

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE LA DISOLUCION DE
GRISEOFULVINA IN VITRO

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA
MARIA GUADALUPE CHAVEZ PORRAS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AS Tesis 1977
 NO. M-11-95
 FECHA _____
 PROC. _____
 S. _____



T
 C
 S
 Q
 U
 I
 M
 I
 C
 A

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Prof. RAMON ULACIA ESTEVE

V O C A L : Profa. ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES

SECRETARIO: Prof. JOSE L. IBARMEA AVILA

1er. SUPLENTE: Prof. ANDRES ZUÑIGA PADILLA

2o. SUPLENTE: Prof. HECTOR JARA FARJEAT

Sitio donde se desarrolló el tema:

PRODUCTOS FARMACEUTICOS? S. A. "CHINOIN".

Sustentante:

MARIA GUADALUPE CHAVEZ PORRAS _____

Asesor del tema:

JOSE L. IBARMEA AVILA _____

A LA MEMORIA DE MI MADRE:

Por su imborrable recuerdo que me
ha impulsado a buscar metas mejores

A MI PADRE Y ABUELITA

Con profundo amor y respeto por su
constante estímulo y apoyo

A MI HERMANA

Por el inmenso cariño que nos ha unido siempre

A MI AMIGA ROSA EUGENIA

Por su amistad e interés

Con agradecimiento a los Laboratorios: PRODUCTOS FARMACEUTICOS, S. A. CHINGIN*, por la gran ayuda prestada a lo largo de este trabajo. Asi mismo con especial gratitud al SR. QFB. JOSE LUIS IBARMEA AVILA por su inapreciable -- dirección, al SR. QFB. HECTOR JARA FARJEAT con mi estimación y gratitud, al PROF. QFB. RAMON ULACIA ESTEVE mi admiración y agradecimiento por sus atinados consejos que hicieron posible la culminación de este trabajo, y también a todos -- aquellos que de alguna manera contribuyeron al mismo.

C O N T E N I D O

- I: INTRODUCCION.
- II: GENERALIDADES.
- III: DISCLUCION.
- IV: PARTE EXPERIMENTAL Y RESULTADOS.
- V: EVALUACION ESTADISTICA Y COMENTARIOS.
- VI: BIBLIOGRAFIA.

1.- INTRODUCCION.

Las pruebas de disolución han adquirido gran importancia en los últimos años. Al observar que las pruebas de delineamiento para tabletas y cápsulas clásicamente utilizadas, no eran suficientes para apreciar la biodisponibilidad de los principios activos contenidos en las formas sólidas dosificadas. Algunas veces algunos comprimidos perfectamente delineados, no liberaban su principio activo y viceversa. Lo cual llevó al establecimiento de la prueba de disolución por ser uno de los factores más representativos de la biodisponibilidad biológica.

La absorción del principio activo depende en gran parte de que el principio activo se encuentre disuelto, aunque todo principio disuelto no es forzosamente absorbido.

Es necesario estudiar el comportamiento de las formas farmacéuticas in vitro, para poder controlar el modo en que van a liberar el principio activo; y con ello poder evaluar a los candidatos dignos de las pruebas clínicas. La prueba de disolución ha sido ampliamente usada en el área de investigación y desarrollo para estudiar los patrones de liberación de las formas farmacéuticas, así como para evaluar las formulaciones y los factores inherentes a ellas en el desarrollo de formas sólidas dosificadas, porque una mala formulación nos puede dar como resultado una disminución en la biodisponibilidad. La prueba de disolución también ha sido usada como medio para evaluar y seleccionar formas cristalinas, amorfas, solvatos y complejos⁽¹⁾.

Otros factores muy importantes en la biodisponibilidad son las propiedades fisicoquímicas del principio activo, como la solubilidad, coeficiente de partición, el pKa, el grado de ionización a diferentes pH del tracto gastrointestinal, el tamaño de partícula, etc. - La reducción del tamaño de partícula es de gran utilidad para fármacos poco solubles, en los cuales a menudo la velocidad de disolución es el paso limitante para que puedan ejercer el efecto terapéutico.

Los métodos in vitro no están planeados para afirmar la seguridad o efectividad de un medicamento que está siendo probado, la efectividad de una formulación específica debe ser esencialmente demostrada a través de estudios in vivo, sin embargo la prueba de disolución nos será de gran utilidad para evaluar el comportamiento de nuestras formas farmacéuticas in vitro. La prueba de disolución debe incluirse como un método de control de calidad, estandarizando un aparato de disolución y su metodología; las Farmacopeas oficiales USP XVIII y el NFIII ya han incorporado la prueba de disolución para algunas monografías de tabletas y cápsulas.

La griseofulvina tiene una muy pobre solubilidad en agua por lo que su absorción puede estar limitada por la disolución del principio activo. El objetivo de este trabajo es determinar in vitro la posible disponibilidad biológica del fármaco antes mencionado. Recientemente se publicó un estudio, en el cual se incrementaba la disolución y la absorción oral de griseofulvina cuando era dispersada en polietilen glicol 6000⁽²⁾. Tomando en consideración esa tecnología se elaborarán tres lotes diferentes de cápsulas, usando griseofulvina-polietilen glicol 6000 en una relación de uno a uno. - También se estudiarán tres lotes diferentes de tabletas y un solo -

lote de materia prima, con una concentración de 125 mg de principio activo por tableta o cápsula, otro factor que se va a considerar, - es el tamaño de partícula, se usarán tres diferentes tamaños en los lotes de tabletas y cápsulas.

En este trabajo se hizo el diseño de un método para llevar a - cabo la prueba de disolución in vitro, se trató de buscar uno que - fuera el adecuado para nuestro fármaco a estudiar, el cual tiene un tamaño de partícula muy pequeño (micronizado) y es muy poco soluble en agua. Se hizo una revisión de los aparatos existentes en la ac - tualidad y se optó por seguir un sistema de circulación constante⁽³⁾, se eligió éste para evitar una acumulación excesiva del soluto en - el medio. Este sistema consta en general de una cámara de disolu - ción en la cual se coloca la muestra que va a ser probada, un fil - tro de membrana unido a la cámara para dar una mayor seguridad, un reservorio para el medio de disolución y un impulsor de fluido con agitador y termostato que hace circular el líquido del reservorio a la cámara y de ahí otra vez al reservorio.

II.- GENERALIDADES.

HISTORIA.

La griseofulvina es un antibiótico fungistático producido por el Penicillium griseofulvum o por otras especies del Penicillium, entre las cuales se incluye el Penicillium Janczewkii Zal. (4).

En 1939 Raistrick y Simonart trabajando en la Universidad de Oxford aislaron el producto metabólico del Penicillium griseofulvum, ellos determinaron el comportamiento químico de este compuesto, pero no los estudios concernientes a su actividad biológica. Así también en 1946 Brian, Curtis y Hemming independientemente aislaron una sustancia derivada del Penicillium Janczewkii y encontraron que tenía un efecto ondulante sobre la hifa de Botrytis allii. Estudios posteriores efectuados por Brian demostraron que el producto metabólico descubierto por sus colegas en Oxford tenía el mismo efecto ondulante que él había descrito.

Aunque una cantidad significativa de datos fué obtenida de la aplicación de griseofulvina en infecciones fúngicas en plantas, no fué sino hasta 1958, que el uso terapéutico del antibiótico fué aplicado en las especies mamíferas. En 1958 Gentles reportó el éxito obtenido con el uso de griseofulvina administrada oralmente en el tratamiento de Microsporum canis y Trichophyton mentagrophytes en infecciones de puercos de Guinea. El uso terapéutico de la griseofulvina que obtuvo gran éxito en animales, condujo rápidamente a su uso clínico en el hombre.

Blank y Roth administraron oralmente griseofulvina en el tratamiento de pacientes con granuloma T. rubrum, Williams Martin, y --

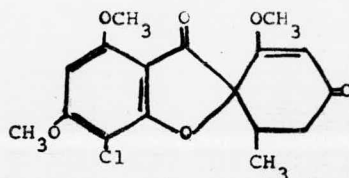
Sarkany publicaron, el primer uso clínico de griseofulvina en pa -
 cientes con infección superficial causada por organismos del género
Trichophyton y Microsporum.

MONOGRAFIA.

Nombre Químico: 7-cloro-2', 4,6-trimetoxi-6^o-metilspiro
 [benzofuran-2(3H), 1' [2] ciclohexeno]
 -3,4'-diona.

Nombre Genérico: Griseofulvina.

Fórmula Desarrollada:



En su estructura tiene un átomo de oxígeno presente como grupo
 cetona, la función de los otros tres átomos de oxígeno se encuentran
 como grupo metoxilo. El estudio de los productos obtenidos por hi -
 drólisis ácida y alcalina ha demostrado que la griseofulvina debe -
 ser el éster metílico de un ácido carboxílico, lo cual se le atribu
 ye al quinto átomo de oxígeno. La función del oxígeno sexto no ha
 sido bien establecida.

Fórmula Condensada: $C_{17}H_{17}ClO_6$

Peso Molecular: 352.8

Descripción:

Polvo de color blanco o casi blanco en que predominan partículas de 4 μ de diámetro, inodoro.

Solubilidad:

Muy ligeramente soluble en agua; soluble en acetona, dimetil - formamida y en cloroformo; poco soluble en alcohol.

Temperatura de fusión:

Entre 218° - 224°C

Ensayo de Identidad:

Se disuelven 5 mg de la muestra en 1 ml de ácido sulfúrico y se agregan 5 ml de dicromato de potasio pulverizado: se produce coloración roja vino. La griseofulvina no da coloración con cloruro férrico.

Acidez:

Se suspenden 250 mg de la muestra en 20 ml de alcohol al 95 %, previamente neutralizado con solución 0.02N de hidróxido de sodio, - usando S.I. de fenoftaleína: se emplea cuando más, 1 ml de solución 0.02N de hidróxido de sodio.

Color y claridad de la solución:

Una solución de la muestra al 7.5 %, p/v, en dimetilformamida, es clara y cuando más, ligeramente amarilla.

Sustancias solubles en petrolato ligero:

Se extraen con petrolato ligero (su temperatura de ebullición es entre 40° y 60°). Se filtra, el filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo se deseca a 105° hasta peso constante: cuando más el 0.2 %.

Rotación Específica:

En una solución de la muestra al 1%, p/v. en dimetilformamida es entre $+354^{\circ}$ y 364° .

Prueba de Toxicidad:

Se administran por vía oral, 100 mg de griseofulvina a cada uno de cinco ratones sanos, con peso entre 17 y 22 g: no debe morir ninguno de los animales dentro del término de 48 horas.

Pérdida al secado:

La muestra desecada a 105°C hasta su peso constante pierde - cuando más, el 1% de su peso.

Residuo sulfatado de la Ignición:

Cuando más el 0.2% (5).

Valoración:

Se disuelven aproximadamente 40 mg de la muestra en alcohol metílico. Se diluye con el mismo solvente hasta 200 ml. Se diluyen 2 ml de esta solución con alcohol metílico, hasta 100 ml y en la solución resultante se mide en celdillas de 1 cm, la máxima absorbancia a 292 nm, como se muestra en la gráfica No. 1.

La E(1%, 1 cm) es de 686 en metanol.

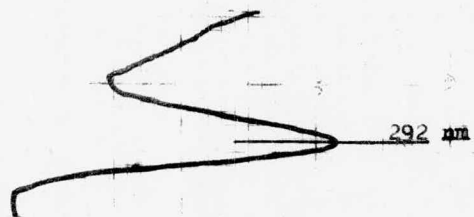
ABSORBANCIA

245

270

295

320



LONGITUD DE ONDA (nm)

Muestra: Griseofulvina

Solvente: Metanol

Concentración: 4 mcg/ml

Analista: Guadalupe Chávez P.

La griseofulvina también puede ser valorada microbiológicamente por estimación del grado de ondulamiento u otras distorsiones morfológicas que son inducidas en la hifa de una conidia germinante en un hongo fitopatogénico. Este método no es muy objetivo ya que le falta precisión y reproducibilidad, como a la mayoría de los métodos basados en los cambios morfológicos de los microorganismos. Sin embargo este fué el mejor método disponible hasta 1963. Un método confiable fué propuesto por el FDA y publicado en el Federal Register el 19 de enero de 1966, es un ensayo en placa usando Microsporium gypseum como el organismo de prueba, este método produce zonas de inhibición bien definidas que pueden ser medidas con una cierta precisión, además tienen una gran aplicación para valorar griseofulvina en preparaciones farmacéuticas o en materiales biológicos. Una valoración biológica para la determinación del antibiótico en el estrato corneo humano y empleando macroconidia del dermatofito Microsporium gypseum como agente de prueba, sin embargo esta técnica es bastante larga y requiere sujetos humanos, además no es adaptable para la determinación del antibiótico en el líquido de fermentación y en las preparaciones farmacéuticas ⁽⁶⁾.

Un método espectrofluorométrico muy sensitivo y cuantitativo ha sido también reportado, este método de valoración es adecuado para determinar el contenido de antibiótico en productos farmacéuticos y otras preparaciones, pero no es adecuado para la determinación en el líquido de fermentación. En los estudios clínicos es importante conocer completamente la medicación del paciente, ya que algunos compuestos en el sangre pueden interferir con la valoración de griseofulvina ⁽⁶⁾.

Estabilidad:

Es un antibiótico estable, que no es destruido cuando es esterilizado por autoclave a la temperatura y presión usuales, sus soluciones a un pH de 3.0 a 8.8 son estables a 25°C por lo menos cuatro semanas. Sus tabletas son estables por periodos prolongados de tiempo cuando se mantienen a temperatura ambiente.

MECANISMO DE ACCION.

La griseofulvina ejerce su acción fungistática principalmente por el rompimiento de la estructura de huso de la célula mitótica; es decir impide el desarrollo de la metafase en la división celular. Sin embargo el efecto sobre la mitosis es similar al causado por la colchicina, posiblemente un mecanismo diferente está involucrado. Otro mecanismo propuesto, es que la griseofulvina causa producción defectuosa del ácido desoxiribonucleico el cual es incapaz de replicarse.

Estudios in vitro han demostrado distorsión, engrosamiento, y ondulamiento de la hifa, lo cual impide el desarrollo y crecimiento normal de la hifa terminal. La velocidad de crecimiento de la hifa de las especies Botrytis decrece sin ondulamiento a una concentración de 0.001 a 0.1 mg/ml del antibiótico, por lo que a una concentración de 1 mg/ml hay un incremento en el número de ramificaciones de la hifa con un crecimiento direccional desorganizado en la hifa.

Estudios microscópicos electrónicos han demostrado que la presencia de griseofulvina hincha el micelio del hongo, la célula pierde integridad de su membrana, y el citoplasma desaparece, se observan desechos de citoplasma de la membrana y gránulos de lípidos.

ACTIVIDAD.

El espectro de actividad antimicótica de la griseofulvina abarca principalmente a hongos que causan predominantemente infecciones cutáneas; es inactivo en contra de levaduras, bacterias y en hongos que causan infecciones micóticas profundas.

Concentraciones mínimas inhibitorias
de griseofulvina para dermatofitos

Organismo	Concentración a 72 hr mg/ml	Concentración a 160 hr mg/ml
<i>Microsporum canis</i>	0.20-0.24	1.4 - 1.6
<i>Microsporum gypseum</i>	0.42 - 0.46	1.5 - 1.7
<i>M. audouinii</i>	0.40 - 0.46	2.1 - 2.3
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0.38 - 0.42	2.1 - 2.3
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.38 - 0.42	1.9 - 2.1
<i>T. rubrum</i>	0.14 - 0.18	1.3 - 1.5
<i>T. tonsurans</i>	0.28 - 0.32	1.5 - 1.7
<i>T. megninii</i>	0.30 - 0.34	2.2 - 2.4
<i>T. gallinae</i>	0.40 - 0.44	2.2 - 2.4
<i>T. schoenleinii</i>	0.34 - 0.38	1.8 - 2.0
<i>T. violaceum</i>	0.36 - 0.40	1.9 - 2.1
<i>T. verucosum</i>	0.28 - 0.30	2.1 - 2.3
<i>T. concentricum</i>	0.26 - 0.30	2.2 - 2.4

La griseofulvina después de su administración oral es absorbida por el ser humano, por lo que va a parecer en piel, pelo y uñas. En animales de experimentación (ratas) una dosis oral única de 100 mg por kilogramo de peso, produce niveles detectables del antibiótico en sangre y en todos los tejidos examinados. Las concentraciones - en corazón, pulmones, hígado y bazo, son comparadas paralelamente - en sangre. Niveles sanguíneos máximos se encuentran después de 4 - horas y van declinando durante las próximas 12 horas. Concentra - ciones altas del antibiótico se encuentran significativamente en el músculo esquelético, grasa, piel e hígado. La distribución del -- principio activo en sangre no es uniforme; 65 por ciento se encuentra en plasma y 35 por ciento en células.

En ratas, conejos y gatos hay un factor limitante que previene la absorción excesiva en la administración oral de griseofulvina. - Por ejemplo, incrementando la dosis en ratas 100 veces (de 100 a 10,000 mg/kg) produce sólo un incremento de cuatro veces en niveles sanguíneos. En seres humanos también el porcentaje absorbido decrece cuando se incrementa la dosis ⁽⁶⁾.

Experimentalmente se aplicaron inyecciones intravenosas (en ratas y conejos) la concentración de griseofulvina decrece rápidamente más del 90 por ciento desaparece en los primeros cinco minutos. Entonces la velocidad decrece y el fármaco no es detectado hasta después de 4 a 6 horas, a pesar de la rápida desaparición del antibio-tico en sangre, sólo el 0.4 por ciento de la dosis aparece en la orina como griseofulvina libre en las primeras 8 horas, sugiriendose que hay una rápida distribución en los tejidos con una subsecuente degradación metabólica o inactivación. Sin embargo los --

niveles sanguíneos en piel son consistentemente más altos que en otros tejidos, la velocidad de desaparición de la piel se ha observado que es paralela a la observada en la sangre.

En seres humanos administrándoles una dosis oral única (1 g) de griseofulvina, se alcanzan niveles máximos en suero a las cuatro horas y rastros del fármaco pueden aún estar presentes después de 72 horas. La vida media en suero para una dosis única es de 24 horas, en dosis repetidas hay un pequeño incremento. En sujetos que toman un gramo diariamente por cuatro meses, los niveles promedios en suero después de 24 horas de haber tomado una dosis es la misma que la máxima alcanzada después de una dosis inicial única y el nivel máximo seguido por una dosis de un gramo fué dos veces menor. La vida media fué de 48 horas en lugar de 24 horas, pero después de 72 horas sólo se encuentran rastros del fármaco o ninguno es detectado. Debe señalarse que el fármaco puede ser rápidamente distribuido a los tejidos y retenido allí.

Después de haberse administrado oralmente una dosis de 500 mg de griseofulvina, a las cuatro horas se ha encontrado una concentración de 1 mcg por gramo de piel, la concentración detectada después de 8 horas fue de 3 mcg por gramo de piel. Cuando se dan dosis de 500 mg cada 12 horas, niveles de 6 a 12 mcg por gramo de piel son alcanzados después de 30 horas, si esta dosificación es continuada por varias semanas, los niveles de 12 a 25 mcg por gramo se mantienen. Cuando el fármaco es descontinuado los niveles de griseofulvina en piel declinan más rápidamente que los sanguíneos. Dos días después de haber sido descontinuado, el fármaco no es detectado en piel, y cuatro días después no es detectado en sangre. Se ha pensado que la piel actúa como un reservorio del fármaco. Los niveles de

griseofulvina en piel son más altos en climas cálidos que en los -
fríos. Posiblemente se deba a que el fármaco se disuelve con la -
respiración y es depositado en las capas córneas de la piel cuando
se evapora la transpiración. En esta explicación también debe ser
tomada en cuenta el gradiente de concentración reversible de la piel;
las concentraciones más altas son encontradas en la externa y dura -
de la piel y las concentraciones más bajas se encuentran en las ca
pas más profundas. Sin embargo la griseofulvina ha sido aplicada -
tópicamente en el tratamiento de infecciones superficiales fúngicas,
pero no penetra en la queratina por esta ruta de administración ⁽⁶⁾.

Es interesante tener información sobre la posible acumulación
del fármaco y la velocidad de liberación o desaparición en los teji
dos especialmente en las estructuras queratinizadas. Un estudio ex
perimental con 9 voluntarios no infectados, los cuales recibieron -
una dosis oral de un gramo diariamente, el fármaco pudo ser detecta
do en la unión del estrato mucoso y el estrato córneo después de 2
a 3 días, sólomente el 25% es detectado en la capa queratinizada des
pués de 7 a 12 días y el 50% después de 12 a 19 días. Sin embargo
la presencia del antibiótico no pudo ser demostrada decisivamente en
la superficie de la piel intacta en individuos que la han recibido -
diariamente por períodos que varían desde 18 a 56 días.

La mayoría de la literatura de la absorción de la griseofulvina
concuerta en indicar amplias variaciones individuales en los niveles
sanguíneos alcanzados cuando el fármaco es administrado oralmente, -
sugiriéndose con esto que hay una marcada variación individual en la
absorción. Probablemente la baja solubilidad del fármaco también -

contribuye a la variabilidad. Factores externos que pueden ser difíciles de ser controlados adecuadamente durante el tratamiento pueden afectar marcadamente la absorción. Por ejemplo los niveles máximos en suero pueden ser doblados si el fármaco es administrado con comidas con un alto contenido de lípidos.

Factores farmacéuticos también pueden afectar la absorción, ejemplo: Sekiguchi y Ubi⁽²⁾, fueron los primeros en aplicar el principio de las dispersiones sólidas utilizando un acarreado soluble en agua como matriz para fármacos poco solubles para incrementar su velocidad de disolución y su absorción oral. Ellos propusieron la formación de una mezcla eutética de un fármaco poco soluble con un acarreador bastante soluble y fisiológicamente inerte, posteriormente sugirieron la formación de soluciones sólidas, para obtener velocidades de disolución y absorción mejores, esto está basado en que en los fluidos acuosos el principio activo será liberado como partículas muy finas (mezcla eutética) o como una molécula única (soluciones sólidas). El tamaño de partícula es un factor muy importante, algunos autores han demostrado que reduciendo el tamaño de partícula (incrementado el área de superficie) del fármaco tiene un efecto pronunciado en la absorción⁽⁶⁾. Una dosis oral de 0.25 gramos con una área de superficie de $1.5 \text{ m}^2/\text{g}$ produce aproximadamente los mismos niveles sanguíneos que una dosis de 0.5 gramos con una superficie de $0.35 \text{ m}^2/\text{g}$.

La micronización, la reducción de tamaño de partícula del fármaco a un diámetro promedio de 2.7 micras incrementa la absorción casi dos veces en comparación con una dosis equivalente de griseofulvina estandar no micronizada (con partículas con un diámetro de 10 micras aproximadamente).

METABOLISMO.

Estudios en animales: se han hecho estudios en ratas para determinar el destino del antibiótico después de una administración oral en la cual se usa griseofulvina con Cl^{36} marcado, una sola dosis fue administrada. La distribución del radioisótopo fue como sigue:

Orina	64.5%	(recogida en 4 días)
Heces	18.1	(recogida en 4 días)
Tracto intestinal	6.4	
Esqueleto	0.8	
	<hr/>	
	89.8%	

Pruebas biológicas en la orina han demostrado que solamente del 1 al 2 por ciento del cloro radioactivo puede ser encontrado como material biológico activo. Estudios posteriores en animales han mostrado que grandes cantidades del antibiótico administrado oralmente permanece en las heces, por lo que los bajos niveles sanguíneos fueron relacionados con una mala absorción del antibiótico (4).

Estudios en ratas han mostrado que después de una dosis oral de 100 mg/kg, las concentraciones del antibiótico en piel y suero se -- ilustran en la siguiente tabla:

Tiempo hr.	Conc. en piel mg/g	Conc. en suero mg/g
1	5.6	1.2
2	3.6	1.9
4	3.6	1.2
7	1.0	1.2

Estos estudios fueron hechos por el método de extracción con metanol. El desarrollo de un método espectrofotofluorométrico para - analizar la griseofulvina ha sido de gran ayuda para estudiar la distribución de la griseofulvina en los fluidos humanos.

En estudios recientes en seres humanos se ha visto que el nivel máximo sanguíneo de 1.5 a 2mcg de griseofulvina fué alcanzado cuatro horas después de haberse administrado una dosis oral de 1 g de griseofulvina. Estos niveles comienzan a declinar después de 8 a 10 horas de administrada la dosis inicial, después de 72 horas algunas trazas son observadas; la vida media de la griseofulvina en suero es de 24 horas. Estudios con griseofulvina estandar conteniendo un tamaño de partícula promedio de 10 micras, han mostrado que cuando es administrado el antibiótico cuatro veces al día durante 8 días produce niveles residuales más altos, que los obtenidos dando una sola dosis de un gramo o de medio gramo dos veces al día.

Estudios hechos con griseofulvina, con partículas que tienen un diámetro promedio de 2.7 m μ , han demostrado que los niveles sanguineos obtenidos después de su administración son dos veces más grandes que los obtenidos con una dosis similar de griseofulvina estandar, la cual tiene partículas con diámetro promedio de 10 m μ . Los niveles sanguíneos obtenidos después de la administración de griseofulvina pudieron ser mejorados por la administración simultánea de comida con alto contenido en grasas. Existe la posibilidad de que - nuevas formas de griseofulvina puedan ser encontradas y hagan más fácil la absorción en el tracto gastrointestinal y así darnos niveles sanguíneos más altos, y posiblemente una mejor eficacia terapéutica.

La griseofulvina es demetilada oxidativamente y conjugada con el ácido glucorónico, principalmente en el hígado. En el hombre el principal metabolito es la 6-demetil-griseofulvina, la cual es microbiológicamente inactiva⁽⁷⁾.

En un estudio, dando una sola dosis oral de griseofulvina, el 30 por ciento de la dosis fue excretada en la orina como 6-demetil-griseofulvina y su conjugado glucorónico a las 24 horas; el 50 por ciento de la dosis fue excretada a los 5 días, la cantidad de la griseofulvina que no cambió fue menos del 1 por ciento de la dosis administrada, y aproximadamente una tercera parte de la dosis de griseofulvina es excretada en las heces a los 5 días. La griseofulvina es también excretada en la transpiración, donde las concentraciones pueden ser de 0.3 mcg/ml. El fármaco tiene una vida media de eliminación de 9 a 24 horas.

INTERACCIONES.

Se ha reportado que la griseofulvina causa taquicardia, rubor y potencializa los efectos del alcohol cuando es conjuntamente ingerido. Por lo que se aconseja a los pacientes que tengan cuidado de esta posible reacción y eviten el alcohol.

El fenobarbital puede disminuir los niveles sanguíneos de la griseofulvina, probablemente se deba a que altera su absorción por lo que es importante evitar la administración conjunta de estos fármacos. Si es necesario administrar la griseofulvina con otros fármacos, posiblemente la absorción de la griseofulvina pueda ser mejorada si se administran en tres dosis divididas diariamente, los niveles sanguíneos deben ser registrados y la dosificación debe ser --

incrementada si fuese necesario.

Se hizo un estudio con pacientes tratados con warfarina, los cuales recibieron una dosificación de griseofulvina y mostraron una disminución en los tiempos de protombina. Esta disminución de la efectividad de la warfarina ha sido atribuida a la inducción enzimática de la griseofulvina. Sin embargo esto raramente ocurre, pero se deben tomar precauciones cuando la griseofulvina y la warfarina son administradas conjuntamente⁽⁷⁾.

RESISTENCIA.

Estudios in vitro han demostrado que la griseofulvina puede ser convertida por lo menos en tres diferentes monodemetil griseofulvina por la acción enzimática de un hongo como el Micresporum canis. En adición a esto se ha encontrado que Botrytis allii crece sobre la superficie del medio líquido aunque inicialmente inhibido, eventualmente crecerá también aún en presencia de concentraciones relativamente altas de griseofulvina. La capacidad del hongo para destruir a la griseofulvina o la posibilidad de adaptarse a él deben ser tomadas en consideración cuando se determinan las concentraciones mínimas del antibiótico para inhibir a un específico organismo. Es importante por consiguiente que al llevar a cabo tales estudios el organismo de prueba, se conozca su sensibilidad para poder incluirla en la prueba y así asegurar la validez de los datos obtenidos. Un intento para inducir resistencia en cepas de Trichophyton rubrum por subcultivo del organismo y gradualmente incrementando las concentraciones del antibiótico por periodos largos de tiempo, han mostrado que este organismo no es fácilmente resistente. Un amplio uso clínico del antibiótico ha demostrado sin embargo casos aislados en los

cuales el organismo patógeno ha desarrollado resistencia. En cepas de Microsporum canis se ha observado que cambian su sensibilidad de 4 mcg/ml a 32 mcg/ml, con resistencial al antibiótico también se ha reportado para las especies de Trichophyton y para las especies de Epidermophyton (6).

DOSIFICACION.

La griseofulvina es administrada oralmente en una dosis diaria o en dosis divididas. Las preparaciones comerciales de la griseofulvina han sido reformuladas desde que por primera vez fue introducido el fármaco; 250 mg de griseofulvina en su forma micronizada es equivalente a un efecto terapéutico aproximado de 500 mg del fármaco como fue manufacturado inicialmente en 1971.

La dosis adulto usual es de 500 mg por día. La dosis de un gramo diario debe ser usada en pacientes con infecciones como la tinea pedis o tinea unguium, las cuales son más difíciles de erradicar. En el tratamiento de la tinea capitis causada por M. canis o por M. audouinii, pero no por T. tonsurans, se ha recomendado una dosis de 3 a 4 gramos (en una sola dosis o en dosis divididas en 24 horas) durante 3 o 4 semanas si es necesario.

La dosis pediátrica usual de griseofulvina es de 10 a 11 mg/kg (4.5 a 5 mg/lb) de peso al día. Algunos doctores han recomendado que se den a los niños 300 mg por metro cuadrado de superficie diariamente.

La duración del tratamiento depende sobre todo del tiempo necesario para reemplazar la piel infectada, pelo o uñas y esto variará

dependiendo del sitio de la infección. El tratamiento representativo para una erradicación completa de la infección son: para tinea corporis de 2 a 4 semanas; tinea capitis de 4 a 6 semanas o más; tinea pedis de 4 a 8 semanas o más; onicomycosis por lo menos de 3 a 4 semanas, - para infecciones en las manos y por lo menos 6 meses para infecciones de las uñas de los pies⁽⁷⁾.

PRECAUCIONES.

El dolor de cabeza es un efecto común de la griseofulvina en las etapas primarias de la terapia. Sin embargo este dolor puede ser severo y a menudo puede desaparecer con la terapia continuada. Otro - efecto secundario es el dolor epigástrico, náuseas y vómito, sed excesiva, flatulencia y diarrea. Ulcera oral debida al crecimiento de -

Reacciones de hipersensibilidad también han sido reportadas y pueden obligar a discontinuar el fármaco. Entre estas reacciones se incluye la urticaria y otras erupciones y raramente edema angioneurótico y reacciones semejantes a enfermedades de la sangre. La griseofulvina también produce fotosensibilidad en algunos individuos. Las reacciones de fotosensibilidad pueden agravarse si existe lupus eritematoso. Ya que la griseofulvina es producida por especies del Penicillium, la posibilidad de una interacción cruzada con las penicilinas debe ser tomada en cuenta. Sin embargo pacientes hipersensibles a la penicilina - han sido tratados con griseofulvina sin efectos adversos.

Raramente se ha encontrado una disminución pasajera del oído en relación con la terapia de griseofulvina. También se ha reportado -

fatiga, desvanecimiento e insomnio. Raramente han habido parálisis de manos y pies con terapias intensivas de griseofulvina. Ocasionalmente dosis grandes han producido confusión mental, disminución de las actividades de rutina y síntomas psicóticos.

El tratamiento con griseofulvina ha producido leucopenia reversible. El fármaco debe ser discontinuado si se presenta granulocitopenia. Durante terapias prolongadas se deben hacer revisiones periódicas de las funciones hematopoyéticas, renal y hepáticas.

La griseofulvina interfiere con el metabolismo de la porfirina, y una administración crónica puede dar como resultado niveles elevados de porfirina en sangre y en heces y también puede producir un ataque agudo al suspender por intervalos la porfirina. El uso de la griseofulvina es contraindicado en pacientes con porfiria, y en individuos con una historia clínica de hipersensibilidad al fármaco.

En ratones, la administración crónica de griseofulvina ha dado como resultado el desarrollo de tumores hepáticos, y en estudios de toxicidad subagudos en ratones la griseofulvina produce necrosis hepatocelular. Pero efectos similares no han sido observados cuando el fármaco es administrado a ratas, puercos de guinea y hamsters. En ratas, se ha reportado que la griseofulvina suprime la espermatogénesis, pero estudios en el hombre no han conformado este efecto.

USOS.

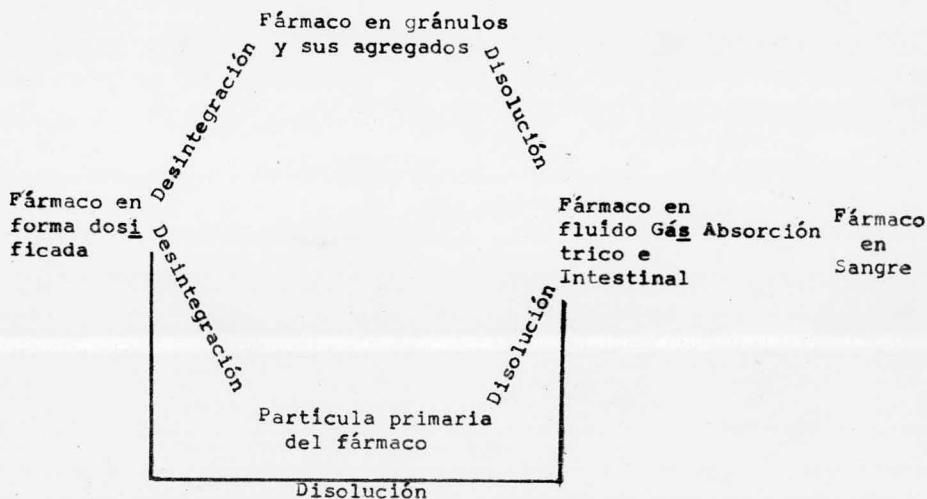
La griseofulvina es usada en el tratamiento de micosis cutáneas de la piel, pelo y uñas, ejemplo tinea corporis, tinea pedis, tinea cruris, tinea barbae, tinea capitis y tinea unguium (onycomycosis)

causadas por especies de Trichophyton, Microsporum o Epidermophyton. Este fármaco no es efectivo contra otras infecciones micóticas, el organismo infectante debe ser identificado como un dermatofito antes de iniciar la terapia. La griseofulvina no es efectiva contra bacterias, candida, u otras infecciones micóticas profundas. La griseofulvina no debe ser usada indiscriminadamente, conjuntamente con la terapia deben incluirse medidas generales para controlar la infección y prevenir una reinfección. Agentes apropiados deben ser empleados cuando las infecciones son complicadas por la presencia de bacterias o levaduras, como suele ocurrir en la tinea pedis.

La respuesta a la terapia depende sobre todo de la velocidad de queratinización y el tiempo necesario para la descamación de las estructuras queratinizadas infectadas. Las plantas de los pies, palmas y uñas responden más lentamente que la piel menos queratinizada. Las infecciones en las uñas del pie responden más lentamente, en estas infecciones sobre todo en la uña del dedo grande a menudo no pueden ser curadas con una terapia de griseofulvina. Sin embargo un mejoramiento sintomático de las infecciones de la piel han sido observadas después de unos pocos días de terapia con griseofulvina, el fármaco debe ser administrado por un mínimo de 2 a 4 semanas en el tratamiento de tinea corporis y por un año o más en el tratamiento de infecciones de las uñas. ⁽⁷⁾

III.- DISOLUCION.

Cuando un fármaco es administrado oralmente en forma sólida como tabletas o cápsulas, frecuentemente se encuentra que el proceso de absorción está controlado por el tiempo de desintegración y por la velocidad de disolución, la cual llevará al fármaco a un estado de solución. Esto es que el fármaco contenido en una forma dosificada sólida debe ser absorbido siguiendo la siguiente secuencia ⁽¹⁾:



Cuando la disolución es el paso determinante en los procesos de absorción se dice que la velocidad de disolución está limitada. Por consiguiente los procesos de disolución preceden a los procesos de absorción, por lo que cualquier factor que afecte la velocidad de solución debe también influenciar la velocidad de absorción y consecuentemente la velocidad de disolución puede afectar la intensidad y duración de la respuesta biológica.

La ecuación general de los procesos de disolución fué primeramente descrita por Noyes y Whitney⁽⁸⁾. Esta ecuación establece - que:

$$dC/dt = Ks(Cs - C) \quad (1)$$

Donde dC/dt es la velocidad de disolución expresada como cantidad disuelta por unidad de tiempo, S es el área de superficie - del soluto, C es la concentración del soluto en el solvente a cualquier tiempo, C_s es la concentración del soluto en una solución saturada, y K es una constante dependiente de gran variedad de factores como la temperatura, viscosidad, pH, grado de agitación del medio y el coeficiente de difusión de las moléculas del soluto. La constante K se ha encontrado que es igual a D/h donde D es el coeficiente de difusión del material que se está disolviendo y h es - el grosor de la capa de difusión.

$$dC/dt = DScs/h \quad (2)$$

Tanto la ecuación 1 como 2 describen los procesos de difusión controlados por la disolución. Al introducirse el sólido al medio de disolución, el fármaco rápidamente satura el volúmen del fluido inmediatamente adyacente a la superficie del sólido y de ese modo se crea la capa de difusión. Las moléculas del fármaco se difunden de la capa al medio, pero son reemplazadas inmediatamente en - la capa por la superficie del sólido.

La ecuación 2, permite considerar el efecto de varios factores sobre la velocidad de disolución, así como rutas para mejorar la - velocidad de disolución. Para un fármaco dado, el coeficiente de difusión (D) y C_s se incrementan cuando hay un aumento en la temperatura. Por consiguiente la velocidad de disolución es dependiente

de la temperatura, o de otra manera D es inversamente proporcional a la viscosidad, y la velocidad de disolución disminuye cuando la viscosidad del solvente se incrementa. La velocidad de agitación del solvente con respecto al sólido que se está disolviendo tiene un efecto significativo en el grosor de la capa de difusión. Con una mayor agitación, la capa será más delgada y la disolución será más rápida. Los cambios en el pH o la naturaleza del solvente, van a influenciar la solubilidad del fármaco y por consiguiente la velocidad de disolución. Similarmente el uso de sales u otras formas físicas y químicas del fármaco nos darán una solubilidad diferente del fármaco original, y también afectará la velocidad de disolución en una cantidad proporcional a esta diferencia.

La ecuación 2 también nos da una relación entre el área de superficie (S) del fármaco expuesto al medio de disolución y la velocidad de disolución. Incrementando S , como por ejemplo la reducción de tamaño de partícula, se aumentará la velocidad de disolución. De acuerdo a la ecuación Noyes-Whitney, la velocidad de disolución es directamente proporcional a el área de superficie efectiva del fármaco es decir el área de superficie del fármaco disponible a los fluidos de disolución. El área de superficie de un objeto varía inversamente con su diámetro. Por consiguiente el tamaño de partícula de un fármaco puede afectar la velocidad de disolución e influenciar la absorción del fármaco. El tamaño de partícula es útil cuando hay una disolución muy lenta y cuando fármacos muy poco solubles son considerados. La utilidad de esto ha hecho que muchos fabricantes produzcan ciertos fármacos en forma de polvos micronizados, para ser incorporados en varias formas dosificadas.

Hay otros métodos por los cuales un fármaco puede ser presentado a los fluidos gastrointestinales en una forma finamente dividida⁽⁹⁾. Una manera es preparar una solución no acuosa del fármaco, el cual va a ser esencialmente precipitado en el tracto gastrointestinal. A pesar de la precipitación la velocidad de absorción del fármaco en solución es más grande que la de una forma sólida dosificada. La administración oral de fármacos en solución, en etanol o glicerina y su subsecuente dilución con los fluidos gástricos, usualmente da como resultado una precipitación del fármaco disuelto pero en partículas muy finas, las cuales tenderán a dispersarse en el estómago y rápidamente redisolverse.

Un método único de reducción de tamaño de partícula ha sido recientemente realizado. Este método implica la preparación de una dispersión microcristalina o una dispersión molecular de un fármaco poco soluble en una matriz de un acarreador soluble en agua. Cuando la mezcla es colocada en los fluidos acuosos, el acarreador se disuelve rápidamente y el fármaco es liberado en partículas extremadamente finas.

Otra técnica requiere fusión del fármaco y cristalización de la mezcla fundida. Algunos autores han reportado que la velocidad de disolución de la griseofulvina se ha incrementado considerablemente cuando ha sido dispersada en un acarreador de polietilén glicol --- 6000⁽²⁾.

Otro factor importante que debe ser considerado cuando se quieren usar técnicas de reducción de tamaño de partícula para mejorar la disolución, es la diferencia que existe entre el área de superficie específica del fármaco y el área de superficie efectiva del fármaco. El área de superficie efectiva es comunmente más pequeña que

el área de superficie específica. La mayoría de los fármacos que son candidatos para reducción de tamaño de partícula son muy hidrofóbicos, es decir se resisten al mojado en los fluidos acuosos. Por consiguiente los fluidos gastrointestinales van a estar en contacto con una fracción del área de superficie potencialmente disponible. El área efectiva de superficie puede ser incrementada por un agente surfactante, el cual reducirá las tensiones interfaciales entre el sólido y los fluidos gastrointestinales, por lo que habrá una mayor área de superficie efectiva y se incrementará la velocidad de disolución.

Muchos fármacos pueden existir en más de una forma cristalina, propiamente conocida como polimorfismo⁽⁹⁾. Las moléculas de un fármaco exhiben diferentes espacios de reordenamiento en la forma cristalina de un polimórfico a otro. Sin embargo el fármaco es químicamente indistinguible en cada forma, las formas polimórficas difieren significativamente con respecto a un número de propiedades físico-químicas tales como densidad, punto de fusión, solubilidad y velocidad de disolución. Sólomente a una temperatura y presión será estable una forma cristalina del fármaco. Cualquier otro polimórfico que exista bajo estas condiciones se convertirá en la forma estable, cuando la conversión es relativamente lenta, se dice que el polimórfico es metaestable y no inestable. La relación que frecuentemente se ha observado entre la velocidad de disolución y la velocidad de absorción, ha sugerido que la eficacia terapéutica puede variar apreciablemente en ciertos fármacos dependiendo de la forma polimórfica que haya sido administrada.

Con respecto a las formas polimórficas en las cuales puede un compuesto existir, un fármaco también puede estar en forma cristalina o amorfa. La energía requerida para que una molécula deje la forma cristalina es mucho más grande que la requerida en un polvo amorfo. De acuerdo a esto, la forma amorfa de un compuesto es siempre más soluble que la forma cristalina y por consiguiente exhibirá propiedades terapéuticas diferentes.

METODOS DE DISOLUCION.

La utilidad e importancia de desarrollar aparatos y métodos de disolución en el área de investigación y desarrollo ha sido reconocida ampliamente en la actualidad.

En el área de investigación la prueba de disolución es comúnmente empleada como medio para evaluar y seleccionar formas cristalinas, amorfas, solvatos y complejos de los compuestos. La disolución ha sido también aceptada en el área de desarrollo para estudiar la liberación del fármaco en las formas dosificadas⁽¹⁾. Así como para investigar las formulaciones, procesos en el desarrollo de formas dosificadas y para facilitar la selección de ciertas formulaciones preliminares a las cuales se les harán estudios preclínicos, probándose así la eficacia de las formulaciones.

En general, cuando la correlación de los datos In Vitro e In Vivo ha sido establecida, el método de disolución debe ser incorporado en las especificaciones de la forma dosificada como un control de calidad.

Por muchas razones sería ideal si un aparato relativamente simple y barato y un método pudieran ser usados para determinar la velocidad de disolución de la mayoría de los fármacos y productos. Tomando el concepto de un solo método encontraremos que hay una gran variedad de factores que pueden influenciar los resultados obtenidos de la prueba de disolución⁽⁸⁾. Entre éstos se incluyen los factores intrínsecos a los productos, tales como las propiedades fisicoquímicas del fármaco y la variación en la composición de la formulación. Los factores extrínsecos a los productos como el tipo y volumen del solvente, el grado, tipo y uniformidad de agitación, la geometría del contenedor,

el estado de homogeneidad en el sistema y la adsorción o adherencia del fármaco a las superficies sólidas del aparato. Tomando en cuenta estos factores, un solo método es solamente factible si existe una adecuada flexibilidad para permitir suficientes variaciones que puedan ser controladas en las condiciones experimentales, porque los resultados reflejarán principalmente las variables intrínsecas ---- que las extrínsecas. Con respecto a la flexibilidad, hay varios requerimientos básicos que un método de disolución estandar necesita y son ⁽⁸⁾: exacto, significativo y datos reproducibles que puedan ser cuantitativamente relacionados a las ecuaciones teóricas de la velocidad de disolución y además deben ser bastantes sensitivos para detectar pequeñas diferencias entre varios fármacos y entre diferentes formulaciones del mismo fármaco. Desafortunadamente los métodos de disolución les falta flexibilidad, su diseño básico introduce muchas variables incontrolables en el proceso de disolución, el método de agitación no puede ser cuantitativamente relacionado a las ecuaciones de velocidad de disolución excepto por incluirlo en la constante, produciéndose datos de tal manera que solamente grandes diferencias en las formulaciones puedan ser detectadas.

Los procesos de disolución son particularmente complicados cuando se están considerando formas sólidas dosificadas. En el caso de principios activos en polvos puros, se tiene humedecimiento inmediato, el área de superficie continuamente declinará más y más por las partículas disueltas. Con las cápsulas y las tabletas, sin embargo la situación es más complicada, ya que ellas se desintegran o dispersan en el medio, la cantidad de área de superficie expuesta inicialmente se incrementa, luego llega a un máximo y entonces va decreciendo en

el patrón convencional La rapidez con que una tableta se desintegra y se dispersan sus gránulos o partículas del fármaco, depende de varios factores entre ellos: la composición de la formulación, la cantidad de presión usada en la compresión, la cantidad de aire atrapado, el volúmen del líquido, la geometría del recipiente y el grado y tipo de agitación.

Los métodos actuales están basados exclusivamente sobre un sistema estático que implica al solvente un cierto volúmen, el sistema es agitado por un motor con una propela y una canastilla de malla de -- alambre o por otros medios de agitación y se sacan muestras discretas a intervalos de tiempo para ser analizadas.

Las desventajas básicas de estos métodos inherentes al diseño básico son:

- a) Falta de flexibilidad
- b) Falta de homogeneidad causada por grandes volúmenes y por los métodos de agitación empleados.
- c) El gradiente de concentración.
- d) Un método de agitación que es semicuantitativo y que relaciona pobremente las ecuaciones teóricas de la velocidad de disolución.
- e) Los datos obtenidos tienden a oscurecer los detalles del proceso de disolución.

La falta de homogeneidad en estos métodos resulta tanto de los - métodos de agitación y de los grandes volúmenes empleados. La agitación del líquido por medio de una varilla con canastilla o por una - propela, o por un motor, causa una velocidad de transferencia variable

sobre la superficie de las partículas, lo cual da como resultado variaciones excesivas en sus velocidades de disolución individuales.

El movimiento del solvente sobre cualquier partícula dependerá de la posición de las partículas en la vasija y del carácter del proceso de agitación en cada posición dentro del contenedor.

Los métodos de agitación son empíricos, ya que no pueden ser relacionados a las ecuaciones fundamentales de velocidad de disolución, excepto por incluirlo en una constante, lo cual es una solución muy - superficial del problema. Esto hace crítico que varios sistemas de - prueba sean estandarizados en lo mejor posible en una velocidad de - agitación, en un tipo de contenedor, en un volumen del solvente, etc. Pero esto reduce grandemente la flexibilidad, la cual es uno de los requisitos primordiales para un buen método estandar, como se ha señalado anteriormente. Además los resultados obtenidos con tales procedimientos rígidos estandares serán menos cuantitativos y significativos para los fármacos de baja solubilidad que son estudiados, porque a un determinado volumen el gradiente de concentración variara más significativamente. Y son precisamente estos fármacos los que son muy a menudo mas importantes en el estudio de la disponibilidad de un fármaco.

En vista de las serias deficiencias en los presentes métodos es evidente que un nuevo método estandar de velocidad de disolución es necesario y las características que debe tener son:

- a) Un alto grado de flexibilidad.
- b) Producir datos en forma diferencial, los cuales puedan ser convertidos a la forma integral si se desea.
- c) Utilizar un pequeño volumen en sistema

e) Que suministre al solvente un flujo que sea controlable con precisión y que pueda ser medible, para que pueda ser matemáticamente relacionado con las ecuaciones fundamentales de la velocidad de disolución⁽⁸⁾.

El objetivo último en los estudios de velocidad de disolución es discernir los efectos de las formas dosificadas, que más tarde influirán la absorción del fármaco en el tractogastrointestinal. Los procesos de disolución probablemente tengan lugar al adherirse las partículas a la superficie de la mucosa o muy cerca de ella, tal vez el camino disgregacional al sitio de absorción es muy corto y las moléculas del fármaco son instantáneamente absorbidas. Consecuentemente las oportunidades de realizar una buena correlación In Vivo In Vitro serán mejores si los sistemas In Vitro se aproximan lo más cerca posible a las condiciones de absorción perfecta.

APARATOS DE DISOLUCION.

Hay un gran número de métodos desarrollados para la determinación In Vitro de la velocidad de disolución⁽³⁾. Los aparatos de disolución más comúnmente encontrados en la literatura farmacéutica pueden ser enumerados como sigue:

- a) Modificación del aparato de desintegración U.S.P. de tabletas.
- b) Aparato del tubo oscilante.
- c) Aparato de Levy-Hayes
- d) Aparato del NF XII del segundo suplemento (botella del tipo r tatorio)
- e) Aparato del embudo Buchner.
- f) Aparato del F.D.A. (aparato de wiley).

El aparato de desintegración de tabletas U.S.P.⁽¹⁰⁾, está basado en el aparato diseñado por Gershberg y Stoll⁽¹¹⁾ y las condiciones de operación para la disolución son similares a las usadas en las pruebas de desintegración del USP XVII y la Farmacopea Británica⁽¹²⁾ y la modificación mayor encontrada es el reemplazamiento de la malla oficial 10 por una malla 40 o 100 para retener un adecuado tamaño de partículas de las tabletas en el tubo o en la canastilla. Muchos investigadores han usado el aparato de desintegración de tabletas USP. para pruebas de disolución de fármacos pero haciendo modificaciones de él. Por ejemplo Cook⁽¹³⁾, usó un aparato de disolución con una canastilla fija y agitador por separado para el medio, basándose en la información del aparato USP-NF, de la canastilla rotativa de acero inoxidable, con una vasija cubierta y un motor para la agitación, capaz de dar una rotación a una velocidad específica, la canastilla es sumergida en un baño a una temperatura de 37°C.

El aparato de desintegración de tabletas de la Farmacopea Británica⁽¹⁴⁾, consiste de un tubo sellado el cual en su diámetro interno es llenado con agua a 37°. La tableta que está siendo probada es agitada por inversión repetida del tubo en un baño de agua a 37° a tal velocidad que la tableta viaja a través del agua sin golpear las partes terminales del tubo.

El aparato de Levy-Hayes⁽¹⁵⁾ consiste de un matraz de capacidad de 400 ml, conteniendo 250 ml de medio de disolución el cual es agitado por tres varillas, las cuales están unidas a un motor de agitación electrónico, velocidad de 30 a 60 rpm fueron empleadas, esta agitación es suficiente para obtener una solución homogénea.

El aparato de la botella rotativa, método oficial del National Formulary XII⁽¹⁶⁾ segundo suplemento para preparaciones de acción -

prolongada, está basado en el aparato y método de Sounder y Elenbogen⁽¹⁷⁾. Las muestras que van a ser probadas se colocan en las botellas cilíndricas con el medio y son selladas. Las botellas son rotadas una y otra vez en un baño de agua a 37° a una cierta velocidad, que va de 12 a 44 rotaciones por minuto.

Nash and Marcus⁽¹⁸⁾ propusieron el aparato del matraz buchner para el estudio de formulaciones de acción prolongada y para control de procedimientos. Las preparaciones a probar fueron adicionadas a un volumen determinado del medio de disolución en un matraz buchner-unido a un disco de porosidad media.

El matraz fué montado sobre un frasco de succión y el medio de disolución fué agitado a una velocidad variable, y las muestras de líquido para ser valoradas fueron sacadas a intervalos de tiempo por succión.

Meyers⁽¹⁹⁾, reportó un procedimiento general desarrollado por Wiley en el FDA para evaluar tabletas de acción sostenida. El aparato consiste de un tubo cilíndrico tapado y de un filtro de lana de vidrio en la mitad del tubo y una salida en el fondo del tubo para regresar el fluido al reservorio. Una bomba fué usada para circular el medio a una corta velocidad desde el reservorio a través del tubo. El aparato fué sumergido en un baño de agua a 37°. Las tabletas fueron colocadas sobre el filtro y fueron separadas una de la otra por capas de lana de vidrio. Este aparato también se le conoce con el nombre de aparato de disolución constante, pero con algunas modificaciones, este aparato es muy útil ya que es posible variar el tamaño de la malla en la cámara de disolución y también el tamaño de la cámara, lo cual es a veces necesario para el diferente tamaño de formas dosificadas.

Todos los aparatos antes mencionados tienen un amplio rango de intensidad de agitación a la cual los productos son expuestos. Muzel and Kuhn⁽²⁰⁾ han establecido que el grado de agitación que debe ser usado en cualquier procedimiento In Vitro, es uno de los problemas de más dificultad.

Esto fué reiterado por Hamlin y Levy que observaron que si las tabletas son expuestas a condiciones intensas de agitación, la correlación de los datos In Vitro con los datos In Vivo no puede ser realizada.

Hay otros aparatos que han sido desarrollados, y que recientemente han sido dados a conocer. Marlowe, Shangraw⁽²¹⁾, Patel y Foss⁽²²⁾ usaron un aparato de disolución para tabletas que consiste de una celda plástica que tiene dos compartimentos separados por una membrana semipermeable. La tableta es introducida en un compartimento y el medio de disolución es colocado en ambos compartimentos. Esta celda es rotada a una velocidad de 15 r.p.m. en un baño de agua a 37^o. Una desventaja de este aparato, encontrada por estos investigadores, es la necesidad de interrumpir la rotación de la celda para sacar las muestras.

Dibbern⁽²³⁾, usó un aparato para estimar la disolución, llamado Desaga Resomat⁽²⁴⁾, es un sistema dinámico, que consiste en el paso del principio activo a través de una membrana artificial intentando reproducir las propiedades fisicoquímicas de la membrana biológica.

Un aparato para el estudio de disolución bajo condiciones de flujo continuo⁽¹¹⁾, formado por una celda de disolución, con dos filtros en sus extremos, el solvente fluye a través del sistema y es controlado por válvulas externas y es recirculado al reservorio del cual -

la bomba saca al solvente. Una de las ventajas mayores de este mé todo es que el flujo del solvente alrededor del sólido puede ser - cuidadosa y cuantitativamente controlado, fármacos con diferentes solubilidades pueden ser fácilmente estudiados simplemente cambian do la velocidad de flujo y la cantidad de solvente; este aparato - tiene una gran flexibilidad que nos permite hacerle modificaciones de acuerdo a nuestros requerimientos.

IV.- PARTE EXPERIMENTAL.

A.- Material empleado.

- 1.- Vaso de precipitado de tres litros.
- 2.- Impulsor de flujo con termostato y agitador.
- 3.- Conexiones de tubo de vidrio de 10 mm de diámetro.
- 4.- Filtros de vidrio con disco poroso de tamaño mediano.
- 5.- Filtro de microfiltración.
- 6.- Membranas de filtración de 8 micras de porosidad.
- 7.- Bomba de vacío.
- 8.- Espectrofotómetro.
- 9.- Potenciómetro.
- 10.- Matraces volumétricos de 25, 50, 100 y 200 ml.
- 11.- Pipetas volumétricas de 1, 2, 5 y 10 ml.
- 12.- Material de uso común en el laboratorio.

B.- Reactivos.

- 1.- Alcohol metílico.
- 2.- Solución amortiguadora de pH 1.2

Se disuelven 2 g de Cloruro de sodio en agua, mezclar y adi
 cionar 7 ml de ácido clorhídrico y se agrega agua hasta -
 1000 ml. Tiene un pH cercano a 1.2

- 3.- Solución amortiguadora de pH 7.5

Disolver 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 250 ml -
 de agua, se mezcla y se agregan 190 ml de solución 0.2N de
 hidróxido de sodio y 400 ml de agua. La solución resultan
te se ajusta con solución 0.2N de hidróxido de sodio hasta
 un pH de 7.5 ± 0.1 ; se diluye con agua hasta 1000 ml⁽⁵⁾.

- 4.- Griseofulvina muestra estándar
- 5.- Griseofulvina muestra No. 5288, 4585 y 4429.
- 6.- Tabletas de griseofulvina Lote No. 133, 129 y 124.
- 7.- Cápsulas de Griseofulvina-polietilen glicol 6000
Lotes Nos.: 5288, 4585 y 4429.

Formulaciones estudiadas:

Tabletas de griseofulvina

Griseofulvina	0.125 g
Excipiente c.b.p.	0.200 g

Contenido de excipientes:

Lactosa, Almidón de Maiz, Nipagina, Nipasol y Grenetina.

Cápsulas de griseofulvina

Formulación:

Griseofulvina	0.125 g
Polietilen glicol 6000	0.125 g
Excipiente c.b.p.	0.325 g

Contenido de excipientes:

Lactosa, Almidón de Maiz, Nipagina, Nipasol y Grenetina.

DETERMINACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA.

Se determina la prueba en un microscopio con un objetivo micrométrico y un ocular micrométrico. Se enfoca el micrómetro objetivo y girando sobre su eje se procura queden superpuestas las escalas de los micrómetros, se cuentan el número exacto de divisiones del micrómetro ocular que queden comprendidas en un número exacto de divisiones del micrómetro objetivo, lo que nos va a dar el valor de cada división en la escala del ocular y en este caso se obtuvo un valor de 8 micras para cada división⁽²⁵⁾.

Procedimiento:

Se coloca una pequeña cantidad de la muestra en un porta objeto y se le agrega una gota de nugal, se cubre la muestra con un cubreobjeto y se procede a hacer la medición con ayuda del micrómetro ocular, se tomaron 25 lecturas en cuatro campos diferentes con un total de 100 lecturas por muestra.

Resultados:

Griseofulvina No. 4429

42 partículas menores de 8 micras

37 partículas de 8 micras

13 partículas de 10 micras

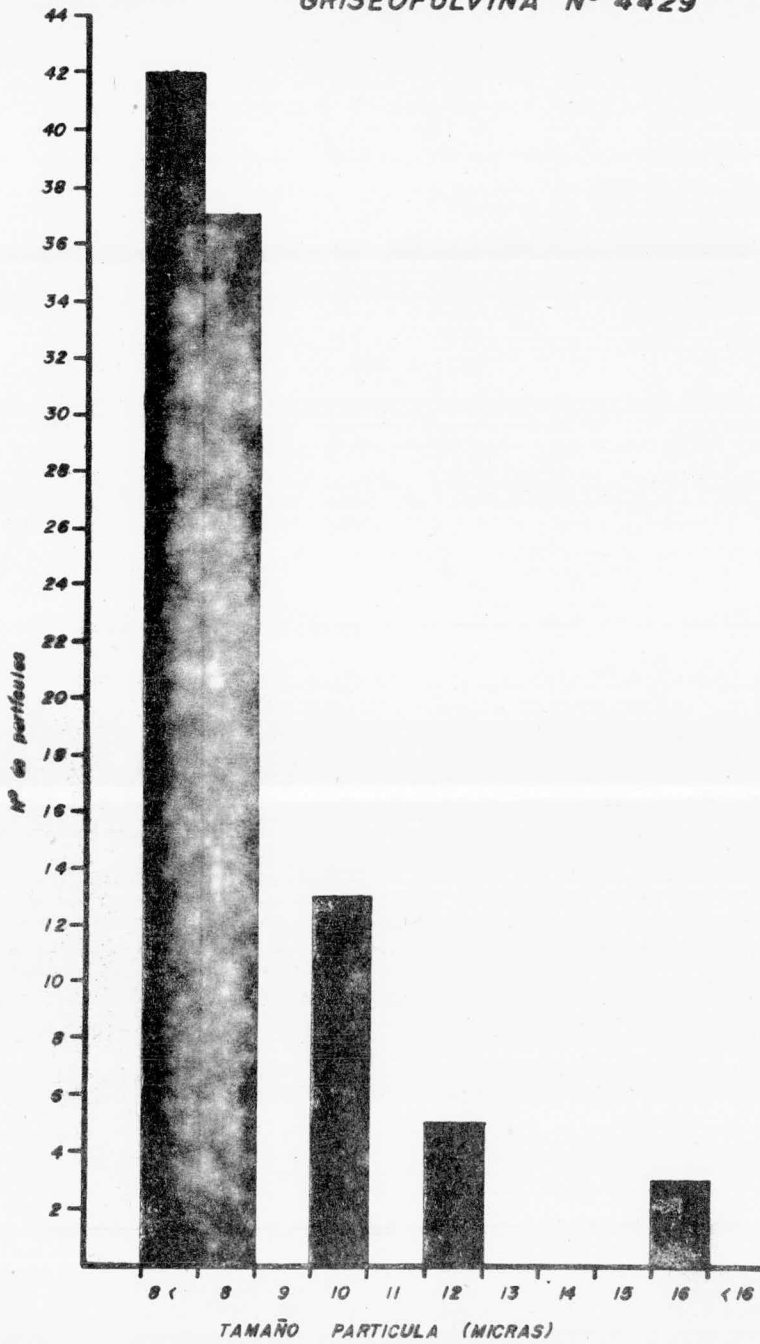
5 partículas de 12 micras

3 partículas de 16 micras

100

El tamaño de partícula está en una relación de 1:1.5 en partículas menores y mayores de 8 micras.

GRISEOFULVINA N° 4429



Griseofulvina No. 4585

20 partículas menores de 8 micras

37 partículas de 8 micras

16 partículas de 10 micras

14 partículas de 12 micras

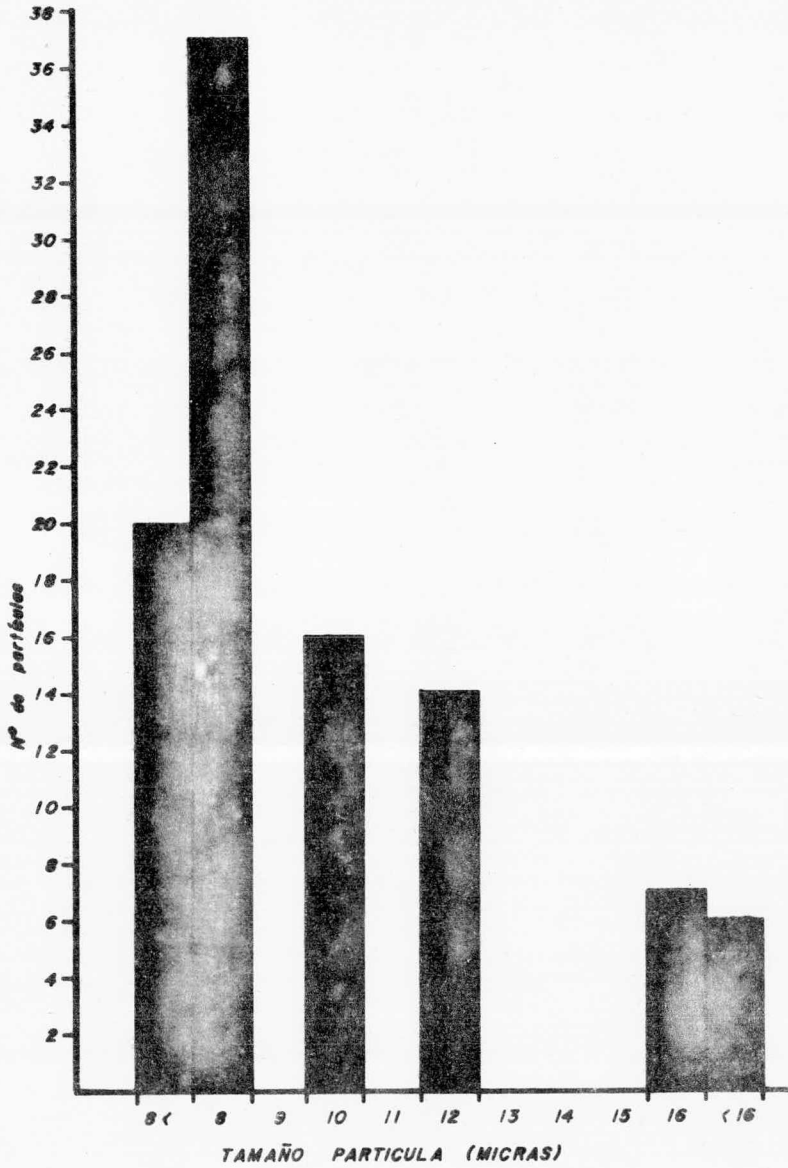
7 partículas de 16 micras

6 partículas mayores de 16 micras

100

El tamaño de partícula está en una relación de 1:4, en partí-
culas menores y mayores de 8 micras.

GRISEOFULVINA N° 4585



Griseofulvina No. 5288

13 partículas menores de 8 micras

30 partículas de 8 micras

16 partículas de 10 micras

18 partículas de 12 micras

1 partícula de 14 micras

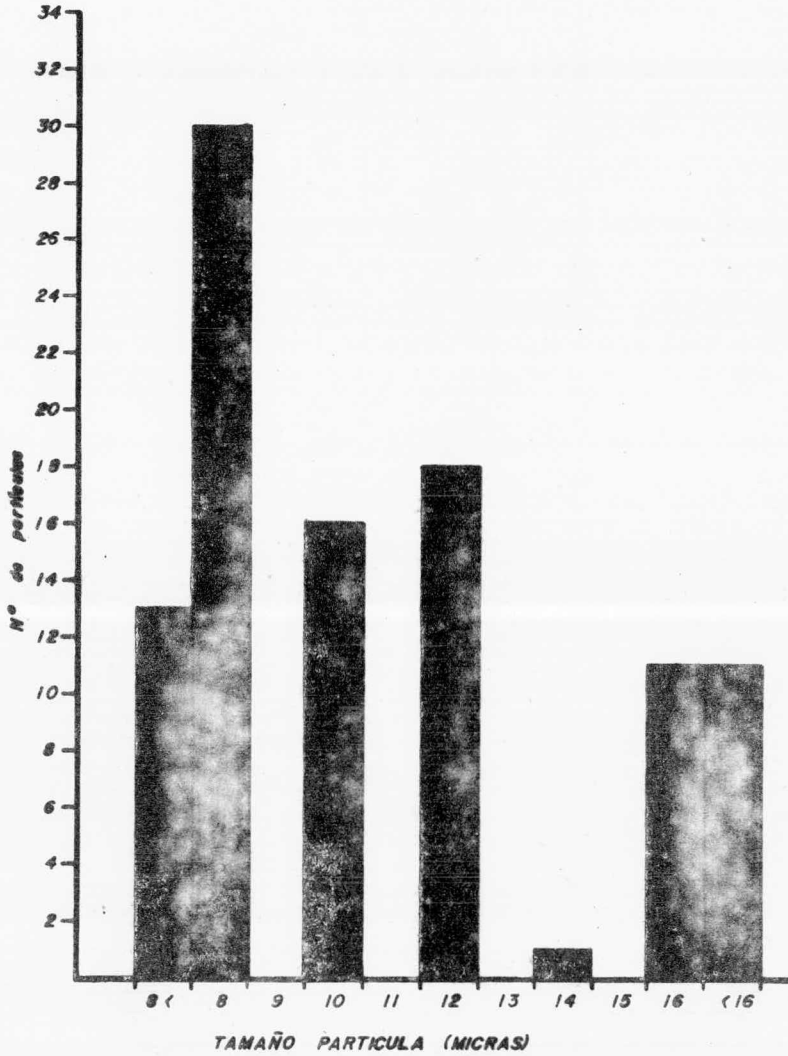
11 partículas de 16 micras

11 partículas mayores de 16 micras

100

El tamaño de partícula está en una relación de 1:7 partícu
las menores y mayores de 8 micras.

GRISEOFULVINA N° 5288



Método para determinar la disolución de tabletas y cápsulas en un aparato de disolución basado en un sistema de circulación constante.

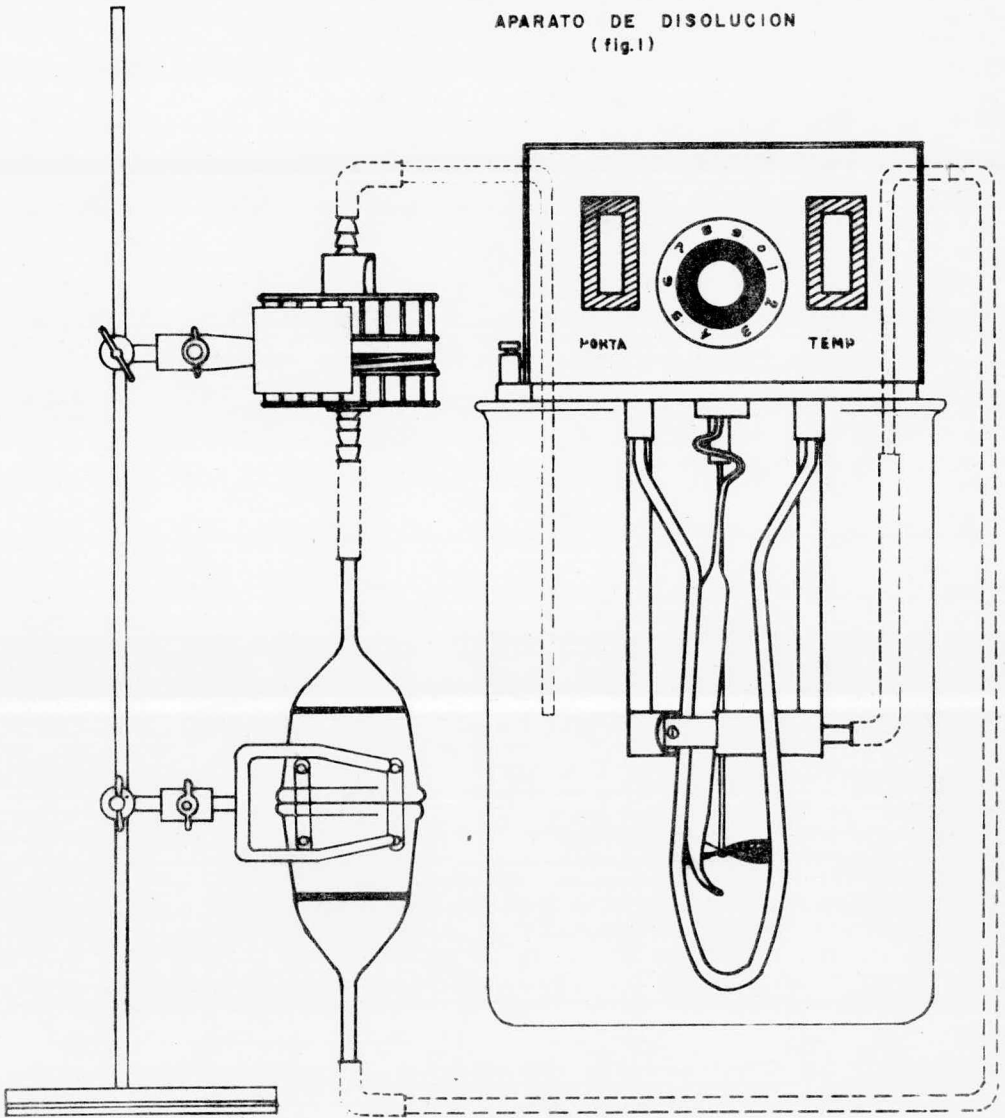
Fundamento.- Disolución individual de tabletas o cápsulas en una solución amortiguadora de pH 1.2 y 7.5, determinándose cuantitativamente la griseofulvina por espectrofotometría. Usando como referencia una curva estándar de griseofulvina, de la cual se interpola la densidad óptica para obtener la concentración. De cada muestra a estudiar se hizo un cierto número repetitivo de la prueba de disolución.

Aparato de Disolución.

Los principales componentes de este aparato son los siguientes:

- a) Una cámara de disolución donde se coloca la tableta o cápsula que va a ser probada, la cual está formada por dos filtros de vidrio con disco poroso unidos entre sí.
- b) Un reservorio donde se coloca el medio de disolución a 37°C, que consiste de un vaso de precipitado de 3 litros.
- c) Un impulsor de flujo con termostato y agitador de hélice, éste hace circular el líquido del reservorio a la cámara de disolución y de ahí lo regresa otra vez al reservorio.
- d) Un filtro de microfiltración con membranas de 5 micras de porosidad.
- e) Conexiones de vidrio para conectar todos los componentes.
- f) Bomba de vacío, la cual es usada para sacar el líquido del sistema. El aparato se muestra en la figura No.1

APARATO DE DISOLUCION
(fig.1)



Procedimiento:

- 1.- Se colocan dos litros de medio de disolución (solución amortiguadora de pH 1.2 ó 7.5) a 37°C en un reservorio.
- 2.- Se coloca la tableta o cápsula en la cámara de disolución la cual se monta cada vez que va a usarse el aparato.
- 3.- Se une la cámara de disolución con el filtro de microfiltración, el cual a su vez se comunica con el reservorio.
- 4.- Todo el sistema se une por medio de conexiones de tubo de vidrio.
- 5.- El impulsor del flujo con termostato regula la temperatura a 37°C y circula el medio por el sistema con un flujo de 100 ml/43.5'
- 6.- Se procede hacer la prueba de disolución con 2 L de solución amortiguadora de pH 1.2 a 30 minutos, tomándose alícuotas de 5 ml a intervalos de tiempo de 5, 10, 20 y 30 minutos. Una vez concluida, se saca el fluido de disolución con una bomba de vacío, y se continúa la prueba con 2 L. de solución amortiguadora de pH 7.5 colocándoles en el reservorio, a un tiempo de 120 minutos tomándose alícuotas de 5 ml a intervalos de tiempo de 5, 10, 30, 60 y 120 minutos, las cuales se transfieren a una serie de tubos de ensaye.
- 7.- De las muestras obtenidas de la prueba de disolución a un pH de 1.2 y 7.5, se toman alícuotas de 2 ml y se diluyen a 25 ml con alcohol metílico en un matraz volumétrico, obteniéndose una concentración teórica de 5 mcg/ml.

8.- Se determina la densidad óptica de los problemas en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 292 nm y estas se interpolan en una curva estandar para obtener las concentraciones respectivas.

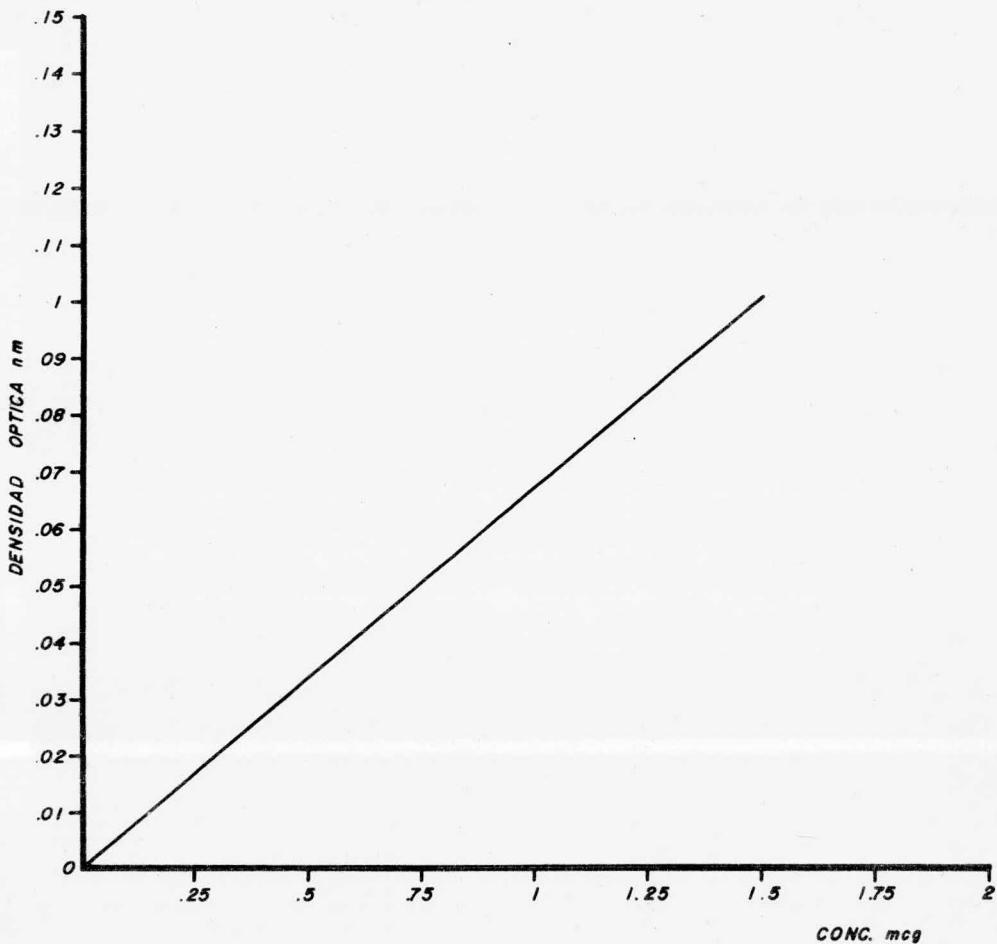
PREPARACION DE LA CURVA ESTANDAR.

Se elaboró a partir de concentraciones de 0.25, 0.5, 0.75, 1.0 y 1.5 mcg por mililitro de griseofulvina, usando como disolvente alcohol metílico.

Procedimiento:

Se pesaron 50 mg de muestra, se colocaron en un matraz volumétrico de 100 ml se diluyó al aforo con el solvente, se tomó una alícuota de 1 ml y se llevó a un matraz volumétrico de 100 ml aforándose con el disolvente, obteniéndose una concentración de 5 mcg por ml del principio activo. De ahí se partió para la serie de concentraciones antes mencionadas, se hicieron varias lecturas espectrofotométricas de cada una de ellas al ultravioleta a una absorción máxima de 292 nm. De la gráfica se observa la curva estándar obtenida.

CURVA ESTANDAR



CONC.	0.25	0.5	0.75	1.0	1.25	1.5
DENSIDAD OPTICA	0.018	.031	.052	.067	.0845	.101

MÉTODO DE VALORACIÓN DE TABLETAS Y CÁPSULAS.

Pulverizar 20 tabletas o el polvo de 20 cápsulas, y pesar el equivalente a 40 mg del principio activo, ponerlo en un matraz y agitarlo mecánicamente por media hora, filtrar a través de papel y aforar a 200 ml con alcohol metílico, de ahí tomar una alícuota de 2 ml y llevarla a un matraz volumétrico de 100 ml aforar con el mismo solvente y leer la densidad óptica a 292 nm; obteniéndose una concentración final de 4 mcg/ml. Preparar una solución estándar de materia prima a la misma concentración.

Cálculos:

$$\% = \frac{\text{Densidad óptica de la muestra}}{\text{Densidad óptica del estándar}} \times 100$$

Resultados:

Contenido de principio activo en por ciento.

Muestra	%
Griseofulvina No. 5288	100.0
Tabletas Lote No. 124	100.0
Tabletas Lote No. 129	99.3
Tabletas Lote No. 133	101.3
Cápsulas Gris-Peg [*] No. 4429	102.97
Cápsulas Gris-Peg No. 4585	99.47
Cápsulas Gris-Peg No. 5288	100.0

*Griseofulvina - Polietilen glicol 6000

PRUEBA DE DISOLUCION EN UN SISTEMA BASADO EN CIRCULACION CONSTANTE.

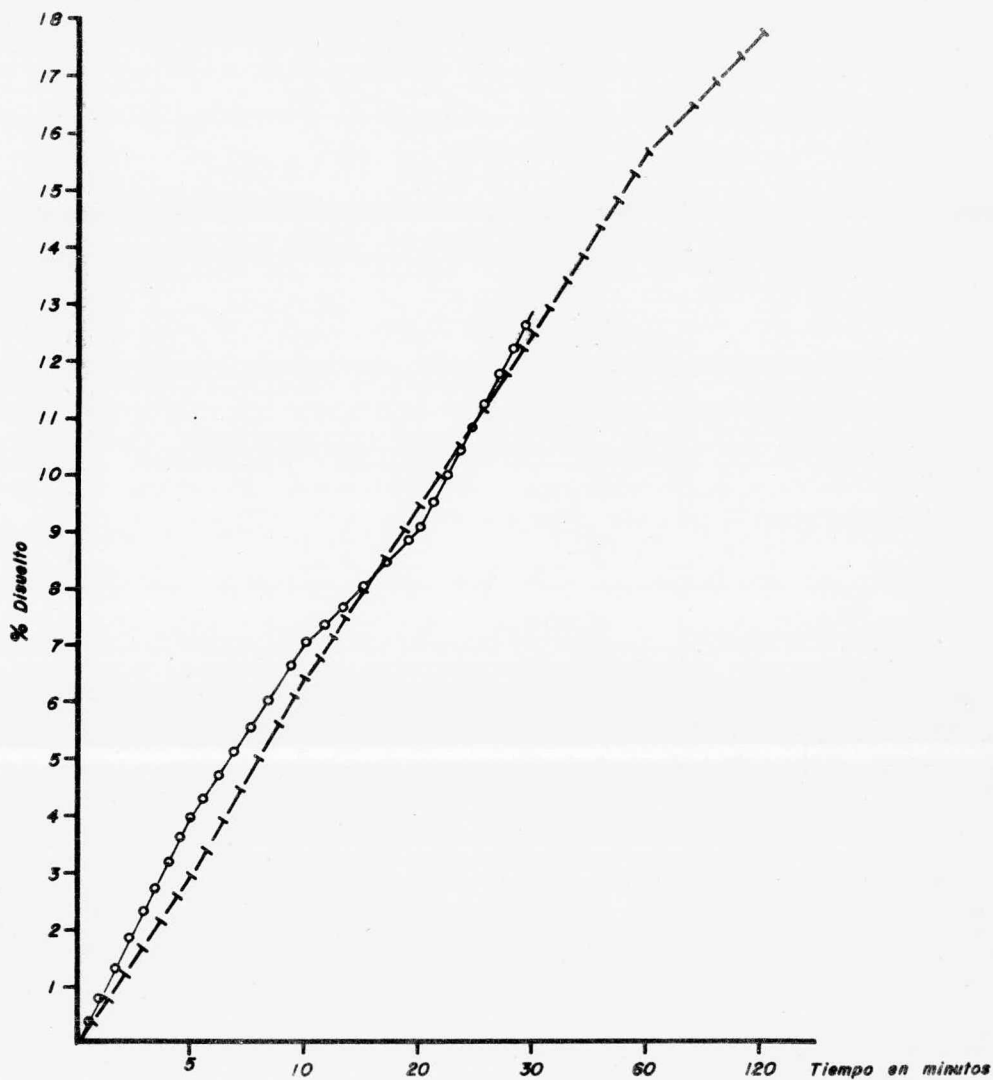
Resultados:

Esta prueba se llevó a cabo, usando como medio de disolución - soluciones amortiguadoras de pH de 1.2 del jugo gástrico y de pH de 7.5 del jugo entérico y a un tiempo de 30 minutos y 120 minutos respectivamente. Con el fin de detectar las posibles diferencias entre las formulaciones a estudiar, las variantes entre los diferentes lotes de la misma formulación, así como de observar el comportamiento del polietilen glicol 6000 en la formulación en comparación con la otra a estudiar y por último el efecto del tamaño de partícula en la prueba de disolución.

Materia prima griseofulvina 5288

pH	Tiempo (min.)	% de disolución
1.2	5	1.83
	10	17.04
	20	9.03
	30	12.91
7.5	5	2.94
	10	6.44
	30	12.5
	60	15.71
	120	17.77

GRISEOFULVINA N° 5288



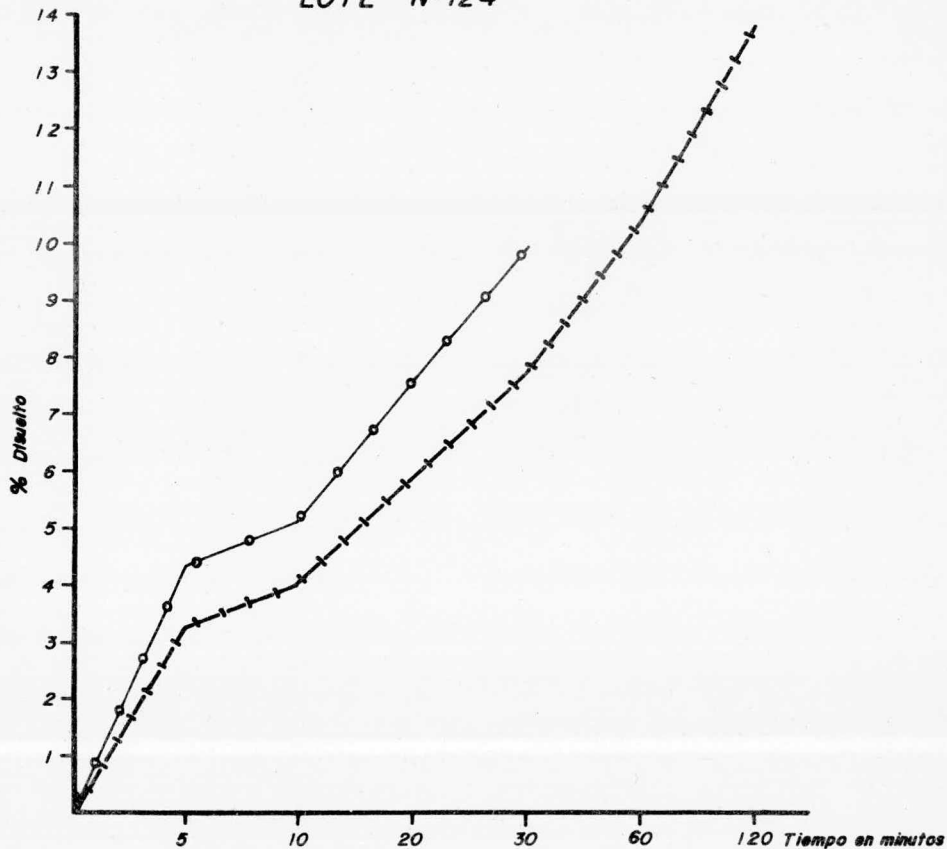
pH 1.2	-----	T	5	10	20	30	
		%	3.92	7.04	9.03	12.91	

pH 7.5	- - - -	T	5	10	30	60	120
		%	2.94	6.44	12.5	15.71	17.77

Tabletas Lote No. 124

pH	Tiempo (min.)	% de disolución
1.2	5	4.38
	10	5.16
	20	7.52
	30	9.9
7.5	5	3.29
	10	4.03
	30	7.77
	60	10.43
	120	13.8

TABLETAS
LOTE N°124



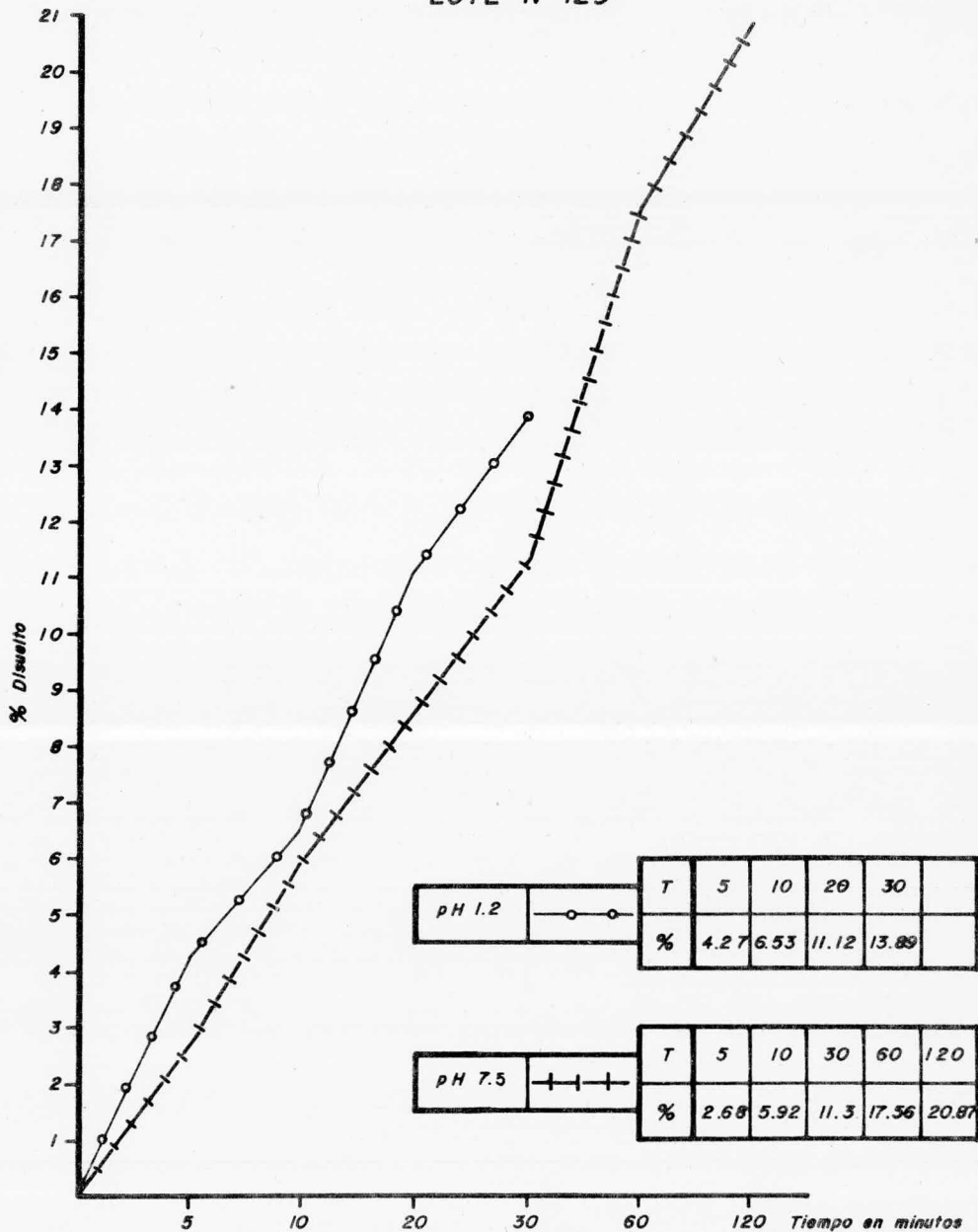
pH 1.2	○ ○	T	5	10	20	30	
		%	4.38	5.16	7.52	9.9	

pH 7.5	+ + +	T	5	10	30	60	120
		%	3.29	4.03	7.77	10.43	13.8

Tabletas Lote No. 129

pH	Tiempo (min.)	% de disolución
1.2	5	4.27
	10	6.53
	20	11.12
	30	13.89
7.5	5	2.68
	10	5.92
	30	11.3
	60	17.56
	120	20.87

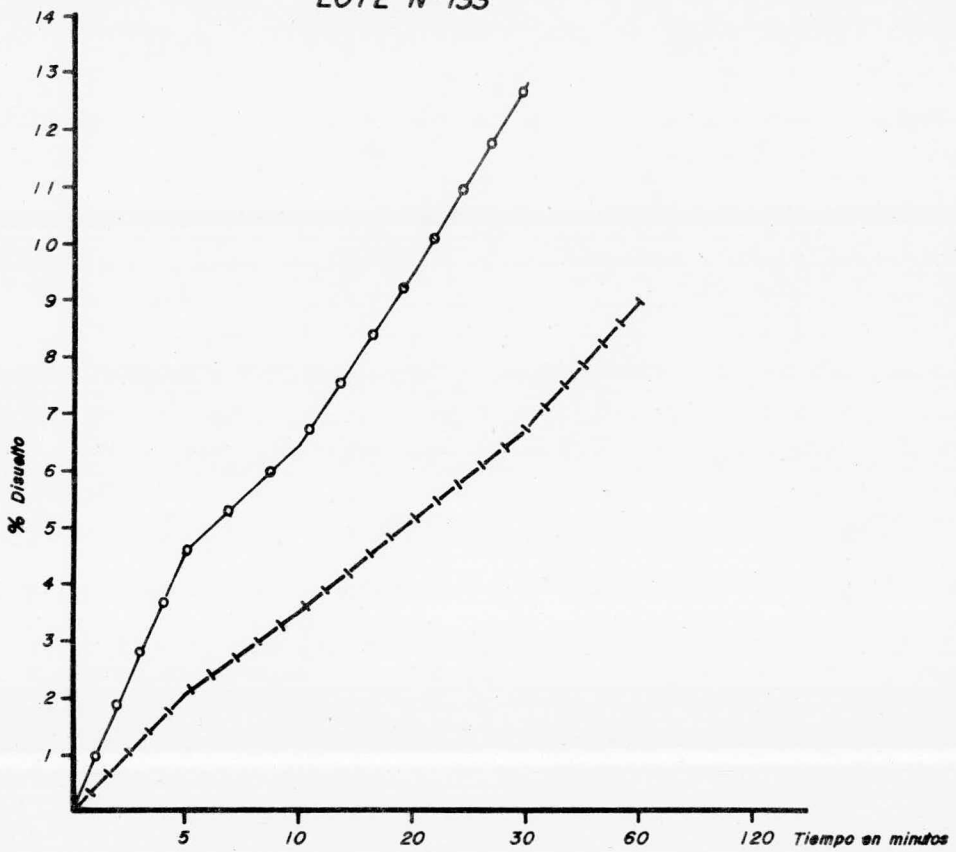
**TABLETAS
LOTE N° 129**



Tabletas Lote No. 133

pH	Tiempo (min.)	% de disolución
1.2	5	4.58
	10	6.46
	20	9.47
	30	12.81
7.5	5	2.05
	10	3.5
	30	6.73
	60	9.0
	120	11.25

**TABLETAS
LOTE N° 133**



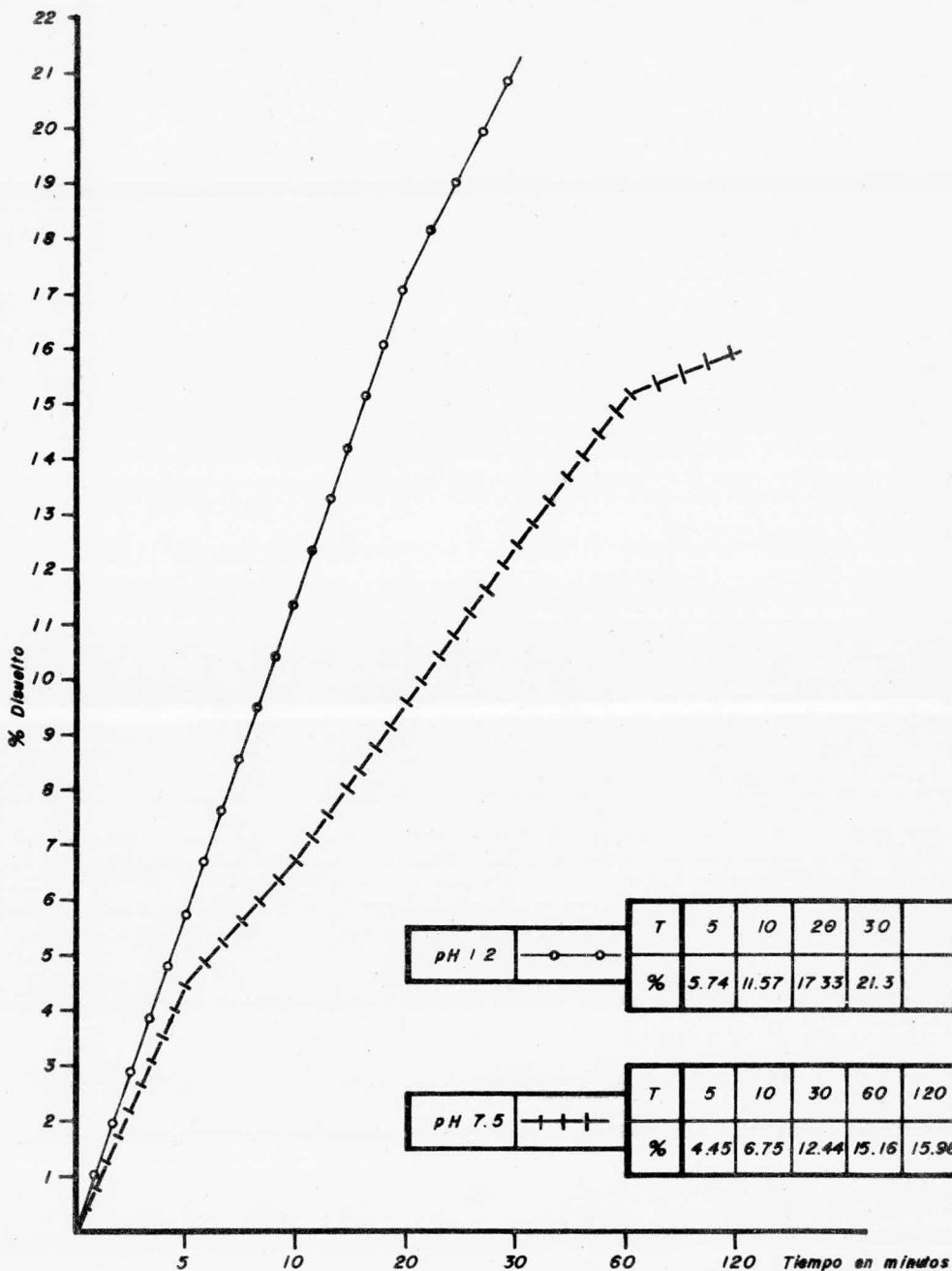
pH 1.2	○ ○	T	5	10	20	30	
		%	4.58	6.46	9.47	12.81	

pH 7.5	+ + + +	T	5	10	30	60	120
		%	2.05	3.5	6.73	9.0	11.25

Cápsulas Gris-Peg No. 4429

pH	Tiempo (min.)	% de disolución
1.2	5	5.74
	10	11.57
	20	17.33
	30	21.3
7.5	5	4.45
	10	6.75
	30	12.44
	60	15.16
	120	15.98

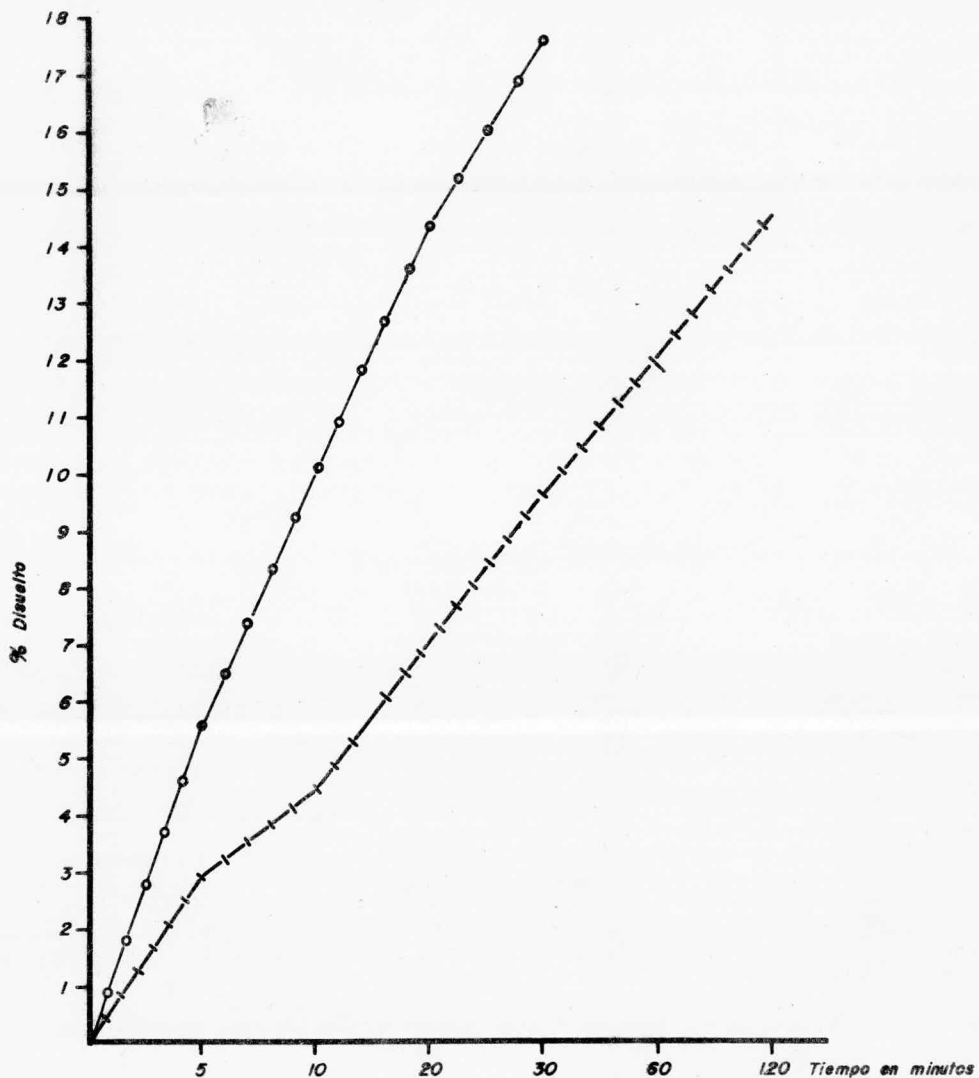
CAPSULAS GRIS-PEG N° 4429



Cápsulas Gris-Peg No. 4585

pH	Tiempo (min.)	% de disolución
1.2	5	5.59
	10	10.09
	20	14.37
	30	17.6
7.5	5	2.95
	10	4.45
	30	9.65
	60	12.02
	120	14.57

CAPSULAS GRIS-PEG N° 4585



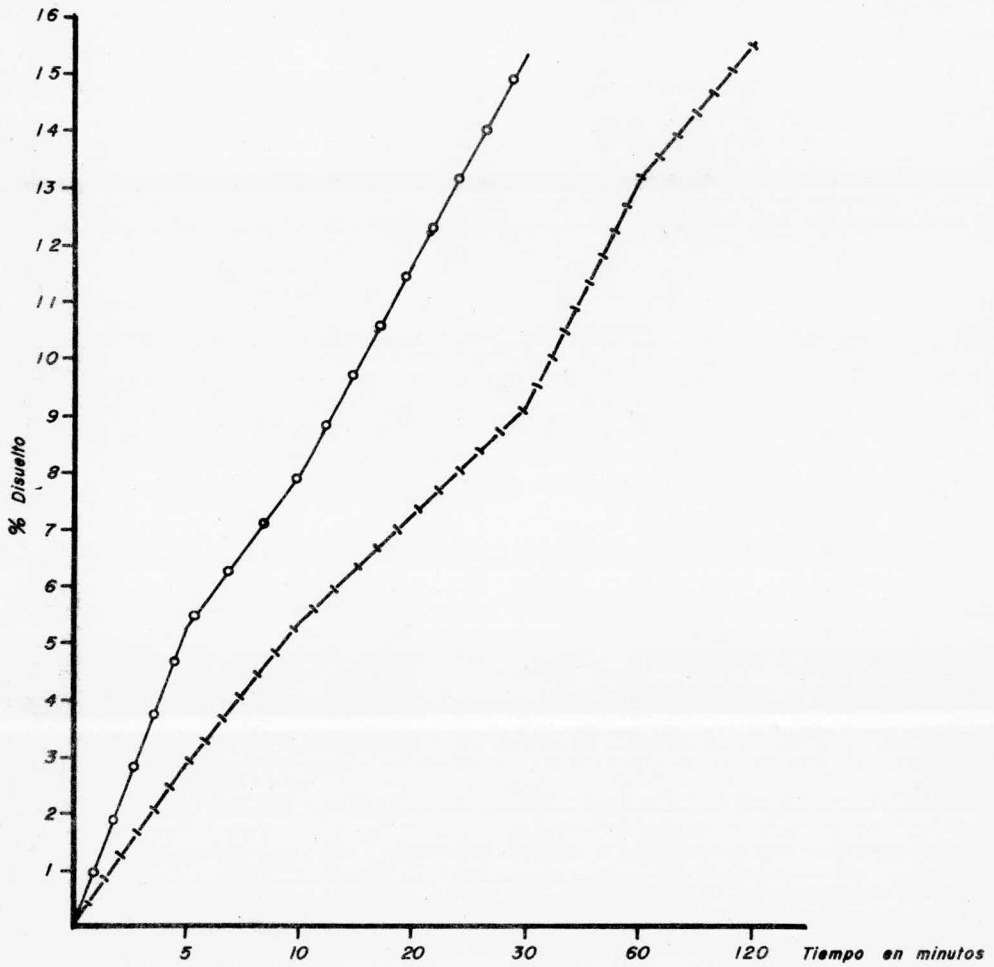
pH 1.2	—○—○—	T	5	10	20	30	
		%	5.59	10.09	14.37	17.6	

pH 7.5	— — — —	T	5	10	30	60	120
		%	2.95	4.45	9.65	12.02	14.57

Cápsulas Gris-Peg No. 5288

pH	Tiempo (min.)	% de disolución
1.2	5	5.25
	10	7.92
	20	11.68
	30	15.36
7.5	5	2.89
	10	5.33
	30	9.13
	60	13.02
	120	15.07

CAPSULAS GRIS-PEG N° 5288



pH 1.2	○ — ○	T	5	10	20	30	
		%	5.25	7.92	11.68	15.36	

pH 7.5	— — — —	T	5	10	30	60	120
		%	2.89	5.33	9.13	13.2	15.07

DISOLUCION DE TRES MUESTRAS CON 125 mg
DE GRISEOFULVINA A UN pH 1.2

Muestra	T (min.)	% Disolución	Tamaño de partícula
Griseofulvina	5	3.83	Relación 1:7
No. 5288	10	7.04	8 >partículas> 8 μ
	20	9.03	
	30	12.91	
Tabletas	5	4.58	Relación 1:7
Lote No. 133	10	6.46	8 >partículas> 8 μ
	20	9.47	
	30	12.81	
Cápsulas	5	5.25	Relación 1:7
Gris-Peg	10	7.92	8 >partículas> 8 μ
No. 5288	20	11.68	
	30	15.36	

Los resultados representan el porcentaje disuelto de materia prima griseofulvina, tabletas y cápsulas Gris-peg a un pH de 1.2 los cuales fueron elaborados con el mismo lote y guardan igual relación del tamaño de partícula. Entre los resultados de la materia prima y tabletas no se observa gran diferencia, mientras que en las cápsulas de Gris-peg muestran porcentaje mayor con relación a las dos primeras.

DISOLUCION DE TRES MUESTRAS CON 125 mg
DE GRISEOFULVINA A UN pH de 7.5

Muestra	T (min.)	% Disolución	Tamaño de partícula
Griseofulvina	5	2.94	Relación 1:7
No. 5288	10	6.44	8 > partículas > 8 μ
	30	12.5	
	60	15.71	
	120	17.77	
Tabletas	5	2.05	Relación 1:7
Lote No.133	10	3.5	8 > partículas > 8 μ
	30	6.73	
	60	9.0	
	120	11.25	
Cápsulas	5	2.89	Relación 1:7
Gris-Peg	10	5.33	8 > partículas > 8 μ
No. 5288	30	9.13	
	60	13.2	
	120	15.07	

Los resultados aquí muestran el porcentaje disuelto de 3 muestras a un pH de 7.5 con un tamaño de partícula en la misma relación y en los cuales se observa en la materia prima mayor porcentaje disuelto en comparación a las tabletas y a las cápsulas Gris-Peg.

DISOLUCION DE TRES LOTES DIFERENTES
DE TABLETAS (125 mg) A UN pH de 1.2

Lote	T (min.)	% Disolución	Tamaño de partícula
No. 133	5	4.58	Relación 1:7
	10	6.46	87partículas > 8 μ
	20	9.47	
	30	12.81	
No. 129	5	4.27	Relación 1:4
	10	6.53	87partículas > 8 μ
	20	11.12	
	30	13.89	
No. 124	5	4.38	Relación 1:1.5
	10	5.16	87partículas > 8 μ
	20	7.52	
	30	9.9	

Los resultados muestran el comportamiento de tres lotes diferentes de tabletas a un pH de 1.2, con tamaño de partícula en diferente relación, se observa mayor porcentaje disuelto en el lote No. 129 - con respecto a los otros dos lotes.

DISOLUCION DE TRES LOTES DIFERENTES
DE TABLETAS (125 mg) A UN pH de 7.5

Lote	T (min.)	% Disolución	Tamaño de partícula
No. 133	5	2.05	Relación 1:7
	10	3.5	87partículas >8M
	30	6.73	
	60	9.0	
	120	11.25	
No. 129	5	2.68	Relación 1:4
	10	5.92	87partículas >8M
	30	11.3	
	60	17.56	
	120	20.87	
No.124	5	3.29	Relación 1:1.5
	10	4.03	87partículas >8M
	30	7.77	
	60	10.43	
	120	13.8	

Se observa el comportamiento de tres lotes diferentes de tabletas a un pH de 7.5, con tamaño de partícula en diferente relación, se encuentra mayor porcentaje disuelto en el lote No. 129 en relación a los otros dos lotes.

DISOLUCION DE TRES MUESTRAS DIFERENTES DE
CAPSULAS GRIS-PEG (125 mg.) A UN pH DE 1.2

Muestra	T (min.)	% Disolución	Tamaño de partícula
Cápsulas	5	5.25	Relación 1:7
Gris-Peg	10	7.92	87partículas 787
No. 5288	20	11.68	
	30	15.36	
Cápsulas	5	5.59	Relación 1:4
Gris-Peg	10	10.09	87partículas 787
No. 4585	20	14.37	
	30	17.6	
Cápsulas	5	5.74	Relación 1:1.5
Gris-Peg	10	11.57	87partículas 787
No. 4429	20	17.33	
	30	21.3	

La tabla muestra el porcentaje de tres lotes diferentes de cápsulas Gris-Peg, a un pH de 1.2, con tamaño de partícula diferente, se observan mejores resultados en las cápsulas Gris-Peg No. 4429 en relación a los otros dos lotes estudiados.

DISOLUCION DE TRES MUESTRAS DIFERENTES DE
CAPSULAS GRIS-PEG (125 mg) A UN pH DE 7.5

Muestra	T (min.)	% Disolución	Tamaño de partícula
Cápsulas	5	2.89	Relación 1:7
Gris-Peg	10	5.33	87partículas 78 M
No. 5288	30	9.13	
	60	13.2	
	120	15.07	
Cápsulas	5	2.95	Relación 1:4
Gris-Peg	10	4.45	87partículas 78 M
No. 4585	30	9.65	
	60	12.02	
	120	14.57	
Cápsulas	5	4.45	Relación 1:1.5
Gris-Peg	10	6.75	87partículas 78 M
No. 4429	30	12.44	
	60	15.16	
	120	15.98	

Los resultados representan el porcentaje disuelto de 3 lotes diferentes de cápsulas Gris-Peg a un pH de 7.5 con tamaño de partícula diferente, se observa un mejor comportamiento para las cápsulas Gris-Peg No. 4429 en relación a las otras muestras.

DISOLUCION DE MUESTRAS DE TABLETAS Y CAPSULAS
GRIS-PEG DIFERENTES CON (125mg) A UN pH de 1.2

Muestra	T (min.)	% Disolución	Tamaño de partícula
Tabletas	5	4.58	Relación 1:7
Lote No.133	10	6.46	87partículas > 8 μ
	20	9.47	
	30	12.81	
Cápsulas	5	5.25	Relación 1:7
Gris-Peg	10	7.92	87partículas > 8 μ
No. 5288	20	11.68	
	30	15.36	

La tabla muestra el comportamiento de dos muestras a un pH de - 1.2, con igual tamaño de partícula y en la cual se observan mejores - resultados en las cápsulas Gris-Peg No. 5288 en comparación a las ta - bletas Lote No. 133.

DISOLUCION COMPARATIVA DE DOS MUESTRAS DE TABLETAS
Y CAPSULAS GRIS-PEG CON (125 mg) A UN pH DE 7.5

Muestra	T (min.)	% Disolución	Tamaño de partícula
Tabletas	5	2.05	Relación 1:7
Lote No.133	10	3.5	8 > partículas > 8 M
	30	6.73	
	60	9.0	
	120	11.25	
Cápsulas	5	2.89	Relación 1:7
Gris-Peg	10	5.33	8 > partículas > 8 M
No. 5288	30	9.13	
	60	13.2	
	120	15.07	

La tabla muestra el comportamiento de dos muestras a un pH de - 7.5, con igual tamaño de partícula, se observan mejores resultados en las cápsulas GRIS-PEG No.5288 en comparación al lote de tabletas --- No. 133.

DISOLUCION COMPARATIVA DE DOS MUESTRAS DE TABLETAS
Y CAPSULAS GRIS-PEG CON (125 mg) A UN pH DE 1.2

Muestra	T (min.)	% Disolución	Tamaño de partícula
Tabletas	5	4.27	Relación 1:4
Lote No.129	10	6.53	8 >partículas> 8 M
	20	11.12	
	30	13.89	
Cápsulas	5	5.59	Relación 1:4
Gris-Peg	10	10.09	8 >partículas> 8 M
No. 4585	20	14.37	
	30	17.6	

La tabla muestra los resultados de dos muestras a un pH de 1.2, - con igual tamaño de partícula, se observan mejores resultados en las cápsulas Gris-Peg No.4585 en comparación a las tabletas Lote No.129

DISOLUCION COMPARATIVA DE DOS MUESTRAS DE TABLETAS
Y CAPSULAS GRIS-PEG CON (125 mg) A UN pH DE 7.5

Muestra	T (min.)	% Disolución	Tamaño de partícula
Tabletas	5	2.68	Relación 1:4
Lote No.129	10	5.92	8 > partículas > 8 M
	30	11.3	
	60	17.56	
	120	20.87	
Cápsulas	5	2.95	Relación 1:4
Gris-Peg	10	4.45	8 > partículas > 8 M
No. 4585	30	9.65	
	60	12.02	
	120	14.57	

El cuadro representa los resultados de dos muestras a un pH de 7.5, con igual tamaño de partícula, se observan mejores resultados - en las tabletas Lote No. 129, en comparación a las cápsulas Gris-Peg No. 4585.

DISOLUCION COMPARATIVA DE DOS MUESTRAS DE TABLETAS
Y CAPSULAS GRIS-PEG CON (125 mg) A UN pH DE 1.2

Muestra	T (min.)	% Disolución	Tamaño de partícula
Tabletas	5	4.38	Relación 1:1.5
No. 124	10	5.16	87partículas 78%
	20	7.52	
	30	9.9	
Cápsulas	5	5.74	Relación 1:1.5
Gris-Peg	10	11.57	87partículas 78%
No. 4429	20	17.33	
	30	21.3	

Los resultados obtenidos son de dos muestras a un pH de 1.2, -
con igual tamaño de partícula, los resultados son mejores en las -
cápsulas Gris-Peg No. 4429 en comparación a las tabletas del lote -
No. 124.

DISOLUCION COMPARATIVA DE DOS MUESTRAS DE TABLETAS
Y CAPSULAS GRIS-PEG CON (125 mg) A UN pH DE 7.5

Muestra	T (min.)	% Disolución	Tamaño de partículas
Tabletas	5	3.29	Relación 1:1.5
No. 124	10	4.03	87partículas 78M
	30	7.77	
	60	10.43	
	120	13.8	
Cápsulas	5	4.45	Relación 1:1.5
Gris-Peg	10	6.75	87partículas 78M
No. 4429	30	12.44	
	60	15.16	
	120	15.98	

La tabla muestra los resultados de dos muestras a un pH de 7.5, con igual tamaño de partícula, los resultados son mejores en las cápsulas Gris-Peg No. 4429 en comparación a las tabletas Lote No.124.

V.- EVALUACION ESTADISTICA

Los datos experimentales obtenidos en la prueba de disolución In Vitro fueron evaluados estadísticamente con el fin de observar su probabilidad. Se trabajaron muestras de: materia prima griseo fulvina, tres diferentes lotes de tabletas y cápsulas de Gris-Peg - cada una con 125 mg de principio activo, a un pH de 1.2 y 7.5 y - muestreadas a ciertos intervalos de tiempo. El número de repeticio - nes fueron de 10 para cada una, dándose un límite de confianza de - 2 con un 5% de probabilidad, por lo que se eliminaron aquellos que salían fuera. Para estudiar la magnitud de la probabilidad se em - plearon medidas de tendencia central y de dispersión. Las fórmulas que se emplearon son:

$$M = \frac{\sum x}{n} ; \quad \sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n}} ; \quad \epsilon = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Para la determinación de los límites de confianza se usó la - siguiente expresión:

$$M \pm E t$$

la cual nos representa con una cierta probabilidad, la relación que existe entre nuestro valor medio experimental y la media real.



DATOS ESTADISTICOS

GRISEOFULVINA No. 5288

pH	T	\bar{x}	n	M	\bar{s}^2	\bar{s}	E	$Lc \pm 95\%$
1.2	5	30.70	8	3.83	0.5192	0.2547	0.09031	0.471
	10	49.31	7	7.04	0.4905	0.2647	0.1002	0.4906
	20	63.24	7	9.03	3.3615	0.6929	0.2624	1.2841
	30	77.46	6	12.91	0.6510	0.3293	0.1349	0.6936
7.5	5	17.66	6	2.94	2.3524	0.6251	0.2565	1.3190
	10	32.20	5	6.44	0.0320	0.0800	0.0358	0.1990
	30	62.53	5	12.50	1.2969	0.5092	0.2283	1.2670
	60	109.98	7	15.71	1.0255	0.3827	0.1449	0.7094
	120	124.45	7	17.77	0.8298	0.3440	0.1303	0.6377

TABLETAS Lote No.133

pH	T	\bar{x}	n	M	\bar{s}^2	\bar{s}	E	$Lc \pm 95\%$
1.2	5	36.64	8	4.58	2.3772	0.5451	0.1933	0.9143
	10	45.24	7	6.46	1.6564	0.4864	0.1842	0.9014
	20	56.87	6	9.47	0.7611	0.3561	0.1459	0.7504
	30	76.90	6	12.81	0.0916	0.1235	0.0506	0.2603
7.5	5	16.40	8	2.05	0.9544	0.3453	0.1224	0.5789
	10	28.03	8	3.50	1.1369	0.3769	0.1336	0.6319
	30	40.40	6	6.73	0.4720	0.2804	0.1149	0.5908
	60	63.06	7	9	1.4030	0.4476	0.1695	0.8295
	120	67.54	6	11.25	0.1818	0.1740	0.0713	0.3666

TABLETAS Lote No. 129

pH	T	\bar{x}	n	M	\bar{d}^2	σ	E	Lc _± 95%
1.2	5	34.21	8	4.27	3.1601	0.6285	0.2228	1.0538
	10	39.21	6	6.53	1.7875	0.5458	0.2236	1.1497
	20	66.77	6	11.12	2.7765	0.6802	0.2787	1.4330
	30	83.36	6	13.89	3.1402	0.7234	0.2964	1.5240
7.5	5	16.08	6	2.68	1.393	0.4818	0.1974	1.0150
	10	41.40	7	5.92	1.7225	0.4959	0.1878	0.9191
	30	90.47	8	11.30	9.6799	1.0990	0.3897	1.8430
	60	105.36	6	17.56	1.3346	0.4716	0.1932	0.9534
	120	146.11	7	20.87	2.3204	0.5757	0.2180	1.0660

TABLETAS Lote No.124

pH	T	\bar{x}	n	M	\bar{d}^2	σ	E	Lc _± 95%
1.2	5	39.42	9	4.38	3.2625	0.6020	0.2006	0.9251
	10	36.15	7	5.16	0.5663	0.2844	0.1077	0.5270
	20	67.72	9	7.52	4.5136	0.7081	0.2360	1.0884
	30	59.40	6	9.90	0.4528	0.2747	0.1125	0.5787
7.5	5	29.62	9	3.29	7.8787	0.9356	0.3118	1.4380
	10	32.24	8	4.03	3.9404	0.7018	0.2488	1.1768
	30	62.19	8	7.77	6.2219	0.8818	0.3127	1.4790
	60	83.47	8	10.43	5.1471	0.8021	0.2844	1.3452
	120	110.45	8	13.80	14.5337	1.3478	0.4779	2.2604

CAPSULAS GRIS - PEG No. 528F

pH	T	\bar{x}	n	M	\bar{d}^2	σ	E	Lc _t
1.2	5	36.81	7	5.25	1.1404	0.4036	0.1518	0.7478
	10	71.20	9	7.92	5.7911	0.8021	0.2673	1.2320
	20	93.47	8	11.68	4.1013	0.7160	0.2539	1.2000
	30	122.89	8	15.36	7.5751	0.9730	0.3454	1.6320
7.5	5	17.38	6	2.89	0.3552	0.2422	0.0992	0.5103
	10	37.31	7	5.33	0.2324	0.1822	0.06901	0.3377
	30	54.80	6	9.13	3.1286	0.7221	0.2959	1.5217
	60	105.61	8	13.25	4.4165	0.7430	0.2634	1.2450
	120	105.51	7	15.07	0.5498	0.2802	0.1061	0.5192

CAPSULAS GRIS-PEG No. 4585

pH	T	\bar{x}	n	M	\bar{d}^2	σ	E	Lc _t
1.2	5	39.17	7	5.59	1.1508	0.4054	0.1535	0.7512
	10	80.78	8	10.09	3.7400	0.6837	0.2424	1.1465
	20	114.99	8	14.37	8.5321	1.0327	0.3662	1.7321
	30	140.81	8	17.60	6.3111	0.8880	0.3148	1.4892
7.5	5	23.65	8	2.95	2.6301	0.5733	0.2033	0.9616
	10	35.65	8	4.45	3.3929	0.6512	0.2309	1.0921
	30	77.23	8	9.65	9.3159	1.0700	0.3826	1.8096
	60	96.23	8	12.02	9.5421	1.0920	0.3872	1.8314
	120	116.60	8	14.57	4.9856	0.7897	0.2800	1.3244

CAPILLAS GMS-PEG No.4429

pH	T	\bar{x}	n	\bar{y}	\bar{y}^2	σ	E	Lc_{\pm}
1.2	5	45.96	8	5.74	2.1404	0.5172	0.1234	0.8675
	10	81.00	7	11.57	1.9787	0.5316	0.2013	0.9855
	20	138.70	8	17.33	8.2762	1.0171	0.3606	1.7056
	30	149.10	7	21.30	5.8174	0.9116	0.3453	1.6890
7.5	5	35.61	8	4.45	3.1899	0.7314	0.2239	1.0590
	10	40.54	7	6.75	0.0738	0.11090	0.04545	0.2337
	30	99.58	8	12.44	6.6268	0.9101	0.3227	1.5265
	60	121.29	8	15.16	2.0751	0.5093	0.1806	0.8542
	120	127.84	8	15.98	2.9454	0.6067	0.2151	1.0174

ANALISIS ESTADISTICO COMPARATIVO.

Con el fin de determinar las diferencias existentes en nuestros resultados, ya sean reales o debidas simplemente al azar, se hizo comparación entre grupos por medio de la función t de Student, la cual nos analizará la significación de las diferencias. Cuando el número de grupos es de 2, y el número de datos de cada grupo es el mismo, se aplica la siguiente fórmula para saber qué significación tiene la diferencia entre los dos valores medios (26) :

$$t = \frac{M - M_1}{\sqrt{\frac{E^2}{n} + \frac{E_1^2}{n_1}}}$$

Los grados de libertad son: $2(n-1)$

Cuando el número de elementos de cada grupo es diferente, la fórmula adopta la siguiente expresión:

$$t = \frac{M - M_1}{\sqrt{\frac{d^2}{n} + \frac{d_1^2}{n_1}}}$$

$n + n_1 - 2$ nn_1

Los grados de libertad son: $(n + n_1 - 2)$

Cuando el valor de t hallado por cálculo es igual o superior al indicado en tablas en la columna P=5, se considera que hay una diferencia significativa y si el valor de t es menor a P=5, las diferencias - pueden ser debidas al azar y es no significativa.

TABLA ESTADÍSTICA COMPARATIVA

pH	T	M _{p5288}	M _{T133}	DF	$\frac{\sum d^2 + \sum d_1^2}{\sum E^2 + E_1^2} \frac{2(n-1)}{n+n_1-2}$		t	t(5%)	Conclusión
1.2	5	3.83	4.58	0.75	2.8964	14	3.29	2.145	Significativo
	10	7.04	6.46	0.58	0.04396	12	2.76	2.179	Significativo
	20	9.03	9.47	0.44	4.1226	11	1.292	2.201	No significativo
	30	12.91	12.81	0.10	0.02075	10	0.6944	2.228	No significativo
7.5	5	2.94	2.05	0.89	3.3060	12	3.14	2.179	Significativo
	10	6.44	3.50	2.94	1.1689	11	15.83	2.201	Significativo
	30	12.50	6.73	5.77	1.7689	9	21.50	2.262	Significativo
	60	15.71	9.00	6.71	0.04972	12	30.10	2.179	Significativo
	120	17.77	11.25	6.52	1.0116	11	38.64	2.201	Significativo

pH	T	M _{C5288}	M _{T133}	DF	$\frac{\sum d^2 + \sum d_1^2}{\sum E^2 + E_1^2} \frac{2(n-1)}{n+n_1-2}$		t	t(5%)	Conclusión
1.2	5	5.25	4.58	0.67	3.5176	13	2.48	2.160	Significativo
	10	7.92	6.46	1.46	7.4475	14	3.97	2.145	Significativo
	20	11.68	9.47	2.21	4.8624	12	6.43	2.179	Significativo
	30	15.36	12.81	2.55	7.6660	12	5.90	2.179	Significativo
7.5	5	2.89	2.05	0.84	1.3096	12	4.71	2.179	Significativo
	10	5.33	3.50	1.83	1.3693	13	10.89	2.160	Significativo
	30	9.13	6.73	2.40	0.10075	10	7.56	2.228	Significativo
	60	13.70	9	4.20	5.8191	13	12.13	2.160	Significativo
	120	15.07	11.25	3.82	0.7316	11	6.23	2.201	Significativo

pH	T	M_{T129}	M_{T133}	\overline{DM}	$\frac{\sum d^2 + \sum d_1^2}{E^2 + E_1^2}$		$\frac{2(n-1)}{n+n_1-2}$	t	t(5%)	Conclusion
					$\frac{\sum d^2}{E^2}$	$\frac{\sum d_1^2}{E_1^2}$				
1.2	5	4.27	4.58	0.31	0.08699	14	1.05	2.145	No significant	
	10	6.53	6.46	0.07	3.4439	11	0.2249	2.201	No significant	
	20	11.12	9.47	1.65	0.09895	10	5.24	2.228	Significativo	
	30	13.89	12.81	1.08	0.09041	10	3.59	2.228	Significativo	

7.5	5	2.66	2.05	0.63	2.3474	12	2.638	2.179	Significativo
	10	5.92	3.50	2.42	2.8594	13	9.97	2.160	Significativo
	30	11.30	6.73	4.57	10.1519	12	9.20	2.179	Significativo
	60	17.56	9.00	8.56	2.7378	11	30.85	2.201	Significativo
	120	20.87	11.25	9.62	2.5022	11	36.26	2.201	Significativo

pH	T	M_{T133}	M_{T124}	\overline{DM}	$\frac{\sum d^2 + \sum d_1^2}{E^2 + E_1^2}$		$\frac{2(n-1)}{n+n_1-2}$	t	t(5%)	Conclusion
					$\frac{\sum d^2}{E^2}$	$\frac{\sum d_1^2}{E_1^2}$				
1.2	5	4.58	4.38	0.20	5.6397	15	0.6713	2.131	No significant	
	10	6.46	5.16	1.30	0.04551	12	6.09	2.179	Significativo	
	20	9.47	7.52	1.95	5.2747	13	5.81	2.160	Significativo	
	30	12.81	9.90	2.91	0.03393	10	15.79	2.228	Significativo	

7.5	5	2.05	3.29	1.24	8.6331	15	3.326	2.131	Significativo
	10	3.50	4.03	0.55	0.0797	14	1.948	2.145	No significant
	30	6.73	7.77	1.04	6.6939	12	6.39	2.179	Significativo
	60	9	10.43	1.43	6.5501	15	4.45	2.131	Significativo
	120	11.25	12.80	2.55	14.7155	12	4.26	2.179	Significativo

pH	T	M _{T129}	M ₁₂₄	DM	$\frac{\sum d^2 + \sum d_1^2}{2(n-1)}$		t	t(5%)	conclusión
					$E^2 + E_1^2$	$\frac{\delta}{n+n_1-2}$			
1.2	5	4.27	4.38	0.11	6.4226	15	0.346	2.131	No significativo
	10	6.53	5.16	1.37	2.3538	11	5.32	2.201	Significativo
	20	11.12	7.52	3.60	7.2901	13	9.11	2.160	Significativo
	30	13.79	9.90	3.99	0.1005	10	12.50	2.228	Significativo

7.5	5	2.68	3.29	0.61	9.2717	13	1.37	2.160	No significativo
	10	5.92	4.03	1.89	5.6629	13	5.53	2.160	Significativo
	30	11.30	7.77	3.53	0.2496	14	7.06	2.145	Significativo
	60	17.56	10.43	7.13	6.4818	12	17.96	2.179	Significativo
	120	20.87	13.80	7.07	16.8541	13	11.99	2.160	Significativo

pH	T	M _{C4585}	M _{C5288}	DM	$\frac{\sum d^2 + \sum d_1^2}{2(n-1)}$		t	t(5%)	Conclusion
					$E^2 + E_1^2$	$\frac{\delta}{n+n_1-2}$			
1.2	5	5.59	5.25	0.34	0.04690	12	1.570	2.179	No significativo
	10	10.09	7.92	2.17	9.5311	15	5.60	2.131	Significativo
	20	14.37	11.68	2.69	0.1985	14	6.03	2.145	Significativo
	30	17.60	15.36	2.24	0.2181	14	4.79	2.145	Significativo

7.5	5	2.95	2.89	0.06	2.9853	12	0.222	2.179	No significativo
	10	4.45	5.33	0.88	3.6253	13	3.22	2.160	Significativo
	30	9.65	9.13	0.52	12.4445	12	0.945	2.179	No significativo
	60	12.02	13.20	1.18	0.2192	14	2.52	2.145	Significativo
	120	14.57	15.07	0.50	5.5394	13	1.48	2.160	No significativo

pH	T	M _{C4429}	M _{C5288}	DM	$\frac{\sum d^2 + \sum d_1^2}{\sum E^2 + E_1^2}$		t	t(5%)	Conclusión
					$\frac{2(n-1)}{n+n_1-2}$	$\frac{\sigma^2}{\sigma_1^2}$			
1.2	5	5.74	5.25	0.49	3.2808	13	1.88	2.160	No significativo
	10	11.57	7.92	3.65	7.7698	14	9.722	2.145	Significativo
	20	17.33	11.68	5.65	0.1944	14	12.81	2.145	Significativo
	30	21.30	15.36	5.94	13.3925	13	11.30	2.160	Significativo

7.5	5	4.45	2.89	1.56	3.5451	12	5.31	2.179	Significativo
	10	6.75	5.33	1.42	0.3062	11	15.30	2.201	Significativo
	30	12.44	9.13	3.31	9.7554	12	6.79	2.179	Significativo
	60	15.16	13.20	1.96	0.10198	14	6.13	2.145	Significativo
	120	15.98	15.07	0.91	3.4952	13	3.39	2.160	Significativo

pH	T	M _{C4429}	M _{C4585}	DM	$\frac{\sum d^2 + \sum d_1^2}{\sum E^2 + E_1^2}$		t	t(5%)	Conclusión
					$\frac{2(n-1)}{n+n_1-2}$	$\frac{\sigma^2}{\sigma_1^2}$			
1.2	5	5.74	5.59	0.15	3.2912	13	0.5762	2.160	No significativo
	10	11.57	10.09	1.48	5.7187	13	4.31	2.160	Significativo
	20	17.33	14.37	2.96	0.2641	14	5.75	2.145	Significativo
	30	21.30	17.60	3.70	12.1284	13	7.40	2.160	Significativo

7.5	5	4.45	2.95	1.50	0.0914	14	4.96	2.145	Significativo
	10	6.75	4.45	2.30	3.4667	12	7.92	2.179	Significativo
	30	12.44	9.65	2.79	0.2505	14	5.57	2.145	Significativo
	60	15.16	12.02	3.14	0.1025	14	7.35	2.145	Significativo
	120	15.98	14.57	1.41	0.12466	14	3.99	2.145	Significativo.

pH	T	M _{C4429}	M _{T124}	D \bar{M}	$\sum d^2 + \sum d_1^2$ $\frac{2(n-1)}{n+n_1-2}$		t	t(5%)	Conclusion
					E ²	E ₁ ²			
1.2	5	5.74	4.38	1.36	5.4029	15	4.66	2.131	Significativo
	10	11.57	5.16	6.41	0.05211	12	28.08	2.179	Significativo
	20	17.33	7.50	9.80	12.7898	13	21.86	2.131	Significativo
	30	21.30	9.90	11.00	6.2702	11	27.14	2.201	Significativo
7.5	5	4.45	3.29	1.16	11.0600	15	2.77	2.131	Significativo
	10	6.75	4.03	2.72	4.0142	12	8.70	2.179	Significativo
	30	12.44	7.77	4.74	0.2019	14	10.54	2.145	Significativo
	60	15.16	10.43	4.73	0.1134	14	14.04	2.145	Significativo
	120	15.98	13.80	2.18	0.2746	14	4.16	2.145	Significativo

pH	T	M _{T129}	M _{C4585}	D \bar{M}	$\sum d^2 + \sum d_1^2$ $\frac{2(n-1)}{n+n_1-2}$		t	t(5%)	Conclusión
					E ²	E ₁ ²			
1.2	5	4.27	5.59	1.32	4.3109	13	4.42	2.160	Significativo
	10	6.53	10.09	3.56	5.5275	12	9.71	2.179	Significativo
	20	11.12	14.37	3.25	11.3086	12	6.19	2.179	Significativo
	30	13.89	17.60	3.71	9.4512	12	7.74	2.179	Significativo
7.5	5	2.68	2.95	0.27	4.0241	12.	0.86	2.179	No significativo
	10	5.92	4.45	1.47	5.1154	13	4.52	2.160	Significativo
	30	11.30	9.65	1.65	0.2982	14	3.021	2.145	Significativo
	60	17.56	12.02	5.50	10.8768	12	10.77	2.179	Significativo
	120	20.87	14.57	6.30	7.31	13	16.44	2.160	Significativo

CONCLUSION.

De acuerdo a la evaluación estadística los resultados son aceptables. Aplicando la regla de t de Student para comparación entre grupos hay diferencias significativas entre ellos.

Al analizar los resultados de acuerdo al tamaño de partícula de las muestras estudiadas, observamos que éste no siempre es directamente proporcional a la disolución de la griseofulvina. Tabletas con tamaño de partícula en una relación de 1:4 tuvieron una mayor disolución que las tabletas con tamaño de partícula en una relación de 1:1.5. Mientras que las cápsulas de Gris-Peg, con tamaño de partícula en una relación de 1:1.5, mostraron mayor disolución que las cápsulas con partículas en una relación de 1:4, las cápsulas fueron elaboradas en presencia de polietilen glicol 6000 ocasionando posiblemente esta situación.

Examinando los datos obtenidos podemos hacer notar lo siguiente: A un pH gástrico e intestinal en tabletas observamos que el lote de tamaño de partícula 1:4 tuvo una mayor disolución, en las cápsulas encontramos que el lote de tamaño de partícula de 1:1.5 fue el de mejor comportamiento en ambos medios. A un pH gástrico podemos observar la influencia del polietilen glicol 6000; la formulación de cápsulas muestra un mejor comportamiento en comparación a las tabletas. En el pH intestinal: encontramos a excepción de un lote de cápsulas que no tuvo el mismo comportamiento, las demás guardan una mejor disolución con respecto a las tabletas de griseofulvina.

Podemos concluir que a un pH gástrico se observa significativa-
mente la presencia del polietilén glicol 6000 y por ende ayuda a -
la disolución In vitro de la griseofulvina, para el pH intestinal
no es posible afirmar con seguridad una marcada influencia de éste
pero sí ayuda a mejorar la disolución. La prueba de disolución -
In vitro es de gran importancia ya que se determinaron factores -
del comportamiento In vitro de formas farmacéuticas sólidas de gri-
seofulvina que servirán de gran utilidad en el control de calidad
de las mismas.

VI.- B I B L I O G R A F I A .

- 1.- S. Linlin, J. Mening y Ch.J. Swartz.
J. Pharm. Sci., 59, 989 (1970).
- 2.- W.L. Chiou y S. Riegelman.
J. Pharm. Sci., 59, 947 (1970).
- 3.- D.C. Baun y G.C.Walker.
J. Pharm. Sci., 58, 611 (1969).
- 4.- J. R. DiPalma.
Drill's Pharmacology in Medicine, 4a Ed.,
1762, Mc. Graw-Hill Book Company, (1971).
- 5.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos,
4a. Ed., 854 (1974).
- 6.- S. Goodman y A. Gilman,
The Pharmacological Basis of Therapeutics,
5a. Ed., 1239, McMillan Publishing Co. Inc.(1975).
- 7.- Hospital Formulary, American Society of Hospital
Pharmacists, Vol. I, 8:1204 (1973).
- 8.- J.E. Tingstad y S. Riegelman.
J. Pharm. Sci., 59, 692 (1970).
- 9.- L. Lachman, H.A. Lieberman y J.L. Kanin.
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy,
Lea & Febiger, 246 (1976).
- 10.- United States Pharmacopeia, 17th Rev.,
Mack Publishing Co., 919 (1965).
- 11.- S. Gershberg y F.D. Stoll,
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 35, 284 (1946).
- 12.- British Pharmacopeia, Pharmaceutical Press,
1157 (1963).
- 13.- D. Cook, H.S.Chang y C.A. Mainville.
Can. J. Pharm. J., 92, 141 (1959).

- 14.- British Pharmacopeia, Pharmaceutical Press,
518 (1948).
- 15.- G. Levy y B.A. Hayes,
New Engl. J. Med., 262, 1053 (1960).
- 16.- National Formulary, 12th Ed., 2nd Suppl.,
Mack Publishing Co., 15 (1965).
- 17.- J.C. Sounder y W.C. Elenbogen.
Drug Std., 26, 77 (1958).
- 18.- R.A. Nash y A.D. Marcus,
Drug Std., 28, 1 (1960).
- 19.- E.L. Meyers.
Drug Cosmetic Ind., 87, 622 (1960).
- 20.- K.Munzel y T. Kuhn,
Pharm. Acta Helv., 37, 509 (1962).
- 21.- E.Marlowe y R.F. Shangraw.
J. Pharm. Sci., 56, 498 (1967).
- 22.- N. K. Patel y N.E. Foss.
J. Pharm. Sci., 53, 94 (1964).
- 23.- H. W. Dibbern.
DESAGA Laboratories, Bulletin 168.
- 24.- A.M. Guyot-Hermann y C.Bonnet.
J.Pharm. Belg. 29, 4, 297 (1974).
- 25.- Dr. P.Font Quer y Colaboradores.
Medicamenta, Tomo I, 7a. Ed., Editorial Labor, S.A.,
578 (1969).
- 26.- Del Pozo A., De Iriarte E.G.,
Métodos Analíticos de Identificación y Valoración,
Enciclopedia Farmacéutica, Tomo III, 773 (1973).
- 27.- L. Sánchez Herrera.
Tesis Profesional, Escuela de Ciencias Químicas,
Universidad Femenina de México,
México D.F. (1972).

Esta Tesis se Imprimió en Noviembre de 1977
empleando el sistema de reproducción Foto-Offset,
en los Talleres de Impresos Offsali-G, S. A., Av.
Colonia del Valle No. 535 (Esq. Adolfo Prieto),
Tels. 523-03-33 y 523-21-05 México 12, D. F