRANSICIÓN DE UN ELECTRÓN DEL DONADOR A UN ORBITAL ASOCIADO EN GRAN PARTE CON EL ACEPTADOR, COMO CONSECUENCIA, EL ESTADO EXCITADO ES EL PRODUCTO DE UNA CLASE DE PROCESOS INTERNOS DE OXIDO-REDUCCIÓN.

EQUIPO PARA LA MEDICIÓN DE ABSORCIÓN.

A. FOTÓMETRO DE FILTRO.

PUEDE UTILIZARSE EN LAS REGIONES ULTRAVIOLETA, VISIBLE Y CERCANA INFRAROJA, QUE TRANSMITAN UNA BANDA ESPECTRAL AMPLIA Y QUE PASEN RELATIVAMENTE GRANDES CANTIDADES DE ENERGÍA DE LUZ.

B. ESPECTROFOTÓMETRO DE UN SOLO HAZ.

UN ESPECTROFOTÓMETRO SE PRODUCE POR LA INCORPORACIÓN DE UN MONOCROMADOR PARA AISLAR LA FRECUENCIA DE LONGITUD DE ONDA EN UN FOTÓMETRO. SU ALCANCE ES LA REGIÓN VISIBLE Y LA ULTRAVIOLETA.

C. ESPECTROFOTÓMETRO DE DOBLE HAZ.

LOS DOS HACES IDÉNTICOS, SE OBTIENEN MEDIANTE EL USO DE UNA SOLA FUENTE, UN MONOCROMADOR Y UN DISPOSITIVO PARA DIVIDIR EL HAZ. UN HAZ PROPORCIONA LA SEÑAL DE REFERENCIA Y EL OTRO UNA DE MEDICIÓN. EL TESTIGO SE COLOCA EN EL PRIMER HAZ Y LA MUESTRA EN EL SEGUNDO.

D. ESPECTROFOTÓMETRO DE REGISTRO.

ESPECTROFOTÓMETRO DE PRECISIÓN, DETERMINA Y REGISTRA LA CURVA DE ABSORCIÓN DE LA MUESTRA SOBRE

UNA O MÁS REGIONES ESPECTRALES. SU FUNCIONAMIENTO AUTOMÁTICO, OFRECE VENTAJAS PARA LOS ANÁLISIS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS. OPERA EN LAS REGIONES ULTRAVIOLETA, VISIBLE Y CERCANA INFRAROJA.

- E. ESPECTROFOTÓMETRO DE EXPLORACIÓN RÁPIDA.
CONTIENE UN DETECTOR CON TIEMPO DE RESPUESTA CORTO Y UN PRISMA DISPERSOR QUE TENGA UN ESPEJO QUE PUEDA OSCILAR RÁPIDAMENTE. PARA LOGRAR LA INFORMACIÓN RÁPIDA DE LA TRANSMITANCIA, SE EMPLEA UN OSCILOSCOPIO PARA REGISTRAR LA TRANSMITANCIA CONTRA LAS CURVAS DE LA LONGITUD DE ONDA. FUNCIONA EN LA REGIÓN VISIBLE.

COMPONENTES BÁSICOS.

- A. FUENTE ESTABLE DE ENERGÍA RADIANTE, QUE PUEDE VARIAR DE INTENSIDAD.
- B. PRISMA. PRODUCE UN ESPECTRO DE LONGITUD DE ONDA.
- C. RENDIJA. DEJA PASAR SÓLO LA LÍNEA O BANDA DESEADA.
- D. CELDA. RECIPIENTES TRANSPARENTES PARA MUESTRA Y DISOLVENTE.

E. DETECTOR, CONVIERTE LA ENERGÍA RADIANTE EN ENERGÍA ELÉCTRICA MEDIBLE.

F. AMPLIFICADOR, MIDE LA CANTIDAD DE LUZ QUE PASA POR LA MUESTRA.

2.5.3. COLORIMETRÍA. (31,32)

LA COLORIMETRÍA, CONSISTE EN DETERMINAR NUMÉRICAMENTE LOS TRES PARÁMETROS (LUMINOSIDAD, TONO Y PUREZA) QUE CARACTERIZAN A UN COLOR. (40)

EL COLOR DE LA LUZ VISIBLE SE CORRELACIONA CON UN CONJUNTO DE RADIACIONES DE DIFERENTES LONGITUDES DE ONDA (RADIACIÓN MONOCROMÁTICA), COMPRENDIDA ENTRE LOS 400 NM. Y LOS 750 NM.

LA LUZ SOLAR QUE PASA A TRAVÉS DE UN PRISMA SE DESCOMPONE EN LAS RADIACIONES QUE LA CONSTITUYEN. HAY SIETE COLORES FUNDAMENTALES: ROJO, ANARANJADO, AMARILLO, VERDE, AZÚL, AÑIL Y VIOLETA, EN ORDEN DECRECIENTE SEGÚN LA LONGITUD DE ONDA.

LA LUZ DE CADA COLOR SE CARACTERIZA POR TRES PARÁMETROS, LA LUMINOSIDAD, QUE DEPENDE DE SU FLUJO LUMINOSO (FOTOMETRÍA), EL TONO QUE DEPENDE DE LA LUZ

MONOCROMÁTICA DOMINANTE Y LA SATURACIÓN O PUREZA QUE DEPENDE DE LA CANTIDAD DE LUZ DE LONGITUD DE ONDA DOMINANTE.

LOS PROCEDIMIENTOS COLORIMÉTRICOS, ESTÁN BASADOS EN LAS REACCIONES QUÍMICAS, DEBIDO A SUS PROPIEDADES CROMOGÉNICAS Y EN EL PRINCIPIO DE PROPORCIONALIDAD DIRECTA ENTRE CONCENTRACIONES DE LA SUSTANCIA DISUELTA E INTENSIDAD DE COLOR DE LA SOLUCIÓN.

CUANDO UNA ESPECIE NO POSEE PROPIEDADES CROMOGÉNICAS ADECUADAS, ALGUNAS VECES PUEDE CONVERTIRSE A UNA ESPECIE ABSORBENTE O HACER QUE REACCIONE CON UN REACTIVO ABSORBENTE, O FORMAR UN COMPLEJO QUE SEA COLORIDO. (32)

LOS MÉTODOS EMPLEADOS PUEDEN SER VARIOS, EN LA PRÁCTICA SE USA LA COMPARACIÓN, CONSISTENTE EN COTEJAR LA SOLUCIÓN EN EXAMEN CON OTRAS DE LA MISMA SUSTANCIA A CONCENTRACIONES DISTINTAS Y CONOCIDAS. LA IDENTIDAD DE COLOR PODRÁ APRECIARSE CON INSTRUMENTOS O A SIMPLE VISTA. (31)

LOS MÉTODOS COLORIMÉTRICOS VISUALES, CONSISTEN SIEMPRE, EN COMPARAR LA MUESTRA CON UN CONJUNTO DE ESTÁNDARES.

DARES HASTA QUE SE ENCUENTRE UNA IGUALACIÓN, (38)

UN PROCEDIMIENTO COLORIMÉTRICO ES COMPARAR LA SOLUCIÓN DESCONOCIDA CON UNA SOLUCIÓN ESTÁNDAR EN UN INSTRUMENTO DE HAZ DIVIDIDO, (30)

LA ESTRUCTURA DEL DERIVADO COLOREADO Y SUS SOLUCIONES MUESTRAN PROPIEDADES ESPECTRALES ALTAMENTE REPRODUCIBLES, PERO A MENUDO SUCEDE QUE NO SE CONOCE LA ESTRUCTURA DEL PRODUCTO COLOREADO Y LA INTENSIDAD DE ABSORCIÓN DEPENDE DE MUCHOS FACTORES, INCLUYENDO TEMPERATURA, PH Y TIEMPO DE REACCIÓN,

EN TALES CIRCUNSTANCIAS, UNA ABSORTIVIDAD CARECE DE VALOR CUANTITATIVO Y ES ESENCIAL PREPARAR UNA RECTA PATRÓN DE LA LEY DE BEER, O BIEN, SERVIRSE DEL MÉTODO DE LA REFERENCIA ESTÁNDAR AL MISMO TIEMPO QUE SE REALIZA LA DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA, CON OBJETO DE CONSEGUIR QUE SEAN DESPRECIABLES LOS EFECTOS DE LAS VARIACIONES DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN.

LOS COLORÍMETROS SON LOS INSTRUMENTOS MÁS SENCILLOS PARA ANÁLISIS DE ABSORCIÓN, PROPORCIONAN DATOS ANALÍTICOS ADECUADOS. (30)

III - PARTE EXPERIMENTAL:

3.1 FUNDAMENTO.

3.2 MÉTODO DE MANUFACTURA.

3.3 MÉTODO ANALÍTICO PARA AMILASA 1:1 000
Y PANCREATINA 4 NF:

3.4 MÉTODO ANALÍTICO PARA PEPSINA 1:10 000.

III PARTE EXPERIMENTAL.

3.1. FUNDAMENTO DE LA FORMULACIÓN(4,33,37).

TODA ACTIVIDAD METABÓLICA ES EL RESULTADO DE DIVERSAS ENZIMAS Y ÉSTAS SON ESPECÍFICAS POR NATURALEZA.

LA DIGESTIÓN DIARIA DE LAS PROTEÍNAS DEPENDE DE LA RUPTURA HIDROLÍTICA DE LOS PÉPTIDOS POR LA PEPSINA GÁSTRICA, SEGUIDA POR LAS ENZIMAS PROTEOLÍTICAS DEL JUGO INTESTINAL (PANCREATINA). LA DIGESTIÓN DE LOS CARBOHIDRATOS DEPENDE DE LA RUPTURA HIDROLÍTICA DE LOS MISMOS POR LA ACCIÓN AMILOLÍTICA DE LA AMILASA Y PANCREATINA. LA HIDRÓLISIS DE LA CELULOSA PRESENTE EN LAS PAREDES DE LAS CÉLULAS VEGETALES LA REALIZA LA CELULASA.

SIN LAS ENZIMAS, EL ORGANISMO ANIMAL NO PODRÍA UTILIZAR LOS ALIMENTOS Y LAS CÉLULAS NO SERÍAN CAPACES DE HACER USO DE LOS NUTRIENTES, OCACIONANDO PROBLEMAS COMO: INSUFICIENCIA DIGESTIVA Y MALA ABSORCIÓN, TRAYENDO COMO CONSECUENCIAS AERÓFAGIA, DISPEPSIAS, DUODENITIS, FLATULENCIA Y DIGESTIÓN LENTA. OTRAS ALTERACIONES PUEDEN SER: INSUFICIENCIA PANCREÁTICA, FIBROSIS QUÍSTICA DEL PANCREAS, HIPOTENCIA GÁSTRICA.

CA, INSUFICIENCIA GÁSTRICA SENIL, QUE TRAEN COMO CONSECUENCIA LOS PROBLEMAS ANTES MENCIONADOS Y EN DISPEPSIAS POR MALA ABSORCIÓN Y LENTO VACIAMIENTO GÁSTRICO.

LA FLATULENCIA Y AEROFAGIA, AMBAS SON CONSECUENCIA DE LA FORMACIÓN DE GASES POR EL IMPEDIMENTO DE LA TRANSFORMACIÓN DE LOS ALMIDONES Y DE LOS VEGETALES. EL DIMETILPOLISILOXANO, SILICÓN INERTE ANTIESPUMANTE, IMPIDE LA FORMACIÓN DE GASES Y DESTRUYE LAS BURBUJAS YA FORMADAS, RAZÓN POR LA CUAL ESTA SUSTANCIA SE UTILIZA COMO PRINCIPIO ACTIVO EN FORMULACIONES COADYUVANTES DE LA DIGESTIÓN.

LA FORMULACIÓN SE BASA EN OBTENER EL PH ÓPTIMO PARA LOGRAR LA ACTIVIDAD MÁXIMA DE LAS ENZIMAS EN EL PH DEL TRACTO GASTROINTESTINAL, Y ESTUDIAR ALGUNAS INCOMPATIBILIDADES CON CIERTOS EXCIPIENTES, YA QUE NO SE PUEDEN USAR EXCIPIENTES CON ENLACES GLUCOSÍDICOS O CELULÓSICOS O CON CARACTERÍSTICA PROTEÍCA, COMO; ALMIDONES, DERIVADOS CELULÓSICOS Y GELATINAS, PORQUE SIRVEN DE SUSTRATO PARA LA ENZIMA RESPECTIVA.

LA PEPSINA TIENE UN PH ÓPTIMO PARA OBTENER SU ACTI-
VIDAD MÁXIMA DE 1.8 - 2, LA AMILASA DE 6.8 - 7.0 Y
LA PANCREATINA DE 7.0. EN EL ESTÓMAGO EN AYUNAS,
EL JUGO GÁSTRICO TIENE UN PH DE 1.9, DESPUÉS DE LOS
ALIMENTOS EL PH SE ELEVA LLEGANDO A PH 3. EN EL IN-
TESTINO EL JUGO INTESTINAL A NIVEL DEL DUODENO TIE-
NE UN PH DE 4.7 - 6.5, DEL YEYUNO SUPERIOR DE 6.2 -
6.7, DEL YEYUNO INFERIOR DE 6.2 - 7.3, DEL ILEON DE
6.1 - 7.3, DEL COLON DE 7.9 - 8 Y DEL RECTO DE 7.8.
(9.10.34)

POR TAL MOTIVO LA AMILASA Y PANCREATINA DEBEN RECU-
BRIRSE PARA RESISTIR EL PH DEL JUGO GÁSTRICO, SIN
PERDER ACTIVIDAD Y PASAR AL INTESTINO, MIENTRAS QUE
LA PEPSINA DEBE LIBERARSE TOTALMENTE A NIVEL DE ES-
TÓMAGO. LA AMILASA Y PANCREATINA SE DEBEN AISLAR EN
LA FORMULACIÓN MEDIANTE UNA CAPA ENTÉRICA TANTO PA-
RA PROTEGER SU PH DE ACTIVIDAD ÓPTIMA, COMO PARA SE-
PARARLA DE LA PEPSINA, YA QUE ÉSTA DESTRUYE LA ACTI-
VIDAD DE LA AMILASA Y LA PANCREATINA.

UNA FÓRMULA ADECUADA PARA CONTENER LAS ENZIMAS DI-
GESTIVAS MENCIONADAS QUEDARÍA COMO SIGUE:

AMILASA
 PANCREATINA
 DIMETILPOLISILOXANO
 EXCIPIENTES CBP 1 NÚCLEO
 RECUBRIMIENTO ENTÉRICO
 PEPSINA
 CELULASA
 DIMETILPOLISILOXANO
 RECUBRIMIENTO FINAL CBP. 1 GRAGEA

LA FORMULACIÓN EMPLEADA EN EL PRESENTE ESTUDIO FUE LA SIGUIENTE:

AMILASA 1:1 000	25.00 mg/GRAGEA.
PANCREATINA 1:100	68.75 mg/GRAGEA.
PEPSINA 1:10 000	82.5 mg/GRAGEA.
CELULASA 1:5 000	6.50 mg/GRAGEA.
DIMETILPOLISILOXANO	40.00 mg/GRAGEA.

CON SUFICIENTE ACTIVIDAD PARA DIGERIR 31.87 GRAMOS DE ALMIDÓN, 831.87 GRAMOS DE PROTEÍNAS, 0.550 GRAMOS DE GRASAS Y 325.0 GRAMOS DE CELULOSA.

LA CANTIDAD DE AMILASA 1:1 000 EQUIVALENTE A 25 UNIDADES DE ACTIVIDAD AMILOLÍTICA, ES CAPAZ DE DIGERIR

25 GRAMOS DE ALMIDÓN,

LA CANTIDAD DE PANCREATINA 1:100 EQUIVALENTE A 6.875 UNIDADES DE ACTIVIDAD AMILOLÍTICA, 6.875 UNIDADES DE ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA Y 550 UNIDADES DE ACTIVIDAD LIPOLÍTICA, ES CAPAZ DE DIGERIR 6.87 g DE ALMIDÓN, 6.87 g DE PROTEÍNAS Y 0,550 g DE GRASA.

LA CANTIDAD DE PEPFINA 1:10 000 EQUIVALENTE A 825 UNIDADES DE ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA, ES CAPAZ DE Digerir 825 g DE PROTEINAS.

LA CANTIDAD DE CELULASA 1:5 000 EQUIVALENTE A 325 UNIDADES DE ACTIVIDAD CELULÓSICA, ES CAPAZ DE Digerir 325 g DE CELULOSA.

LA CANTIDAD DE DIMETILPOLISILOXANO ES LA RECOMENDADA PARA OBTENER SU ACCIÓN TERAPEÚTICA. (1)

LOS ALIMENTOS INGERIDOS EN UNA DIETA DIARIA, ADECUADA PARA UNA PERSONA ADULTA, CONTIENEN DE 71 A 83 g DE PROTEÍNAS, 126.9 g DE CARBOHIDRATOS Y 53.6 g

DE GRASAS, CANTIDADES QUE VARÍAN CONFORME SE VARÍE LOS ALIMENTOS, (4, 33, 37).

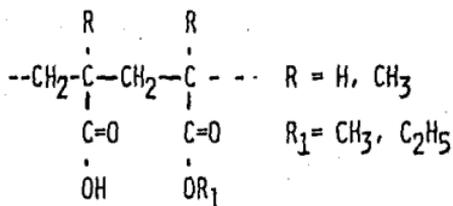
PODEMOS DECIR QUE CON UNA DOSIS ADECUADA DE NUESTRO PRODUCTO, (3 GRAGEAS POR DÍA), LOS ALIMENTOS SE DIGERIRÁN EN UN 100 %.

5.1.1 CAPA ENTÉRICA. (13).

EL MATERIAL EMPLEADO EN EL PRESENTE ESTUDIO PARA EL RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE TABLETAS FUÉ EL EUDRAGIT L 30 D EN SUSPENSIÓN ACUOSA.

EL EUDRAGIT L 30 D ES UN POLÍMERO ACRÍLICO DE CADE NA LARGA CON GRUPOS CARBOXILOS LIBRES, DONDE A PH BAJOS COMO EL FLUÍDO GÁSTRICO, LOS GRUPOS ÁCIDOS NO SON IONIZADOS Y SON POBREMENTE SOLUBLES, CUANDO LA TABLETA RECUBIERTA ENTRA AL INTESTINO UN CAMBIO DRÁSTICO DE PH OCURRE, SE LLEVA A CABO LA IONIZACIÓN DE LOS GRUPOS ÁCIDOS Y SE INCREMENTA LA SOLUBILIDAD. (13).

EL EUDRAGIT L 30 D RESINA ACRÍLICA, COPOLIMERO DE CARÁCTER ANIÓNICO A BASE DE ÁCIDO POLIMETACRÍLICO Y ACRILATO DE METILO DE PESO MOLECULAR MEDIO 250 000, CUYA FÓRMULA ES :

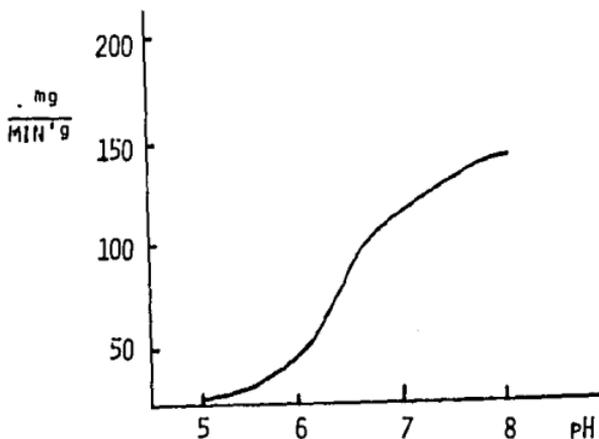


TIENE LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS:

- A. LA RELACIÓN DE LOS GRUPOS CARBOXILO LIBRES A LOS GRUPOS ÉSTERES ES DE 1:1.
- B. INSOLUBLE EN JUGO GÁSTRICO Y BASTANTE IMPERMEABLE AL AGUA.
- C. SE DISUELVE EN MEDIO NEUTRO HASTA LIGERAMENTE ALCALINO DE LOS JUGOS DIGESTIVOS, CON ÉSTO SE CONSIGUE UNA LIBERACIÓN REGULADA DE LA SUSTANCIA ACTIVA EN EL INTESTINO.
- D. FORMA RECUBRIMIENTOS INCOLOROS, TRANSPARENTES Y PULIBLES HASTA ALCANZAR GRAN BRILLO.
- E. SE OBTIENEN COMPRIMIDOS LIBRES DE POLVO RESISTENTES A LA MANIPULACIÓN, AUN EN MÁQUINAS DE ALTA VELOCIDAD Y PARA RESISTIR EL TRATO EN EL BOMBO PARA

LA SEGUNDA CAPA ENZIMÁTICA.

- F. SE DISUELVE ARRIBA DE PH 5,5.
- G. PUEDE APLICARSE COMO SUSPENSIÓN EN AGUA CON LO QUE SE REDUCE EL RIESGO Y LA TOXICIDAD POR EL USO DE SOLVENTES.
- H. LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN EN FUNCIÓN DEL PH SE REPRESENTA EN LA SIGUIENTE FIGURA.



SE UTILIZA PARA:

- A. AISLAR SUSTANCIAS INCOMPATIBLES.
- B. RECUBRIMIENTOS ENTÉRICOS.

- C. LOGRAR UNA LIBERACIÓN RETARDADA EN LAS ENZIMAS AMILASA Y PANCREATINA, EN EL INTESTINO,

3.2. MÉTODO DE MANUFACTURA.

3.2.1. NÚCLEOS:

- A. MOLER PANCREATINA, AMILASA, DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL, CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA Y UNA PARTE DE LACTOSA HIDRATADA.
- B. MEZCLAR Y ADICIONAR LENTAMENTE DIMETILPOLISILOXANO Y DESPUÉS CELULOSA MICROCRISTALINA.
- C. GRANULAR CON UNA SOLUCIÓN DE POLVINILPIRROLIDONA Y ALCOHOL.
- D. TAMIZAR Y SECAR A 30°C.
- E. MEZCLAR EL GRANULADO CON MÁS CELULOSA MICROCRISTALINA Y COMPRIMIR EN MÁQUINA ROTATIVA USANDO PUNZONES DE 11 mm CÓNCAVOS PROFUNDOS A UN PESO DE 400 mg.

3.2.2 RECUBRIMIENTO ENTÉRICO.

- A. DISOLVER PROPILENGLICOL EN AGUA, SUSPENDER TALCO Y EUDRAGIT L 30 D, MANTENER CON AGITACIÓN Y ADICIONAR DIMETILPOLISILOXANO.

- B. APLICAR EN FORMA INTERMITENTE HASTA OBTENER UN PESO PROMEDIO DE 435,00 mg/TABLETA, EN UN BOMBO ESFÉRICO HORIZONTAL DE APROXIMADAMENTE 25 LTS. DE CAPACIDAD, ACONDICIONADO CON COSTILLAS.

3.2.3 CAPA ENZIMÁTICA.

- A. DISOLVER POLIETILENGLICOL EN AGUA, SUSPENDER HIDROXIPROPILMETILCELULOSA, DESPUÉS SUSPENDER LA PEPSINA CON EL MÍNIMO DE AGITACIÓN Y TIEMPO ADECUADO PARA EVITAR QUE LA PEPSINA NO PIERDA LA ACTIVIDAD Y PARA EVITAR LA FORMACIÓN DE ESPUMA.

- B. SUSPENDER CELULOSA, TALCO Y DIMETILPOLISILOXANO EN LA SUSPENSIÓN DE PEPSINA.

- C. APLICAR LA SUSPENSIÓN CON ATOMIZADOR EN FORMA INTERMITENTE PARA PERMITIR EL SECADO ADECUADO, HASTA OBTENER UN PESO DE 595 mg/GRAGEA.

3.2.4 CAPA DE ENGROSADO.

- A. DISOLVER GELATINA EN AGUA TIBIA, INCREMENTAR LA TEMPERATURA HASTA 80°C Y DISOLVER EL AZÚCAR, DISMINUIR LA TEMPERATURA A 60°C Y ADICIONAR TALCO Y BIÓXIDO DE TITANIO.
- B. ANTES DE APLICAR LA SUSPENSIÓN, PRECALENTAR LAS GRAGEAS A 35-40°C, USAR TALCO CUANDO SEA NECESARIO, APLICAR LA CUBIERTA HASTA ALCANZAR UN PESO DE 670.00 mg/GRAGEA.

3.2.5 ALISADO Y COLOR.

- A. DISOLVER AZÚCAR EN AGUA A 80°C Y SUSPENDER CON AGITACIÓN EL BIÓXIDO DE TITANIO, APLICAR LA SUSPENSIÓN EN FORMA INTERMITENTE CON ATOMIZADOR HASTA OBTENER UN PESO PROMEDIO DE 775 mg/GRAGEA.

3.2.6 ALISADO.

- A. DISOLVER AZÚCAR EN 600 ml DE AGUA A 70-80°C CON AGITACIÓN.
- B. MANTENER LA SOLUCIÓN CON AGITACIÓN Y A 60°C MIENTRAS SE APLICA.
- C. APLICAR CON ATOMIZADOR HASTA OBTENER UN PESO DE PROMEDIO DE 880 mg/GRAGEA.

LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS, TANTO DE NÚCLEOS COMO DE GRAGEAS SE MUESTRAN EN LAS TABLAS I Y II.

3.2.7 TABLAS I Y II.

TABLA I.

PRUEBAS FÍSICAS DE NÚCLEOS CON CAPA ENTÉRICA.

PRUEBA	RESULTADO	ESPECIFICACIÓN
DUREZA	6.5 Kg	4 - 9 Kg
FRIABILIDAD	0 %	
VARIACIÓN DE PESO	399 mg	394 - 408 mg
DESINTEGRACIÓN EN JUGO GÁSTRICO, (SEGÚN USP XX)	21 MIN.	20 - 22 MIN.

TABLA II.

PRUEBAS FÍSICAS DE GRAGEAS.

PRUEBA	RESULTADO	ESPECIFICACIÓN
DESINTEGRACIÓN EN JUGO GÁSTRICO, (SEGÚN USP XX).	60 MIN.	NO MENOS DE 60 MIN.
DESINTEGRACIÓN EN JUGO INTESTINAL (SEGÚN USP XX).	23 MIN.	22 - 24 MIN.

3.3. MÉTODO ANALÍTICO PARA PANCREATINA 4NF Y AMILASA
1:1 000.

NOMBRE COMÚN: PANCREATINA 4 NF.

AMILASA 1:1 000.

DÓSIS: 25 mg AMILASA POR GRAGEA.

68.75 mg PANCREATINA POR GRAGEA.

FUNDAMENTO: LA AMILASA Y LA PANCREATINA POR SU ACTIVIDAD AMILOLITICA HIDROLIZAN EL ALMIDÓN SOLUBLE DANDO COMO PRODUCTOS FINALES DEXTRINAS DE 6 UNIDADES DE GLUCOSA QUE NO SON COLORIDAS CON SOLUCIÓN DE KI-I₂. POR LO TANTO DICHAS ENZIMAS LAS CUANTIFICAMOS POR MEDIO DE LA REACCIÓN COLORIDA DEL SUSTRATO RESIDUAL (ALMIDÓN RESIDUAL) CON LA SOLUCIÓN DE KI-I₂, LA CUAL ABSORBE A UNA LONGITUD DE ONDA DE 550 NM. (6, 18).

REACTIVOS: 1. PANCREATINA 4 NF, ESTÁNDAR DE REFERENCIA.

2. AMILASA 1:1 000, ESTÁNDAR DE REFERENCIA.

3. SOLUCIÓN BUFFER DE FOSFATO MONOBÁSICO DE POTASIO 0,1N.

PESAR EXACTAMENTE 2,7 g DE FOSFATO MONOBÁSICO DE POTASIO, TRANSFERIRLOS A UN MATRAZ VOLÚMETRICO DE 200 ml , DISOLVER Y LLEVAR AL VOLUMEN CON AGUA DESTILADA. AJUSTAR ESTA SOLUCIÓN A PH 7, CON UNA SOLUCIÓN DE HIDRÓXIDO DE SODIO (0,1M)

(PESAR CON EXACTITUD 0,90 g DE HIDRÓXIDO DE SODIO, TRANSFERIRLOS A UN MATRAZ VOLÚMETRICO DE 200 ml DISOLVER Y LLEVAR AL VOLUMEN CON AGUA DESTILADA). (35,36)

4. SOLUCIÓN DE ALMIDÓN PH 7. (36)

EN UN VASO DE 100 ML. SUSPENDER 5,9 DE ALMIDÓN DE PAPA (J.T. BAKER), EN 50 ml DE AGUA Y ADICIONAR ESTA SUSPENSIÓN CON AGITACIÓN CONSTANTE A 150 ml DE AGUA EN EBULLICIÓN CONTENIDA

EN UN VASO DE 400 ml , CONTINUAR AGITANDO Y MANTENER EN EBULLICIÓN LA SOLUCIÓN POR 3 MINUTOS. A ESTE TIEMPO, ADICIONAR 20 ml DE AGUA DESTILADA, BAJAR LA TEMPERATURA Y MANTENER LA AGITACIÓN POR 30 MINUTOS. ENFRIAR CON AGITACIÓN A TEMPERATURA AMBIENTE. AÑADIR 20 ml DE LA SOLUCIÓN BUFFER DE FOSFATO MONOBÁSICO DE POTASIO PH 7, AJUSTAR ESTA SOLUCIÓN A PH 7 CON SOLUCIÓN DE HIDRÓXIDO DE SODIO AL 18% W/V, DESPUÉS AJUSTARLA A PH 7 CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO CLORHIDRICO AL 10% V/V. FILTRAR LA SOLUCIÓN A TRAVÉS DE UN FILTRO ADECUADO, RECIBIR EN UN MATRAZ AFORADO DE 250 ml LLEVAR AL VOLUMEN CON AGUA DESTILADA Y AGITAR, (CONC. FINAL 20 mg/ ml)

5. SOLUCIÓN DE YODO. (6)

PESAR EXACTAMENTE 440 mg DE YODURO DE POTASIO, TRANSFERIRLOS A UN MATRAZ VOLUMÉTRICO DE 10 ml , ADICIONAR 220 mg DE YODO, DISOLVER Y LLEVAR AL VO

LUMEN CON AGUA DESTILADA Y MEZCLAR.

6. SOLUCIÓN REACTIVO DE YODO-YODURO DE POTASIO.

PESAR EXACTAMENTE 2,5 g DE YODURO DE POTASIO, TRANSFERIRLOS A UN MATRAZ VOLUMÉTRICO DE 250 ml , AÑADIR 0,25 ml DE LA SOLUCIÓN DE YODO, DISOLVER LLEVAR AL VOLUMEN CON AGUA DESTILADA Y MEZCLAR. (CONC. FINAL YODO 0,022 mg/ml),

7. JUGO GÁSTRICO SIMULADO. (35)

PESAR EXACTAMENTE 2,0 g DE CLORURO DE SODIO, TRANSFERIRLO A UN MATRAZ VOLUMÉTRICO DE 1 000 ml , AÑADIR 7 ml DE ÁCIDO CLORHÍDRICO (HCL) G.R., DISOLVER, LLEVAR AL VOLUMEN CON AGUA DESTILADA Y MEZCLAR.

EQUIPO: 1. ESPECTROFOTÓMETRO BAUSCH & LOMB SPEC TRONIC 20.

2. PARRILLA.
3. BAÑO DE ULTRASONIDO.
4. BAÑO MARÍA CON AGITACIÓN INTERNA.
5. MATRACES VOLUMÉTRICOS: 100 ml , 50 ml y 25 ml.
6. PIPETAS VOLUMÉTRICAS DE 8, 7, 5, 2, 1, 10 y 20 ml.
7. TUBOS DE ENSAYO CON ROSCA DE 20 Y 50 ml.
8. PAPEL FILTRO WHATMAN No 2.

I PREPARACIÓN DE SOLUCIONES.

- A. SOLUCIÓN DE AMILASA 1:1 000 REFERENCIA ESTÁNDAR.
PESAR EXACTAMENTE ALREDEDOR DE 50 mg DE AMILASA 1:1 000 REFERENCIA DE TRABAJO O REFERENCIA ESTÁNDAR, TRANSFERIRLO A UN MATRAZ VOLUMÉTRICO DE 50 ml. AÑADIR 20 ml DE AGUA DESTILADA, ULTRASONIFI-

CAR LA SOLUCIÓN POR 10 MINUTOS, LLEVAR AL VOLUMEN CON AGUA DESTILADA, AGITAR BIEN, FILTRAR A TRAVÉS DE 2 PAPELES FILTRO WHATMAN Nº 2, DESCARTAR LOS PRIMEROS 5 ml, TOMAR UNA ALÍCUOTA DE 8 ml DEL FILTRADO, TRANSFERIRLOS A UN MATRAZ VOLUMÉTRICO DE 100 ml, LLEVAR AL VOLUMEN CON AGUA DESTILADA, MEZCLAR BIEN, (CONC.FINAL 0,08 mg/ml) MARCAR CON R.

B. SOLUCIÓN DE REFERENCIA ESTÁNDAR DE PANCREATINA
4 NF,

PESAR EXACTAMENTE ALREDEDOR DE 34,38 mg DE PANCREATINA 4 NF REFERENCIA DE TRABAJO O REFERENCIA ESTÁNDAR, TRANSFERIRLOS A UN MATRAZ VOLUMÉTRICO DE 50 ml, AÑADIR 20 ml DE AGUA DESTILADA, ULTRASONIFICAR LA SOLUCIÓN POR 10 MINUTOS, LLEVAR AL VOLUMEN CON AGUA DESTILADA, AGITAR BIEN, FILTRAR A TRAVÉS DE 2 PAPEL FILTRO WHATMAN Nº 2, DESCARTAR LOS PRIMEROS 5 ml, TOMAR UNA ALÍCUOTA DE 4 ml DEL FILTRADO, TRANSFERIRLOS A UN MATRAZ VOLUMÉTRICO DE 50 ml, LLEVAR AL VOLUMEN CON AGUA DESTILADA, MEZCLAR BIEN, (CONC.FINAL 0,05 mg/ml) MARCAR CON P.

B. SOLUCIÓN MUESTRA.

1. COLOCAR UNA GRAGEA EN CADA UNO DE LOS TUBOS DE LA CANASTA (APARATO DESINTEGRADOR) Y SUMERGIR LA CANASTA EN AGUA A T.A. POR 5 MINUTOS. DESPUÉS OPERAR EL APARATO, USANDO JUGO GÁSTRICO SIMULADO COMO FLUÍDO DE INMERSIÓN A T.A. POR 40 MINUTOS O 50 MINUTOS PARA OBTENER EL NÚCLEO LIBRE DE PEPSINA. DESPUÉS DE ESTE TIEMPO SECAR LOS NÚCLEOS A 30°C. POR 20 MINUTOS.
2. PESAR EXACTAMENTE 12 NÚCLEOS, DETERMINARLES EL PESO PROMEDIO (AW), MOLERLOS A POLVO FINO CON UN MORTERO, TAMIZAR POR MALLA Nº 60.
3. POR DUPLICADO, PESAR EXACTAMENTE UNA CANTIDAD DE POLVO EQUIVALENTE A 25 mg DE AMILASA 1:1 000 Y 68.75 mg DE PANCREATINA 4 NF, TRANSFERIRLOS A UN MATRAZ VOLUMÉTRICO DE 100 ml
4. AÑADIR 50 ml DE AGUA DESTILADA.
5. SONIFICAR LAS MUESTRAS POR 10 MINUTOS.

6. LLEVAR CADA SOLUCIÓN AL VOLUMEN CON AGUA DESTILADA.
7. FILTRAR LA SOLUCIÓN A TRAVÉS DE 2 PAPEL FILTRO WHATMAN Nº 2, DESCARTAR LOS PRIMEROS 5 ml.
8. TOMAR UNA ALÍCUOTA DE 2 ml, TRANSFERIRLOS A UN MATRAZ VOLUMÉTRICO DE 25 ml.
9. LLEVAR CADA SOLUCIÓN AL VOLUMEN CON AGUA DESTILADA Y MEZCLAR BIEN. MARCAR S_1 Y S_2 .

II PROCEDIMIENTO.

1. MARCAR 10 TUBOS DE 50 ml (R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , S_1 , S_2 , P_1 Y P_2). ADICIONAR A CADA TUBO 20 ml DE LA SOLUCIÓN DE ALMIDÓN pH 7.
2. ADICIONAR 8, 7, 5, 4 Y 3 ml DE AGUA DESTILADA A R_1 , R_2 , R_3 , R_4 Y R_5 RESPECTIVAMENTE.
ADICIONAR 8 ml DE AGUA DESTILADA A S_1 Y S_2 .
ADICIONAR 7 ml DE AGUA DESTILADA A LOS TUBOS MARCADOS P_1 Y P_2 .
3. COLOCAR LOS TUBOS AL BAÑO MARÍA A $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, CON DOS MINUTOS DE INTERVALO ENTRE CADA TUBO. LOS

TUBOS DEBEN PERMANECER 10 MINUTOS.

4. ADICIONAR A LOS TUBOS MARCADOS R_1 , R_2 , R_3 , R_4 Y R_5 7, 8, 10, 11 Y 12 ml RESPECTIVAMENTE DE LA SOLUCIÓN DE REFERENCIA DE AMILASA. (SOLUCIÓN R), CON DOS MINUTOS DE INTERVALO ENTRE CADA ADICIÓN AL TUBO RESPECTIVO, INCUBAR 30 MINUTOS EXACTAMENTE, CON AGITACIÓN CONTÍNUA, DURANTE LA AGITACIÓN MEZCLAR LOS TUBOS GENTILMENTE CADA 3 MINUTOS.
5. AL FINAL DEL TIEMPO DE INCUBACIÓN, TOMAR, CON PIPETA VOLUMÉTRICA 1 ml DE LA SOLUCIÓN R_1 , R_2 , R_3 , R_4 Y R_5 , TOMAR 2 MINUTOS DE INTERVALO ENTRE CADA ADICIÓN A LOS OTROS TUBOS CONTENIENDO 20 ml DE LA SOLUCIÓN DE YODO-YODURO DE POTASIO, AGITAR Y REPOSAR LOS TUBOS POR 5 MINUTOS.
6. FILTRAR CADA SOLUCIÓN A TRAVÉS DE PAPEL FILTRO WHATMAN Nº 2, DEJAR DOS MINUTOS DE INTERVALO ENTRE CADA SOLUCIÓN.
7. DESPUÉS DE LOS 10 MINUTOS DE REACCIÓN CON LA SOLUCIÓN DE YODO-YODURO DE POTASIO, MEDIR LA ABSORBANCIA DE CADA SOLUCIÓN R_1 - R_5 UTILIZANDO UN ES-

- PECTROFOTÓMETRO A 550 NM., AJUSTAR A CERO CON AGUA DESTILADA.
8. INICIAR OTRO CICLO CON LOS TUBOS MARCADOS S_1 , S_2 , P_1 Y P_2 SEGUIR LAS MISMAS INDICACIONES COMO EL PUNTO 4.
 9. ADICIONAR 7 ml DE LA SOLUCIÓN MUESTRA (S_1 Y S_2), A LOS TUBOS MARCADOS S_1 Y S_2 RESPECTIVAMENTE. ADICIONAR 8 ml DE LA SOLUCIÓN DE PANCREATINA 4 NF REFERENCIA ESTÁNDAR (SOLUCIÓN P), A LOS TUBOS MARCADOS P_1 Y P_2 RESPECTIVAMENTE.
 10. CONTINUAR CON EL PROCESO.

III CÁLCULOS:

1. CURVA DE CALIBRACIÓN, (mg. AMILASA 1:1 000 vs. LOG ABSORBANCIA).
- 1.1. CALCULAR mg DE AMILASA 1:1 000 REFERENCIA ESTÁNDAR ADICIONADAS A LAS SOLUCIONES R_1 , R_2 , R_3 , R_4 Y R_5 , POR LA SIGUIENTE FÓRMULA.

$$\frac{W_R}{50} \times \frac{8}{100} \times R = \text{mg AMILASA, O}$$

$$W_R \times R \times 0.0016 = \text{mg AMILASA}$$

DONDE:

W_R = PESO DE AMILASA 1.1 000 REFERENCIA ESTÁNDAR.

R = VOLUMEN DE AMILASA 1.1 000 REFERENCIA ESTÁNDAR, ml.

0.0016 = FACTOR DE DILUCIÓN.

- 1.2. OBTENER EL LOG DE LAS ABSORBANCIAS DE LAS SOLUCIONES $R_1 - R_5$.
- 1.3. CON LOS DATOS DEL PUNTO 1.1 Y 1.2 ELABORAR LAS GRÁFICAS DE REGRESIÓN.
2. OBTENER EL LOG DE LAS ABSORBANCIAS DE LAS SOLUCIONES S_1, S_2, P_1 Y P_2 .
3. INTERPOLAR EL LOGARITMO DE LAS ABSORBANCIAS DE CADA SOLUCIÓN, ($R_1 - R_5, S_1, S_2, P_1$ Y P_2) EN LA

CURVA DE REGRESIÓN, PARA OBTENER EL DATO CORREGIDO DE LOS mg DE AMILASA CONTENIDOS EN CADA MUESTRA. MARCAR $R_1 - R_5$, S_1 , S_2 , P_1 Y P_2 .

4. AMILASA 1:1 000.

4.1 CALCULAR LA CANTIDAD TEÓRICA DE AMILASA 1:1 000 EN LA SOLUCIÓN MUESTRA S_1 Y S_2 , USANDO LAS SIGUIENTES FÓRMULAS.

$$\frac{W_s}{100} \times \frac{2}{25} \times 8 \times \frac{W_A}{A_w} = \text{mg TEÓRICOS GRAGEA DE AMILASA}$$

$$= \text{mg TEÓRICOS DE AMILASA GRAGEA}$$

$$\frac{W_s}{A_w} \times W_A \cdot 0.0064 = \text{mg TEÓRICOS DE AMILASA GRAGEA}$$

DONDE:

W_s = PESO DE LA MUESTRA, mg .

W_A = CANTIDAD MARCADA DE AMILASA 1:1 000 POR GRAGEA (25 mg /GRAGEA),

A_w = PESO PROMEDIO DE LOS NÚCLEOS.

0.0064 = FACTOR DE DILUCIÓN.

- 4.2 DETERMINAR mg DE AMILASA 1:1 000 RECOBRADOS EN LAS SOLUCIONES MUESTRA S_1 , S_2 , P_1 Y P_2 POR LA FÓRMULA:

$$\frac{M \times R_3}{R_3} = \text{mg AMILASA RECOBRADOS,}$$

DONDE:

M = CANTIDAD TEÓRICA DE AMILASA 1: 1000 EN LA SOLUCIÓN MUESTRA S_1 Y S_2 , mg OBTENIDOS EN EL PUNTO 4.1.

R_3 = mg CORREGIDOS POR LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR.

R_3 = mg DE AMILASA, REFERENCIA ESTÁNDAR ADICIONADA A LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR.

- 4.3 DETERMINAR EL % DE AMILASA 1:1 000 POR GRAGEA, UTILIZANDO LA SIGUIENTE FÓRMULA.

$$\frac{M}{M'} \times 100 = \% \text{ AMILASA/ GRAGEA,}$$

5. PANCREATINA 4 NF.

- 5.1 DETERMINAR ACTIVIDAD AMILOLÍTICA DE PANCREATINA UTILIZANDO LA FÓRMULA.

$$AP = AR - AA$$

DONDE:

AR = mg CORREGIDOS CON LA CURVA DE REGRESIÓN POR LAS MUESTRAS S_1 Y S_2 .

AA = mg AMILASA 1:1 000 RECOBRADOS, (M').

5.2 CANTIDAD TEÓRICA DE PANCREATINA 4 NF (N) EN LAS SOLUCIONES MUESTRAS S_1 Y S_2 , POR LA SIGUIENTE FÓRMULA:

$$\frac{W_s}{100} \times \frac{2}{25} \times 8 \times \frac{W_p}{AW} = N$$

O

$$\frac{W_s}{AW} \times W_p \times 0.0064 = N$$

DONDE:

W_s = PESO DE LA MUESTRA, mg

W_p = CANTIDAD TEÓRICA DE PANCREATINA 4 NF POR GRAGEA, (68,75 mg/GRAGEA,)

AW = PESO PROMEDIO DE LOS NÚCLEOS.

0.0064 = FACTOR DE DILUCIÓN.

- 5.3 CALCULAR LOS mg DE PANCREATINA 4 NF REFERENCIA ESTÁNDAR, ADICIONADOS (P), UTILIZANDO LA FÓRMULA SIGUIENTE:

$$\frac{W}{100} \times \frac{4}{50} \times 7 = P$$

$$W \times 0.0056 = P$$

DONDE:

W = PESO DE PANCREATINA REFERENCIA ESTÁNDAR,

0.0056 = FACTOR DE DILUCIÓN,

- 5.4 DETERMINAR LOS mg DE PANCREATINA 4 NF RECOBRADOS (N'), POR LAS MUESTRAS S₁ Y S₂, CON LA SIGUIENTE FÓRMULA,

$$\frac{P \times AP}{P'} = \text{mg PANCREATINA RECOBRADOS,}$$

DONDE:

P = mg PANCREATINA REFERENCIA ESTÁNDAR ADICIONADOS,

P' = mg DE PANCREATINA CORREGIDOS POR LAS SOLUCIONES P₁ Y P₂, UTILIZANDO LA

CURVA DE REGRESIÓN.

AP = ACTIVIDAD AMILOLÍTICA DE PANCREATINA
(mg)

5,5 DETERMINAR EL PORCIENTO DE PANCREATINA 4 NF POR
GRAGEA, POR LA FÓRMULA SIGUIENTE,

$$\frac{N'}{N} \times 100 = \% \text{ PANCREATINA/GRAGEA.}$$

5.4 METODO ANALITICO PARA DETERMINAR PEPSINA 1:10 000.

NOMBRE COMUN: PEPSINA,

DOSIS: 82,5 mg DE PEPSINA/GRAGEA,

FUNDAMENTO: LA ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA DE LA PEPSINA HIDROLIZA A LA ALBÚMINA DE HUEVO COAGULADA, DANDO COMO PRODUCTOS FINALES; PEPTONAS, PROTEOSAS Y AMINOÁCIDOS, CON ESTA ACCIÓN LA ALBÚMINA INICIAL EN UNA SUSPENSIÓN SUFRE UN DESPLAZAMIENTO DE VOLÚMEN QUE ES DIRECTAMENTE PROPORCIONAL A LA CONCENTRACIÓN DE PEPSINA UTILIZADA. (6)

REACTIVOS: 1. PEPSINA 1:10 000 REFERENCIA ESTÁNDAR O REFERENCIA DE TRABAJO,
2. SOLUCIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO 0.08 N
3. SUSTRATO (ALBÚMINA DE HUEVO COAGULADA).

EQUIPO: 1. AGITADOR MECÁNICO,
2. BAÑO MARÍA CON AGITACIÓN INTERNA,
3. PARRILLA,
4. MATRACES VOLUMÉTRICOS DE 100 ml.

5. PROBETAS DE 100 ml.
6. PIPETAS GRADUADAS DE 2 ml.
7. PAPEL FILTRO WHATAMAN No. 2.
8. TAPONES DE HULE.

I PREPARACIÓN DE SUSTRATO Y SOLUCIONES. (17, 20, 25, 24).

PREPARACIÓN DE SUSTRATO (ALBÚMINA DE HUEVO COAGULADA).

HERVIR 4 HUEVOS DURANTE 15 MINUTOS PARA COAGULAR LA ALBÚMINA, ENFRIAR RÁPIDAMENTE POR INMERSIÓN EN AGUA FRÍA, RETIRAR LA CÁSCARA, LA PELÍCULA Y LA YEMA, DE MANERA QUE LA ALBÚMINA QUEDE COMPLETAMENTE LIMPIA, TAMIZAR POR MALLA No. 40 LA ALBÚMINA COAGULADA, DESCARTAR LA PRIMERA PORCIÓN QUE PASE A TRAVÉS DE LA MALLA.

A PREPARACION DE SUSTRATO.

PESAR EXACTAMENTE 10,0 g DE SUSTRATO Y TRANSFERIRLOS A CADA PROBETA NECESARIAS PARA EL ANÁLISIS E INMEDIATAMENTE ADICIONAR 35 ml, DE LA SOLUCIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO 0,08 N., (A UN TIEMPO 0

EN PORCIONES), DISGREGAR LAS PARTÍCULAS DE ALBÚMINA CON AGITACIÓN, LLEVAR CADA SOLUCIÓN A 50 ml CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO 0.08 N, Y DEJAR EN REPOSO DURANTE 60 MINUTOS, DESPUÉS DE ESTE TIEMPO, TOMAR EL VOLUMEN (V_i) EN ml DE LA ALBÚMINA DE HUEVO SUSPENDIDA DE CADA PROBETA.

B SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE REFERENCIA.

PESAR EXACTAMENTE ALREDEDOR DE 30 mg DE PEPSINA 1 :10 000 REFERENCIA ESTÁNDAR, TRANSFERIRLOS A UN MATRAZ AFORADO DE 100 ml, AÑADIR 50 ml DE LA SOLUCIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO 0.08 N., AGITAR POR ESPACIO DE 5 MINUTOS, LLEVAR AL VOLUMEN CON ÁCIDO CLORHÍDRICO 0.08 N., MEZCLAR BIÉN, REPOSAR LA SOLUCIÓN POR 90 MINUTOS Y FILTRARLA A TRAVÉS DE PAPEL FILTRO WHATMAN No. 2, , MARCAR R.

C SOLUCIÓN MUESTRA.

1. PESAR EXACTAMENTE 20 GRAGEAS, DETERMINAR EL PESO PROMEDIO (AW), MOLER A POLVO FINO EN UN MORTERO Y TAMIZAR POR MALLA No. 60 PARA HOMOGENIZAR.
2. POR DUPLICADO, PESAR EXACTAMENTE EL POLVO EQUIVALENTE A 30 mg DE PEPSINA Y TRANSFERIRLOS A UN MA

TRAZ VOLUMÉTRICO DE 100 ml.

3. ADICIONAR 50 ml DE LA SOLUCIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO 0.08 N.
4. AGITAR LAS MUESTRAS POR 5 MINUTOS.
5. LLEVAR AL VOLUMEN CADA SOLUCIÓN CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO 0.08 N., MEZCLAR BIEN.
6. DEJAR EN REPOSO POR 90 MINUTOS.
7. FILTRAR LAS SOLUCIONES A TRAVÉS DE DOS PAPEL FILTRO WHATMAN No. 2. MARCAR; S_1 Y S_2 .

II PROCEDIMIENTO:

1. AMBIENTAR LAS PROBETAS POR 10 MINUTOS A $52^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.
2. ADICIONAR 0.7, 1.0, 1.4 Y 1.8 ML. DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE REFERENCIA (R), A CADA UNA DE LAS PROBETAS QUE CONTIENEN EL SUSTRATO. MARCAR; R_1 , R_2 , R_3 Y R_4 .
3. ADICIONAR 1.4 ML DE LA SOLUCIÓN DE MUESTRA S_1 Y S_2 A OTRAS DOS PROBETAS CONTENIENDO LA PREPARACIÓN DE SUSTRATO.
4. TAPAR LAS PROBETAS.
5. AGITAR INVIRTIENDO LAS PROBETAS 3 VECES, COLOCARLAS EN EL BAÑO MARÍA, MANTENER LA TEMPERATURA A

52°C \pm 1°C POR 2,30 HS. INVERTIR EL CONTENIDO DE LAS PROBETAS CADA 10 MINUTOS.

6. SACAR LAS PROBETAS DEL BAÑO MARÍA.
7. LLEVAR CADA SOLUCIÓN R₁, R₂, R₃ Y R₄, S₁ Y S₂ A 60 ml CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO 0.08 N., MEZCLAR EL CONTENIDO DE CADA PROBETA Y DEJAR REPOSAR CADA PROBETA POR 12 HS.
8. LEER EL VOLUMEN DE ALBÚMINA NO DIGERIDA DE CADA PROBETA. (V_F),

III CÁLCULOS:

1. PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN. (mg PEPSINA VS % ALBÚMINA),
- 1.1 mg DE PEPSINA REFERENCIA ESTÁNDAR ADICIONADOS A R₁, R₂, R₃ Y R₄, POR LA FÓRMULA:

$$\frac{W_p}{100} \times R = \text{mg PEPSINA}$$

DONDE:

W_p = PESO DE PEPSINA REFERENCIA ESTÁNDAR mg.

R = VOL. DE REFERENCIA ESTÁNDAR ADICIONADA, ml.

- 1.2 DETERMINAR EL PORCIENTO DE ALBÚMINA DIGERIDA DE;
 R_1 , R_2 , R_3 Y R_4 , POR LA FÓRMULA:

$$\% \text{ DE ALBÚMINA DIGERIDA} = \frac{V_1 - V_F}{V_1} \times 100$$

DONDE:

V_1 = VOLUMEN DE ALBÚMINA,

V_F = VOLUMEN DE ALBÚMINA NO DIGERIDA,

- 1.3 GRAFICAR mg DE PEPSINA VS % DE ALBÚMINA DIGERIDA,
 AJUSTAR POR MINIMOS CUADRADOS.

2. CÁLCULO DE LA CANTIDAD TEÓRICA DE PEPSINA DE LAS
 MUESTRAS,

- 2.1 CALCULAR LA CANTIDAD TEÓRICA DE PEPSINA EN LAS
 MUESTRAS S_1 Y S_2 , (M), POR LA FÓRMULA:

$$\frac{W_s}{100} \times 1.4 \times \frac{W}{A_w} = M$$

O

$$\frac{W_s}{A_w} \times W \times 0.014 = M$$

DONDE:

W_s = PESO DE LA MUESTRA, mg.

W = CANTIDAD TEÓRICA DE PEPSINA/GRAGEA.

A_w = PESO PROMEDIO DE LA GRAGEA, mg.

0,014 = FACTOR DE DILUCIÓN.

- 2.2 DETERMINAR EL PORCENTAJE DE ALBÚMINA DIGERIDA POR LAS MUESTRAS S_1 Y S_2 , UTILIZANDO LA FÓRMULA DESCRITA EN EL PUNTO 1.2.
3. INTERPOLAR EL PORCENTAJE DE ALBÚMINA DIGERIDA EN LA GRÁFICA OBTENIDA EN EL PUNTO 1.3, PARA OBTENER LA CANTIDAD DE PEPSINA (mg) RECOBRADOS (M'),
4. DETERMINAR EL PORCIENTO DE PEPSINA POR GRAGEA UTILIZANDO LA SIGUIENTE FÓRMULA:

$$\frac{M'}{M} \times 100 = \% \text{ PEPSINA}$$

IV. RESULTADOS:

4.1 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LOS RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO.

4.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR AMILASA 1:1 000 Y PANCREATINA 4 NF

4.2.1 LINEARIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA

4.2.2 PRECISIÓN Y EXACTITUD DEL MÉTODO

4.2.3 REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.

4.2.4 ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD.

4.2.5 TABLAS Y GRÁFICAS

4.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR PEP SINA 1:10 000.

4.3.1 LINEARIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA.

4.3.2 PRECISIÓN Y EXACTITUD DEL MÉTODO

4.3.3 REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.

4.3.3 ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD.

4.3.5 TABLAS Y GRÁFICAS

IV. RESULTADOS

4.1. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LOS RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS.

- LINEARIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA.

LINEARIDAD: COEFICIENTE DE CORRELACIÓN (r) ≥ 0.99

PENDIENTE (m) APROXIMADAMENTE = 1

INTERCEPTO (b) APROXIMADAMENTE = 0

PRECISIÓN: COEFICIENTE DE VARIACIÓN (cv) $\leq 6\%$

- PRECISIÓN Y EXACTITUD DEL MÉTODO.

PROMEDIO DE RECOBRO (\bar{x}) 90 - 110%

COEFICIENTE DE VARIACIÓN (cv) $\leq 6\%$

- REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO

COEFICIENTE DE VARIACIÓN TOTAL (cv) $\leq 6\%$

- ESPECIFICIDAD

DEMOSTRAR QUE EL PLACEBO NO PRESENTA ACTIVIDAD SOBRE EL SUSTRATO Y QUE LOS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO Y/O DE LOS DEMÁS COMPONENTES DE LA FÓRMULA NO INTERFIEREN EN EL ANÁLISIS.

4,2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR AMILASA 1:1 000 Y PANCREATINA 4 NF,

4,2,1 LINEARIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA.

LA LINEARIDAD DEL SISTEMA PARA EL ANÁLISIS DE ACTIVIDAD AMILOLÍTICA DE AMILASA 1:1 000 Y PANCREATINA 4NF, FUE EXAMINADA ANALIZANDO LAS SOLUCIONES ESTANDARES DEL 70,0 % AL 149,9 % DEL NIVEL DE ENSAYO PARA LA AMILASA 1:1 000 Y DEL 70 % AL 130 % DEL NIVEL DE ENSAYO POR LA PANCREATINA 4 NF.

EL MÉTODO EVALUADO PARA AMILASA 1:1 000 Y PANCREATINA 4 NF DEMOSTRÓ LINEARIDAD EN EL RANGO UTILIZADO. LOS RESULTADOS SE MUESTRAN EN LAS TABLAS I Y II, LAS GRÁFICAS DE LA LINEARIDAD SE MUESTRAN EN LAS FIGURAS I Y II

LA PRECISIÓN DEL SISTEMA FUE EXAMINADO ANALIZANDO 6 SOLUCIONES ESTÁNDARES DE CADA ENZIMA AL 100 % DEL NIVEL DE ENSAYO. LOS RESULTADOS SE MUESTRAN EN LAS TABLAS III Y IV

4.2.2 PRECISIÓN Y EXACTITUD DEL MÉTODO.

LA PRECISIÓN Y EXACTITUD DEL MÉTODO FUE EXAMINADO ANALIZANDO MUESTRAS PREPARADAS, ADICIONANDO MILASA 1:1 000 AL 85,0%, 100,0 % Y 115,0% DEL NIVEL ETIQUETADO Y MUESTRAS PREPARADAS ADICIONANDO PANCREATINA 4 NF AL 80,0%, 100,0/ Y 120,0/ DEL NIVEL ETIQUETADO A NÚCLEOS SIN AMILASA NI PANCREATINA, LOTE No, T - 0442.

PRECISIÓN Y EXACTITUD FUERON OBTENIDOS DE LOS RECOBROS DE ESTAS MUESTRAS, LOS RESULTADOS ESTÁN RECOPIADOS EN LAS TABLAS V Y VI.

4.2.3 REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.

LA REPRODUCIBILIDAD FUE EXAMINADA ANALIZANDO 8 MUESTRAS DE LOS NÚCLEOS EN DOS DIFERENTES DÍAS. (4 MUESTRAS POR DÍA)

4.2.4 ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD.

LA ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD FUE ESTABLECIDA SOMETIENDO MATERIA PRIMA Y PRODUCTO A LAS SIGUIENTES CONDICIONES, ANALIZANDO CADA UNA Y DEMOSTRANDO QUE LOS EXCIPIENTES Y PRODUCTOS DE DESCOMPOSICIÓN NO INTERFIEREN EN LA CUANTIFICACIÓN DE AMILASA Y PANCREATINA.

<u>MUESTRA</u>	<u>CONDICIÓN</u>	<u>TIEMPO</u>
AMILASA 1:1 000	32°C, 80 % HP	14 DÍAS
MATERIA PRIMA	UV (254 NM)	14 DÍAS
	75°C,	14 DÍAS
PANCREATINA 4 NF	32°C, 80 / HP	14 DÍAS
MATERIA PRIMA.	UV (254 NM)	14 DÍAS
	75°C,	14 DÍAS
NÚCLEOS SIN AMILASA	UV (254 NM)	14 DÍAS
NI PANCREATINA,	32°C, 80 % HP	14 DÍAS
	75°C,	14 DÍAS
EXCIPIENTES DEL	32°C, 80 % HP	14 DÍAS
PRODUCTO,	UV (254 NM),	14 DÍAS
	75°C,	14 DÍAS
NÚCLEOS CON AMI	32°C, 80 % HP	14 DÍAS
LASA Y PANCREA	UV (254 NM)	14 DÍAS
TINA,	75°C,	14 DÍAS

4.2.5 TABLAS.

TABLA I

LINEARIDAD DEL SISTEMA PARA AMILASA 1:1 000.

<u>MUESTRA</u>	<u>mg. AÑADIDOS</u>	<u>mg. RECUPERADOS</u>	<u>% RECUPERACIÓN.</u>
1	0,5647	0,5664	100,3
2	0,6454	0,6400	99,2
3	0,8067	0,8039	99,6
4	1,0480	1,0666	101,6
5	1,2100	1,1978	99,0

MEDIA = 99,98 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 1,13

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 1,13 %

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN = 0,9991

TABLA II

LINEARIDAD DEL SISTEMA PARA PANCREATINA 4 NF.

<u>MUESTRA</u>	<u>mg. AÑADIDOS</u>	<u>mg. RECUPERADOS</u>	<u>% RECUPERACIÓN.</u>
1	0,3829	0,3857	100,7
2	0,4923	0,4867	98,8
3	0,5470	0,5512	100,8
4	0,6564	0,6484	98,8
5	0,7111	0,7174	100,9

MEDIA = 100,00 %

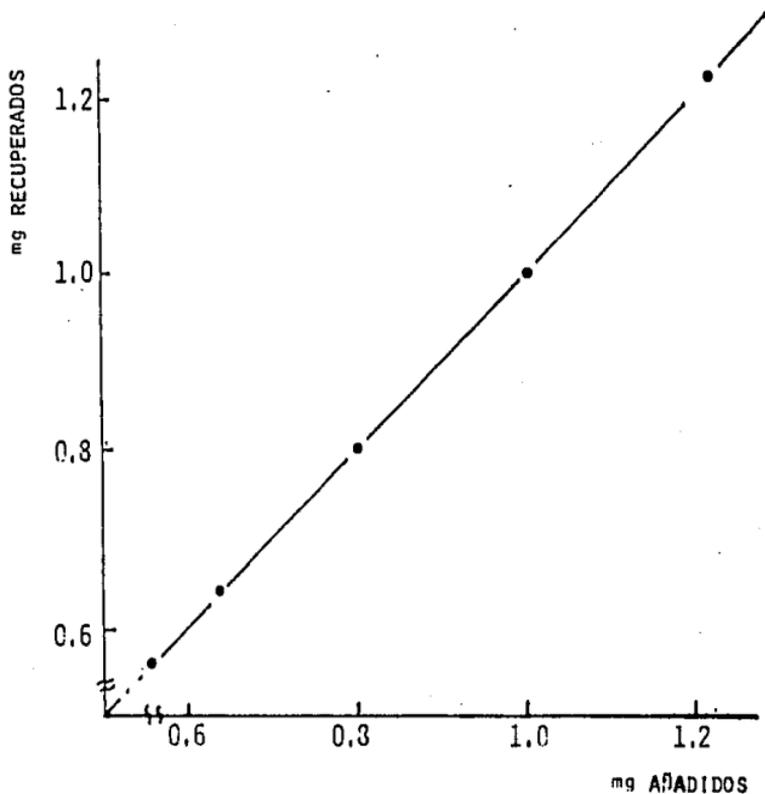
DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 1,098

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 1,098 %

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN = 0,9988

GRÁFICA No. 1

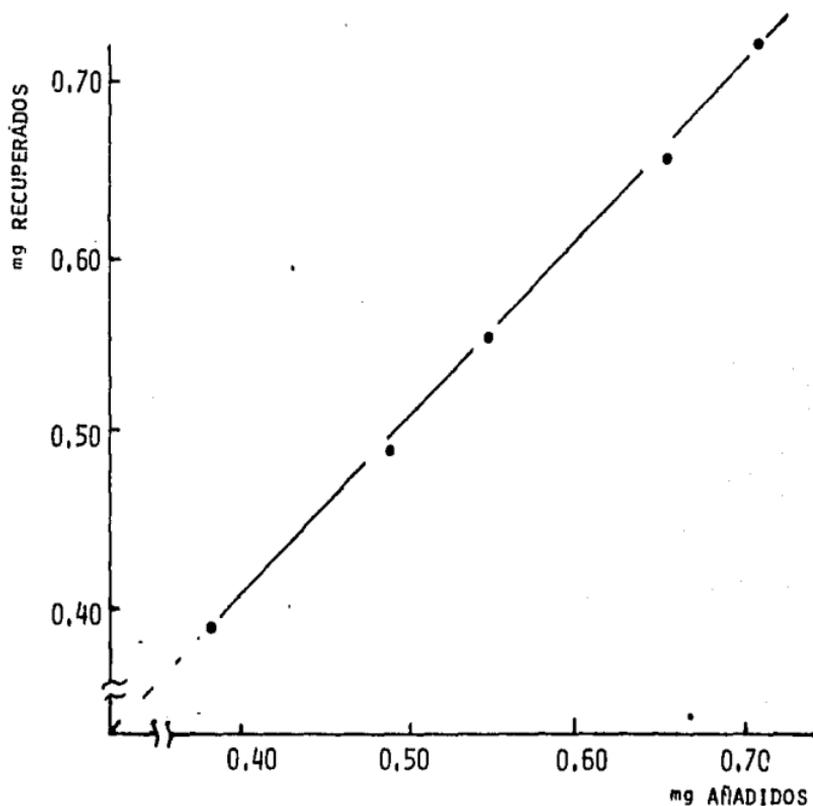
LINEARIDAD DEL SISTEMA PARA AMILASA 1: 1 000,



PENDIENTE	= 1,0001
INTERCEPTO	= -0,0001
COEFICIENTE DE CORRELACIÓN	= 0,9991
ERROR ESTÁNDAR DE REGRESIÓN	= 0,013

GRÁFICA No. II.

LINEARIDAD DEL SISTEMA PARA PANCREATINA 4 NF.



PENDIENTE	= 1,0001
INTERCEPTO	= -0,00013
COEFICIENTE DE CORRELACIÓN	= 0,9988
ERROR ESTÁNDAR DE REGRESIÓN	= 0,0073

TABLA III

PRECISIÓN DEL SISTEMA PARA AMILASA 1:1 000.

<u>MUESTRA</u>	<u>mg AÑADIDOS</u>	<u>mg RECUPERADOS</u>	<u>% RECUPERACIÓN</u>
1	0,8843	0,9130	103,2
2	0,8843	0,8579	97,0
3	0,8843	0,9130	97,9
4	0,8843	0,8486	96,0
5	0,8843	0,8159	92,3
6	0,8843	0,8519	96,3

MEDIA = 0,8588 mg

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 0,0315

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 3,670 %

PORCIENTE DE RECUPERACIÓN = 97,12 %

TABLA IV

PRECISIÓN DEL SISTEMA PARA PANCREATINA 4 NF.

<u>MUESTRA</u>	<u>mg AÑADIDOS</u>	<u>mg RECUPERADOS</u>	<u>% RECUPERACIÓN</u>
1	0,5468	0,5385	98,5
2	0,5468	0,5310	97,1
3	0,5468	0,5176	94,7
4	0,5468	0,5310	97,1
5	0,5468	0,4958	90,7
6	0,5468	0,4867	89,0

MEDIA = 0,5168 mg

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 0,021

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 4,08 %

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 94,50 %

TABLA V

PRECISIÓN Y EXACTITUD DEL MÉTODO PARA AMILASA 1:1 000,

MUESTRA	85 % DEL NIVEL ETIQUETADO <u>21,25 mg/GRAGEA</u>	% RECUPERACIÓN
1	21,44	100,9
2	21,78	102,5
3	22,78	107,2
4	21,21	99,8
5	20,95	98,6

MEDIA = 21,63 mg

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 101,8 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 0,71

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 3,28 %

CONTINUACIÓN DE LA TABLA V

MUESTRA	100 % DEL NIVEL ETIQUETADO	% RECUPERACIÓN
	<u>25.00 mg/GRAGEA</u>	
1	26.02	104.1
2	25.97	103.9
3	24.02	96.1
4	25.55	102.2
5	27.20	108.8

MEDIA = 25,75 mg

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 103,02 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 1,146

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 4,45 %

CONTINUACIÓN DE LA TABLA V.

MUESTRA	115 % DEL NIVEL ETIQUETADO	% RECUPERACIÓN
	28,75 mg/GRAGEA	
1	27,86	96,9
2	27,92	97,1
3	27,28	94,9
4	31,25	108,7
5	29,84	103,8

MEDIA = 28,83 mg

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 100,28 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 1,66

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 5,77 %

TABLA VI.

PRECISIÓN Y EXACTITUD DEL MÉTODO PARA PANCREATINA 4 NF.

<u>MUESTRA</u>	<u>80 % DEL NIVEL ETIQUETADO 55,00 mg/GRAGEA</u>	<u>% RECUPERACIÓN</u>
1	52,58	95,6
2	53,02	96,4
3	52,19	94,9
4	54,67	99,4
5	50,71	92,2

MEDIA = 52,63 mg

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 95,7 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 1,43

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 2,72 %

CONTINUACIÓN DE LA TABLA VI

<u>MUESTRA</u>	<u>100 % DEL NIVEL ETIQUETADO 68,75 mg/GRAGEA</u>	<u>% RECUPERACIÓN</u>
1	72,87	106,0
2	74,94	109,0
3	74,94	109,0
4	71,91	104,6
5	66,21	96,3

MEDIA = 72,17 mg

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 104,98 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 3,59

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 4,97 %

CONTINUACIÓN DE LA TABLA VI.

MUESTRA	120 % DEL NIVEL ETIQUETADO 82,50 mg/GRAGEA,	% RECUPERACIÓN
1	79,00	95,5
2	77,05	93,4
3	82,50	92,2
4	82,46	95,9
5	82,47	86,6

MEDIA = 76,49 mg

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 92,72 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 3,09

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 4,04 %

TABLA VII

REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO PARA AMILASA 1:1 000.

<u>MUESTRA</u>	<u>DÍA</u>	<u>mg / GRAGEA</u>	<u>% RECUPERACIÓN</u>
1	1	25,27	101,1
2	1	25,27	101,1
3	1	25,27	101,1
4	1	25,27	101,1
5	2	24,95	99,8
6	2	24,95	99,8
7	2	24,97	99,9
8	2	24,97	99,9

MEDIA = 25,11 mg

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 100,47 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 0,67

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 0,66 %

TABLA VIII.

REPRODUCIBILIDAD DE PANCREATINA 4 NF.

<u>MUESTRA</u>	<u>DÍA</u>	<u>mg / GRAGEA</u>	<u>% RECUPERACIÓN</u>
1	1	75,35	109,6
2	1	69,78	101,5
3	1	73,01	106,2
4	1	72,60	105,6
5	2	69,92	101,7
6	2	69,78	101,5
7	2	72,05	104,8
8	2	73,42	106,8

MEDIA = 71,99 mg

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 104,71 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 2,95

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN = 2,82 %

TABLA IX

ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD.

<u>MUESTRA</u>	<u>CONDICIÓN</u>	<u>*% RECUPERACIÓN</u>
AMILASA 1:1 000	32°C, 80 % HR	45.3
MATERIA PRIMA,	UV (254 nm),	53.1
	75°C,	78.9
PANCREATINA 4 NF	32°C, 80 % HR	38.2
MATERIA PRIMA,	UV (254 nm),	43.1
	75°C,	4.7
NÚCLEOS SIN AMI	32°C, 80 % HR,	—
LASA NI PANCREA	UV (254 nm),	—
TINA,	75°C,	2.4
EXCIPIENTES DEL	32°C, 80 % HR,	—
PRODUCTO,	UV (254 nm),	—
	75°C,	—
NÚCLEOS CON AMI	32°C, 80 % HR,	77.8
LASA Y PANCREA	UV (254 nm),	51.7
TINA,	75°C,	2.2

NOTA:

* DOS MUESTRAS DE CADA CONDICIÓN FUERON EXAMINADAS.

4.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR PEPSINA 1:10 000.

4.3.1 LINEARIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA.

LA LINEARIDAD DEL SISTEMA PARA EL ANÁLISIS DE ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA DE PEPSINA 1:10 000 FUE EXAMINADA UTILIZANDO SOLUCIONES ESTÁNDAR EN EL RANGO 50.0 % AL 128.57 % DEL NIVEL DE ENSAYO

EL SISTEMA DEMOSTRÓ LINEARIDAD EN EL RANGO EXAMINADO, LOS RESULTADOS SE MUESTRAN EN LA TABLA Nº 1Y GRÁFICA No. 1.

LA PRECISIÓN DEL SISTEMA FUE EXAMINADO ANALIZANDO 6 MUESTRAS DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR AL 100 % DEL NIVEL DE ENSAYO. LA PEPSINA DEMOSTRÓ PRECISIÓN LOS RESULTADOS OBTENIDOS SE MUESTRAN EN LA TABLA No. II.

4.3.2 PRECISIÓN Y EXACTITUD DEL MÉTODO FUE EXAMINADA ANALIZANDO MUESTRAS PREPARADAS ADICIONANDO PEPSINA 1:10 000 AL 80,0 %, 100,0 % Y 120,0 % DEL NIVEL DE ENSAYO, A GRAGEAS SIN PEPSINA, LOTE No. T - 0441.

REPRODUCIBILIDAD Y EXACTITUD FUERON OBTENIDOS DE LOS RECORROS DE ESTAS MUESTRAS, LOS RESULTADOS SE MUESTRAN EN LA TABLA No. III.

4.3.3. REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.

LA REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO FUE EXAMINADA ANALIZANDO 8 MUESTRAS DE LAS GRAGEAS EN DOS DÍAS DIFERENTES POR UN ANALISTA (4 MUESTRAS POR DÍA), SE OBTUVIERON DATOS REPRODUCIBLES. LOS RESULTADOS SE MUESTRAN EN LA TABLA No. IV.

4.3.4 ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD.

LA ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD FUE ESTABLECIDA SOMETIENDO MATERIA PRIMA Y PRODUCTO A LAS SIGUIENTES CONDICIONES, ANALIZANDO CADA UNA Y DEMOSTRANDO QUE LOS EXCIPIENTES Y PRODUCTOS DE DESCOMPOSICIÓN NO INTERFIEREN EN LA CUANTIFICACIÓN DE PEPSINA.

<u>MUESTRA</u>	<u>CONDICIÓN</u>	<u>TIEMPO</u>
PEPSINA 1:10 000	32°C, 80 % HR,	14 DÍAS
MATERIA PRIMA,	UV (254 NM),	14 DÍAS
	75°C,	14 DÍAS
GRAGEAS SIN PEP	32°C, 80 % HR	14 DÍAS
SINA,	UV (254 NM),	14 DÍAS
	75°C,	14 DÍAS
GRAGEAS CON PEP	32°C, 80 % HR	14 DÍAS
SINA,	UV (254 NM),	14 DÍAS
	75°C,	14 DÍAS
EXCIPIENTES DEL	32°C, 80 % HR	14 DÍAS
PRODUCTO,	UV (254 NM),	14 DÍAS
	75°C,	14 DÍAS

4.3.5 TABLAS.

TABLA I

LINEARIDAD DEL SISTEMA PARA PEPSINA 1:10 000.

<u>MUESTRA</u>	<u>mg AÑADIDOS</u>	<u>mg RECUPERADOS</u>	<u>% RECUPERACIÓN,</u>
1	0,2133	0,2192	102,8
2	0,3047	0,2983	97,9
3	0,4266	0,4230	99,2
4	0,5485	0,5525	100,7

MEDIA = 100,15 %

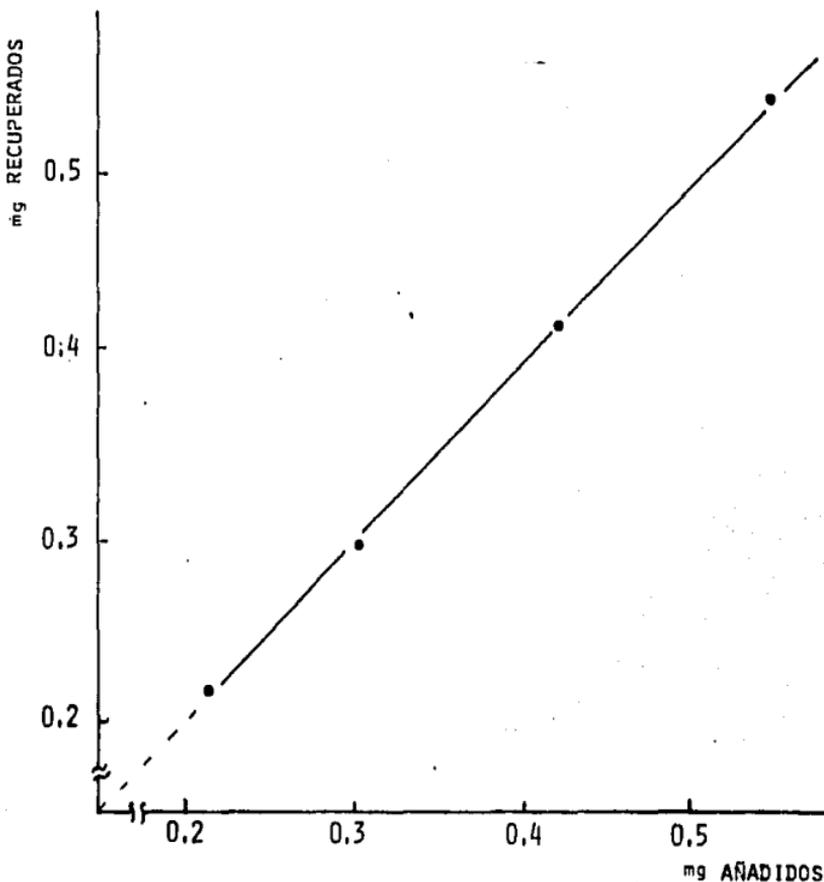
DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 2,10

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 2,10 %

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN = 0,9992

GRÁFICA No. 1

LINEARIDAD DEL SISTEMA PARA PEPSINA 1:10 000.



PENDIENTE	= 1.000
INTERCEPTO	= 4.8×10^{-5}
COEFICIENTE DE CORRELACIÓN	= 0.9992
ERROR ESTÁNDAR DE REGRESIÓN	= 0.0059

TABLA II.

PRECISIÓN DEL SISTEMA PARA LA PEPSINA 1:10 000.

<u>MUESTRA</u>	<u>mg AÑADIDOS</u>	<u>mg RECUPERADOS</u>	<u>% RECUPERACIÓN</u>
1	0,3229	0,342	105,9
2	0,3229	0,292	90,4
3	0,3229	0,318	98,5
4	0,3229	0,328	101,6
5	0,3229	0,331	102,5
6	0,3229	0,313	96,9

MEDIA = 0,3206 mg

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 0,017

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 5,3 %

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 99,3 %

TABLA III.

PRECISIÓN Y EXACTITUD DEL MÉTODO PARA PEPSINA 1:10 000,

<u>MUESTRA</u>	<u>80 % DEL NIVEL ETIQUETADO 66,00 mg / GRAGEA</u>	<u>% RECUPERACIÓN</u>
1	69,30	105,0
2	72,10	109,1
3	72,20	109,4
4	72,27	109,5
5	68,84	104,3

MEDIA = 70,92 mg

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 107,46 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 2,5

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 2,4 %

CONTINUACIÓN DE LA TABLA No. III

<u>MUESTRA</u>	<u>100 % DEL NIVEL ETIQUETADO</u> <u>82,50 mg / GRAGEA</u>	<u>% RECUPERACIÓN</u>
1	83,32	101,0
2	81,26	98,5
3	82,91	100,5
4	80,19	97,2
5	85,72	104,0

MEDIA = 82,68 mg

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 100,22 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 2,56

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 2,56 %

CONTINUACIÓN DE LA TABLA No. III

MUESTRA	120 % DEL NIVEL ETIQUETADO 99,00 mg / GRAGEA	% RECUPERACIÓN
1	105,24	106,3
2	102,37	103,4
3	102,86	103,9
4	98,21	99,2
5	100,39	101,4

MEDIA = 101,82 mg

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 102,84 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 2,68

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 2,61 %

TABLA IV

REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO PARA PEPSINA 1:10 000.

<u>MUESTRA</u>	<u>DÍA</u>	<u>100 % DEL NIVEL ETIQUETADO</u> <u>82,5 mg PEPSINA/ GRAGEA</u>	<u>% RECUPERACIÓN</u> <u>ETIQUETADO</u>
1	1	87,53	106,1
2	1	86,87	105,3
3	1	88,19	106,9
4	1	90,25	109,4
5	2	97,59	118,3
6	2	92,32	111,9
7	2	93,80	113,7
8	2	89,68	108,7

MEDIA = 90,79 mg

PORCIENTO DE RECUPERACIÓN = 110,0 %

DESVIACIÓN ESTÁNDAR = 3,62

COEFICIENTE DE VARIACIÓN = 3,99 %

TABLA V.

ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD.

<u>MUESTRA</u>	<u>CONDICIÓN</u>	<u>% RECUPERACIÓN</u>
PEPSINA 1:10 000	32°C, 80 % HR	93,9
MATERIA PRIMA.	UV (254 NM).	85,9
	75°C.	80,4
GRAGEAS SIN PEPSINA.	32°C, 80 % HR	_____
	UV (254 NM)	_____
	75°C.	_____
EXCIPIENTES DEL PRODUCTO.	32°C, 80 % HR	_____
	UV (254 NM).	_____
	75°C.	_____
GRAGEAS CON PEPSINA.	32°C, 80 % HR	87,5
	UV (254 NM).	99,8
	75°C.	17,8

NOTA:

* DOS MUESTRAS DE CADA CONDICIÓN FUERON ANALIZADAS.

V COMENTARIOS:

V. COMENTARIOS:

- 5.1 VARIABLES A CONTROLAR DURANTE EL PROCESO DE MANUFACTURA.
- 5.1.1. TEMPERATURA PARA ELIMINAR EL SOLVENTE DEL GRANULADO, LA TEMPERATURA DEBE SER NO MAYOR DE 30°C., YA QUE LAS ENZIMAS SUELEN ACTIVARSE A DICHA TEMPERATURA, (AMILASA Y PANCREATINA).
- 5.1.2 PARA LA APLICACIÓN DE LA CAPA ENTÉRICA Y ENZIMÁTICA, LA TEMPERATURA DEL LECHO Y TEMPERATURA DEL AIRE DEBE CONTROLARSE, POR LOS MOTIVOS DESCRITOS ANTERIORMENTE.
- 5.1.3 AL ELABORAR LA CAPA ENZIMÁTICA, Poca AGITACIÓN AL REALIZAR LA SUSPENSIÓN DE PEPSINA, AGITACIÓN BRUSCA Y PROLONGADA DISMINUYE O DESTRUYE LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA.
- 5.2 VARIABLES A CONTROLAR DURANTE LA APLICACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS.
- 5.2.1 MÉTODO PARA AMILASA Y PANCREATINA.
- A TIEMPO.
1. EL TIEMPO DE AMBIENTACIÓN DEL SUSTRATO ES DE 10 MINUTOS, TIEMPO NECESARIO PARA QUE LOS TUBOS CON

SUSTRATO LLEGUEN A LA TEMPERATURA DEL BAÑO. TODOS DEBEN TENER EL MISMO TIEMPO DE INCUBACIÓN PARA MINIMIZAR ERRORES.

2. EL TIEMPO DE REACCIÓN ENZIMA-SUSTRATO ES DE 30 MINUTOS, SUFICIENTE PARA QUE LA ENZIMA ACTÚE SOBRE EL SUSTRATO. (36)
3. EL TIEMPO DE LECTURA (ABSORBANCIA) DEBE SER A LOS 10 MINUTOS DE INICIADA LA REACCIÓN CON YODO, CON OBJETO DE LOGRAR UNA LECTURA ADECUADA, YA QUE LA ENZIMA SIGUE ACTUANDO. (36)

B AGITACIÓN.

1. AL EFECTUAR LA REACCIÓN ENZIMA-SUSTRATO SE DEBEN AGITAR LOS TUBOS, INVIRTIÉNDOLOS CADA 3 MINUTOS, PARA QUE LA ENZIMA ESTÉ EN CONTACTO HOMOGENEAMENTE CON EL SUSTRATO, YA QUE EL SUSTRATO TIENDE A SEDIMENTARSE.

C PH

EL PH DE LA REACCIÓN ENZIMA-SUSTRATO DEBE SER DE 7, AJUSTANDO CON BUFFER DE FOSFATOS, PUESTO QUE EL PH ÓPTIMO PARA LA ACTIVIDAD AMILOLÍTICA ES DE PH 7. (7, 18, 20, 36).

D TEMPERATURA.

AL EFECTUAR LA REACCIÓN ENZIMA-SUSTRATO LA TEMPERATURA DEBE SER DE $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, TEMPERATURA ÓPTIMA PARA QUE LA ACTIVIDAD AMILOLÍTICA SE EFECTUE, (6, 18, 22, 36).

5.2.2 MÉTODO PARA PEPSINA.

A TIEMPO.

1. EL TIEMPO DE REPOSO DE LAS SOLUCIONES ESTÁNDARES Y MUESTRAS ANTES DE UTILIZARSE EN LA REACCIÓN, ES DE 1.5 HS, PARA QUE LA PEPSINA SE ACTIVE, YA QUE ÉSTA ES POCO SOLUBLE. (6, 17).
2. TIEMPO DE REACCIÓN ENZIMA-SUSTRATO, DICHO TIEMPO DEBE SER DE 2.5 HS, YA QUE LA PEPSINA ATACA LENTAMENTE A LA ALBÚMINA, (6, 17).
3. TIEMPO DE LECTURA DE LA ALBÚMINA NO DIGERIDA, ES DE 12 HS, A ESTE TIEMPO LA ALBÚMINA NO DIGERIDA PERMANECE SIN MUCHO CAMBIO.

B AGITACIÓN.

1. AL PREPARAR LAS SOLUCIONES ESTÁNDARES Y MUESTRAS SE DEBEN AGITAR MECÁNICAMENTE POR 5 MINUTOS, LA AGITACIÓN BRUSCA Y CONTÍNUA DISMINUYE O DESTRUYE LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA. (15, 26).

2. AL EFECTUAR LA REACCIÓN, SE DEBE MEZCLAR INVIRTIENDO LAS PROBETAS CADA 10 MINUTOS, PARA HOMOGENIZAR LA ENZIMA EN EL SISTEMA, PARA QUE LA ENZIMA ESTÉ EN CONTACTO CON EL SUSTRATO, YA QUE ÉSTE TIENDE A SEDIMENTARSE, (17, 24),
3. AL PREPARAR EL SUSTRATO, ÉSTE DEBE AGITARSE CON VARILLA DE VIDRIO POR ESPACIO DE 3 MINUTOS (24), PARA AUMENTAR LA SUPERFICIE DE CONTACTO LA CUAL FAVORESE LA REACCIÓN ENZIMA-SUSTRATO Y MEJORA LA LECTURA INICIAL DE LA ALBÚMINA,

C PH

EL PH DEL SISTEMA COMO DE LAS SOLUCIONES ESTÁNDAR Y MUESTRAS DEBEN ESTAR EN UN RANGO DE 1.8 - 2.2, LA ENZIMA SE ACTIVA A UN PH ÁCIDO Y MÁS DE UN 0,5 % DE ÁCIDO CLORHÍDRICO PUEDE DESACTIVARLA, (19).

D SUSTRATO,

1. LA "EDAD" DE LOS HUEVOS A UTILIZAR DEBE SER DE 2 A 6 DÍAS, LO MÁS FRESCOS POSIBLE (22), CON MÁS TIEMPO LAS CONDICIONES DE LA ALBÚMINA CAMBIAN,
2. EL TIEMPO DE COCIMIENTO DE LOS HUEVOS DEBE SER DE 15 MINUTOS, (22, 24, 25), ESTE TIEMPO DA BUENOS

RESULTADOS, TANTO AL HOMOGENIZAR COMO AL REALIZAR LA REACCIÓN,

E TEMPERATURA,

AL REALIZAR LA REACCIÓN ENZIMA-SUSTRATO LA TEMPERATURA DEBE SER DE $52^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, LA TEMPERATURA ACELERA LA ACTIVIDAD DE LA PEPSINA, PERO SI SE AUMENTA PUEDE DESACTIVARSE, (15, 22, 24, 25, 27),

VI CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES.

SE REALIZÓ UN ESTUDIO PARA EVALUAR GRAGEAS CON CU - BIERTA ENTÉRICA COMPUESTAS DE LAS ENZIMAS DIGESTI - VAS AMILASA, PANCREATINA Y PEPSINA. LAS GRAGEAS - CUMPLIERON CON LAS ESPECIFICACIONES PREESTABLECI - DAS DE CALIDAD Y DE DESINTEGRACIÓN EN MEDIO GÁSTRICO E INTESTINAL Y PERMANECIERON RELATIVAMENTE ESTABLES DURANTE EL TIEMPO QUE DURÓ EL EXPERIMENTO.

PARA CUANTIFICAR LA ACTIVIDAD AMIOLÍTICA TOTAL DE LA AMILASA Y LA PANCREATINA Y LA ACTIVIDAD PROTELÍTICA DE LA PEPSINA, SE ADAPTARON Y SE DESARROLLARON MÉTODOS ANALÍTICOS. EL PRIMERO DE ELLOS BASADO EN LA HIDRÓLISIS DE ALMIDÓN Y LA CUANTIFICACIÓN DE LA INTENSIDAD DEL COLOR PRODUCIDO POR EL SUSTRATO RESIDUAL. LA ACTIVIDAD PROTEOLÍTICA SE CUANTIFICÓ A TRAVÉS DE LA HIDRÓLISIS DE ALBÚMINA DE HUEVO COAGULADA Y EVALUANDO LA DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN DE SUSTRATO.

LOS MÉTODOS FUERON CARACTERIZADOS PARA IDENTIFICAR LAS VARIABLES MÁS IMPORTANTES DE LA TÉCNICA Y SE VALIDARON CON TÉCNICAS ESTADÍSTICAS QUE NOS PERMI -

TIERON DEMOSTRAR SU EXACTITUD, PRECISIÓN Y LINEARIDAD EN EL RANGO DE CONCENTRACIONES PROBADO, ASÍ - COMO SU ESPECIFICIDAD PARA CUANTIFICAR LAS ENZIMAS AUN DESPUÉS DE SOMETERLAS A DIFERENTES CONDICIONES PARA PROMOVER SU DESCOMPOSICIÓN.

ÁNTE LOS RESULTADOS OBTENIDOS SE PROPONE LA UTILIZACIÓN DE LOS MÉTODOS DIRECTOS PARA LA EVALUACIÓN-RUTINARIA Y EN ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS QUE PERTENEZCAN A ESTA CATEGORÍA.

VII BIBLIOGRAFIA

VII BIBLIOGRAFIA.

1. JOHN E. HOOVER, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, FIFTEENTH EDITION, EASTON, PA, MACK PUBLISHING COMPANY, 1975, PP. 591-593, 973, 975, 582, 579, 580, 574.
2. CATHERINE PEARKER, ANATOMÍA Y FISIOLÓGIA, 9A. EDICIÓN, EDITORIAL INTERAMERICANA, MÉXICO, 1977, PÁG. 412-413.
3. PEÑA ARROYO, BIOQUÍMICA, 1A. EDICIÓN, EDITORIAL LIMUSA, MÉXICO, D.F., 1979, PÁGS. 204-205, 189.
4. MC. LESTER, NUTRICIÓN Y DIETA EN ESTADO NORMAL Y PATOLÓGICO, 3A. EDICIÓN, EDITORIAL SALVAT, MÉXICO, D.F., 1942, PÁGS. 31.
5. HAROLDD A; HARPER, VICTOR W. RODWELL, MANUAL DE QUÍMICA FISIOLÓGICA, 1A. EDICIÓN, EDITORIAL EL MANUAL - MODERNO, 1980, PÁGS. 273-277.
6. TAUBER, HENRRY, THE CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF ENZIMES, ED., N.Y., JOHN WILES & SON- INC., 1949, PP. 82, 707, 68, 27, 82-85.

7. A. OSOL & R. PRATT, U.S. DISPENSATORY, ED. 26 TH. J.B. LIPPINCOTT COMPANY, PHILADELPHIA, TORONTO, PÁG. 801.
8. GILBERT S. BANKER & CHRISTOPHER T. RHODES, MODERN PHARMACEUTICS, C VOL. 7, ED., MARCEL DEKKER, INC NY & BASEL, 1979, PP. 359-360, 363, 386, 574, 387.
9. JOSÉ HELMAN, FARMACOTECNIA TEORÍA Y PRÁCTICA; 1A. EDICIÓN, EDITORIAL CECSA, MÉXICO, D.F. TOMO VI, 1981 PÁGS. 1663-1664, 1782.
10. LACHMAN, PH D. LEON, LIEBERMAN HERBERT T.A. AND KANIG JOSEPH. THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY, SECOND EDITION, ED., PHILADELPHIA, LEA & FEBIGER PUBLICATIONS, 1980. PP. 389, 322, 321, 359, 371-373, 384, 342.
11. HERBERT A. LIBERMAN AND LEON LACHMAN. PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS. VOL. I, MARCEL DEKKER INC. N.Y. AND BASEL, 1980. PP. 225, 111.
12. HERBERT A. LIBERMAN AND LEON LACHMAN. PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS. VOL. III. MARCEL DEKKER INC. - N.Y. AND BASEL, 1980. PP. 103, 104, 108, 109, 96, 97, 74-79, 85-87, 92, 93, 98-99.

13. HELM DE MÉXICO, EUDRAGIT, PRODUCTOS QUÍMICOS Y FARMACÉUTICOS, 28 OCTUBRE, 1980, FOLLETO No INF LD -1/5
14. MARTHA WINDHOLZ, THE MERK INDEX, NINTH EDITION, ED.- MERK & Co. INC. RAHWAG, N.J. USA, 1976, PP. 908,927.
15. MARTINDALE. THE EXTRA PHARMACOPŒIA, TWENTY-SEVENTH- EDITION, ED.
16. W. J. WHELAN. METHODS IN CARBOHIDRATE CHEMISTRY. VOL. IV. PP.255.
17. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, FOOD CHEMICALS CODEX - NATIONAL SCIENCES. PRESS WASHINGTON D.C. 1981. PP. - 109, 591, 593.
18. DANIEL PURICH. METHODS IN ENZYMOLOGY VOL. I: ENZYME- KINETICS AND MECHANISM. ACADEMIC PRESS III FIFTH AVE NIU, N.Y. N.Y. PP.222.
19. NATIONAL FORMULARY XIV. THE NATIONAL FORMULARY FOUR- TEETH EDITION, OFFICIAL FROM JULY 1, 1975, PP.519-521
20. FARMACOPEA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANE. OTTA- VA EDIZIONE, VOL. II PÁG.798, 781-783.

21. R.G. TODD. BRITISH PHARMACEUTICAL CODEX. MADE AND -
PRINTED IN GREAT BRITAIN BY WILLIAM LLOWES LIMITE BE
CILES AND COCHESTER. 1973, PP. 558, 559.
22. GARRATT. THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF DRUG. 3A. EDI-
TION, ED., CHAPMAN & HALL LTD. 1964, PP. 506, 507, -
502, 505.
23. LITTER. COMPENDIO DE FARMACOLOGÍA, 2A. EDICIÓN, EDI-
TORIAL EL ATENEO, PP. 313, 314.
24. NATIONAL FORMULARY XII. OFFICIAL FROM SEPTEMBER 1965,
ED., WASHINGTON D.C. AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSO -
CIATION, PP. 268-269, 514-516.
25. BRITISH PHARMACOPEA, IDECIESTER 1980. ED., LONDON -
HER MAJESTY'S STATIONERY. 1980. APENDIX IA. A37.
26. SPECIFIC COMPUNDING AND DISPENSING INFORMATION. PP.-
571, 577.
27. KENNETH A. CONNORS. CURSO DE ANÁLISIS FARMACEÚTICO.-
2A. EDICIÓN, EDITORIAL REVERTEE S.A. ESPAÑA., 1981.-
PÁGS. 195, 196, 199.

28. H.A. STROBEL. INSTRUMENTACIÓN QUÍMICA. 1A. EDICIÓN. EDITORIAL LIMUSA, MÉXICO, D.F. 1979, PÁGS. 179-133.
29. DOUGLAS A. SKOOG & DONAL M. WEST. ANÁLISIS INSTRUMENTAL. 1A. EDICIÓN, EDITORIAL INTERAMERICANA, MÉXICO, D.F. 1975, PÁGS. 70-76, 77, 55, 68.
30. ROENSTERN, MARTÍN DEL CAMPO Y LANDERO. DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEÚTICAS, 25A. EDICIÓN, EDICIONES PLM, S.A., MÉXICO, D.F. 1979, SECC. RECORDATORIO PARA MÉDICOS, PÁG. 5, 6.
31. ENCICLOPEDIA MONITOR. VOL. III. EDITORIAL SALVAT DE MÉXICO, S. A. PÁG. 1505-1507.
32. PRESENT KNOWLEDGE IN NUTRITION. FORTH EDITION, ED., THE NUTRITION FOUNDATION, N.Y. 1976. P. 43.
33. WALTER G. CHAMBLISS. THE FORGOTTEN DOSAGE FORM: ENTERIC-COATED TABLETS., PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, - SEPTEMBER 1983. P. 124-131.
34. WALLERSTEIN DE MÉXICO. CELLASE 1 000. BOLETÍN TÉCNICO 13 M, DIVISIÓN DE TRANVENOL, S.A.MÉXICO 13, D.F.

35. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA., TWENTIEFTH REVISION OFFICIALE FROM JULY 1, 1980. ED., UNITED STATES PHARMACOPEAL CONVENTION INC. 1980. PP.
36. DAVID H. JUNG. PREPARATION AND APPLICATION OF PORCION YELLOW STARCH FOR AMYLASE ASSAY. CLINICA CHIMICA ACTA., ED., ELSEVIER NORTH HOLLAND BIOMEDICAL PRESS. - VOL. 100 PP. 7-11.

INDICE GENERAL.

<u>CAPÍTULOS</u>		<u>PÁGINA</u>
I	INTRODUCCION.	1
II	GENERALIDADES.	5
2.1	ENZIMAS.	6
2.2	ENZIMAS DIGESTIVAS.	9
2.3	FORMAS SÓLIDAS DE DOSIFICACIÓN ORAL.	14
2.3.1	TABLETAS.	14
2.3.2	TABLETAS RECUBIERTAS.	19
2.3.3	RECUBRIMIENTO ENTÉRICO.	24
2.3.4	EQUIPO.	29
2.3.5	TÉCNICAS PARA EL PROCESO DE RECUBRI MIENTO.	34
2.4	MONOGRAFÍAS.	37
2.4.1	MONOGRAFÍA DE AMILASA 1:1 000.	37
2.4.2	MONOGRAFÍA DE PANCREATINA 1:100.	44
2.4.3	MONOGRAFÍA DE PEPSINA 1:10 000.	56
2.5	METODOLOGÍA ANALÍTICA.	64
2.5.1	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA.	64
2.5.2	ESPECTROFOTOMETRÍA.	65
2.5.3	COLORIMETRÍA.	73
III	PARTE EXPERIMENTAL	76
3.1	FUNDAMENTO.	76

3.2	MÉTODO DE MANUFACTURA.	85
3.3	MÉTODO ANALÍTICO PARA AMILASA 1:1 000 Y PANCREATINA 4 NF.	89
3.4	MÉTODO ANALÍTICO PARA PEPSINA 1:10 000.	106
IV	RESULTADOS.	113
4.1	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LOS RE SULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO.	114
4.2	VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR AMILASA 1:1000 Y PANCREA TINA 4 NF.	115
4.2.1	LINEARIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA.	115
4.2.2	PRECISIÓN Y EXACTITUD DEL MÉTODO.	116
4.2.3	REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.	116
4.2.4	ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD.	117
4.2.5	TABLAS Y GRÁFICAS.	118
4.3	VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR PEPSINA.1:10 000.	133
4.3.1	LINEARIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA.	133
4.3.2	PRECISIÓN Y EXACTITUD DEL MÉTODO.	133
4.3.3	REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.	134
4.3.4	ESPECIFICIDAD EN ESTABILIDAD.	135
4.3.5	TABLAS Y GRÁFICAS.	136
V	COMENTARIOS.	144
VI	CONCLUSIONES.	150
VII	BIBLIOGRAFIA.	153