

49
29

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
ZARAGOZA



**DISEÑO DE LA PRUEBA DE DISOLUCION
PARA TABLETAS DE FAMOTIDINA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MA. DE LOURDES TREJO SANCHEZ

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
VALIA DE ORIGEN**

1989



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.

CONTENIDO

	PAGINA
INTRODUCCION	1
1 ANTECEDENTES TEORICOS	4
1.1 HISTORIA DE LOS AGENTES BLOQUEADORES DE HISTAMINA H ₂	4
1.2 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL FARMACO	5
1.3 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL FARMACO	6
1.4 PRUEBA DE DISOLUCION	6
1.4.1 ANTECEDENTES E IMPORTANCIA DE LA DISOLUCION	7
1.4.2 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION	13
1.4.2.1 FACTORES QUE DEPENDEN DEL MEDIO DE DISOLUCION	13
1.4.2.2 FACTORES QUE DEPENDEN DEL SOLIDO A DISOLVER	14
1.4.3 APARATOS DE DISOLUCION	14
1.4.3.1 SELECCION DEL METODO DE DISOLUCION	19
1.4.5 CARACTERISTICAS PARA ESTABLECER UN PROTOCOLO DE LA PRUEBA DE DISOLUCION	21
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
3 OBJETIVOS	26
4 HIPOTESIS	27
5 MATERIALES Y METODOS	28
5.1 MATERIALES	28
5.1.1 EQUIPO	28
5.1.2 MATERIAL DE VIDRIO Y OTROS	28
5.1.3 REACTIVOS	28
5.2 METODOLOGIA	29
5.2.1 SOLUBILIDAD	29
5.2.2 VALORACION	29
5.2.3 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	30
5.2.4 PRUEBA DE DISOLUCION	30
6 DESARROLLO EXPERIMENTAL	32

		PAGINA
7	RESULTADOS Y DISCUSION	34
7.1	ESPECIFICACIONES DEL PRINCIPIO ACTIVO COMO MATERIA PRIMA	34
7.2	ESPECIFICACIONES DE PRINCIPIO ACTIVO COMO PRODUCTO TERMINADO	
7.3	DETERMINACION DE SOLUBILIDAD PARA FAMOTIDINA	36
7.4	VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA DETERMINACION DE FAMOTIDINA	37
7.4.1	ESPECIFICIDAD	37
7.4.1.1	DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO	37
7.4.2	EVALUACION ESTADISTICA DEL METODO	44
7.4.2.1	LINEARIDAD	44
7.4.2.1.1	INFERENCIAS	46
7.4.2.2	PRECISION Y EXACTITUD	46
7.4.2.3	REPRODUCIBILIDAD	48
7.5	ESTABLECIMIENTO DE LAS CARACTERISTICAS OPERACIONALES PARA LA PRUEBA DE DISOLUCION DE FAMOTIDINA.	49
7.5.1	EFFECTO DE PALETA Y CANASTILLA SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION	50
7.5.2	SELECCION DEL MEDIO DE DISOLUCION EN BASE A LA SOLUBILIDAD DE FAMOTIDINA	55
7.5.3	EFFECTO DE LA VELOCIDAD DE AGITACION SOBRE LA DISOLUCION DE FAMOTIDINA	55
7.5.4	EFFECTO DEL AIRE DISUELTO EN EL MEDIO DE DISOLUCION	58
8	CONCLUSIONES	65
9	BIBLIOGRAFIA	68

INDICE DE FIGURAS

FIGURA		PAGINA
1	DISOLUCION DE UN FARMACO DESDE UNA FORMA FARMACEUTICA TABLETAS, SEGUIDA POR LA ABSORCION DENTRO DE LA CIRCULACION SANGUINEA	2
2	DISOLUCION DE UNA PARTICULA DE FARMACO SOLIDO DE UN SOLVENTE	7
3	MECANISMOS DEL PROCESO DE DISOLUCION DE SOLIDOS EN UN LIQUIDO NO REACTIVO	10
4	PALETA-ROTATIVA METODO 2 U.S.P./NF	17
5	CANASTILLA ROTATORIA METODO 1 U.S.P./NF	18
6	ESQUEMA DE TRABAJO	33
7	PASOS A SEGUIR EN LA VALIDACION DE UN METODO	37
8	CROMATOGRAFIA CAPA FINA DE FAMOTIDINA Y SUS PRODUCTOS DE DEGRADACION	40
9	ESPECTROS DE ABSORCION DE FAMOTIDINA	41
11	ESPECTRO INFRAROJO PRODUCTO DE HIDROLISIS ACIDA DE FAMOTIDINA	43
12	LINEARIDAD DEL METODO ESPECTROFOMETRICO PARA CUANTIFICAR FAMOTIDINA	45
13	PERFIL DE DISOLUCION PARA TABLETAS DE FAMOTIDINA VARIANDO LA VELOCIDAD DE ROTACION USANDO EL METODO 1 U.S.P.	51
14	PERFIL DE DISOLUCION PARA TABLETAS PARA TABLETAS DE FAMOTIDINA VARIANDO LA VELOCIDAD DE ROTACION USANDO EL METODO 2 U.S.P.	52
15	COMPARACION DE LA EFICIENCIA DE DISOLUCION EN FUNCION DE LA VELOCIDAD DE ROTACION PARA METODO 1 Y METODO 2 U.S.P. USANDO TABLETAS DE FAMOTIDINA	53
16	VARIABILIDAD OBSERVADA USANDO METODO 1 Y METODO 2 U.S.P. A LOS 30 MIN. COMO UNA FUNCION DE LA VELOCIDAD DE ROTACION	54
17	PERFIL DE DISOLUCION DE FAMOTIDINA UTILIZANDO DOS DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCION. AGUA Y ACIDO CLORHIDRICO 0.1N	56
18	EFFECTO DEL MEDIO DE DISOLUCION SOBRE LA EFICIENCIA DE DISOLUCION DE FAMOTIDINA A UN TIEMPO DE 30 MIN.	57

FIGURA**PAGINA**

19	PERFIL DE DISOLUCION DE TABLETAS DE FAMOTIDINA VARIANDO LA VELOCIDAD DE ROTACION USANDO EL METODO 2 U.S.P.	60
20	VARIABILIDAD OBSERVADA USANDO METODO 2 U.S.P. COMO UNA FUNCION DE LA VELOCIDAD DE ROTACION	61
21	EFECTO DE AIRE DISUELTO SOBRE LA DISOLUCION DE FAMOTIDINA	64

INDICE DE TABLAS

TABLA		PAGINA
I	VARIABLES QUE AFECTAN LA PRUEBA DE DISOLUCION	19
II	ESPECIFICACIONES DE FAMOTIDINA COMO MATERIA PRIMA	34
III	ESPECIFICACIONES ANALITICAS DE PRODUCTO TERMINADO	35
IV	SOLUBILIDAD DE FAMOTIDINA EN DIFERENTES MEDIOS	38
V	R.F. OBTENIDOS DE CROMATOCRAFIA EN CAPA FINA PARA FAMOTIDINA Y PRODUCTOS DE DEGRADACION	39
VI	LINEARIDAD DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO	44
VII	INFERENCIAS DE LA PENDIENTE Y LA ORDENADA AL ORIGEN	46
VIII	PORCIENTO DE RECUPERACION DE FAMOTIDINA EN TALBETAS	47
IX	EVALUACION ESTADISTICA DE LA PRECISION Y EXACTITUD DEL METODO ANALITICO DE FAMOTIDINA	47
X	REPRODUCIBILIDAD DEL METODO PARA LA DETERMINACION DE FAMOTIDINA POR ESPECTROFOTOMETRIA	48
XI	ANALISIS DE VARIANZA PARA LA REPRODUCIBILIDAD DEL METODO PARA FAMOTIDINA	49
XII	EFECTO DE R.P.M. SOBRE LA DISOLUCION DE FAMOTIDINA	59
XIII	EVALUACION DE AIRE DISUELTO EN EL MEDIO DE DISOLUCION	62
XIV	EVALUACION ESTADISTICA DEL NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL AIRE DISUELTO EN EL MEDIO DE DISOLUCION	63
XV	PARAMETROS A SEGUIR PARA LLEVAR A CABO LA PRUEBA DE DISOLUCION PARA FAMOTIDINA	67

INTRODUCCION

En las últimas décadas, la cinética de disolución de sustancias sólidas ha suscitado gran atención, especialmente por su aplicación al estudio de productos Farmacéuticos.

Siempre, ha existido enorme interés por conocer los factores de los cuales dependen el proceso de disolución, así como la correlación de los resultados de estas experiencias con parámetros in vivo, con el objeto de obtener datos precisos que puedan ser utilizados en el control de calidad en la industria farmacéutica y aseguren la disponibilidad biológica del fármaco en el lugar de absorción.

El papel del proceso de disolución en la eficiencia de una forma farmacéutica sólida ha sido objeto de extensas investigaciones en las dos últimas décadas. Parrot (1955), en sus trabajos, recalcó la importancia de la cinética de disolución en la disponibilidad Biológica de los medicamentos. Posteriormente, Nelson (1959), Levy (1961) y Ballard (1962), reafirmaron el concepto de que el proceso de absorción de fármacos a nivel del tracto intestinal está controlado por la velocidad con que estos se disuelven en los medios fisiológicos que allí se encuentran, ya que el mecanismo más generalizado de absorción es el de la difusión pasiva de las moléculas disueltas, especialmente bajo su forma no ionizada, a través del epitelio gastrointestinal.

En la figura (1), se muestra la importancia del proceso de disolución en la absorción de un fármaco, en donde se observa que si el proceso de disolución es bloqueado, la absorción no tiene lugar, lo cual originaría fallas terapéuticas. Si la velocidad de disolución es lenta o incompleta, el nivel de fármaco alcanzado en sangre resultará bajo e insuficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

Por otro lado, no siempre se debe esperar una correlación entre los resultados in vivo-in vitro. La falta de una buena correlación es el resultado de numerosos factores: entre los cuales se encuentra la edad, dieta, salud, tiempo de vaciamiento gástrico y otros problemas, Mc Ginity (1985).

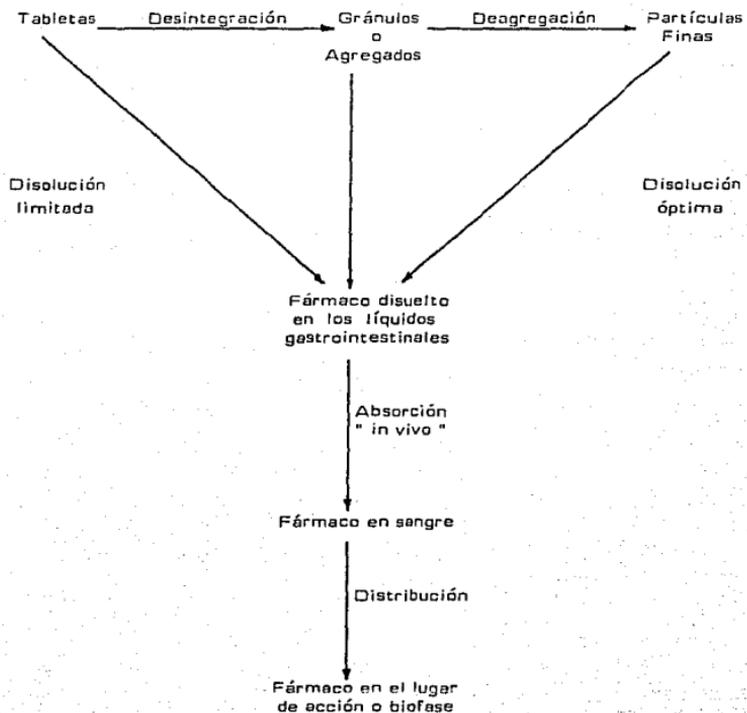


FIG. 1. Disolución de un fármaco desde una forma farmacéutica tabletas, seguida por la absorción dentro de la circulación sanguínea. Monkhouse (1972).

La prueba de disolución también puede ser una herramienta de gran valor en el diseño de formas farmacéuticas, ya que los resultados obtenidos de esta prueba pueden servir al formulador como guía en la selección de excipientes, así como condiciones de proceso de la forma farmacéutica.

Esta prueba también es útil para identificar formulaciones que puedan pretender problemas de bioequivalencia, y asegurar esta de lote a lote.

En el presente trabajo, se pretende establecer las condiciones operacionales para realizar la prueba de disolución de Famotidina.

1. ANTECEDENTES TEORICOS

1.1 HISTORIA DE LOS AGENTES BLOQUEADORES DE HISTAMINA H₂.

Desde hace tiempo se supo que los fármacos capaces de antagonizar las acciones de la histamina tendrían gran interés como instrumentos de investigación y como agentes terapéuticos.

La actividad bloqueadora de la histamina fue detectada primeramente por Bovet y Staub (1937) en una serie de aminas con una función de eter Fenólico, sintetizadas por Fournau. Esta sustancia, 2-isopropil-5-metilfenoxietilamina, protegió a los cobayos contra varias dosis letales de histamina, antagonizó espasmos inducidos por histamina de diversos músculos lisos y, lo más importante, disminuyó los síntomas de shock anafiláctico (Stuv y Bovet, 1937).

Más tarde, a fines de la década de los cuarenta era evidente que numerosos compuestos poseían significativas propiedades bloqueadoras de la histamina. Esta circunstancia, unida al entusiasmo incontrolado de algunos de los primeros informes clínicos, estimularon un verdadero frenesí de síntesis. Casi todos los esfuerzos tuvieron éxito y el médico se vió pronto frente a docenas de estos fármacos para elegir, casi todas las cuales le ofrecían poca o ninguna ventaja sobre los compuestos originales.

Todos estos fármacos, si bien reducen eficazmente muchas respuestas importantes a la histamina, no son nunca capaces de inhibir otras, especialmente la secreción de ácido gástrico. La introducción en 1972 por Black y Col. de fármacos que inhiben selectivamente la secreción gástrica y las otras respuestas a la histamina que son refractarias a los antagonistas anteriores del autacoides señaló un gran progreso en este campo.

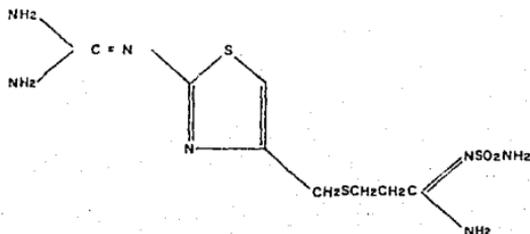
El descubrimiento agregó al mismo tiempo importantes instrumentos nuevos para investigar la significación de la histamina en procesos fisiológicos y fisiopatológicos y fué una promesa de una nueva y potencialmente importante clase de agentes terapéuticos.

Así la búsqueda de mejores agentes bloqueadores de receptores H_2 fue teniendo éxito, obteniéndose grandes frutos a finales de 1982, cuando se logró sintetizar en Japón, por Yamauchi, un fármaco que inhibía la acción de receptores H_2 , por medio de un mecanismo competitivo, específico y reversible, 30 veces más potente que los fármacos encontrados con anterioridad, este nuevo fármaco recibió el nombre de Famotidina ó YM-11170.

La introducción de este tipo de fármacos bloqueadores H_2 , aportaron pruebas incontrovertibles de la importancia de la histamina endógena en el control fisiológico de la secreción gástrica, y agregaron un nuevo enfoque terapéutico al tratamiento de los estados de hipersecreción gástrica.

1.2 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL FARMACO.

Nombre Genérico:	Famotidina
Nombre Químico:	3'//2-(diaminometileno)-4-tiazolil)metil)tio-N-sulfamoiil-propionamida.
Fórmula Empírica:	$C_8H_{15}N_7O_2S_3$
Características:	Polvo de aspecto cristalino blanco o pardo amarillento, con suave olor característico.
Fórmula Desarrollada:	



Peso Molecular:	337.43
Punto de Fusión:	160°C - 170°C
Solubilidad:	Ligeramente soluble en agua, soluble en metanol y ácidos minerales diluidos, insoluble en etanol, acetona, etilacetato, éter etílico y cloroformo.

1.3 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL FARMACO.

La famotidina es un nuevo bloqueador H_2 descubierto en el proceso de selección de derivados de amidas sintetizadas en el laboratorio de investigaciones de Yanagizawa, en 1982.

Por estudios realizados hasta ahora: comparando famotidina con cimetidina se aclaró que tiene una acción bloqueadora de H_2 bastante fuerte. Takeda (1982), Tamio ka y Yamada (1982), Takagi et.al (1982), Dammann et.al (1983), Hiroshi et.al (1984), Howard, J.M. and Chremos A.N. (1985), acción de control en la secreción de ácido, Takagi (1982), Smith L. et.al (1983), Shibata et.al (1983), y no tiene acción contra hormonas masculinas reconocidas en 1979 por Winter, en la cimetidina. Howard J.M. et.al (1985), Shibata (1984), Smith et.al (1983), Takeda (1982).

Es un fármaco muy efectivo en estados de hipersecreción como el síndrome de Zollinger-Ellison.

1.4 PRUEBA DE DISOLUCION.

La prueba de disolución in vitro es aplicada a las formas de dosificación sólida para medir la cantidad de fármaco disuelto en un volumen conocido de medio líquido en un tiempo predeterminado usando un aparato diseñado para un control cuidadoso de los parámetros de la prueba. Hanson (1982).

La U.S.P. XVIII fue la primera edición de U.S.P. que incluye las especificaciones de la prueba de disolución.

La prueba de disolución debe ser sensitiva para pequeños cambios en la formulación, para poder asegurar una uniformidad de lote a lote en manufactura de rutina, y

servir como medida para comparar la disponibilidad biológica de formas farmacéuticas similares preparadas en diferentes laboratorios.

La prueba de disolución debe permitir evaluar equivalentes químicos y equivalentes biológicos, en tales casos el criterio de la prueba de disolución es aceptable por la FDA como evidencia de bioequivalencia; esto ha sido demostrado por la relación positiva existente entre los datos "in vitro" y datos obtenidos de sujetos sanos, a través de estudios de sangre, suero, niveles de plasma o excreción urinaria. Así las pruebas de disolución son establecidas para proveer un paso en apoyo a la evaluación de la biodisponibilidad del fármaco. Shangraw et.al (1980). Baweja K. Raman (1987).

1.4.1 ANTECEDENTES E IMPORTANCIA DE LA DISOLUCION.

La disolución de un sólido en un líquido no reactivo puede ser considerada como el fenómeno inverso a la cristalización. Desde un punto de vista macroscópico, la disolución de un sólido corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea.

Las partículas así liberadas se distribuyen en la fase solvente, mediante el proceso de difusión que tiene lugar a partir de la superficie del sólido, formando una solución saturada alrededor de la partícula. El fármaco disuelto en la solución saturada, conocida como "capa estacionaria" difunde al volumen del solvente desde regiones de alta concentración de fármaco. (Fig. 2)

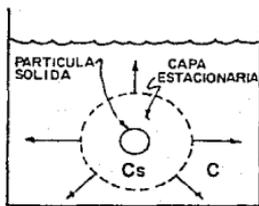


Fig. 2.- Disolución de una partícula de fármaco sólido en un solvente. C_s = concentración del fármaco en la capa estacionaria, y C = concentración de fármaco en el solvente.

Noyes y Whitney (1937), fueron los primeros investigadores en estudiar la velocidad de disolución desde un punto de vista cuantitativo, utilizando cilindros rotativos con ácido benzoico y cloruro de plomo de agua, considerando que en estas condiciones la superficie del sólido permanecía constante, formularon la siguiente expresión:

$$\frac{dc}{dt} = k (C_s - C)$$

donde:

- $\frac{dc}{dt}$ = velocidad de disolución del sólido en el líquido
- C = concentración al tiempo t .
- C_s = solubilidad del sólido en el disolvente.
- k = constante de la velocidad de disolución.

La velocidad observada es la velocidad a la cual difunden las moléculas, desde la capa estacionaria a la solución.

Más tarde, estos mismos investigadores, demostraron que la velocidad de disolución era proporcional a la superficie S del sólido expuesto a la acción disolvente de un líquido y establecieron la siguiente ecuación:

$$\frac{dm}{dt} = KS (C_s - C)$$

Posteriormente Nernst y Brunner (1934), extendieron los conceptos de Noyes y Whitney e incluyeron el proceso de disolución dentro de las reacciones heterogéneas. Como tal, la velocidad de disolución estaría determinado por las velocidades de los procesos de difusión involucrados en el sistema. Aplicando las leyes de difusión de Fick, establecieron una relación entre la constante de proporcionalidad K , o constante de velocidad de disolución, y el coeficiente de difusión del soluto en el medio solvente. Según la primera ley de Fick, la cantidad dm de una sustancia que difunda en un tiempo dt a través de un plano perpendicular de área A es directamente proporcional al cambio de concentración dc e inversamente proporcional a la distancia recorrida dx . Esto puede expresarse mediante la ecuación diferencial siguiente:

$$\frac{dm}{dt} = -DA \frac{dc}{dx} \quad \{ 3 \}$$

donde D se conoce como coeficiente de difusión, el cual se define como la cantidad de soluto que se difunde por unidad de área en la unidad de tiempo, cuando dc/dx . Llamada de gradiente de concentración es igual a la unidad.

De esta suposición se llegó a deducir que $K = D/Vh$, y para sistemas en los cuales se mide la velocidad de disolución intrínseca donde no existe variación sensible de la superficie del sólido que se disuelve, adoptaría la forma:

$$K = \frac{DS}{Vh}$$

Donde:

- D = coeficiente de difusión, característico de cada soluto.
- S = superficie del sólido.
- V = volúmen del disolvente.
- h = grosor de la capa estacionaria.

Estas últimas ecuaciones expresan la disolución de acuerdo con los postulados por Nernst y Brúner. El desarrollo de éstas se basa en la aplicación, de la ley de Fick a la disolución de partículas esféricas a condición de que exista un flujo laminar que permita suponer la existencia de una superficie absorbida de espesor uniforme alrededor de cada partícula, designada como h en las ecuaciones anteriores, y en la figura 3.

La superficie absorbida sobre la partícula constituye una "película líquida" de solución saturada, existiendo a continuación un gradiente de concentración respecto al líquido total. Esta "película líquida" recibe el nombre de "capa de difusión de Nernst". En esta capa de grosor h , se encuentra que la velocidad del soluto es insignificante en la dirección x , perpendicular a la superficie. A $x > h$, se asume que existe una rápida mezcla y por lo tanto, no puede existir gradiente de concentración en esta región. A $x = 0$ (interfase sólido-líquido), se asume que existe un equilibrio solución-sólido. Así la velocidad del soluto en movimiento y por lo tanto la velocidad de disolución es determinada enteramente por movimiento browniano, es decir, difusión de las moléculas en la película líquida desde $x = 0$ hasta $x = h$.

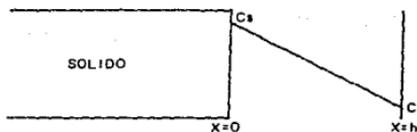


FIG. 3a- MODELO DE LA PELICULA DE DIFUSION.

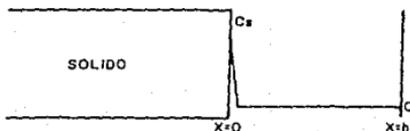


FIG. 3b- MODELO DE LA BARRERA INTERFACIAL.

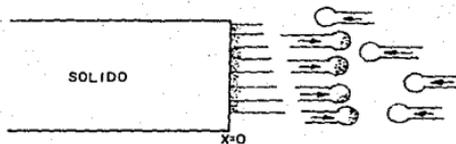


FIG. 3c- MODELO DE DANCKWERS.

Fig.3 MECANISMOS DEL PROCESO DE DISOLUCION DE SOLIDOS EN UN LIQUIDO NO REACTIVO.

Cuando la difusión constituye un proceso lento, la concentración C_s en la superficie del sólido es diferente a la concentración en el seno de la solución. La figura 3a representa la concentración entre el punto donde se ha medido la concentración y la superficie del sólido.

La Teoría de difusión de Nernst y Brünner ha sido considerada aceptable para explicar el proceso de disolución, así como la existencia de la capa de difusión que, aunque no está bien definida, la hipótesis de su existencia permite la correlación entre los resultados experimentales y las propiedades físicas de las sustancias sólidas, que se disuelven en un líquido no reactivo. Higuchi, W. et. al. (1963)

Nernst y Brünner, suponen que el proceso de disolución, desde la superficie del sólido se realiza con mucho más rapidez que el proceso de transporte de las moléculas disueltas hacia el seno de la solución. Por lo tanto, en aquellos casos en los que este último es mayor, la teoría de Nernst y Brünner no es aplicable.

Posteriormente Dakwerts (1951) modificó las teorías anteriores, al suponer que el tiempo de exposición de la superficie sólida al líquido no es constante y que la capa de difusión alrededor de la partícula no es estática, sino que al existir una turbulencia en la interfase la superficie líquida de la misma está siendo continuamente reemplazada por nuevo líquido. Esta teoría, llamada de la "penetración" o de "renovación de superficie", supone la existencia de conjuntos o "paquetes" macroscópicos de disolvente que se desplaza hacia la superficie del sólido y seguidamente, por un simple proceso de difusión cada "paquete" absorbe soluto y luego es reemplazado inmediatamente por otro nuevo generándose así un ciclo de disolución continuo. El proceso de superficie renovada puede luego ser relacionado con la velocidad de transporte de soluto. Este mecanismo de disolución se encuentra esquematizado en la figura 3b.

En esta teoría también interviene el proceso de difusión y la velocidad de transporte es función del gradiente de concentración, siendo proporcional a D .

Otra interpretación del fenómeno de disolución, figura 3c, es el que toma en consideración la alta energía de activación necesaria para el transporte interfacial; ello determinaría que la difusión a través de la interfase fuera mucho más lenta que la que se realiza a través de la capa límite o capa de Nernst. De este modo, la reacción

en la superficie del sólido no es instantánea, pues estaría obstaculizada por la existencia de una barrera interfacial. Como resultado de esto el equilibrio sólido-solución a $x = 0$, no puede ser asumido.

En 1931, Hixson y Crowell dedujeron una expresión conocida con el nombre de ley de la "raíz cúbica", en la cual expresan la velocidad de disolución de un sólido en un líquido en función del área superficial y la concentración:

$$\sqrt[3]{m_0} - \sqrt[3]{m} = K't \quad (4)$$

En esta ecuación, m_0 representa el peso original de las partículas; m , el peso de las partículas al tiempo t ; K , la constante de velocidad de disolución y t al tiempo.

Al aplicar la ley de Hixson y Crowell se considera que la forma de la partícula es esférica y que esta forma se conserva durante todo el tiempo que dura el proceso de disolución. Además debe tenerse en cuenta que éste tiene lugar desde la superficie del sólido, siendo la turbulencia o agitación alrededor de la partícula esencialmente igual en toda su superficie, no existiendo en ningún momento, puntos de estaticidad del líquido disolvente. Esta ley no es aplicable cuando no existe agitación en el sistema.

Esta ecuación es de aplicación más general que la de Noyes y Whitney, que permite evaluar la velocidad de disolución en función de la concentración y de la superficie, variables durante el proceso.

Así los estudios realizados sobre la velocidad de disolución han ayudado a que se preste más atención a la prueba de disolución la cual puede ayudar a identificar formulaciones que puedan presentar problemas de bioequivalencia de lote a lote.

Por otro lado la biodisponibilidad del fármaco es usualmente determinada por la velocidad de liberación desde un sistema físico, comúnmente referido a una forma farmacéutica. La liberación del fármaco desde este sistema está gobernada por procesos tales como la absorción del fármaco por otros componentes del sistema, la difusión del fármaco en el sistema, la velocidad de disolución y otros factores.

El proceso de absorción de un fármaco a nivel de tracto gastrointestinal, está controlado por la velocidad con que este se disuelve en los medios fisiológicos que allí se encuentran, ya que el mecanismo más generalizado de absorción es el de difusión pasiva de las moléculas disueltas especialmente bajo su forma no ionizada, a través del epitelio gastrointestinal.

En la figura 1 se puede observar claramente el vínculo existente, entre la disolución del fármaco desde una forma farmacéutica sólida y los factores fisiológicos.

1.4.2 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VELOCIDAD DE LA DISOLUCION.

La mayoría de los factores que influyen en la velocidad de disolución de una sustancia sólida en un líquido no reactivo puede identificarse a partir de la ecuación dada por Noyes y Whitney. La disolución de sólido dependen de factores fisicoquímicos que aportan ya sea cambios en las características del soluto, esencialmente su solubilidad, o bien modificaciones en el medio donde se efectúa la disolución, en particular en el espesor de la capa a través de la cual se realiza el intercambio de materia entre las partículas a disolver y el disolvente y en la composición de este último.

Para su estudio los factores que afectan la velocidad de disolución se ha dividido en dos grupos de los cuales se hablará a continuación,

1.4.2.1 FACTORES QUE DEPENDEN DEL MEDIO DE DISOLUCION.

- A. Intensidad de agitación.
- B. Temperatura.
- C. Composición del medio:
 - a) viscosidad
 - b) sales u otros componentes
 - c) presencia de absorbentes
 - d) tensión superficial

1.4.2 FACTORES QUE DEPENDEN DEL SOLIDO A DISOLVER.

- A. Solubilidad
 - a) naturaleza química
 - b) polimorfismo
 - c) impurezas
- B. Superficie libre
 - a) tamaño de partícula
 - b) porosidad

1.4.3 APARATOS DE DISOLUCION.

Tomando en cuenta la cantidad tan enorme de trabajos realizados sobre disolución no es de sorprenderse que más de 100 aparatos han sido propuestos para medir la velocidad de liberación del fármaco "in vitro" desde el sólido.

Según Wagner. (1970) el equipo debe responder a ciertos criterios, para poder ser empleado tanto en la investigación como en los ensayos de control:

- a. Debe ser económico y asequible a un equipo de laboratorio estandar.
- b. Debe ser fácil de reproducir, a fin de poder comparar los resultados en los diferentes laboratorios.
- c. Debe poseer una variada gama de velocidades de agitación.

Shah y colaboradores (1972), sugirieron un criterio adicional.

- a. La evaluación de la velocidad de disolución por el aparato, bajo condiciones a propiedades fisiológicas debe correlacionar con la velocidad de disolución "in vivo" proceso de absorción del fármaco.
- b. El equipo debe proveer un medio conveniente para introducir la muestra, (tableta, cápsula, etc.) dentro del medio de disolución. Durante el proceso de disolución, la muestra debe esta sujeta a impactos mecánicos mínimos, así como abrasión, para retener su microambiente.
- c. El líquido de disolución contenido en el aparato debe permanecer cerrado para prevenir la evaporación del solvente y debe contar con un termostato para regular la temperatura del solvente y que el contenedor así como el fluido sean transparentes para permitir la observación visual de las características de la disolución.
- d. Se deben mantener las condiciones de sink.

- e. El muestreo para análisis debe ser posible sin interrumpir la agitación.
- f. El aparato debe ser adaptable a la evaluación de tabletas y cápsulas desintegrables, densas o que floten. Y otros tipos de formas sólidas de fármaco.

A pesar de los numerosos métodos y sistemas preconizados por los diferentes investigadores, ciertas condiciones y ciertos componentes varían muy poco de uno a otro método y lo mismo sucede con los líquidos de disolución, la temperatura, etc.

En este estudio sólo se mencionarán los aparatos oficiales reportados por USP/NF específicamente el de canastilla o método 1 y el de paleta o método 2. Las condiciones a las cuales se realizará la prueba se irán estableciendo.

1.4.3.1 SELECCION DEL METODO DE DISOLUCION.

Existen varios métodos para llevar a cabo la prueba de disolución, estos se dividen en compendiales u oficiales y no compendiales o no oficiales. En este apartado solo nos ocuparemos de los oficiales y estrictamente del de canastilla y el de paleta.

La selección de cualquiera de los métodos ya sea canastilla o paleta debe ser hecha con cuidado. El investigador debe hacer esta selección sobre bases de requerimientos particulares de la aplicación del método y no vacilar por opiniones personales.

La selección final de uno u otro método puede depender de la naturaleza de la forma farmacéutica así como también a la opinión concerniente a necesidades futuras para la automatización total del proceso.

La canasta rotativa fue el primer método compendial introducido para llevar a cabo la prueba de disolución (NF XIII). La selección de malla # 40 fue hecha en base a estudios colaborativos, así como la naturaleza de la misma, y el uso de varias velocidades, posteriormente se realizó la adición de paletas al eje de la canastilla.

Estudios realizados por Parnarowski y colaboradores (1968), muestran que el método de paleta (Fig. 4) y los sistemas de flujo ofrecen una mayor promesa para el

futuro de la tecnología de disolución. Estudios similares fueron realizados por Poole (1969).

Las autoridades europeas (FIP, 1981) tienden a desalentar el uso de canastilla, citando varios problemas, en contraste con la Farmacopea Británica, que no reconoce el método de paleta como oficial.

Bathe y colaboradores europeos (1975) investigaron y compararon tres métodos: canastilla, paleta y flujo continuo en una columna, encontrando que el método de paleta y el de columna son comparables y el método de canastilla es menos reproducible.

Estudios similares comparan canastilla con paleta (Comité de Farmacopea Francesa, 1980), en los cuales se observó que con ciertas excepciones cada método fue útil. Este trabajo señala que la reproductibilidad puede ser más difícil con canastilla pero esto va a depender de la naturaleza de la forma farmacéutica, particularmente para cápsula.

Trabajos realizados por Batitz y Shiromay (1985) sobre la elección de un método de disolución, encontraron que para tabletas de desintegración rápida el método de canastilla (Fig. 5), puede ser no apropiado, esto es, por la residencia tan corta en la canastilla, además las tabletas ya desintegradas al encontrarse en el fondo del vaso de disolución no son fácilmente dispersadas por la agitación de la canastilla.

Por otro lado Larry Augsburg y colaboradores (1983), probaron varios métodos para llevar a cabo la disolución y de ahí seleccionar el mejor, de estos estudios se encontró que el método de paleta a 50 rpm, era el mejor, los métodos ensayados fueron: canastilla, paleta y filtro spin.

Durante los últimos años se ha publicado bastante acerca de los métodos U.S.P., y en la mayoría de estos trabajos se resalta la importancia del uso de paletas, resumiendo algo de esta información, se puede decir que el método de paleta es el idóneo para llevar a cabo la prueba de disolución, porque requiere de un menor grado de agitación, con esto no solo mejora la probabilidad de correlación in vivo-in vitro, sino la discriminación entre marcas, es fácil de colocar y usar, además los componentes

- + temperatura del baño 36.5°C-37.5°C
- + medio de disolución USP/NF 900 ml.
eliminar gas disuelto si este interfiere con la prueba.
- + muestras requeridas USP/NF 6+6+12
asi hasta que se cumpla la especificación.

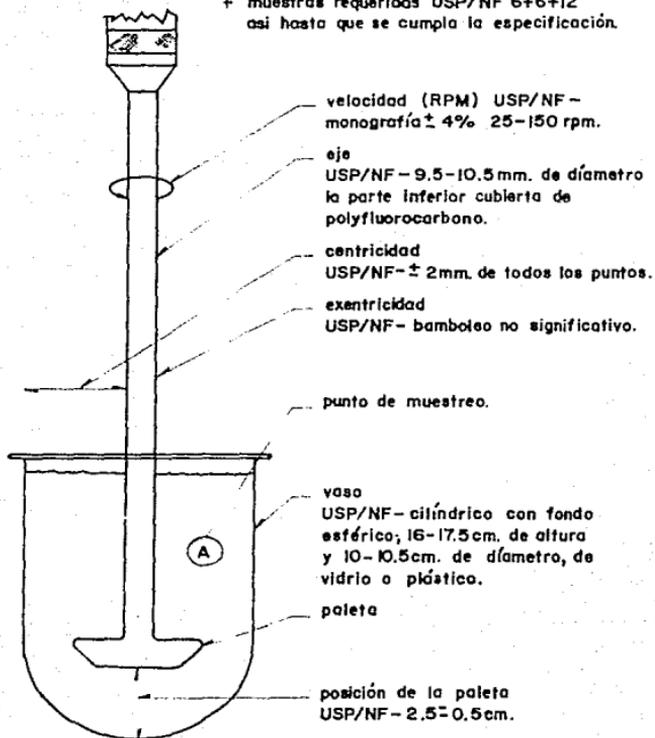


Fig. 4 PALETA ROTATIVA METODO 2 USP/NF

- + temperatura del baño 36.5-37.5°C.
- + volumen de medio, como lo especifique la monografía, USP/NF 900ml., y que no interfiera el aire disuelto.
- + muestras requeridas: USP/NF 6+6+12 hasta que se cumpla la especificación.

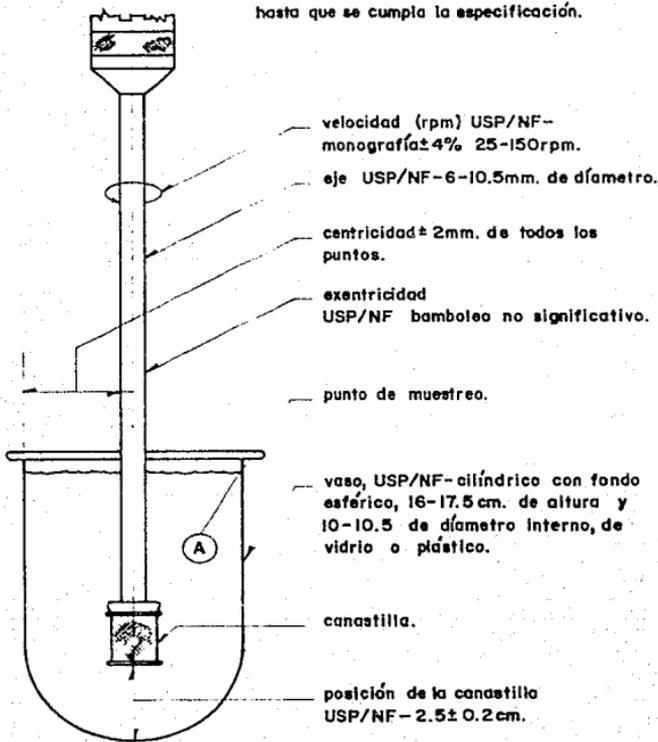


Fig.5 CANASTILLA ROTATORIA METODO I USP/NF

1.4.4 VARIABLES QUE AFECTAN LA PRUEBA DE DISOLUCION.

Las variables que afectan esta prueba estan reportadas en la tabla I, así como la tolerancia permitida y su control.

TABLA I. Variables que afectan la prueba de disolución.

VARIABLE	MAXIMO PERMITIDO	EXCESO COMUN	EFECTO DEL EXCESO	METODOS DE CONTROL
1. Excentricidad	±2 mm (Compensial) 3/4 mm (óptimo)	2.5 mm	+ 4% - 8%	alineacion de los ejes
2. Vibración	0.1 mils	0.2 - 0.9 mils	+ 5% - 10%	eliminar su origen
3. Alineación	1.5° de la perpendicular	2° - 7°	+ 2% - 10%	ajustar la alineación
4. Centricidad	±2 mm (Compensial)	±2 - 6 mm	±2% - 13%	centrar los vasos individualmente
5. Velocidad de agitación	±4%	±10%	lineal	usar un control uniforme o un manejo sincronizado
6. Gas disuelto	deareado	formación de burbujas	± 50%	deareacion del medio
7. pH del medio	aproximar 0.00	± 0.05	± 10%	chechar buffer o deareación, calibrar el pH metro
8. Contaminación del medio	de ppm	iones, tensioactivos	substantial	cuidadoso control del medio
9. Evaporación	ninguna	2% - 5%	lineal	usar vasos tapados

10. Temperatura	$\pm 0.5^{\circ}\text{C}$	$1^{\circ} - 2^{\circ}$	lineal	monitorear los vasos individualmente
11. Distribución del flujo	no interferencias	turbulencia	substancial	remover zondas
12. Posición de muestreo	compendial	0.5 cm	pequeño	hacerla con cuidado
13. Filtración	no exista sorción	considerable	significante	usar un filtro adecuada, checar si existe sorción
14. Detección	usar estandar	interferencia	considerable	uso de estandar

de la tableta ya desintegrada tiende por lo general a permanecer localizados bajo la paleta donde reciben un grado de agitación uniforme durante el transcurso de la prueba.

Otra ventaja es que la paleta posee una geometría precisa y seleccionando adecuadamente la velocidad de agitación se logra obtener un flujo de tipo laminar.

1.4.5 CARACTERÍSTICAS PARA ESTABLECER UN PROTOCOLO DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

Cada laboratorio debe contar o establecer su propio protocolo de la prueba de disolución y debe incluir en este una lista bien definida de las variables que afectan la prueba.

A continuación se dará en forma de lista las características con que debe contar un protocolo de la prueba de disolución.

A. Designaciones generales del método:

- a. Selección del método: paleta o canastilla.
- b. r. p. m.
- c. Modificaciones del método.
- d. Intervalos de muestreo.
- e. Especificaciones de disolución %.
- f. Composición y cantidad del medio.
- g. Aparatos que se utilizan.
- h. Método de muestreo: automático o manual.
- i. Protocolo de detección.

B. Inspección del equipo:

- a. Checar rectitud de los ejes.
- b. Examinar que no exista deterioro en la cubierta de las paletas.
- c. Checar las dimensiones compendiales de canastilla o paleta.
- d. Montar las canastillas o paletas y checar excentricidad.
- e. Checar que el control de velocidad sea constante y no produzca turbulencia.
- f. Checar los niveles del vaso y la vibración si existe eliminar las fuentes.
- g. Inspeccionar las paletas o canastillas y todas las porciones del aparato en contacto con soluciones de limpieza, observar particularmente las hendiduras.
- h. Asegurar que el agua del baño sea transparente para que puedan ser moni

toreados los procesos de desintegración-deagregación.

- i. Verificar cuando fue la última vez que el sistema se calibró.

C. Baño de disolución:

- a. Ajustar la temperatura del baño a 37°C.
- b. Insertar los ejes y ajustar cada vaso, marcar cada uno de los vasos.
- c. Inspeccionar los vasos, que cumplan con las dimensiones compendiales y que no posean estrelladuras.
- d. Asegurar que el nivel del baño esté por arriba del nivel superior del me dio del vaso.

D. Selección y Preparación del medio:

- a. Precalentar el medio a 37°C o ligeramente arriba-usar termómetros cali brados.
- b. Deaerar (si así se requiere) el medio por un método disponible.
- c. Checar el pH del medio a dos décimas (0.00).

E. Seleccionar y Verificar el Método Analítico:

- a. Que no exista absorción o interferencia.
- b. No exista absorción en el medio en las sondas usando equipo automatiza do.
- c. No interfiera con los capilares de muestreo.
- d. Incluir información sobre el estandar, su preparación e interferencia (si existe) con excipientes. checar que tenga el mismo pH del medio.
- e. Si se usa un método espectrofotométrico, observar si los datos iniciales de la curva tiene una desviación estandar mínima de la normal, o si esta desviación es excesiva sobre la pendiente.

F. Iniciación de la Prueba:

- a. Insertar las paletas o canastillas y ajustar la distancia al fondo del vaso.
- b. Observar si el nivel del baño es el adecuado.
- c. Checar la inclinación de los ejes y ajustarlos si es necesario.
- d. Checar la centricidad de los vasos.
- e. Adicionar el medio deaerado a un nivel adecuado y checar la temperatu ra de cada vaso, checar si el error promedio del volúmen medido se en cuentra dentro de $\pm 1\%$.
- f. Dejar caer la forma farmacéutica dentro del vaso, en el caso de paleta, en el caso de canastilla, hacer descender el eje con la canastilla.
- g. Verificar que la velocidad se encuentre dentro de $\pm 4\%$, sin turbulencia.

G. Procedimiento de Muestreo:

- a. Determinar los intervalos de muestreo y programar el muestreador en el caso que se cuente con el.
- b. Determinar si los intervalos de muestreo entre los vasos son suficientes

on el caso que este sea manual.

- c. Asegurar que la posición o la cual se hace el muestreo, ya sea manual o automatizado, sea consistente y adecuado.
- d. Determinar si el procedimiento tiene algún efecto por el filtro sobre los resultados analíticos.

H. Comenzada la prueba:

- a. Examinar que el sistema se encuentre libre de burbujas de aire, asegurar la reacción del medio, si estas interfieren.
- b. Comenzar la prueba, contando con un registrador de tiempo.
- c. Si el muestreo es secuencial, llevar el tiempo de cada vaso.
- d. Si el muestreo es simultáneo, dejar caer la forma farmacéutica dentro de cada vaso lo más rápido posible.

I. Al finalizar la prueba:

- a. Checar la temperatura de cada vaso y registrar cualquier desviación.
- b. Checar y registrar la velocidad.
- c. Asegurarse de registrar los datos antes de descartar las muestras.
- d. Notar si existe alguna apariencia plateada o burbujas de aire.
- e. Notar si existe alguna masa remanente de la forma farmacéutica, su posición y la naturaleza del cono.
- f. Checar el volumen de cada uno o dos vasos al azar para asegurar que no hubo vaporización, ya que esto puede afectar significativamente los datos analíticos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cinética de disolución de sustancias sólidas han suscitado gran atención especialmente por su aplicación al estudio de productos medicamentosos relacionando este proceso con la biodisponibilidad de fármacos en el organismo animal y sobre todo en el ser humano.

Siempre ha existido un enorme interés por conocer los factores de los cuales depende el proceso de disolución, así como la correlación de los resultados de estas experiencias con parámetros in vivo, en especial farmacocinéticos, con el objeto de obtener datos precisos que puedan ser utilizados en el control de calidad en la industria farmacéutica y asegurar la disponibilidad biológica del fármaco, la cual es usualmente determinada por la velocidad de liberación desde un sistema físico, comúnmente referido a una forma farmacéutica, en el lugar de absorción.

La prueba de disolución puede ayudar a identificar formulaciones que puedan presentar problemas de bioequivalencia potencial, así la prueba de disolución puede asegurar la bioequivalencia de lote a lote. De aquí que la implementación de un protocolo de disolución es de gran importancia en la industria farmacéutica debido a las ventajas que ofrece contar con esta prueba, teniendo en cuenta que su estudio y establecimiento "in vitro" obedece a la necesidad de disponer de modelos experimentales que reflejen lo más fidedignamente posible las condiciones "in vivo", especialmente aquellas que puedan afectar la velocidad de disolución y, por tanto, la biodisponibilidad de los fármacos en el organismo.

El diseño de tabletas y los perfiles de disolución para un fármaco pueden determinar la cantidad total de fármaco absorbida también como su velocidad de absorción. Así la velocidad de disolución puede ser directamente relacionada con la eficacia de la tableta, así como con las diferencias de biodisponibilidad entre formulaciones. Esto es importante de considerar para evaluar la liberación del fármaco desde la tableta, cuando se coloca dentro de un ambiente semejante al tracto gastrointestinal.

Las pruebas más directas de liberación del fármaco deben ser las pruebas de bi disponibilidad "in vivo". Sin embargo hay varias razones por las cuales se restringe el uso de estudios "in vivo" entre las que se encuentran: el tiempo requerido para llevarlos a cabo es muy grande, la conducción e interpretación del estudio, personal re querido (especializado), baja la precisión en las mediciones, discriminación inadecua da entre productos, el alto costo de los estudios, el uso de sujetos humanos (esto no es esencial) para la investigación, la suposición necesaria de una correlación existen te entre pacientes enfermos y pacientes sanos. Consecuentemente las pruebas de di solución "in vitro" han sido extensamente estudiadas, desarrolladas y usadas como u na medida indirecta de la disponibilidad del fármaco, especialmente en pruebas preli minares de factores de formulación y métodos de manufactura que probablemente in fluyan en la biodisponibilidad. De esta manera el biofarmacéutico debe ser capáz sólo en base a los datos obtenidos "in vitro" predecir de una manera relativa el comporta miento de una forma farmacéutica particular después de su administración al organís mo.

Se puede decir que los modelos "in vitro" constituyen un procedimiento de con trol de calidad de las formas farmacéuticas sólidas una vez que su formulación ha con cluido.

Por último, la necesidad de contar con métodos precisos y reproducibles ha estimula do la creación de modelos "in vitro" que permitan su aplicación en los laboratorios de control de calidad en las industrias farmacéuticas. Estos métodos deben ser fuego adaptados a textos oficiales en un intento para unificar los métodos existentes y se tísfacer la necesidad de aplicar un control eficaz basado en las características de di solución de las diversas formulaciones sólidas y determinar los límites pertinentes.

3. OBJETIVOS

- 1) Validar la técnica analítica para la determinación de Famotidina.
- 2) Establecer las condiciones operacionales de la prueba de disolución de Famotidina, evaluando el efecto de:
 - a) Medio de disolución
 - b) Velocidad en r.p.m.
 - c) Aereación
 - d) Uso de paleta o canastilla
- 3) Evaluar el nivel de significancia de los parámetros ensayados.
- 4) Establecer los parámetros de control para estandarizar la prueba de disolución de Famotidina.

4. HIPOTESIS

Con la implementación de la prueba de disolución para tabletas de Famotidina, se logran establecer las condiciones adecuadas de trabajo, las cuales sean reproducibles de lote a lote.

5. MATERIALES Y METODOS

5.1. MATERIALES

5.1.1 Equipo:

Disolutor M-Minarik visi-tach
 Muestreador automático modelo DS500UP
 Espectrofotómetro Pye-Unicam modelo SPB-100
 Potenciometro digital conductronis pH 20
 Durometro de aire tablet hardness testes modelo B-310
 Karl Fischer Aquameter modelo KF4B
 Balanza analítica

5.1.2 Material de Vidrio y otros:

Vasos para disolutor fondo redondo capacidad 1000 ml
 Paletas para disolutor con cubierta de teflón
 Filtros para muestreador
 Capilares para muestreador
 Termómetros (-20°C a 11°C)
 Gradilla
 Materiales de vidrio de laboratorio marca PYREX

5.1.3 Reactivos:

Acido Clorhídrico	
Metanol absoluto	R.A. BAKER J.T
Reactivo de Karl-Fischer	R.A. BAKER J.T

5.2 METODOLOGIA

5.2.1 SOLUBILIDAD.

La solubilidad de las sustancias medicinales ha sido considerada una importante propiedad que sirve como indicación de su pureza y como factor determinante de su actividad fisiológica. El estudio de la solubilidad de una sustancia puede limitarse a una determinación aproximada de ella, o a una más precisa si se utiliza el método conocido como análisis de la relación fase solubilidad.

En la elección del disolvente, se debe tener en cuenta la posibilidad de interacción entre éste y el soluto, teniéndose cuidado de alcanzar el equilibrio completo.

Para propósitos farmacéuticos, el método antes mencionado se utiliza para comprobar cuando una sustancia contiene uno o más componentes.

Solubilidad aproximada: se usaron cuatro matraces de 25 ml de capacidad: se depositó en cada uno de ellos 15 ml de solvente, en este caso metanol, HCl 1.1N o agua, dependiendo en cual se está determinando la solubilidad, y una cantidad de Famotidina, mayor a la que se esperaba disolver en el disolvente. Se taparon los matraces y dos de ellos se calentaron a 30°C, por 10 minutos, después los cuatro matraces se colocaron a 25°C por 15 minutos. Se tomó con una pipeta del sobrenadante y se filtró a vacío en un filtro Koch, del filtrado se tomaron 5 ml y se colocaron en tubos puestos a peso constante previamente, hasta evaporación. La solubilidad se calculó en g/ml,

	Partes del solvente requerido para 1 parte de soluto.
Muy soluble	Menos de 1
Ligeramente soluble	Desde 1 hasta 10
Soluble	Desde 10 hasta 30
	Desde 30 hasta 100
	Desde 100 hasta 1000
Muy ligeramente soluble	Desde 1000 hasta 10.000
Prácticamente insoluble	Desde 10.000 hacia arriba

5.2.2 VALORACION.

Patrón de referencia: (Concentración final 0.02 mg/ml). En un matrás aforado

de 100 ml se pesaron exactamente 100 mg de famotidina patrón de referencia, se disolvió y se llevó al volumen con ácido clorhídrico 0.1N, se tomaron 2 ml de esta solución y se llevaron a 100 ml en un matraz aforado, llevando el aforo con ácido clorhídrico 0.1N.

Preparación de la muestra: (Concentración final aproximadamente 0.02 mg/ml). Se molieron en un mortero 20 tabletas y se pesaron 200 mg de polvo fino conteniendo 20 mg de principio activo por tableta, se colocaron en un matraz aforado de 100 ml y se aforo con ácido clorhídrico a 0.1N, y se agita durante 15 minutos, se tomaron 2 ml de la solución previamente filtrada y se diluye en un matraz aforado de 100 ml con ácido clorhídrico 0.1N y se mezcló.

Por último se leyeron las absorbancias de las soluciones en el espectrofotómetro contra un blanco de ácido clorhídrico, a una longitud de onda de 265 nm.

5.2.3 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

Se seleccionaron al azar 30 tabletas, de las cuales se tomaron 10 y se valoraron individualmente.

Las especificaciones de la prueba fueron satisfactorias, el contenido de cada una de las tabletas quedó dentro de los límites comprendidos entre el 85 % y el 115 % del promedio de las tolerancias especificadas en la declaración de potencia y ninguna de las tabletas quedó fuera de los límites comprendidos entre el 75 % y el 115 % de ese promedio.

5.2.4 PRUEBA DE DISOLUCION.

Para llevar a cabo esta prueba se empleó el método 2 USP, el cual consta de un vaso cilíndrico de fondo esférico de 10 a 17.5 cm de altura, 10 a 10.5 cm de diámetro interno, con una capacidad de 1000 ml y una tapa sujeta al vaso con el fin de retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de muestra.

El vaso se sumergió en un baño de agua apropiado, el cual permitió mantener el medio de prueba a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

El regulador de la velocidad de rotación se mantuvo durante toda la prueba, de acuerdo a la establecida dentro de un 4 %.

Se checó cada una de las variables mencionadas con anterioridad en la tabla I.

Se verificó la distancia de 2.5 ± 0.2 cm entre la paleta y el vaso individualmente.

La muestra se depositó simultáneamente en los vasos conteniendo medio, en este caso ácido clorhídrico 0.1N a 37°C , y se inició la rotación de las paletas, cuando transcurrió el tiempo establecido de muestreo, se tomó la alícuota necesaria con ayuda de un muestreador automático. La muestra se tomó en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta a no menos de 1 cm de la pared del vaso. Las muestras obtenidas se leyeron al espectrofotómetro a una longitud de onda de 265 nm.

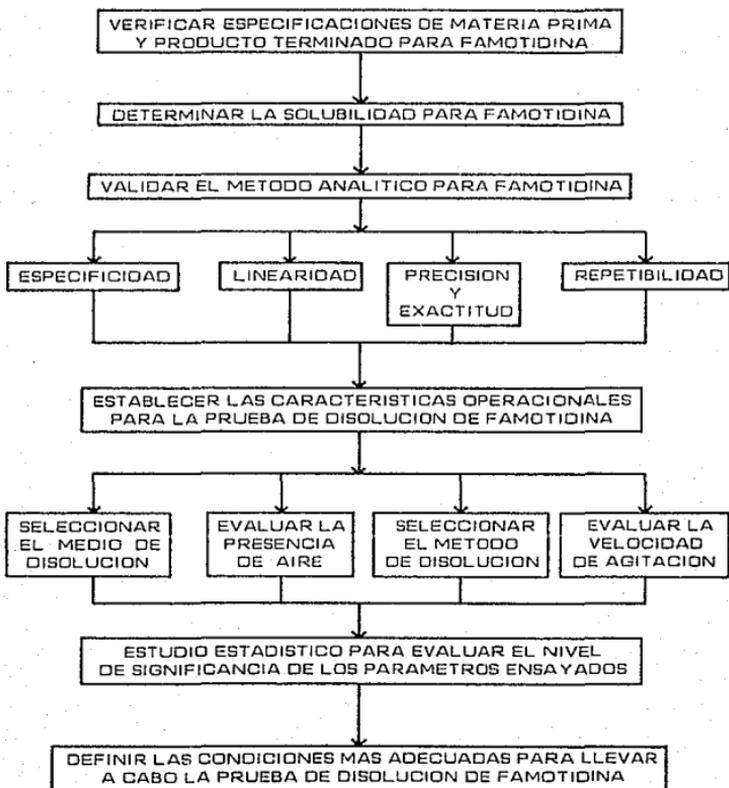
El intervalo de muestreo establecido fué a los: 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40 y 60 minutos respectivamente.

6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Cuando se desea establecer una prueba de disolución, es muy importante el control de las variables inherentes al aparato, así como contar con un método analítico que nos permita cuantificar la fármaco presente. Hanson (1982).

Hasta la fecha, no se ha publicado nada acerca de la prueba de disolución de fa motidina, por ser un fármaco de descubrimiento relativamente nuevo, de aquí la im portancia de la implementación de la prueba de disolución. En el figura 6, se mues tra el diagrama de trabajo propuesto.

FIG. 6 ESQUEMA DE TRABAJO



7. RESULTADOS Y DISCUSION

7.1 ESPECIFICACIONES DEL PRINCIPIO ACTIVO COMO MATERIA PRIMA.

El principio activo para poder usarse como materia prima en la producción de tabletas, debe reunir las especificaciones que propone la U.S.P., en la tabla II se indican los resultados encontrados.

TABLA II. Especificaciones de famotidina como materia prima.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Polvo cristalino blanco o pardo amarillento, con suave olor característico.	P. P
Solubilidad	Soluble en metanol, ácidos minerales diluidos, insoluble en etanol.	P. P
Punto de fusión	165°C - 167°C	167°C
Pérdida al secado	No más de 0,5 %	0.08 %
Metales pesados	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
Valoración	No menos del 97 % calculado en base seca.	100,4 %
Toxicidad	No tóxico	P. P

P. P - Pasa la prueba.

Los resultados reportados en la tabla II, indican que el principio activo se encuentra dentro de las especificaciones establecidas, por lo tanto puede utilizarse en la elaboración de tabletas de famotidina.

.....

7.2 ESPECIFICACIONES DEL PRINCIPIO ACTIVO COMO PRODUCTO TERMINADO.

A continuación se mencionarán las especificaciones con las cuales, deben contar las tabletas de famotidina para poder ser usadas en un estudio de disolución. Los resultados se muestran en la tabla III.

TABLA III. Especificaciones analíticas de producto terminado.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Tabletas de color homogéneo, sin estrelladuras ni laminaduras.	P, P
Peso promedio	250 ± 4.0 %	248.2 mg.
Valoración	90 % - 110 %	101.4 %
Uniformidad de contenido	85 % - 115 %	99% - 105%
Dureza	0.9 - 1.2 Kg/cm ²	0.9 - 1.0 Kg/cm ²
Desintegración	En agua a 37 °C con discos. Máximo 30 min.	3 min.
Friabilidad	No mayor al 1 %	0.30%

P, P = Pasa la prueba

De acuerdo a los resultados resumidos en la tabla III, la famotidina en forma farmacéutica tabletas, cumple con las especificaciones establecidas, las cuales deben mantenerse siempre constantes, ya que de acuerdo a estos se llevará a cabo la prueba de disolución.

.....

7.3 DETERMINACIONE DE SOLUBILIDAD PARA FAMOTIDINA.

Uno de los primeros requerimientos de un estudio de disolución es determinar la solubilidad de equilibrio de la sustancia de interés. Hanson (1982), Augsburguer et.al (1983).

Este estudio se realizó con el fin de proponer un medio apropiado de disolución, para llevar a cabo la prueba de disolución de famotidina, así como encontrar el medio de valoración del principio activo.

Los solventes propuestos para llevar a cabo esta prueba fueron: agua, ácido clorhídrico 0.1N y metanol, siendo los dos primeros, los más frecuentemente usados en las pruebas de disolución.

Los resultados se encuentran resumidos en la tabla IV, la determinación se realizó como se indica en la metodología.

TABLA IV. Solubilidad de famotidina en diferentes medios.

	AGUA	METANOL	HCl 0.1N
25°C	-----	++++	++++
30°C	-----	++++	++++

Variable de respuesta: cualitativa: grado de solubilidad.

Promedio de dos determinaciones por tratamiento.

----- = ligeramente soluble

++++ = muy soluble

De acuerdo a los resultados de la tabla IV, se propone evaluar ácido clorhídrico 0.1N como medio de disolución y valoración para famotidina.

La selección de este medio de disolución está de acuerdo con lo reportado por Serajuddin T.M et.al (1985).

7.4 VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA DETERMINACION DE FAMOTIDINA.

La validación de un método analítico debe seguir los pasos marcados en la Fig. 7.

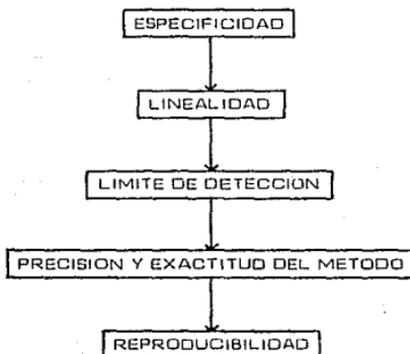


FIG.7 Pasos a seguir en la validación de un método

El presente trabajo reporta el desarrollo y validación de un método analítico por espectrofotometría UV, para la determinación de Famotidina, el cual es rápido y sencillo. La metodología seguida se encuentra reportada en la página 29.

7.4.1 ESPECIFICIDAD.

7.4.1.1 DEGRADACION DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Para demostrar la especificidad del método, se sometió la famotidina a condiciones severas de degradación, como se describe a continuación.

- a) Degradación en medio ácido: Se disolvieron 100mg de Famotidina en 25ml de metanol y se adicionaron 25 ml de ácido clorhídrico 1N.
- b) Degradación en medio básico: Se disolvieron 100mg de Famotidina en 25ml de metanol y se adicionaron 25ml de hidróxido de sodio 1N.
- c) Oxidación: Se disolvieron 100mg de Famotidina en 25ml de metanol y se adicionaron 25 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %.

Las soluciones arriba mencionadas se sometieron a 60°C durante 18 horas, encontrándose degradación en las tres condiciones. El análisis de degradación se realizó por el método bajo estudio y también se analizaron cualitativamente por cromatografía en capa fina. Los resultados obtenidos de este análisis se muestran en la tabla V, así como en las figuras 8, 9.

Por otro lado para comprobar si el producto de degradación más probable de la Famotidina (amida sulfamiloil) no interfería en la determinación de esta última, usando el método propuesto, se aisló este producto por medio de una hidrólisis ácida, comparando su espectro de infrarrojo con el del producto original (famotidina), como se observa en las figuras 11 y 12.

El producto de degradación obtenido por la vía de hidrólisis ácida, se analizó por cromatografía en capa fina, así como por UV, al igual que los demás productos de degradación obtenidos. (Figs. 8, 9).

De los resultados obtenidos de este estudio sobre la especificidad del método, se puede decir que el método espectrofotométrico es específico, para la cuantificación de principio activo, durante la prueba de disolución, tomando en cuenta que si el método es requerido para llevar a cabo un estudio de estabilidad, es recomendable realizar una corrida cromatográfica, usando el sistema en capa fina, antes de usar el método propuesto, con el fin de verificar ausencia de productos de degradación, en caso de estar presentes usar el método alterno en este caso cromatografía de líquidos a la alta presión.

TABLA V. R.F. Obtenidos de realización de cromatografía en capa fina.

PRODUCTO	FRENTE DEL DISOLVENTE	DISTANCIA MANCHA PRINCIPAL	R.F
Standard de Famotidina	15 cm	4.1 cm	0.27
Degradación ácida	15 cm	11.2 cm	0.75
Degradación básica	15 cm	9.1 cm	0.61
Oxidación	15 cm	5.4 cm	0.36
Producto de degradación aislado	15 cm	1.6 cm	0.11
Muestra de disolución famotidina a los 60 min.	15 cm	4.1 cm	0.27

Placa: Sílica-Gel F 254 Merck

Fase móvil: Cloroformo-metanol-amoniaco (75:25:1)

Siembra: 50 mcl.

Revelador: Luz UV 254 nm

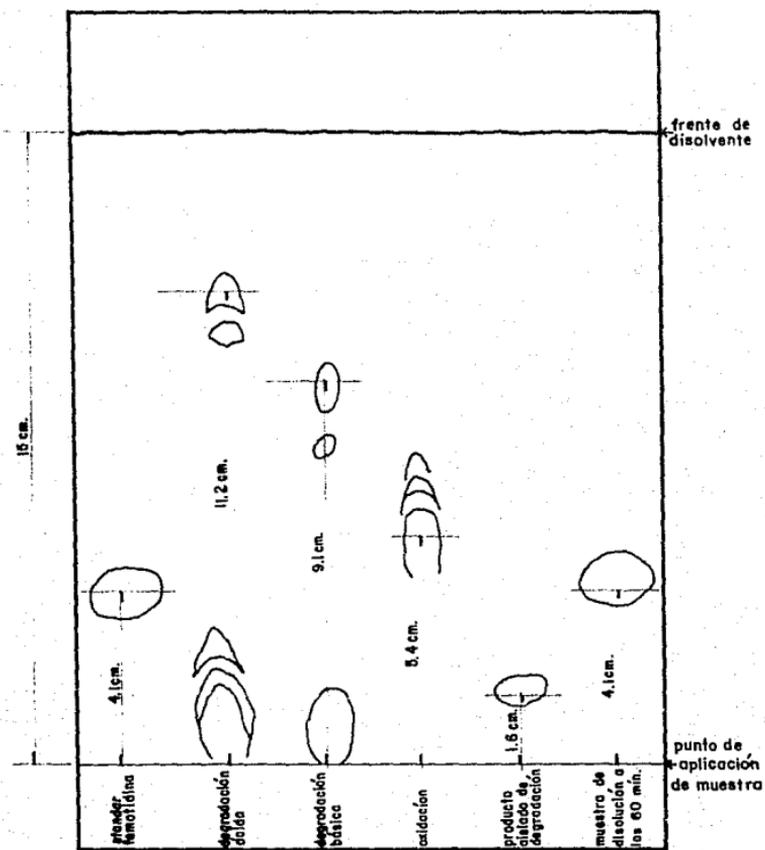


Fig.8 CROMATOGRAFIA CAPA FINA DE FAMOTIDINA Y SUS PRODUCTOS DE DEGRADACION.

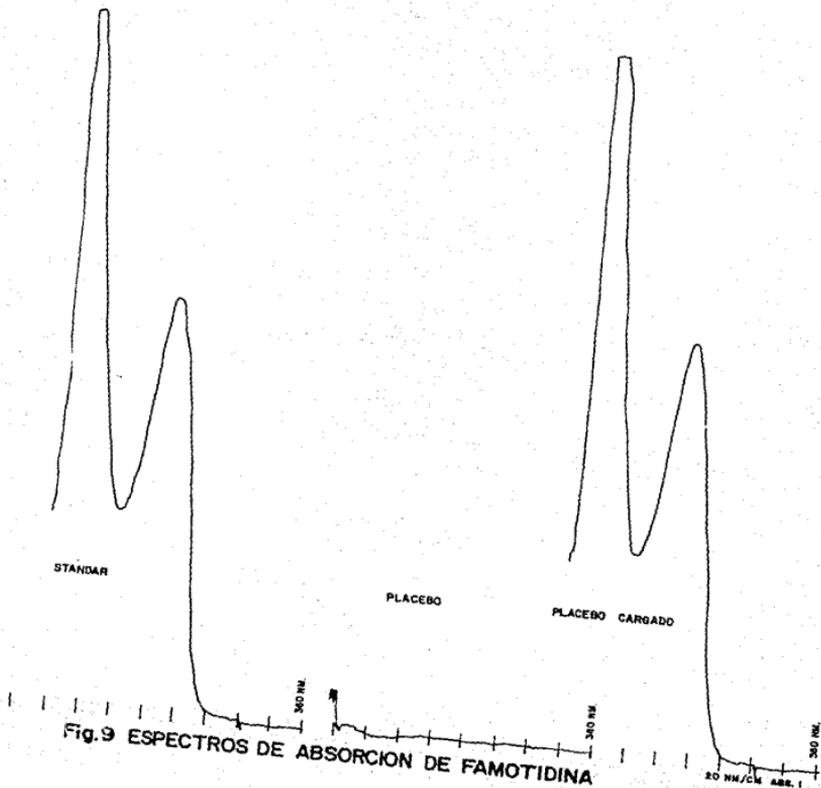


Fig.9 ESPECTROS DE ABSORCION DE FAMOTIDINA

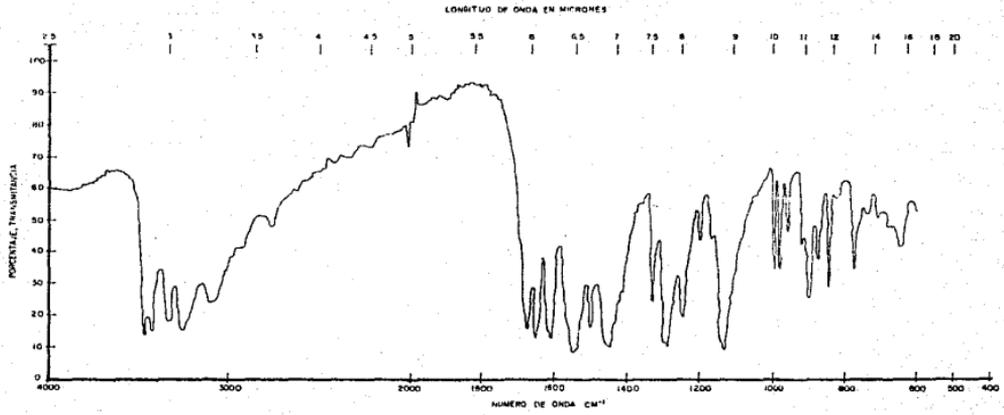


Fig. II ESPECTRO INFRAROJO DE FAMOTIDINA

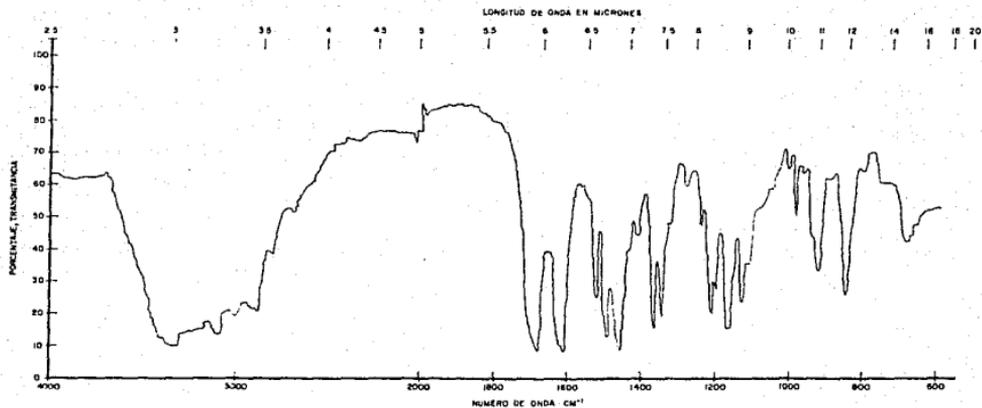


Fig.12 ESPECTRO INFRAROJO PRODUCTO DE HIDROLISIS ACIDA DE FAMOTIDINA

7.4.2 EVALUACION ESTADISTICA DEL METODO.

7.4.2.1 LINEARIDAD

Para conocer la linealidad del método, se leyeron en el espectrofotómetro, muestras por cuadruplicado, de solución estandar de famotidina conteniendo: 10, 12, 15, 20 y 25 mcg/ml. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla VI y en la Fig. 13.

TABLA VI. Linearidad del método espectrofotométrico.

Concentración mcg/ml	Absorbancia \bar{x}	Absorbancia por mínimos cuadrados
10	0.313	0.313
12	0.372	0.373
15	0.466	0.463
20	0.612	0.613
25	0.763	0.763

Ordenada al origen: 0,0135

 \bar{x} : promedio de cuatro lecturas

Pendiente: 0,0300

Límite de detección: 2 mcg/ml

Coeficiente de
correlación: 0,9999

Absorbancias promedio de 12 curvas.

CURVA ENCONTRADA: $Y = 0.03 X + 0.013$

En la figura 13, se observa que existe una relación lineal entre la concentración y, la absorbancia obtenida, por lo tanto los datos estadísticos mostrados indican que el método es lineal.

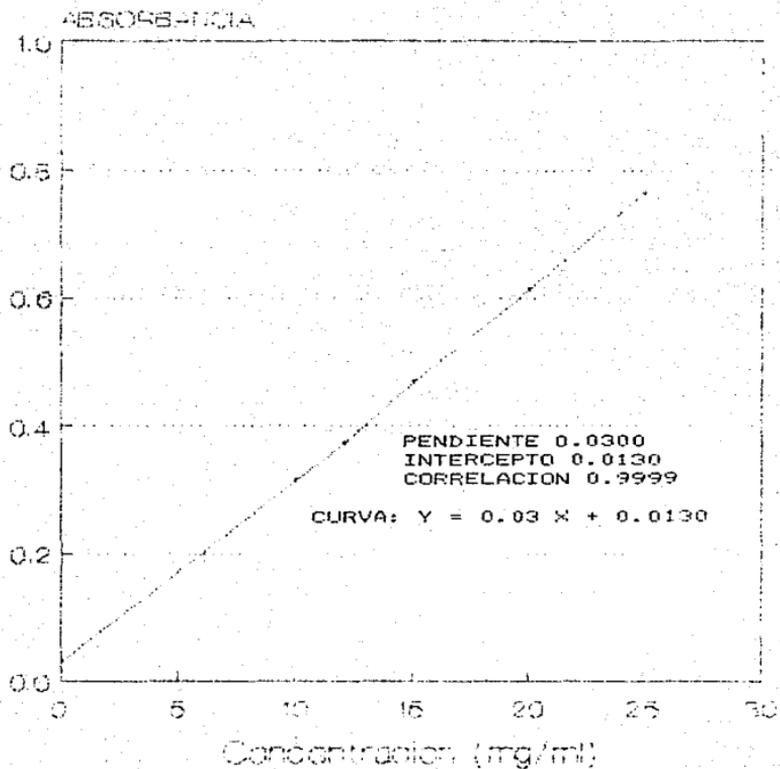


FIGURA 13. Linearidade del método espectrofotométrico para cuatificar famotidina.

7.4.2.1.1 INFERENCIAS.

En este apartado se darán los resultados obtenidos para las inferencias, de la pendiente así como la ordenada de origen, los cuales se encuentran reportados en la tabla VII.

TABLA VII. Inferencias en la pendiente y ordenada al origen.

Fuente de variación	Hipótesis	Estadígrafo de contraste	
		t_c	t_t
A	$H_0 : A=0$ $H_i : A \neq 0$	0.0326	2.447
B	$H_0 : B=1$ $H_i : B \neq 1$	0.0425	2.447

A = ordenada de origen

 t_c = tstudent calculada

B = pendiente

 t_t = tstudent de tablas

I.C = 95%

Área de aceptación = $t_c < t_t$

Basándonos en los resultados reportados en la tabla VII podemos decir que el método es lineal.

7.4.2.2 PRECISION Y EXACTITUD.

Se efectuó una evaluación estadística del método para conocer su precisión y exactitud.

Para evaluar estos dos parámetros, se prepararon nueve soluciones de 20 mcg/ml de famotidina cada una y se leyeron en el espectrofotómetro, a las condiciones establecidas.

Las absorbancias encontradas se interpolaron en la curva de calibración (Fig. 13) con lo cual se determinó la concentración de famotidina en mcg/ml. Los resultados se encuentran reportados en las tablas VIII y IX.

TABLA VIII. Porcentaje de recuperación de famotidina en tabletas.

Mg. adicionados	Mg. Recuperados	% de recuperación
100	97.59	97.59
100	99.92	99.92
100	100.42	100.42
100	99.10	99.10
100	98.26	98.26
100	100.25	100.25
100	99.92	99.92
100	100.25	100.25
100	100.42	100.42

Media: 99.57

Desviación estandar: 1.029

C.V 1.03

TABLA IX. Evaluación estadística de la precisión y exactitud del método analítico de Famotidina.

Parámetro	Estadígrafo de contraste	Area de aceptación
Precisión	$\chi^2_c = 8.47$ $\chi^2_t = 15.50$	$\chi^2_t > \chi^2_c$
Exactitud	$t_c = -1.25$ $t_t = 2.30$	$t_t > t_c$

$$\chi^2_c = \chi^2_i \text{ calculada}$$

$$t_c = t \text{ calculada}$$

$$I. C = 95 \%$$

$$\chi^2_t = \chi^2_i \text{ tablas}$$

$$t_t = t \text{ tablas}$$

Con los resultados obtenidos se considera que el método es preciso y exacto con un alfa igual a 0.05 %.

7.4.2.3 REPRODUCIBILIDAD.

La prueba de reproductibilidad se realizó analizando una muestra por triplicado en dos días distintos por analistas. Los resultados obtenidos de la cuantificación, se muestran en la tabla X.

Para poder establecer si nuestro método es reproducible, se propone un análisis de varianza, considerando dos factores aleatorios. Tabla XI.

TABLA X. Reproducibilidad del método para la determinación de Famotidina por UV.

	Analista 1	Analista 2
DIA 1	101.25	102.30
	101.30	102.50
	101.50	103.00
DIA 2	101.4	99.10
	101.20	99.60
	100.90	99.90

Número de análisis : 12

Desviación estandar : 1.17

Media : 101.16

C.V : 1.15 %

Variable de respuesta: Cantidad de principio activo en %

TABLA XI. Análisis de varianza de la reproducibilidad del método para la cuantificación de Famotidina.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADROS	MEDIA CUADRADA	F _{cal}	F _t 0.05
Analista	1	0.827	0.827	0.224	161.4
Día	1	5.005	5.005	1.357	161.4
Interacción	1	3.686	3.687	0.229	5.3
Error	8	129.495	16.187	-----	-----

Regla de decisión = $F_{cal} < F_t 0.95$

F_{cal} = F calculada F_t = F de tablas I.C = 95 %

Con los parámetros estadísticos evaluados se encontró, que el método analítico, cumple todos los requisitos para que se pueda utilizar en la implementación de la prueba de disolución.

7.5 ESTABLECIMIENTO DE LAS CARACTERÍSTICAS OPERACIONALES PARA LA PRUEBA DE DISOLUCION DE FAMOTIDINA.

Para llevar a cabo esta prueba, se mantuvieron constantes las variables citadas con anterioridad en la tabla I.

Todos los experimentos que se describen a continuación se realizaron usando el Método 2 USP; esta decisión se tomo en base a los trabajos publicados por diversos autores que mencionan las ventajas de este método, entre estos autores podemos citar a: Pernarowski, Poole, Bathe, Cartensen, Cox Don y colaboradores, Batitz and Shiromany, Larry A. Augsburguer, entre muchos más.

A continuación se mencionaran los resultados obtenidos de un estudio realizado sobre el efecto del método a usar sobre tabletas teniendo como principio activo famotidina.

7.5.1 EFECTO DE PALETA Y CANASTILLA SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION.

El propósito de este estudio es la evaluación de los Métodos oficiales 1 y 2 U.S.P. de disolución, bajo condiciones experimentales controladas, con el fin de seleccionar el método más adecuado para llevar a cabo la prueba de disolución de famotidina.

El método 1 y 2, así nombrados son canastilla rotativa y paleta rotativa respectivamente en el compendio oficial.

El criterio que se tomó para evaluar estos métodos se basó en su adaptabilidad como herramientas de control, efectos del cambio en la velocidad de agitación sobre la disolución, facilidad de operación, sensibilidad, así como la variabilidad que presenta.

Para comparar el efecto que tiene el usar un método u otro sobre la disolución de famotidina, se seleccionaron tres diferentes velocidades de rotación (50, 75 y 100 rpm). Los dos métodos generaron perfiles de disolución muy similares (Figs. 14 y 15), en donde se observa que la velocidad de disolución de famotidina aumenta con el incremento en la velocidad de rotación así como la constante de disolución.

Una comparación directa de los niveles de agitación para los dos métodos, es posible cuando el porcentaje disuelto a un tiempo dado (en este caso 30 minutos) es graficado en función de las r.p.m. (Fig. 16) en donde se observa que los dos métodos dan una agitación aproximadamente equivalente, ya que se obtienen porcentajes de disolución a los 30 minutos muy semejantes por arriba de 70 %.

En la comparación fue importante observar la variabilidad que presentan los dos métodos, esto se logró graficando la desviación estandar relativa de cada método, en función de la velocidad de agitación. Estos resultados se muestran en la figura 17, en donde se observa que existe una mayor variabilidad en el método 1 (canastilla), estos resultados concuerdan con los publicados por Pernerowski y colaboradores (1986), Ba titz y Shiromany (1985), Cartensen (1978), Augsburguer y colaboradores (1983), E.A. Hardwidge y colaboradores (1982) y los trabajos publicados de la D.R.T. (1987).

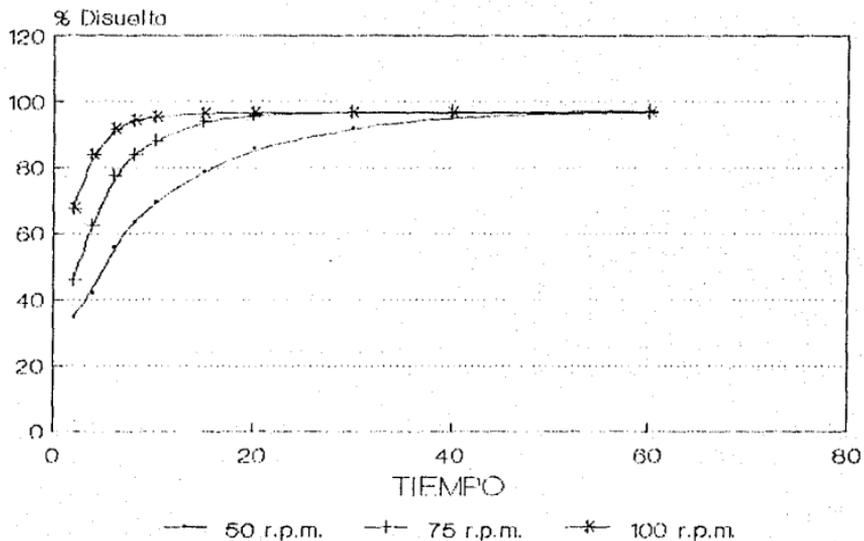


FIGURA 14. Perfil de disolución para tabletas de famotidina variando la velocidad de rotación, usando el método USP. (cada punto representa la media de doce tabletas).

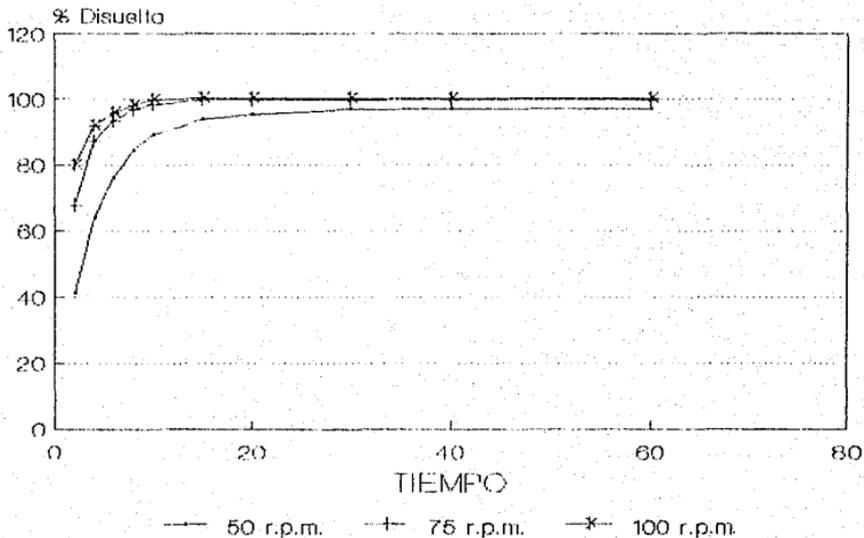


FIGURA 15. Perfil de disolución para tabletas de famotidina variando la velocidad de rotación, usando el método 2USP. (cada punto representa la media de 36 tabletas).

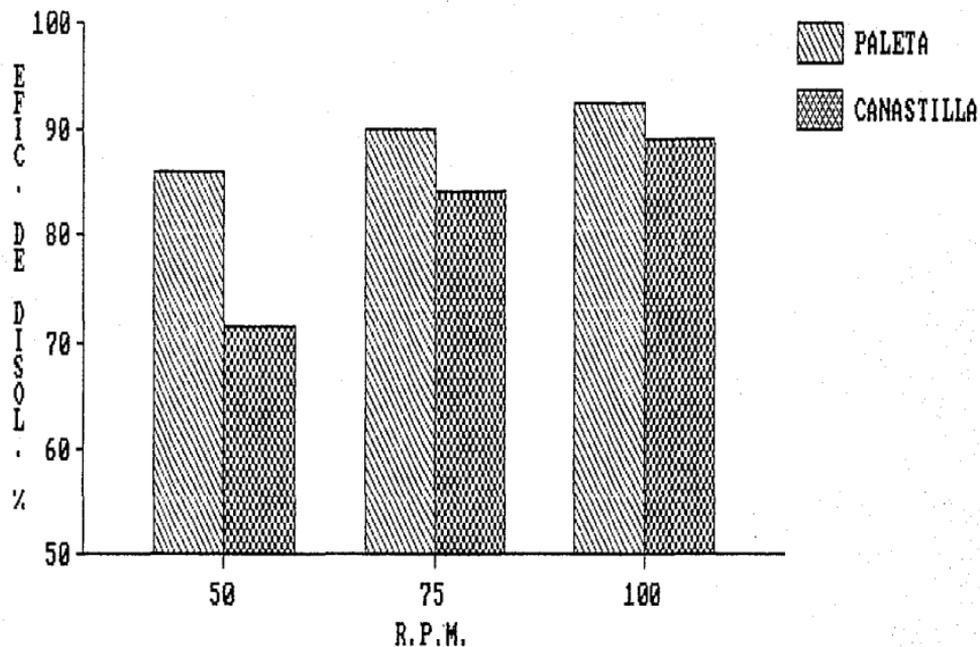


FIGURA 16. Comparación de la eficiencia de disolución en función de la velocidad de rotación para método 1 y método 2 USP, usando tabletas de famotidina.

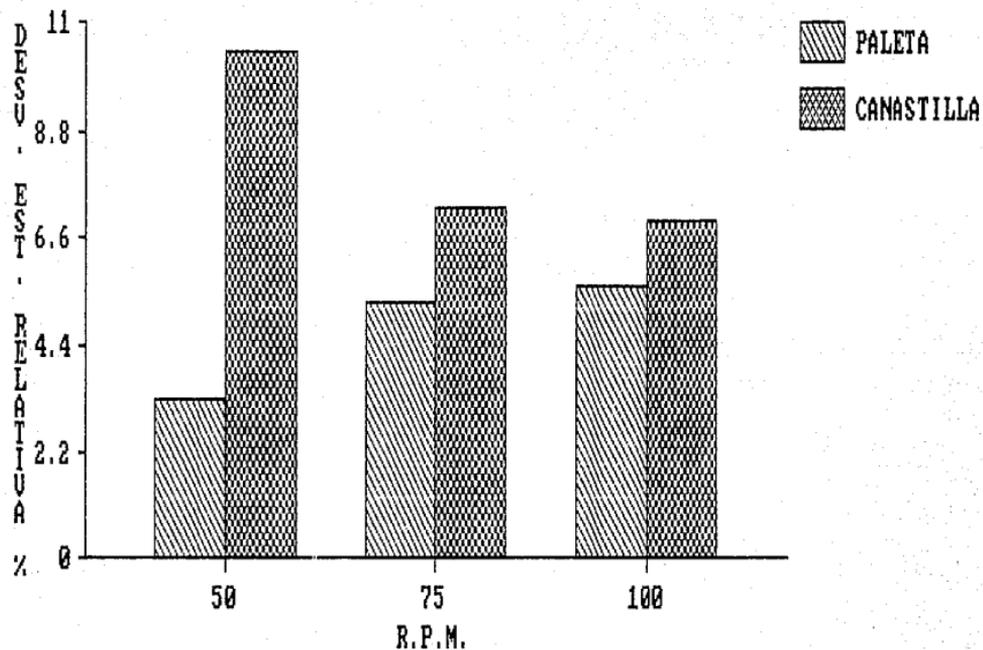


FIGURA 17. Variabilidad observada a los 30 minutos, usando los métodos 1 y 2 USP, como una función de la velocidad de rotación.

De este estudio se puede concluir que de los dos métodos estudiados, el método 2 ó de paleta fue el mejor por su mayor facilidad en su uso así como su limpieza y sobre todo presenta menor variabilidad en los datos y la reproductibilidad de éste, es mayor.

7.5.2 SELECCION DEL MEDIO DE DISOLUCION EN BASE A LA SOLUBILIDAD DE FAMOTIDINA.

La finalidad de este estudio, es proponer un medio de disolución adecuado para llevar a cabo la prueba de disolución de famotidina.

La selección del medio de disolución se hizo en base a la solubilidad que presenta el principio activo, reportada anteriormente en la table IV.

De acuerdo a los datos presentados, se propusieron dos medios de disolución: agua y ácido clorhídrico 0.1N, los resultados que se obtuvieron de este estudio se muestran en las figuras 18 y 19, en donde se observa que el medio más adecuado para realizar la prueba es ácido clorhídrico 0.1N, por ese motivo se usará durante todo el desarrollo experimental, para llegar a establecer la prueba de disolución de famotidina.

7.5.3 EFECTO DE LA VELOCIDAD DE AGITACION SOBRE LA DISOLUCION DE FAMOTIDINA.

Este estudio se realizó con el fin de evaluar el efecto de las revoluciones por minuto sobre la velocidad de disolución de famotidina.

Se propuso trabajar con 3 velocidades diferentes (50, 75 y 100 r.p.m.), usando el método 2 U.S.P. y ácido clorhídrico 0.1N como medio de disolución. La selección de los r.p.m., se hizo de acuerdo a los límites que marca el compendio oficial para el método 2 y a los trabajos publicados acerca de esta variable por Raman K Baweja (1987), A.W. Hixon (1931), Cox C. Don (1978).

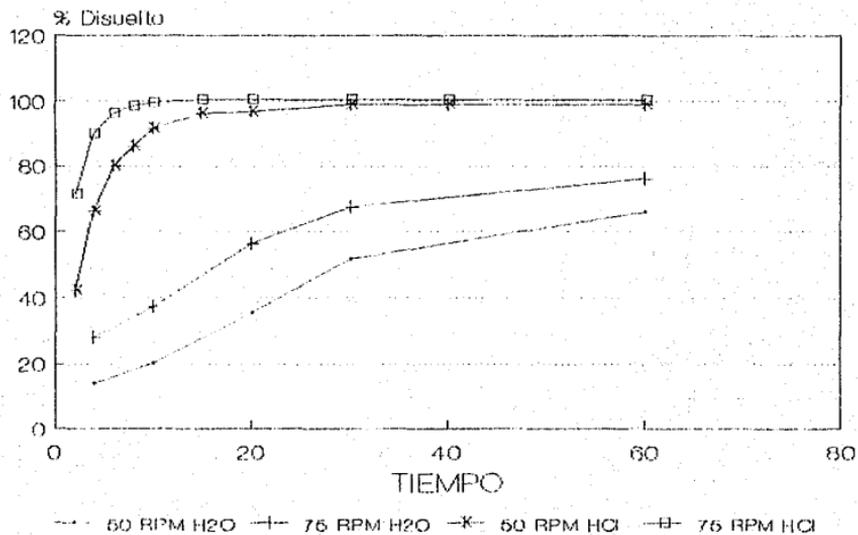


FIGURA 18. Perfil de disolución de tabletas de famotidina, utilizando dos diferentes medios de disolución (cada punto representa el promedio de doce tabletas).

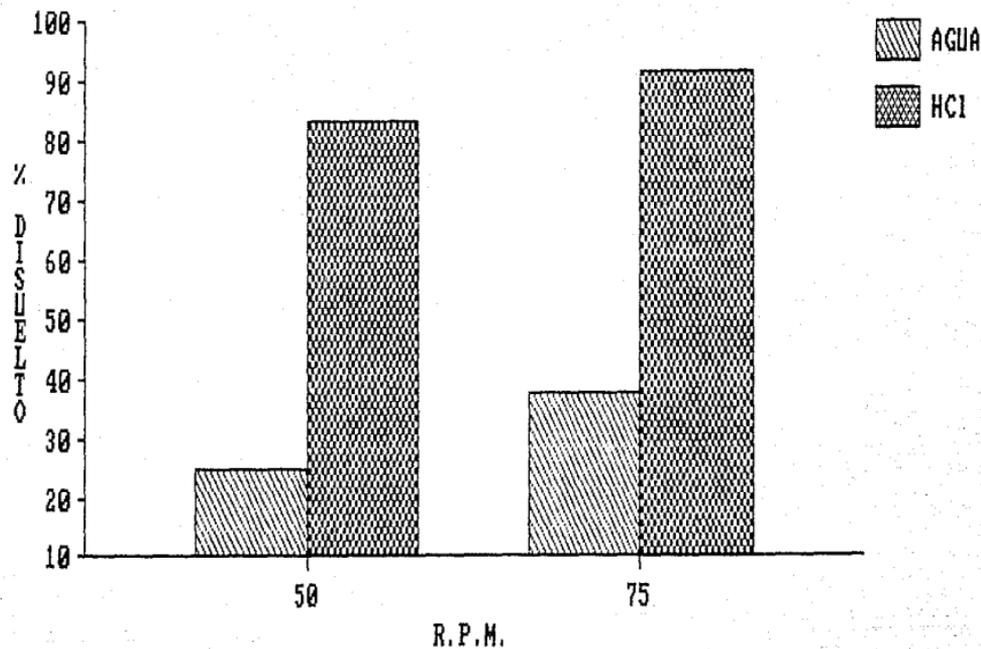


FIGURA 19. Efecto del medio sobre la velocidad de disolución de tabletas de fenacetina a un tiempo de 30 minutos.

La evaluación de esta variable se llevó a cabo teniendo como variable de respuesta la eficiencia de disolución a los 30 minutos.

En la tabla XII, se muestran los resultados, de los cuales se observa que, a 100 r.p.m. se obtiene una mayor eficiencia de disolución a los 30 minutos, así como una constante de disolución más rápida. Pero esto no es un indicativo de que estas revoluciones sean las más adecuadas para el estudio, considerando lo establecido por Hanson (1982) y Mc. Ginity (1981) que a velocidades altas se origina una excesiva agitación y por lo tanto una mayor velocidad de disolución, lo que hace que los datos obtenidos de disolución sean poco confiables. Por otro lado, estas características dificultarían obtener una correlación con los datos in vivo.

De acuerdo a lo anterior así como a trabajos realizados por Brossard (1981), Stoll y colaboradores (1978), Cartensen y colaboradores (1978), Augsburg (1983), se seleccionaron 50 r.p.m. como las más adecuadas para realizar la prueba de disolución para famotidina.

En las figuras 20 y 21 se muestran gráficamente los resultados obtenidos de este estudio.

7.5.4 EFECTO DEL AIRE DISUELT O EN EL MEDIO DE DISOLUCION.

En este estudio se plantea evaluar el efecto que tiene el aire disuelto en relación a la velocidad de disolución de famotidina.

La U.S.P. reconoce que los gases disueltos en el medio de disolución puede influir en los resultados de la prueba de disolución. En tales casos el análisis va dirigido a remover el aire del medio de disolución antes de comenzar la prueba.

Estudios realizados por Cox, C. Don y colaboradores en 1983, demuestran que el efecto del aire puede variar dependiendo de la forma farmacéutica y la formulación de esta, así su presencia puede no afectar significativamente la velocidad de disolución.

TABLA XII. Efecto de R.P.M. sobre la disolución de Famotidina.

R.P.M.	E D 30 min		K d	
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD
50	83.65	2.71	0.2767	0.0397
75	92.44	2.80	0.4406	0.0669
100	92.55	4.09	0.5190	0.1204

ED 30 min : Eficiencia de disolución a los 30 minutos

\bar{X} : Media de los datos (promedio de 6 pruebas de disolución 30 tabletas)

SD : Desviación estándar

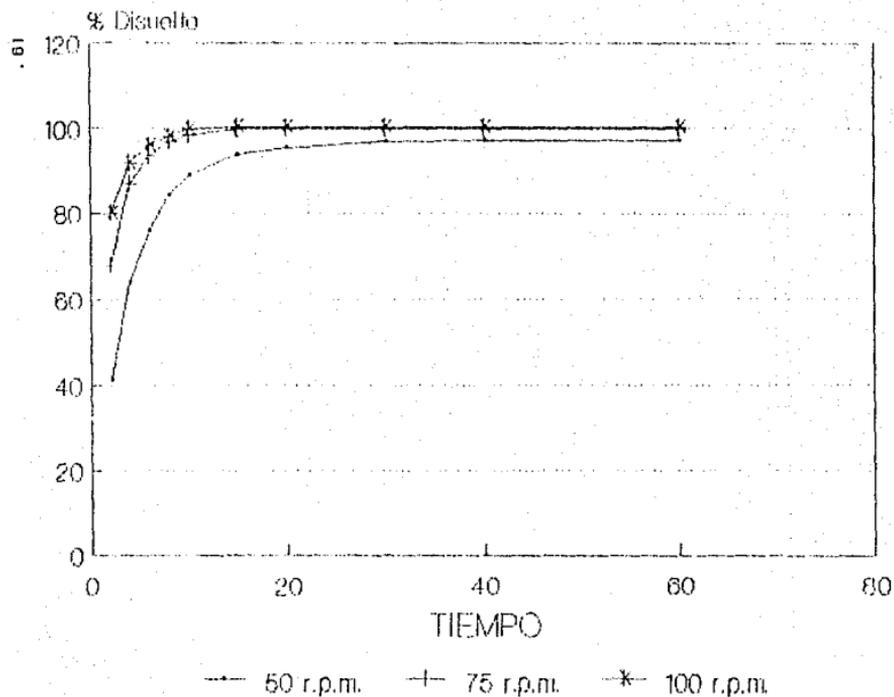
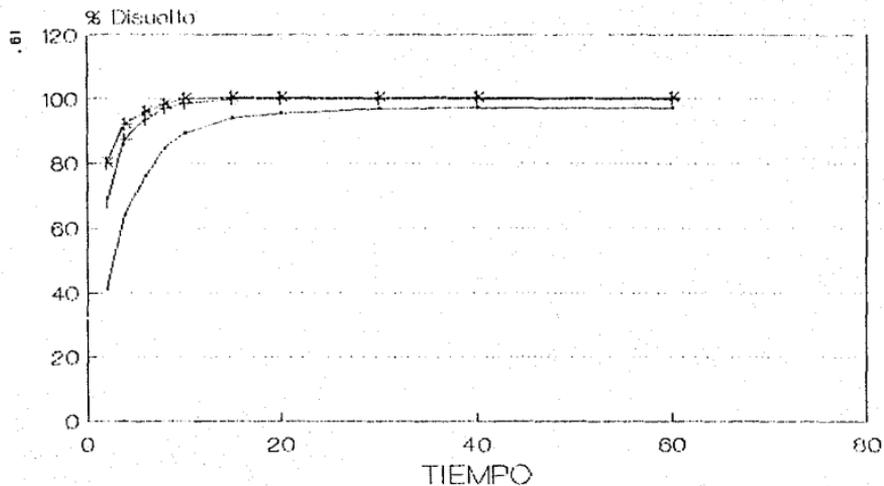


FIGURA 20. Perfil de disolución para tabletas de famotidina variando la velocidad de rotación, usando el método 2USP. (cada punto representa la media de 36 tabletas).



—•— 50 r.p.m. —+— 75 r.p.m. —*— 100 r.p.m.

FIGURA 20. Perfil de disolución para tabletas de famotidina variando la velocidad de rotación, usando el método QUSP. (cada punto representa la media de 36 tabletas).

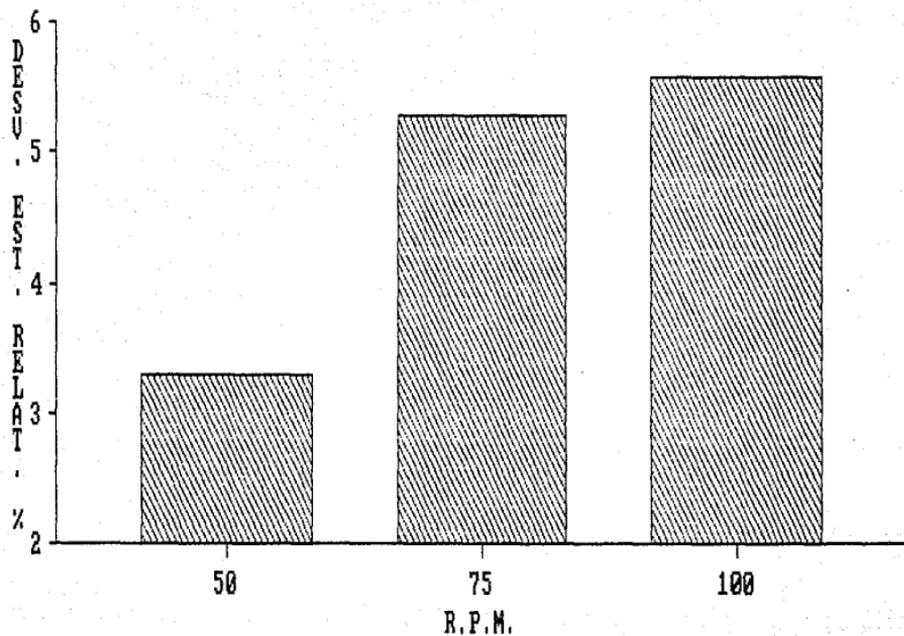


FIGURA 21. Variabilidad observada usando el método 2 MSP, como una función de la velocidad de rotación.

En la tabla XIII, se indican los resultados de este estudio, de donde se puede observar que no existe una diferencia entre los dos medios.

TABLA XIII. Evaluación de aire disuelto en el medio de disolución.

	ED	SD	K d	SD
Medio * deareado	81.62	5.11	0.2031	0.03
Medio sin	81.26	6.32	0.2221	0.05

ED : Eficiencia de disolución a los 30 min.

Kd : Constante de disolución

Medio usado : ácido clorhídrico 0.1N

Método 2 U.S.P. : 50 r.p.m.

Cada dato representa el promedio de 12 tabletas.

* : el método reportado en la sección de metodología.

Para probar si esta variable (presencia de aire) tiene efecto significativo sobre la disolución de famotidina, se realizó una comparación de métodos cuyos resultados se presentan en la tabla XIV, en donde podemos observar no existe efecto significativo entre los dos medios, se puede decir que con los dos medios la prueba es igualmente precisa y exacta. Una presentación gráfica de este efecto se puede observar en la figura 22.

De lo anterior podemos concluir que la presencia de aire en el medio no afecta a la disolución de famotidina, por lo cual se optara por usar el medio sin dearear para establecer la prueba, lo que implica un ahorro en tiempo y costo.

.....

TABLA XIV. Evaluación estadístico del nivel de significancia del aire disuelto en el medio de disolución.

Fuente de variación	G. l	F _c	F _t	G. l	t _c	t _t
ED 30 min	5/5	3.66	5.05	11	0.91	2.20
Kd	5/5	2.03	5.05	12	0.11	2.17

F_c - F calculado

t_c - t calculado

F_t - F de tablas I.C 95%

t_t - t de tablas I.C 95%

G.l - grados de libertad

Area de aceptación

$$F_{t0.95} > F_c$$

$$t_{t0.975} > t_c$$

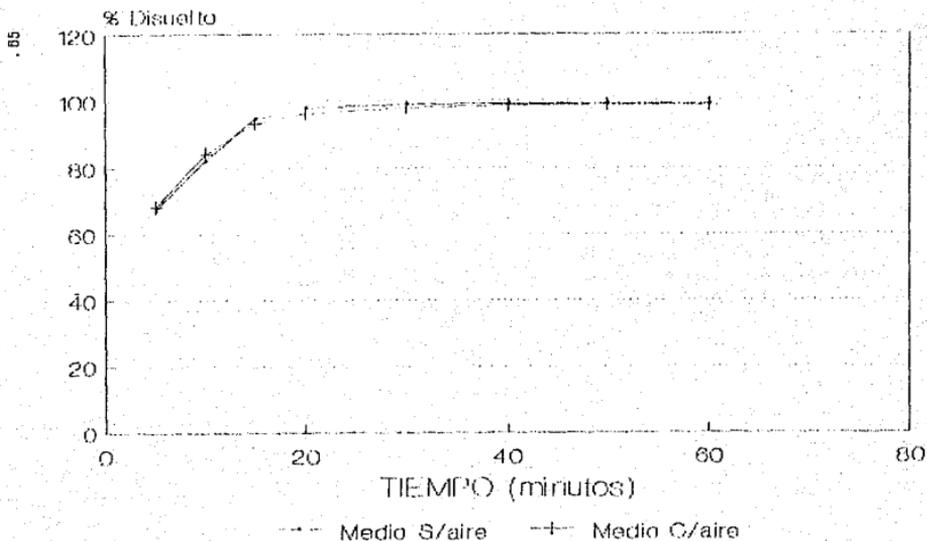


FIGURA 22. Efecto de aire disuelto sobre la disolución de tabletas de famulidina (cada punto representa el promedio de doce tabletas).

B. CONCLUSIONES

- El medio de disolución más adecuado para llevar a cabo la prueba de disolución de Famotidina, fue ácido clorhídrico 0.1N, el cual nos permitió diferenciar el comportamiento de disolución del fármaco.
- En la validación espectrofotométrica de Famotidina, se encontró que reúne estadísticamente las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y especificidad, requeridas para monitorear adecuadamente la disolución de la formulación de tabletas.
- En relación al método a usar para llevar a cabo la prueba de disolución, se encontró que el más adecuado es el método 2 (paleta), por presentar una menor variabilidad en los datos, así como una mayor reproducibilidad, (ver Fig. 17), en comparación al método 1 (canastilla).
- Con respecto al efecto de la velocidad de agitación sobre la disolución del principio activo, se encontró que usando una velocidad de 50 rpm los datos presentaron una menor variabilidad así como una mayor reproducibilidad (ver Fig. 21). Brossard (1981), Cartensen y colaboradores (1978) y Augsburg (1983), reportaron un comportamiento similar a este, usando el método 2 U.S.P.
- Con respecto al efecto de la presencia de aire en el medio de disolución, se encontró que no existe una diferencia significativa de éste sobre la disolución de Famotidina, obteniéndose eficiencias de disolución similares.
- En la tabla XIV, se resumen las condiciones más adecuadas, encontradas a lo largo de este estudio para establecer la prueba de disolución para Famotidina. Así mismo se encontró una eficiencia de disolución a los 30 minutos mayor al 80 % y una constante de disolución igual a 0.2767.
- El modelo planteado para llevar a cabo la prueba de disolución de Famotidina, cum

plió su objetivo respecto a su adaptación, diseño y reproducibilidad de ésta. Además permitió conocer el efecto de los parámetros involucrados en el desarrollo de esta prueba.

Con los resultados obtenidos de este estudio, se logró establecer la prueba de di solución para famotidina un fármaco de reciente uso terapéutico.

TABLA XV. Condiciones más adecuadas para llevar a cabo la prueba de disolución de Famotidina.

MEDIO DE DISOLUCION	Acido Clorhídrico 0.1 N
R.P.M.	50
PRESENCIA DE AIRE	No afecta la prueba
METODO ANALITICO	UV - 265 nm
METODO U.S.P.	Paleta (método 2)
CANTIDAD DE MEDIO	900 ml
ED 30 min.	83.65%
Kd	0.2767

Las demás variables inherentes a la prueba se mantuvieron constantes. (Ver Tabla I).

9. BIBLIOGRAFIA.

1. Goodman and Gilman., et. al.
BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA
Cap. 26, Histamina y 5-hidroxitriptina y sus antagonistas.
Médica Panamericana,
México (1980)
2. Hanson. W.,
HANDBOOK OF DISSOLUTION TESTING
Pharmaceutical technology publications
Oregon (1982)
3. Liberman, H., and Lachman, L., et.al.
THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY
III. Pharmaceutical dosage form: tablets
Lea & Febiger
Philadelphia (1980)
4. Liberman A. Herbert and Lachman Leon (eds)
PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS TABLETS VOL. 2
Cap. 6. Bioavailability in tablets technology
Marcel Dekker Inc.
New York (1981)
5. Leon S., and Andrew, Yu.
APPLIED BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACOKINETICS
Appleton-Century-Crofts
6. "The United States Pharmacopeia", 20th rev., U.S. (U.S.P. XX)
Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md., 1980
pag. 655, 959.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

7. Augsburguer L. Larry, Shangraw F. Ralph and et. al.
"Disolution survey of marketed hidroclorotiazida Tablets"
J. Pharm. Sci. 72 (8) 876 - 878 (1983)

8. Batitz J. and Prafull K. Shiromani.
"Selección del método óptimo de disolución de formas farmacéuticas sólidas".
Drug. Devel. Ind. Pharm. 11 (4) 761 - 770 (1985).

9. Baweja K. Raman.
"Disolution testing of oral solid dosage forms using HPLC"
Pharmaceutical Technology. 11 (1) 28 - 33 (1984)

10. Cartensen J.T., Lai Yu-Fun Tom and Prasad V.R.
"U.S.P. Dissolution IV. Comparison of Methods"
J. Pharm. Sci. 67 (9) 1303 - 1307 (1978).

11. Cartensen J.T., Lai Yu-Fun and Prasad V.K.
"U.S.P. Dissolution Test I: Adequacy of mixing".
J. Pharm. Sci. 66 (4) 607 - 608 (1977).

12. Cartensen J.T., Rohet Kothari, Prasad V.K. and Sheridan Jane.
"Time and Temperature Dependence of Desintegration and Correlation between Dissolution and Desintegration rate constants"
J. Pharm. Sci. 69 (3) 290-294 (1980).

13. Cartensen J. T., Wright J.L., Blesseel Kenneth and Sheridan Jane.
"U.S.P. Dissolution III: Semilogarithmic Dissolution Patterns of Tablets in Rotating-Basket Assemblies".
J. Pharm. Sci. 67 (7) 982 - 985 (1978)

14. Cartensen J.T., Wright J.L., Blesseel Kenneth and Sheridan Jane.
"U.S.P. Dissolution Test II: Sigmoid Dissolution Profiles From Directly Compressed Tablets". *ibid.*

15. Chowhan Z.T., "Effect of intergranular versus intragranular cornstarch on tablet friability and in vitro dissolution".
J. Pharm. Sci. 72 (3) 983 - 988 (1983).
16. Chowhan Z.T., Yang I.C., Amaro D.A., and Chi-Li-hua
"Effect of moisture and crushing strength on tablet friability strength on tablet friability and in vitro dissolution".
J. Pharm. Sci. 71 (12) 1371 - 1375 (1982).
17. Cosufar, "Estudios de Estabilidad de Cimetidina y Nicotinamina Sustancias de Referencia".
Rev. Mex. C. Farm. 18 (1) 17 - 21 (1987).
18. Cox, C. Don., Douglas C. Carol, Furman B., William and Well E. Clyde.
"Guidelines for dissolution testing".
Pharm. Tech. Int. 3 (1) 37 - 50 (1979)
19. Cox, C. Con., Furman B. William, Thorton K. Larry and Jefferson N. Everett.
"Sistematic error associated whit apparatus 2 of U.S.P. dissolution test III: Limitations of calibrators and U.S.P. suitability test".
J.Pharm. Sci. 72 (8) 910 - 913 (1983).
20. Cox C. Don., Furman B. William and Page Donald P.
"Sistematic error associated apparatus 2 of U.S.P. dissolution test IV: Effect of air dissolved in the dissolution medium".
J. Pharm. Sci. 72 (9) 1061 -1064 (1983).
21. Cox, C. Don., Furman B. William and Page Donald P.
"Sistematic error associated apparatus 2 of U.S.P. dissolution test V: Interaction of two tableted prednisone formulation whit glass and plastic vessels".
J. Pharm Sci. 73 (8) 1125 - 1127 (1984)
22. Craud Odite, Duchene Dominique, and Cartensen J.T.
"Corretation between porosity and dissolution rate constans for desintegrating tablets".
J.Pharm. Sci. 80 (5) 607 - 608 (1980)

23. Dammann Hanns-Gerd, Muller Peter and Simon Bernd
"24 hour intragastric acidity and single night time dose of tree h2 blockers"
The Lancet 5 (2) 169 - 175 (1965).
24. Dale E., Wurster and Palmer W. Taylor.
"Dissolution Rates"
J. Pharm. Sci. 54 (2) 169 - 175 (1965).
25. Dearden J.C. Collett J.N. and Tomlinson E.
"In vitro dissolution rate as parameter in quantitative structure-activity
relationships, proceeding of the conference of chemical-structure-biological
activity relationships quantitative approaches"
Supplemetem 23 (27 to 29) 37 - 40 (1980).
26. Domínguez R. Adriana, Cárdenas R. Hilda, Bernal P. Antonio y colaboradores.
"Disolución de Metocarbamol en comprimidos de fabricación nacional".
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas . 18 (2) 25 - 31 (1987).
27. El Yazingi Adnan.
"Desintegration_Dissolution Analysis of percen Dissolved-Time data".
J. Pharm. Sci. 70 (5) 537 - 537 (1981).
28. El Sabbagh. H.M., Ahmed T.I. Houn and El Shabury.
"Influence of Technique of tablets making on the in vitro and in vivo
availability of tablets".
Pharm. ind. 48 (6) 656 - 659 (1986).
29. Garzon A. Roman
"Disolución I y II parte revisión bibliográfica".
Rev. Soc. Química de México 26 (2) 30 - (1982).
30. Hardwidge E.A., Serapu A. C. and Laughlin W.C.
"Comparison of operational characteristics of different dissolution testing
sistems"
J. Pharm. Sci. 67 (12) 1732 - 1735 (1978).

31. Higuchi I. William.
"Diffusional models useful in biopharmaceutics Drug release rate processes".
J. Pharm. Sci. 56 (3) 315 - 324 (1967).
32. Howard J.M., Chremos A.N., Collen M.J., McArthur., et. al.
"Famotidine, a new potent, long-acting histamine H₂ receptor antagonist: Comparison with Cimetidine and Ranitidine in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome"
Gastroenterology, 88 (4) 1026 - 1033 (1985).
33. Kimatori Nobuyuky and Katsumi Iga.
"Dissolution profiles of drugs from tablets".
J. Pharm. Sci. 67 (10) 1435 - 1439 (1978).
34. Madan P.C.
"Aparato para determinar disolución de tabletas de desintegración rápida".
Drug. Devel Ind. Pharm. 3 (6) 575 - 584 (1977).
35. Niwa M., Tori N., and Miwa T.
"Inhibition of gastric secretion by a new H₂ antagonist, YM-11170 in healthy subjects".
Int. J. Pharm. Therap. and Tech. 22 (4) 214 - 217
36. PMA'S JOINT COMMITTEE ON BIOAVAILABILITY.
"The role of dissolution testing in drug quality, bioavailability and bioequivalence testing".
Pharm. Tech. N° 6 62 - 66 (1985)
37. Savage S. Thomas and Wells E. Clyde.
"Automated sampling probes on dissolution rate of prednisone tablets".
J. Pharm. Sci. 71 (6) 670 - 673 (1982).

38. Serino A.A.
"Centering tool for dissolution vessel".
J. Pharm. Sci. 71 (6) 670 (1982)
39. Shangraw Ralph Mitrajej Ampol and Shaa Manoj.
"Correlation of desintegration, dissolution and bioavailability".
Pharm. Tech. N° 5 53 - 60 (1980)
40. Shibata, Masakutsu, Kiyoshi and Shibara.
"Teratological study of Famotidine (YM-11170) administered orally to rats"
Chemical Abstracts 100 (45106p) 36 (1984).
41. Smith M.D., Chremos M.D. and Grayan.
"Gastric Antisecretory effects in man of a novel H₂ - receptor inhibitor".
Am. Soc. Clin. Pharm. and Therap. Abs B - 65 (1983)
42. Streng A. William, K. Swee., and Helms E. Paul.
"General treatment of pH-solubility profiles of weak acids and bases and
the effects of diferent acids on solubility of a weak base".
J. Pharm. Sci. 73 (12) 1679 - 1684 (1984).
43. Susuki Hiroshi, Yoshida Toshio and Shiobara Yuichi.
"The 13 and 26-week oral toxicity study of famotidine (YM-11170) in rats".
Chemical Abstracts 100 (29464e) 29 (1984).
44. Susuki, Hiroshi, Shibara Yoichi.
"Acute toxicity of Famotidine (YM-11170) in mice and rats".
Chemical Abstracts 99 (167553g) 30 (1983).
45. Takagi Tokouchi, Takeda M., Fujihara A. and Yoshine V.
"Acción farmacológica general del bloqueador H₂ Famotidina (YM-11170)
Oyo Yakuri 26 (4) 599 - 611 (1987).
Traducción hecha al español por parte del laboratorio.

46. Takagi T., Takeda M., and Maeno H.
"Effect of a new potent H₂-blocker, 3- 2- (diaminomethylene) amino -4-thiazolyl methyl -thio -N₂ -Sulfamoyl propionamide (YM-11170) on gastric secretion induced by histamine and food in conscious dogs".
Arch. Int. Pharmacodyn. 255 4858 (1982)
47. Takeda M., Takagi T., Yoshina Y., and Maeno H.
"Effect new potent H₂ -blocker, 3- 2 (diaminomethylene amino -4- Thiazolyl methyl -N₂- Sulfamoyl Propionamide (YM-11170) on gastric secretine ulcer formation and weight of male acceatasy six organs in rats".
Arzneim-Forsch. Drug. Res 32 (11) 734 - 738 Nr7 (1983)
48. Turi P.M., Dauvois and Michaelis A.F.
"Continuous dissolution rate determination as a function on the medium".
J. Pharm Sci. 65 (6) 806 - 810 (1976).
49. Underwood L. Fred and Ladwellador E. Donald.
"Effect of varius hidrdynamic condition on dissolution rate determinations".
J. Pharm Sci. 20 (9) 320 - 322 (1981)
50. Vincek W.C., Constanzer G.A., Hessey., and W.F. BAyne.
"Analyical method for the cuantification of famotidine and H₂-receptor blocker, on plasma and urine".
J. Chromatography 338 (7) 438 - 443 (1985).
51. Wells E. Clyde
"Effect of sampling probe seze on dissolution of tableted drug sample".
J. Pharm. of Sci. 70 (2) 232 - 233 (1981).
52. Yanegisawa Isao, Hirata Yasufumi, and Ishii Yoshio.
"Studies on Histamine H₂ receptor antagonists.2.synthesis and pharmacological activities of N-sulfamoyl and N.sulfanyl amide derivatives".
J. Med. Chem. 30 (10) 1787 - 1793 (1987)

54. Yen-Chon Mo., Garnet E. Peck, Allen Heyr¹ and Banke S. Gilbert.
"Recording pH method of characterizing composition and monitoring
dissolution profile of anhydride-acid polymer and its salt derivatives".
J. Pharm. of Sci. 65 (5) 713 - 717 (1977).