

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



CARACTERISTICAS DE DISOLUCION EN
TABLETAS DE DIFENILHIDANTOINATO SODICO



T E S I S
Que Para Obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P r e s e n t a

LUZ MERCEDES FLORES HERNANDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

TESIS 1978
AUT. U.T. 16/156
FECHA _____
PROC. _____
S. _____



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

PRESIDENTE	Prof. Ethelvina Medrano de Jaimes
VOCAL	Prof. Andrés Zúñiga Padilla
SECRETARIO	Prof. Mario Miranda Castro
1er.SUPLENTE	Prof. Héctor Jara Farjeat
2do.SUPLENTE	Prof. José Luis Ibarnea Avila

Esta Tesis fue desarrollada en La Sección de Control Analítico de Medicamentos del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN por LUZ MERCEDES FLORES HERNANDEZ bajo la dirección de la Srita. Q.F.B. Artemisa Posada Retana y la responsabilidad ante la Facultad de Química de la U.N.A.M. del Q.F.B. Andrés Zúñiga Padilla

CON CARIÑO:

A MI MADRE

SRA. MARIA E. HERNANDEZ G.

A MIS QUERIDAS HERMANAS

HILDE Y GRISELDA

CON AGRADECIMIENTO:

A LA SRITA. Q.F.B. ARTEMISA POSADA R.

AL PROF. Q.F.B. ANDRES ZUÑIGA P.

A MIS MAESTROS

C O N T E N I D O

- I INTRODUCCION
- II GENERALIDADES
- III EQUIPO Y MATERIAL
- IV PARTE EXPERIMENTAL
- V RESULTADOS
- VI DISCUSION Y CONCLUSIONES
- VII BIBLIOGRAFIA

I INTRODUCCION

La disolución es uno de los factores que limitan la absorción de un fármaco principalmente en fármacos poco solubles y dependiendo del caso su biodisponibilidad.

Las pruebas de biodisponibilidad se realizan si después de haber controlado todos los factores físicos y químicos involucrados en un correcto control de calidad no se explica la falta de efectividad terapéutica.

Cuando en un laboratorio de Control Químico Farmacéutico se reciben muestras para análisis a las cuales se les atribuye irregularidad en el efecto terapéutico, es necesario en primer término determinar la identidad del principio activo, la concentración del mismo según la fórmula establecida, verificar que la estructura química del fármaco no se ha alterado durante el proceso de elaboración, que el contenido por unidad sea uniforme, que los tiempos de desintegración, disolución estén dentro de especificaciones que se utilicen las formas ópticamente activas, etc.

Desafortunadamente para algunos fármacos no se han establecido pruebas de disolución que permitan juzgar este parámetro en el producto terminado; tal es el caso del Difenilhidantoinato de sodio, en donde es frecuente el reporte por parte de médicos y pacientes de variaciones en el efecto terapéutico.

Para investigar el comportamiento de medicamentos elaborados por diferentes laboratorios, se diseñó una prueba comparativa de disolución estudiándose 27 lotes correspondientes a 4 laboratorios.

II GENERALIDADES

Cuando un medicamento es administrado oralmente en forma sólida, como cápsula o gragea, frecuentemente encontramos que la velocidad de absorción está limitada por la rapidez con la que el medicamento se disuelve en los fluidos o sitio de absorción (7)

Actualmente, ha tomado una gran importancia la técnica de la disolución; término que fue en la década pasada, una simple curiosidad de laboratorio (8) los objetivos que se persiguen al medir la velocidad de disolución pueden ser entre otros:

1.- Estudiar los efectos de las variables físico-químicas del medicamento puro, sobre las velocidades de disolución (5)

2.- Ver como influyen en la velocidad de disolución algunas características de las formas dosificadas, ejemplo: recubrimiento de tabletas, excipientes, etc.

3.- La prueba de disolución es como un tamiz en las formas dosificadas para realizar los estudios de biodisponibilidad en vivo.

4.- Como un estudio para explicar los pasados fracasos clínicos de algunas formas farmacéuticas.

5.- Como un procedimiento sensible de control de calidad, que nos permite detectar cambios en las características de disolución, debido a variaciones de lote a lote, cambios de formulaciones y condiciones de alma-

cenaje.

6.- Nos indica las posibles diferencias de la absorción in vivo de los medicamentos, además de que podemos considerar la prueba de disolución como un estándar secundario, que nos permite detectar formas farmacéuticas con un potencial de biodisponibilidad muy bajo (5)

El uso de métodos de disolución in vitro como procedimiento de control de calidad, pueden tener diversas funciones, primero establecer diferencias en las características de disolución del fármaco, debido a cambios en el proceso de elaboración; una vez definidas las características de disolución si se establece la correlación con los niveles del fármaco en sangre mediante pruebas in vivo, la prueba de disolución pueden convertirse en una de las pruebas para medir la biodisponibilidad.

Existen hasta hoy 100 ó más diferentes tipos de aparatos que han sido propuestos para la prueba de disolución, sin embargo, son muy pocos los que se usan por mostrar ventajas particulares para estudiar formas dosificadas (5)

La literatura sugiere que entre algunas características deseables de nuevos tipos de aparatos y métodos para medir disolución se podrían incluir las siguientes:

- 1.- Velocidades de agitación altas y reproducibles.
- 2.- Que las partículas del fármaco puedan ser dispersadas adecuadamente a bajas intensidades de agitación.
- 3.- Que la abrasión del fármaco o las partículas en la superficie del fármaco sean mínimas.

4.- Que el volumen del medio de disolución pueda variarse en un amplio rango, para el caso de medicamentos insolubles que permitan cambios en el pH, en el contenido de surfactantes, enzimas y otros aditivos durante el proceso de disolución.

5.- Que las muestras que se estén probando, puedan ser fácilmente cuantificadas, idealmente por técnicas automáticas, sin interrumpir el proceso de disolución.

6.- Que el procedimiento empleado sea muy sensible en las características de disolución en diferentes fármacos, y muestre buena correlación con las pruebas in vivo para medir la biodisponibilidad en el hombre.

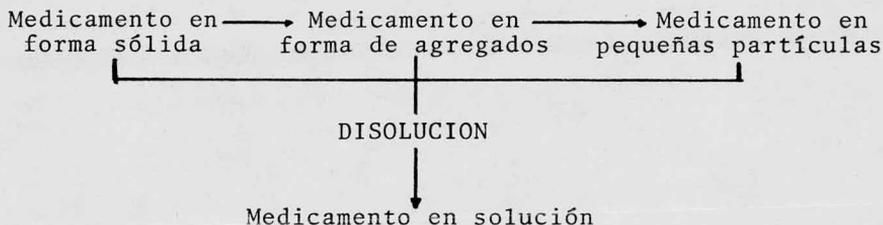
Biodisponibilidad es un término que indica la medida de dos variables: La cantidad y velocidad relativas, a la cual una dosis administrada entra en la circulación. ⁽¹¹⁾

Las condiciones para una prueba de disolución no son modelos fijos, ya que cambian con el tiempo y tipo de información; así que el método puede ser válido para la sustancia medicamentosa bajo cierto conjunto de condiciones y resultar inadecuado en condiciones diferentes.

Se ha comprobado que la disolución de algunos medicamentos es extremadamente rápida cuando el estómago está vacío, sin embargo esto no sucede en compuestos menos solubles (11)

El siguiente diagrama es una representación del pro-

ceso que tiene lugar cuando una forma sólida oral está en un medio de disolución



Existen dos factores que determinan la adecuada disolución de un medicamento (11)

- a) Factores de la formulación
- b) Factores fisiológicos

Dentro de los primeramente mencionados podemos citar:

- a.1 Propiedades físicas del medicamento
- a.2 Propiedades de la forma farmacéutica
- a.3 Variables del proceso de manufactura

Dentro de los factores mencionados en segundo lugar tenemos:

- b.1 Características de los fluidos gastrointestinales
- b.2 Causas que afectan el tracto gastrointestinal
- b.3 Características del sitio de absorción
- b.4 Aspectos metabólicos
- b.5 Metabolismo extrahepático

b.6 Efectos de distribución

b.7 Enfermedad

b.8 Efectos farmacológicos del medicamento.

Estos factores son interdependientes, sin embargo cuando se presentan fenómenos de interacción; es necesario identificar y separar unos de otros antes de evaluar la biodisponibilidad de un producto.

Cuando un medicamento es poco soluble al pH gastrointestinal, el factor principal que determina su biodisponibilidad es la velocidad a la cual éste se disuelve (disolución intrínseca)

La velocidad y grado de absorción de un medicamento administrado oralmente, depende de dos procesos diferentes:

- a) Las características de disolución en agua
- b) La permeabilidad a través de la membrana intestinal

Las pruebas de disolución in vitro no garantizan la permeabilidad intrínseca de la membrana intestinal, factor muy importante, ya que hay compuestos que tienen una velocidad de disolución muy alta o nula, debido a su baja permeabilidad; y otros que se absorben muy lentamente a pesar de su alta permeabilidad intrínseca (5)

Las características de permeabilidad de la mayoría de los agentes terapéuticos pueden obtenerse midiendo el coeficiente de partición cloroformo-agua en solución amorti-

guadora de $\text{pH} = 5.3$ que es el pH calculado en la superficie absorbente del intestino delgado; en general un coeficiente de partición de 0.5 o mayor presenta buena permeabilidad intrínseca.

Midiendo disolución y permeabilidad intrínsecas de un medicamento es posible determinar mejor la permeabilidad o disolución que limitaran la velocidad de absorción, importante para evaluar la biodisponibilidad de los medicamentos antes de formularlos, además pueden informar anticipadamente si el medicamento tendrá problemas de absorción y permitirá tomar decisiones acerca de qué forma farmacéutica será conveniente usar.

La difenilhidantoína es ampliamente usada en la terapia contra la epilepsia, existen reportados casos sobre envenenamientos fatales; así como de reacciones adversas hacia el medicamento.

Entre los efectos encontrados en pacientes con sobredosis fatales tenemos: lividez de labios y orejas, hiperemia, congestiónamiento de cerebro, pulmones, riñones y notable alteración de grasa en el hígado.

El examen histológico de la caja toraxica y vísceras abdominales no presentaron anomalías (2)

En otros casos los pacientes presentan reacciones tóxicas hacia el medicamento, (10) que consisten en degeneración cerebral, movimiento de labios, espasmo muscular de garganta y músculos faciales.

Algunos medicamentos muestran influencia en el metabolismo de la Difenilhidantoína, causando un aumento de su concentración en el suero (1)

Estas reacciones ocurren con Dicumarol, Sulfafenazol, Fenilbutazona, Disulfiran, p-aminosalicilato, Isoniazida y Feniramidol.

El mecanismo de interacción no es claro todavía, pero parece ser que inhiben el metabolismo de la Difenilhidantoína en el hígado (2)

Un cambio de excipientes en la forma farmacéutica se relacionó con variaciones en la concentración de Difenilhidantoinato sódico en sangre; el Cuadro clínico de los pacientes fue semejante al diagnóstico de intoxicación con anticonvulsivos, irregularidad en las funciones del siste-

ma nervioso, visión doble, y algunos presentaron períodos de vómitos que frecuentemente ocurrían después de tomar el medicamento, así como anormalidades en el funcionamiento mental (13)

Esto se comprobó porque al disminuir la administración del medicamento los síntomas desaparecieron (13)

La eficacia de los medicamentos que se administran para controlar la frecuencia de los ataques epilépticos es limitada (4)

Una de las limitaciones se debe al desarrollo de efectos colaterales tóxicos, otro factor puede ser una dosis inadecuada.

En ciertas ocasiones, dosis terapéuticas producen síntomas de toxicidad en algunos pacientes; esto puede deberse a diversos factores entre otros: enfermedades del hígado o a un determinado defecto enzimático (4)

Comunmente los pacientes pueden mantener un control entre la ingestión y aprovechamiento del medicamento; un paso importante en el metabolismo de la difenilhidantoína es la p-hidroxilación de uno de los grupos fenólicos de la molécula mediante una reacción enzimática que tiene lugar en el hígado (4)

Los pacientes que presentan problemas pueden tener una capacidad enzimática limitada hacia la Difenilhidantoína p-hidroxilada resultando una acumulación de medicamento no metabolizado.

Serias reacciones ocurren en la terapia con Difenilhidantoína incluyendo trastornos nerviosos, gingivitis hiperplásica, trastornos cutáneos, manifestaciones hepáticas complicaciones neurológicas, trastornos hemáticos y manifestaciones pulmonares (4, 9); muchos niños presentan ataxias severas por largo tiempo, en algunos casos esto se presenta de manera intermitente.

Ciertos tipos de epilepsia, particularmente pequeño mal, pueden llegar a empeorarse si se sigue un tratamiento con Difenilhidantoína (4)

La ataxia no siempre es reversible, después de suspender el medicamento se han registrado lesiones cerebrales en casos de autopsia.

Otros síntomas neurológicos y signos de intoxicación son: dilatación de pupila y variación de su tamaño, disminución en los reflejos y orina encesante (4)

Como se ha visto, la disolución es uno de los factores que limitan la absorción del fármaco (3) y dependiendo del caso su biodisponibilidad

Para determinar la disolución se han diseñado principalmente cuatro tipos de aparatos:

1.- Aparatos de depósito cerrado.

Entre éstos se encuentran el aparato de la Canasta Rotatoria de la U.S.P. y N.F., el método de Levy y Hayes (1960), y el aparato del matraz y agitador de Poole (1969)

Todos estos aparatos se caracterizan por un recipiente cerrado, generalmente un vaso de precipitado de

1000 ml. adaptado con una tapadera que tiene varias entradas, con objeto de controlar la temperatura, para la introducción de la muestra (generalmente en una canastilla) y para la toma de muestras a diversos tiempos (3)

Las desventajas principales de estos aparatos, es que existe demasiada turbulencia en el seno del líquido de disolución, lo cual afecta los tiempos de disolución incrementándolos (3) , pudiendo darse desviaciones de los resultados comparativos que no se apeguen en forma proporcional a la realidad del proceso; también puede darse el caso de cristalización en fármacos insolubles, debido a la sobresaturación del sistema.

2.- Aparatos de depósito cerrado utilizando membranas de diálisis.

Entre estos podemos citar, el descrito por Marlowe y Sangraw (1967), el de Ferrari y Khoury (1968), y el de Barzilay y Hersey (1968)

Consisten de un recipiente cerrado, en el cual se encuentra la muestra en una cámara separada por una membrana de diálisis la cual tiene que atravesar (3)

La cantidad de fármaco disuelto se cuantifica en la cámara que contiene el disolvente, adicionándose disolvente fresco para sustituir el de la muestra.

Se ha reportado una correlación aceptable de los datos in vitro y los estudios in vivo para algunas sustancias pero no debemos olvidar que en este caso existe una variación más: el transporte por la membrana, parámetro

que complica aún más los estudios.

3.- Aparatos de flujo cerrado con depósito acumulativo

En este caso se encuentran el aparato de Meyers (1960) y el de Baun Walker (1969), constan de un depósito cerrado en cuyo interior se coloca la muestra; el líquido de disolución se coloca en un depósito separado unido a la celda mediante tuberías, el líquido de disolución se impulsa mediante una bomba, al interior de la celda donde se disuelve la muestra y regresa al depósito donde se va concentrando el fármaco disuelto (3)

Estos aparatos han reportado resultados que muestran buena correlación con estudios efectuados 'in vivo', sus desventajas pudieran ser las siguientes:

a) Si el volumen de disolución no es lo suficientemente grande, puede darse el caso de precipitación en fármacos insolubles, lo cual afectaría la homogeneidad de la muestra.

b) Al efectuar pruebas en tabletas, los autores reportan que la mayoría permanecen en el fondo de la rejilla de la celda, esto dependerá de la densidad e las tabletas y el aire entrampado en ellas.

c) Debido al impulso de la velocidad de flujo del disolvente (10ml/min), las tabletas pueden subir y friccionarse contra la rejilla superior, y así influir en la velocidad de disolución.

4.- Aparatos de flujo abierto sin depósito acumulativo

En este grupo se encuentran, el aparato de Langenbucher (1969) y el de Tingstad y Riegelman (1969)

Son muy similares a los de flujo cerrado con depósito acumulativo respecto a la celda de disolución, su diferencia es que presenta un flujo lento (20 ml/min) de disolvente fresco y utiliza un volumen pequeño en la celda de disolución, condiciones que aseguran la homogeneidad de los resultados previniendo una acumulación excesiva del soluto en el sistema, además de proporcionar una agitación y un flujo de disolvente controlados (3)

El inconveniente de estos aparatos es la dilución tan alta de muestra que se obtendría en formas farmacéuticas con cantidades muy pequeñas de principio activo, aunque para estos casos, el flujo se puede cerrar de manera análoga a la de los aparatos ya mencionados, concentrándolo de esta manera para facilitar su determinación cuantitativa.

III EQUIPO Y MATERIAL

EQUIPO

- APARATO DE DISOLUCION MULTIPLE U.S.P.
Mod. 72R-115
Narson Research Corporation

- ESPECTROFOTOMETRO DE LUZ ULTRAVIOLETA Y VISIBLE
Unicam SP 800

- POTENCIOMETRO
pH asar I Digital Meter
Beckman Scientific Instruments

- BALANZA ANALITICA UNIMATIC
Instruments Stanton

MATERIAL

- Material de vidrio utilizado comunmente en los laboratorios de control analítico de medicamentos.

Descripción del Aparato de Disolución Múltiple U.S.P.
Mod. 72R-115.

Consiste de cuatro partes fundamentales:

- 1.- Un baño de agua a temperatura controlada
- 2.- Seis vasos de vidrio en forma cilíndrica de fondo ligeramente cóncavo con capacidad de 1000 ml.
- 3.- Seis canastillas de acero inoxidable
- 4.- Un motor que permite una variación de velocidad de 25 r.p.m. a 250 r.p.m.

Los cuidados del equipo durante el procedimiento son los siguientes:

A cada unidad y a sus aditamentos, se les asigna un lugar y éste no debe alterarse, con el propósito de observar si hay diferencias de una unidad a otra.

La temperatura del baño durante la prueba debe mantenerse a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ para esto se colocan termómetros dentro de los vasos (medio de disolución) y fuera de ellos (en el baño maría); además de asegurarse que cada unidad esté perfectamente cerrada para evitar descensos de temperatura.

Una vez que se tiene constante la temperatura se pone una tableta en cada canastilla, éstas se insertan en las flechas movibles correspondientes para luego sumergirlas en el medio de disolución conservando una distancia con relación al fondo del vaso de $2 \text{ cm.} \pm 0.2 \text{ cm.}$

La velocidad de la canastilla en r.p.m. debe chequearse

con cronómetro para asegurarnos que es la adecuada, este parámetro (12) es una de las variables más importantes que debemos considerar durante el proceso.

Enseguida se pone a funcionar el aparato de unidad en unidad, anotando el tiempo de iniciación para cada una de ellas; de tal forma, que al término especificado todas las unidades hayan cumplido con el tiempo exacto de la prueba de disolución.

FOTOS 1, 2 y 3

APARATO DE DISOLUCION MULTIPLE U.S.P.

MOD. 72R - 115

HARSON RESEARCH CORPORATION

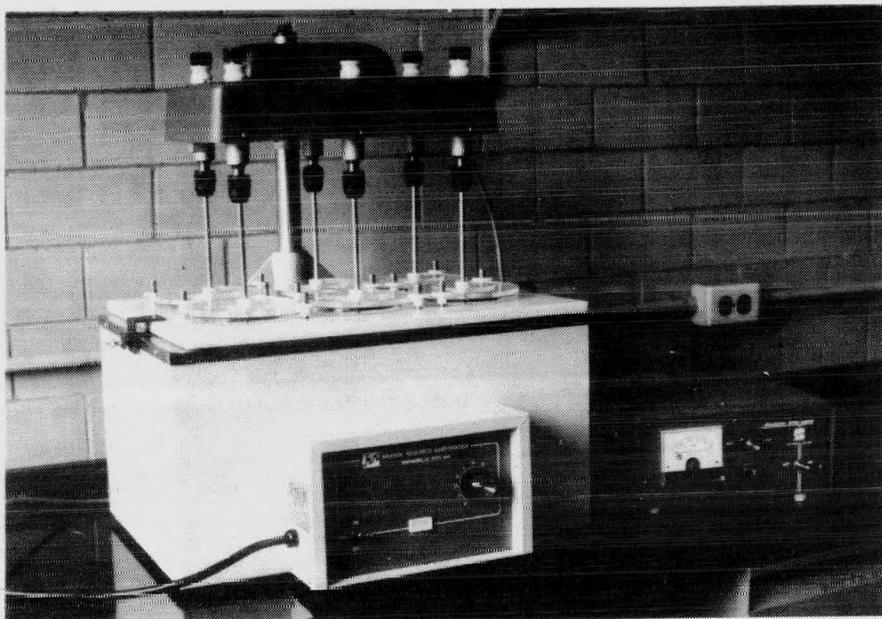


FOTO NO. 1

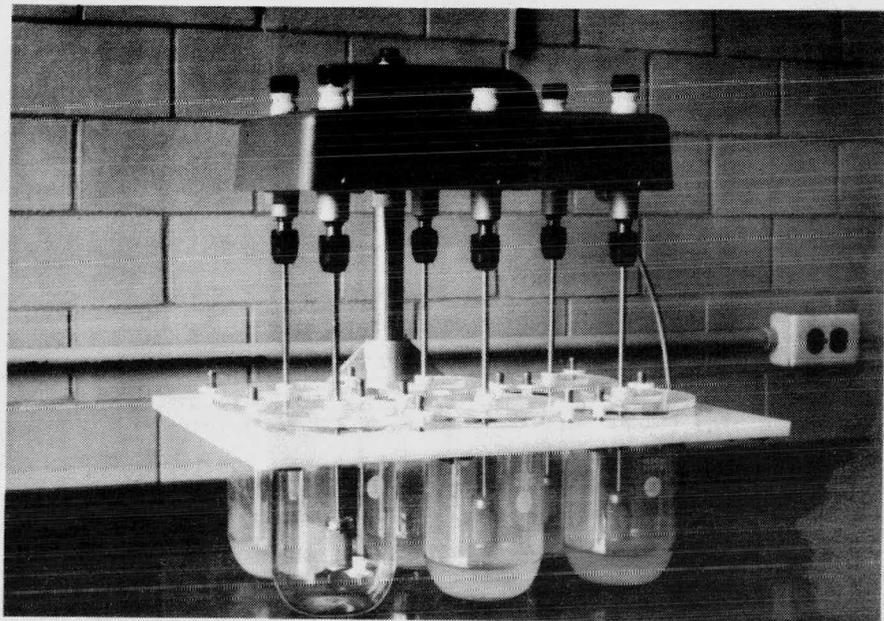


FOTO NO. 2

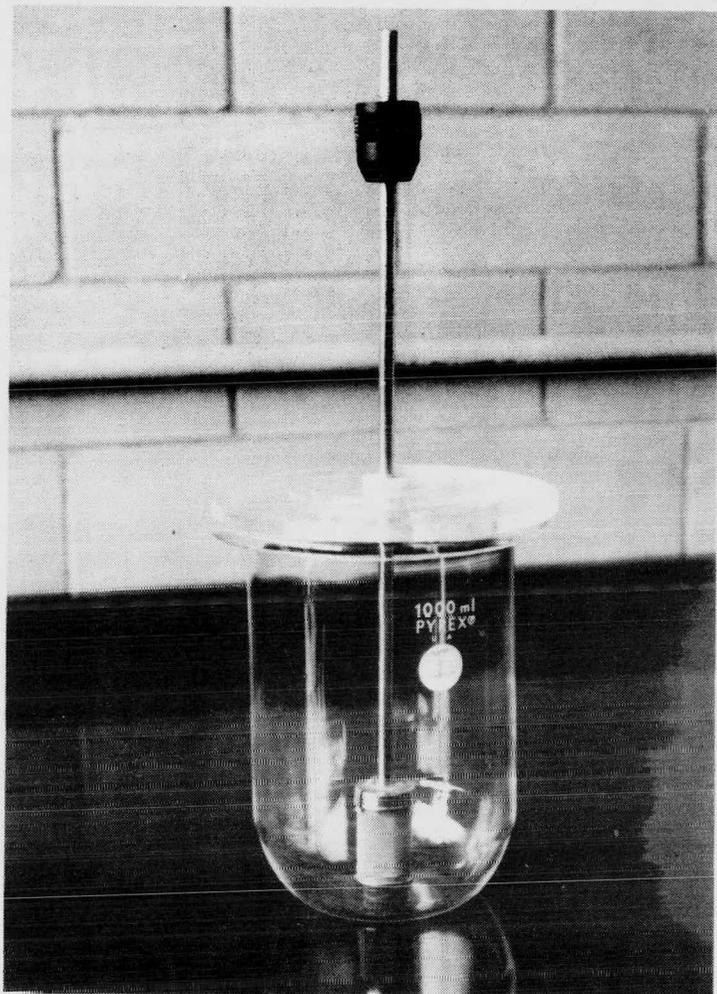


FOTO NO. 3

IV PARTE EXPERIMENTAL

Para este estudio se emplearon tabletas de Difencilhidantoinato sódico de 30 mg. y 100 mg.

Se analizaron 27 lotes de difencilhidantoinato sódico correspondientes a cuatro laboratorios diferentes.

Antes de explicar el mecanismo que se siguió para la prueba de disolución; cada lote se analizó para determinar si el producto cumplía con todos los parámetros que nos permiten determinar la uniformidad de los lotes.

a- Peso promedio	Método U.S.P. XIX p. 670
b- Variación de peso	U.S.P. XIX p. 671
c- Dureza	Especificaciones del Remington's Pharm.Sci. XIV p. 1654
d- Tiempo de desintegración	Br Ph. 1973 p. A-131
e- Ensayo	Método espectrofotométrico utilizado por el C.I.E.A.
Ensayo	Reactivos: 1- Solución de hidróxido de sodio 0.1N 2- Solución de ácido clorhídrico 0.1N 3- Solución cloroformo-isopropanol 4:1
Estándar	Pesar 100 mg. de Difencilhidantoinato de sodio y proceder en igual forma que la muestra.

PROCEDIMIENTO:

Pesar una cantidad de polvo equivalente a 100 mg. de Difenilhidantoinato sódico, agregar 40 ml. de agua destilada y 10 ml. de reactivo 1) agitar magnéticamente durante 5 minutos; filtrar la solución a un embudo de separación de 125 ml., lavar el filtro con agua destilada y agregar 10 ml. de reactivo 2) hasta tener un pH:1, extraer con tres porciones de 40 ml. de la mezcla cloroformo-isopropanol, filtrar los extractos a través de sulfato de sodio, evaporar a sequedad; disolver el residuo con 100 ml. de metanol, diluir 10 ml. de esta solución a 50 ml. con metanol.

Determinar la absorción de las soluciones Estándar y Problema a 258 nm utilizando metanol como blanco.

METODO DE DISOLUCION

Para este estudio, los lotes fueron sometidos a medios ácido, neutro y alcalino respectivamente. Las condiciones en medio ácido fueron:

Medio de disolución	HCl 0.1N
Tiempo	30 minutos
Velocidad de agitación	50 r.p.m.
Temperatura	37°C \pm 0.5°C

Siguiendo el procedimiento ya mencionado de funcionamiento del aparato de disolución U.S.P., transcurridos los 30 minutos se sacan las canastillas, filtrar el medio de disolución a través de papel filtro Whatman No.42, tomar una alícuota de 100 ml. para ambas presentaciones, poner en un embudo de separación de 250 ml. acidificar hasta pH:1

Extraer con 50 ml. de la mezcla cloroformo-isopropanol 4:1, en una secuencia de 30, 10 y 10 ml. Filtrar los extractos a través de sulfato de sodio, evaporar a sequedad disolver el residuo con 25 ml. de metanol. Determinar la absorción de la solución a 258 nm empleando metanol como blanco.

Quedando las siguientes concentraciones:

Para presentación de 30 mg/tableta:

30 mg.	$\xrightarrow{\text{HCl 0.1N}}$	900 ml.	33.3 cg/ml.
Tomar 100 ml.	$\xrightarrow{\text{(Extraer con 50 ml)}}$	25 ml.	133.3 cg/ml.

Presentación de 100 mg/tableta

100 mg. $\xrightarrow{\text{HCl } 0.1\text{N}}$ 900 ml. 111.0 cg/ml.
Tomar 100 ml. $\xrightarrow{\text{(Extraer con 50 ml.)}}$ 25 ml. 444.4 cg/ml.

(VER CUADRO NO.1)

Las condiciones en medio de pH neutro fueron:

Medio de disolución	pH neutro
Tiempo	30 minutos
Velocidad	50 r.p.m.
Temperatura	37°C \pm 0.5°C

Una vez transcurridos los 30 minutos se sacan las canastillas, se filtra el medio de disolución a través de papel Whatman No.42, tomar una alícuota de 100 ml. para la presentación de 30 mg. y de 25 ml. para la presentación de 100 mg. ponerlas en embudos de separación de 250 ml. y de 125 ml. respectivamente.

Acidificar hasta pH=1, extraer con 50 ml. de la mezcla cloroformo-isopropanol 4:1 en una secuencia de 30,10 y 10ml. Filtrar los extractos a través de sulfato de sodio y evaporar a sequedad.

Disolver el residuo con 25 ml. de metanol y determinar la absorción de la solución a 258 nm empleando metanol como blanco, quedando la siguiente concentración final

Presentación de 30 mg./tableta.

30 mg. $\xrightarrow{\text{Medio con pH neutro}}$ 900ml. 33.3 $\mu\text{cg/ml.}$
Tomar 100 ml. $\xrightarrow{\text{Extraer con 50 ml.}}$ 25ml. 133.3 $\mu\text{cg/ml.}$

Presentación de 100 mg/tableta

100 mg	<u>medio con pH neutro</u>	900 ml.	111 µcg/ml.
Tomar 25 ml	<u>Extraer con 50 ml.</u>	25 ml.	111 µcg/ml.

VER CUADRO NO.5

En medio alcalino las condiciones de trabajo fueron las siguientes:

Medio de disolución	NaOH 0.1N
Tiempo	30 minutos
Velocidad	50 r.p.m.
Temperatura	37°C ± 0.5°

En este medio el procedimiento seguido fue igual que para el medio a pH neutro; quedando una concentración final de 33.3 cg/ml. para la presentación de 30 mg. y para la presentación de 100 mg. una concentración final de 111 µcg/ml.

VER CUADRO NO.2

Se hizo una segunda prueba en medio alcalino aumentando el tiempo a una hora, quedando las condiciones de la prueba de la siguiente forma:

Medio de disolución	NaOH 0.1N
Tiempo	1 hora
Velocidad	50 r.p.m.
Temperatura	37°C ± 0.5°

VER CUADROS NO. 3 y 4

En el cuadro No.5 se comparan 10 lotes que fueron sometidos a los tres medios utilizados en este estudio ácido, neutro y alcalino.

ERROR EXPERIMENTAL DEL METODO DE ENSAYO DE LA SOLUCION
OBTENIDA DURANTE LA DISOLUCION

Con el propósito de hacer la evaluación del método de valoración se hicieron 10 determinaciones, utilizando una solución del estándar de Difenilhidantoinato sódico, aplicando el método ya descrito se obtuvieron las lecturas siguientes:

MUESTRA	DENSIDAD OPTICA	PORCENTAJES DE RECUPERACION
1	0.46	96
2	0.48	100
3	0.48	100
4	0.48	100
5	0.47	98
6	0.48	100
7	0.48	100
8	0.50	104
9	0.49	102
10	0.49	102

Densidad óptica del estándar: 0.48

Sustituyendo la fórmula
$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum fx^2 - \bar{x}^2}{n}}$$

$$\bar{x} = 100.2$$

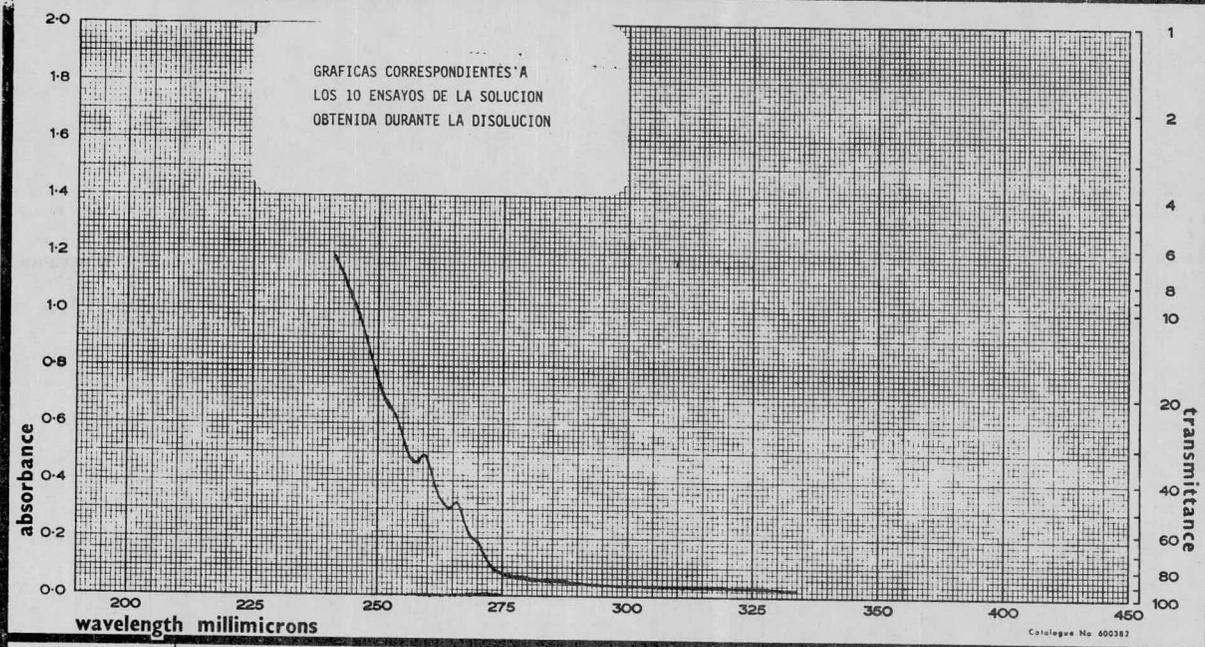
$$\sigma = 2.2$$

El error del procedimiento de evaluación sera:

$$100.2 \pm 2.2$$

Efectuando operaciones tenemos: $100.2 + 2.2 = 102.4$

$$100.2 - 2.2 = 98.0$$

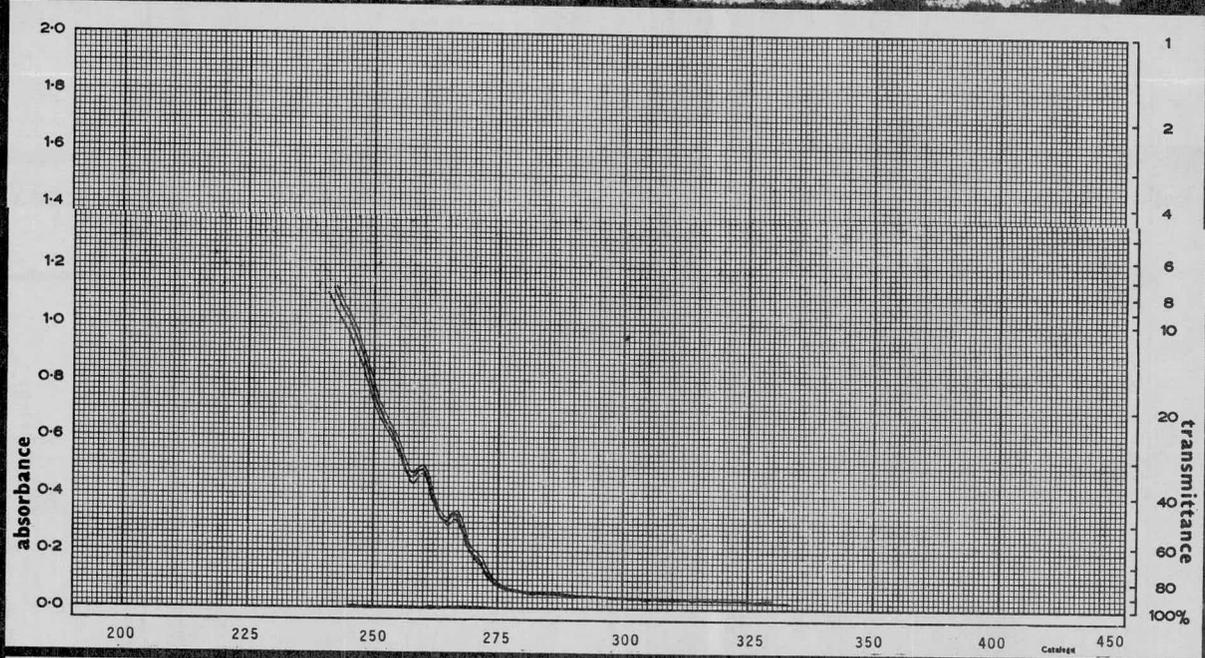


ALIGN WITH INDEX ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA

LOW

100%

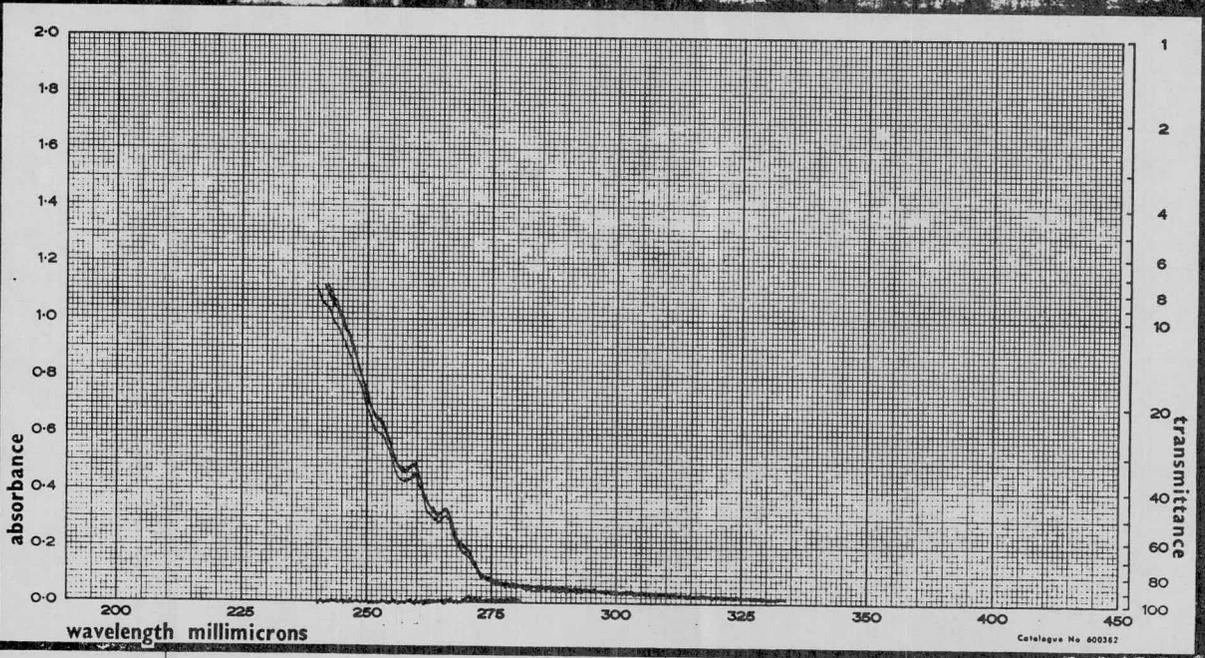


ALIGN WITH INDEX ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA

LOW

100%



ALIGN WITH INDEX ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA

LOW

100%

V.- RESULTADOS.

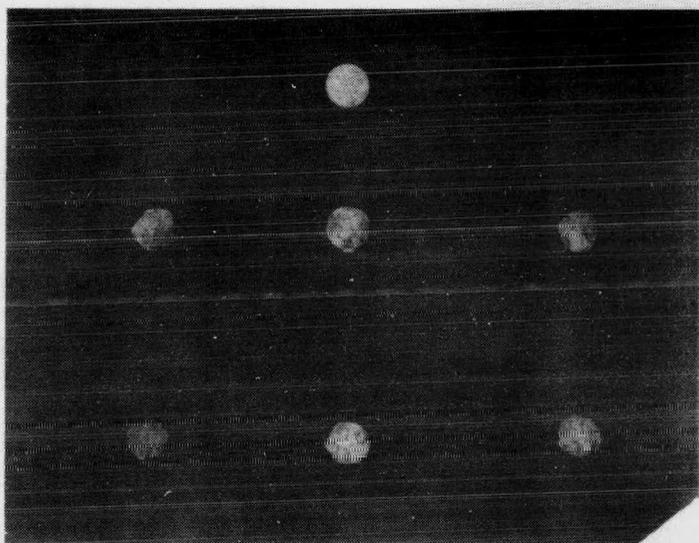
CUADRO No 1

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DISOLUCION EN TABLETAS DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO
EN HCl 0.1N 30 MINUTOS A 50 r.p.m.

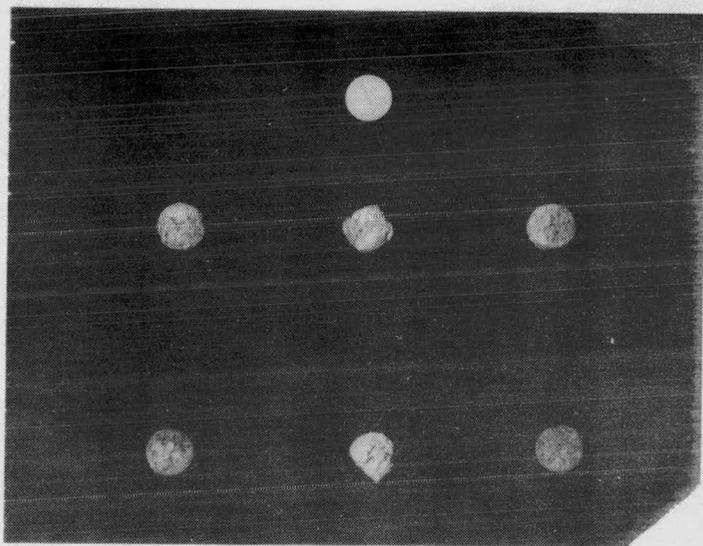
NO.DE LOTE	PRESENTACION (mg/Tableta)	PESO PROMEDIO (g)	DUREZA (Kg)	TIEMPO DE DESINTEGRACION (MINUTOS)	ENSAYO (%)	% DE DISOLUCION/TABLETA						PROMEDIO DISOLUCION (%)	DESVIACION ESTANDAR	FABRICANTE
1	100	0.2184	5.6	3	97.2	13	20	14	9	20	15	15	4	I
2	100	0.2133	1.4	6	97.2	20	20	22	20	25	25	22	2	
3	30	0.2026	1.2	1	97.2	37	31	31	37	92	92	53	30	
4	100	0.2085	1.3	6	104.1	18	16	16	16	15	15	15	1	
5	100	0.2154	3.8	4	95.8	16	17	18	21	19	19	18	2	
6	100	0.2267	2.5	3	100.0	26	26	21	20	24	22	23	3	
7	30	0.2158	4.8	4	94.4	67	60	42	67	60	60	59	9	
8	30	0.1997	4.6	6	102.7	65	65	62	68	64	67	65	2	
9	30	0.2163	5.1	4	97.2	58	56	54	60	58	58	57	2	
10	30	0.2082	1.8	9	100.0	54	50	65	58	54	58	56	5	
11	100	0.3937	1.8	50	93.0	--	--	--	--	--	--	-	-	II
12	100	0.3121	5.7	11	98.6	21	22	22	25	15	22	21	3	
13	100	0.4177	5.6	12	98.6	3	5	3	5	7	14	6	4	
14	100	0.2590	9.1	14	106.9	25	26	24	24	21	26	24	2	III
15	100	0.2580	6.1	11	95.8	17	18	17	18	25	25	20	4	
16	100	0.2502		10		22	29	21	21	19	19	20	1	
17	30	0.1485	4.1	14	99.3	--	--	--	--	--	--	--	--	IV
18	100	0.2299	1.2	10	104.1	27	16	21	24	17	22	21	4	
19	30	0.1507	2.0	15	93.0	--	--	--	--	--	--	--	-	
20	100	0.2862	2.9	7	94.4	26	28	21	21	24	21	24	3	
21	30	0.1442	7.0	22 *	94.4	--	--	--	--	--	--	--	-	
22	30	0.1443	1.9	18	102.7	--	--	--	--	--	--	--	-	
23	100	0.2282	1.4	8	93.0	11	15	11	13	20	21	15	4	
24	30	0.1527	2.7	15	97.2	--	--	--	--	--	--	--	-	
25	30	0.1509	2.6	15	93.0	--	--	--	--	--	--	--	-	
26	100	0.2370	4.6	30 *	100.0	--	--	--	--	--	--	--	-	
27	100	0.2369	4.6	26 *	100.0	--	--	--	--	--	--	--	-	

* Se observó irregularidad en el tiempo de desintegración
- - No hubo disolución (Ver fotos)

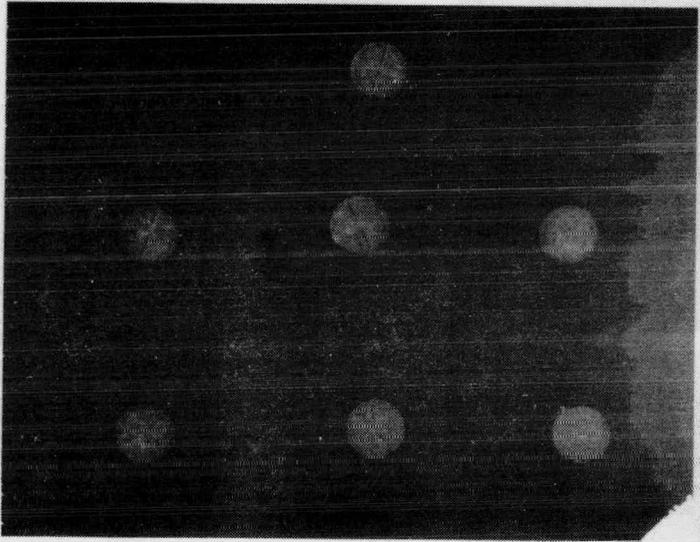
TABLETAS CORRESPONDIENTES AL LOTE 22
DESPUES DE 30 MINUTOS DE
TIEMPO DE DISOLUCION
EN HCl 0.1N A 50 r.p.m.



TABLETAS CORRESPONDIENTES AL LOTE 25
DESPUES DE 30 MINUTOS DE
TIEMPO DE DISOLUCION
EN HCl 0.1N A 50 r.p.m.



TABLETAS CORRESPONDIENTES AL LOTE 27
DESPUES DE 30 MINUTOS DE
TIEMPO DE DISOLUCION
EN HCl 0.1N A 50 r.p.m.



CUADRO No 2

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DISOLUCION EN TABLETAS DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO
EN NaOH 0.1N 30 MINUTOS A 50 r.p.m.

NO. DE LOTE	PRESENTACION (mg/tableta)	PESO PROMEDIO (g)	DUREZA (Kg)	TIEMPO DE DESINTEGRACION (MINUTOS)	ENSAYO (%)	% DE DISOLUCION/TABLETA												PROMEDIO DISOLUCION (%)	DESVIACION ESTANDAR	FABRICANTE
						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
1	100	0.2184	5.6	3	97.2	95	92	95	92	90	102	92	95	95	97	87	87	93	4	I
2	100	0.2133	1.4	6	97.2	87	80	85	80	80	85	70	87	67	82	97	97	83	9	
3	30	0.2026	1.2	1	97.2	89	89	83	80	114	114	64	70	64	72	97	110	87	18	
4	100	0.2085	1.3	6	104.1	87	81	79	79	79	79	91	91	92	97	97	97	87	8	
5	100	0.2154	3.8	4	95.8	87	99	87	94	99	87	94	84	90	94	92	94	92	5	
6	100	0.2267	2.5	3	100.0	98	99	99	99	82	104	78	92	94	94	92	92	94	7	
7	30	0.2158	4.8	4	94.4	108	99	99	99	102	58	104	99	108	93	93	83	95	14	
8	30	0.1997	4.6	6	102.7	108	95	112	99	99	112	83	99	91	99	99	99	100	8	
9	30	0.2163	5.1	4	97.2	112	104	108	97	91	93	87	87	91	99	116	116	100	11	
10	30	0.2082	1.8	9	100.0	108	95	95	97	102	95	110	110	104	110	99	104	102	6	
11	100	0.3937	1.8	50	93.0	34	45	45	45	45	45	45	42	42	42	52	49	44	4	II
12	100	0.3121	5.7	11	98.6	54	64	56	49	54	61	57	72	67	62	69	69	61	7	
13	100	0.4177	5.6	12	98.6	87	82	82	81	94	81	74	79	90	79	87	97	84	7	
14	100	0.2590	9.1	14	106.9	99	104	102	109	87	84	109	112	117	106	106	90	102	10	III
15	100	0.2580	6.1	11	95.8	97	97	94	97	94	96	109	99	102	104	112	87	99	7	
16	100	0.2502	6.0	10	107.0	105	105	102	100	102	102	90	90	92	90	120	102	100	9	
17	30	0.1485	4.1	14	99.3	95	87	66	99	79	62	75	70	70	70	104	83	80	14	IV
18	100	0.2299	1.2	10	104.1	59	59	64	54	59	59	72	64	69	69	59	72	63	6	
19	30	0.1507	2.0	15	93.0	70	85	70	72	99	83	91	91	79	79	89	79	82	9	
20	100	0.28622	2.9	7	94.4	49	45	24	29	39	45	54	59	59	54	54	54	47	11	
21	30	0.1442	7.0	22 *	94.4	39	39	45	37	41	37	47	54	47	47	39	45	43	5	
22	30	0.1443	1.9	18	102.7	39	56	43	43	56	62	62	61	62	58	72	66	57	10	
23	100	0.2282	1.4	8	93.0	64	69	54	64	67	67	62	59	57	57	62	64	62	5	
24	30	0.1527	2.7	15	97.2	83	83	91	91	99	93	70	62	66	70	87	104	83	13	
25	30	0.1509	2.6	15	93.0	97	66	66	91	62	58	54	70	58	77	72	91	72	14	
26	100	0.2370	4.6	30 *	100.0	37	34	37	37	37	42	39	39	37	37	39	39	38	2	
27	100	0.2369	4.6	26 *	100.0	39	49	52	54	49	47	45	32	34	32	59	59	46	10	

* Se observó irregularidad en el tiempo de desintegración

CUADRO No 3

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DISOLUCION
EN TABLETAS DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO
EN NaOH 0.1N 60 MINUTOS A 50 r.p.m.

NO. DE LOTE	PRESENTACION (mg/TABLETA)	PESO PROMEDIO (g)	DUREZA (Kg)	TIEMPO DE DESINTEGRACION (MINUTOS)	ENSAYO (%)	% DE DISOLUCION/TABLETA						PROMEDIO DISOLUCION (%)	DESVIACION ESTANDAR	FABRICANTE
1	100	0.2184	5.6	3	97.2	95	92	90	85	85	95	90	4	I
2	100	0.2133	1.4	6	97.2	95	80	85	95	95	102	92	8	
11	100	0.3937	1.8	50	93.0	27	25	22	28	38	38	30	7	II
12	100	0.3121	5.7	11	98.6	97	87	85	84	67	62	80	13	
13	100	0.4177	5.6	12	98.6	107	95	107	95	115	95	102	8	
18	100	0.2299	1.2	10	104.1	107	107	97	105	105	107	105	4	IV
21	30	0.1442	7.0	22 *	94.4	52	45	44	48	72	50	52	10	
22	30	0.1443	1.9	18	102.7	83	76	93	63	77	88	80	10	
23	100	0.2282	1.4	8	93.0	92	92	85	92	85	85	88	4	
27	100	0.2369	4.6	24 *	100.0	85	85	87	70	77	80	81	6	

* Se observó irregularidad en el tiempo de desintegración

CUADRO No 4

RESULTADOS COMPARATIVOS DE LA PRUEBA DE DISOLUCION A LOS 30 Y 60 MINUTOS

(VELOCIDAD DE AGITACION 50 r.p.m.)

NO.DE LOTE	DISOLUCION A LOS 30 MINUTOS %	DESVIACION ESTANDAR 30 MINUTOS	DISOLUCION A LOS 60 MINUTOS %	DESVIACION ESTANDAR 60 MINUTOS	FABRICANTE
1	93	4	90	4	I
2	83	9	92	8	
11	44	4	30	7	II
12	61	7	80	13	
13	84	7	102	8	
18	63	6	105	4	IV
21	43	5	52	10	
22	57	10	80	10	
23	62	5	88	4	
27	46	10	81	6	

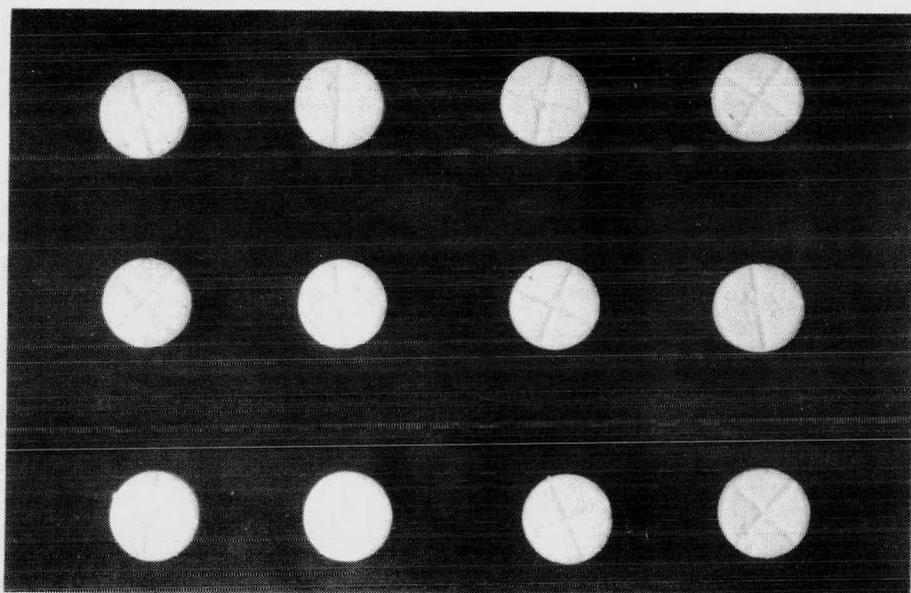
CUADRO No 5

RESULTADOS COMPARATIVOS DE LA PRUEBA DE DISOLUCION
 EN MEDIO ACIDO NEUTRO Y ALCALINO
 (CONDICIONES: 30 MINUTOS A 50 r.p.m.)

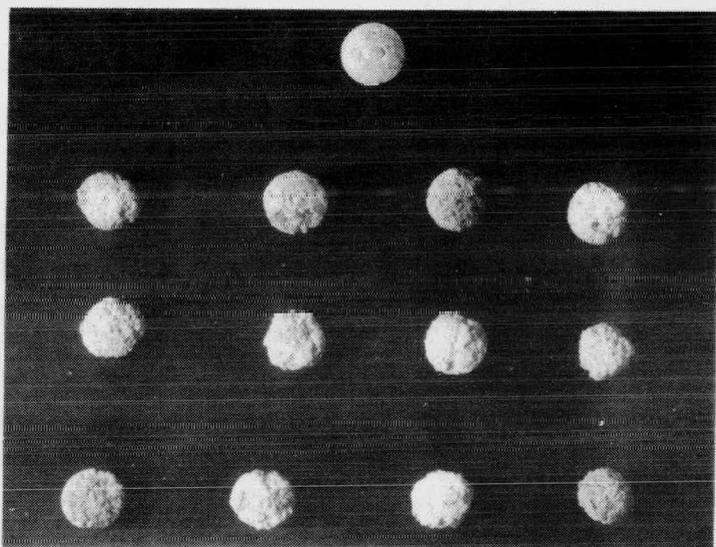
NO. DE LOTE	DISOLUCION EN MEDIO ACIDO %	DESVIACION ESTANDAR MEDIO ACIDO	DISOLUCION EN MEDIO NEUTRO %	DESVIACION ESTANDAR MEDIO NEUTRO	DISOLUCION EN MEDIO ALCALINO %	DESVIACION ESTANDAR MEDIO ALCALINO	FABRICANTE
1	15	4	88	9	93	4	I
2	22	2	78	10	83	9	
7	59	9	106	4	95	14	
9	-	-	93	12	100	11	
11	-	-	-	-	44	4	II
12	-	-	44	6	61	7	
15	20	4	74	8	99	7	III
22	-	-	-	-	57	10	IV
25	-	-	32	14	72	14	
26	-	-	-	-	38	2	

(-) No hubo disolución (Ver fotos)

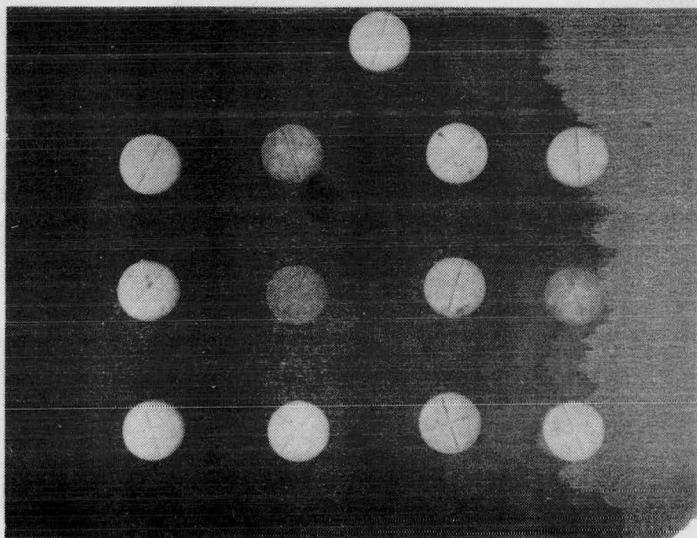
TABLETAS CORRESPONDIENTES AL LOTE 11
DESPUES DE 30 MINUTOS DE
TIEMPO DE DISOLUCION
EN MEDIO DE pH NEUTRO A 50 r.p.m.

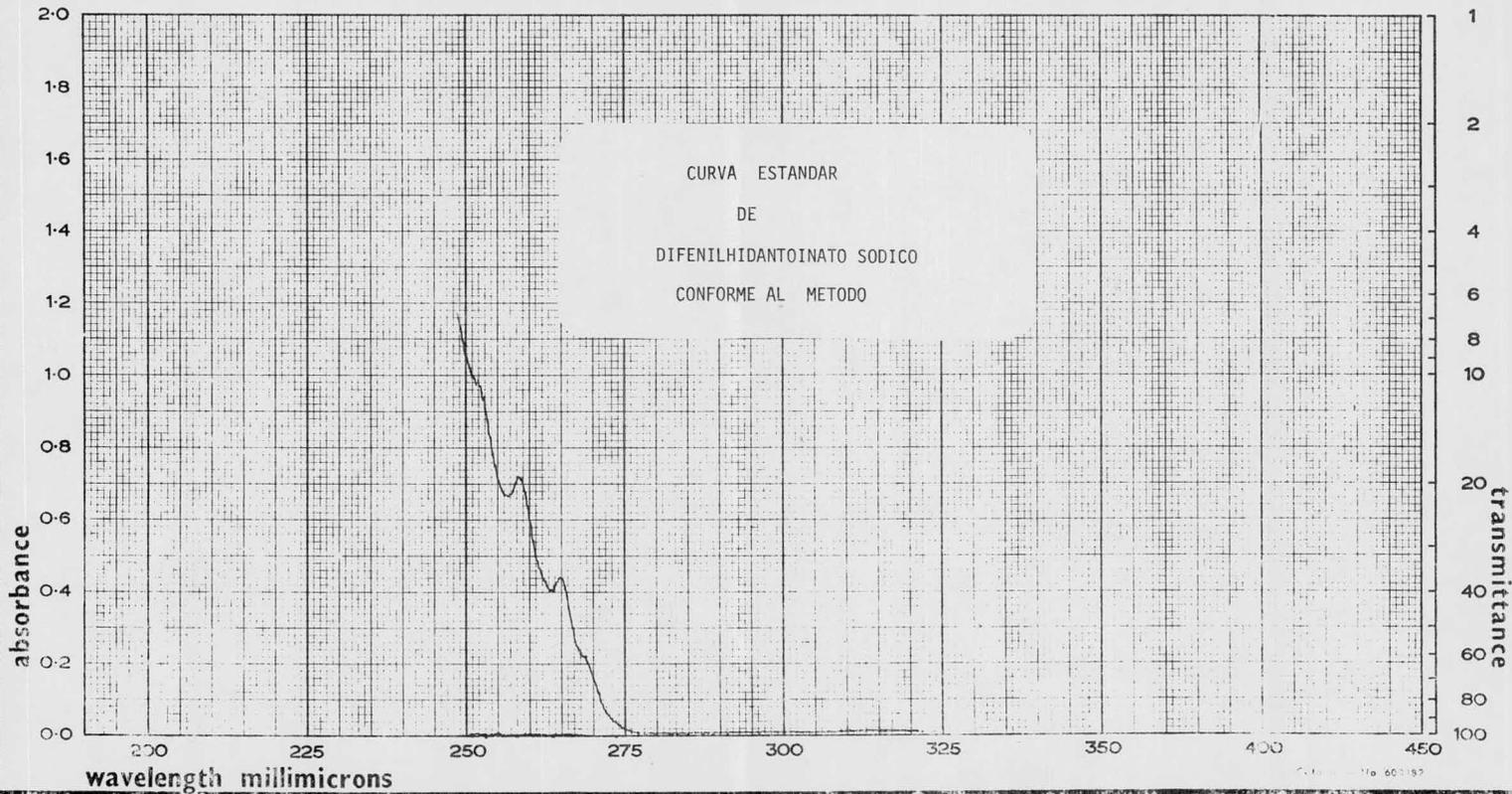


TABLETAS CORRESPONDIENTES AL LOTE 22
DESPUES DE 30 MINUTOS DE
TIEMPO DE DISOLUCION
EN MEDIO DE pH NEUTRO A 50 r.p.m.



TABLETAS CORRESPONDIENTES AL LOTE 26
DESPUES DE 30 MINUTOS DE
TIEMPO DE DISOLUCION
EN MEDIO DE pH NEUTRO A 50 r.p.m.

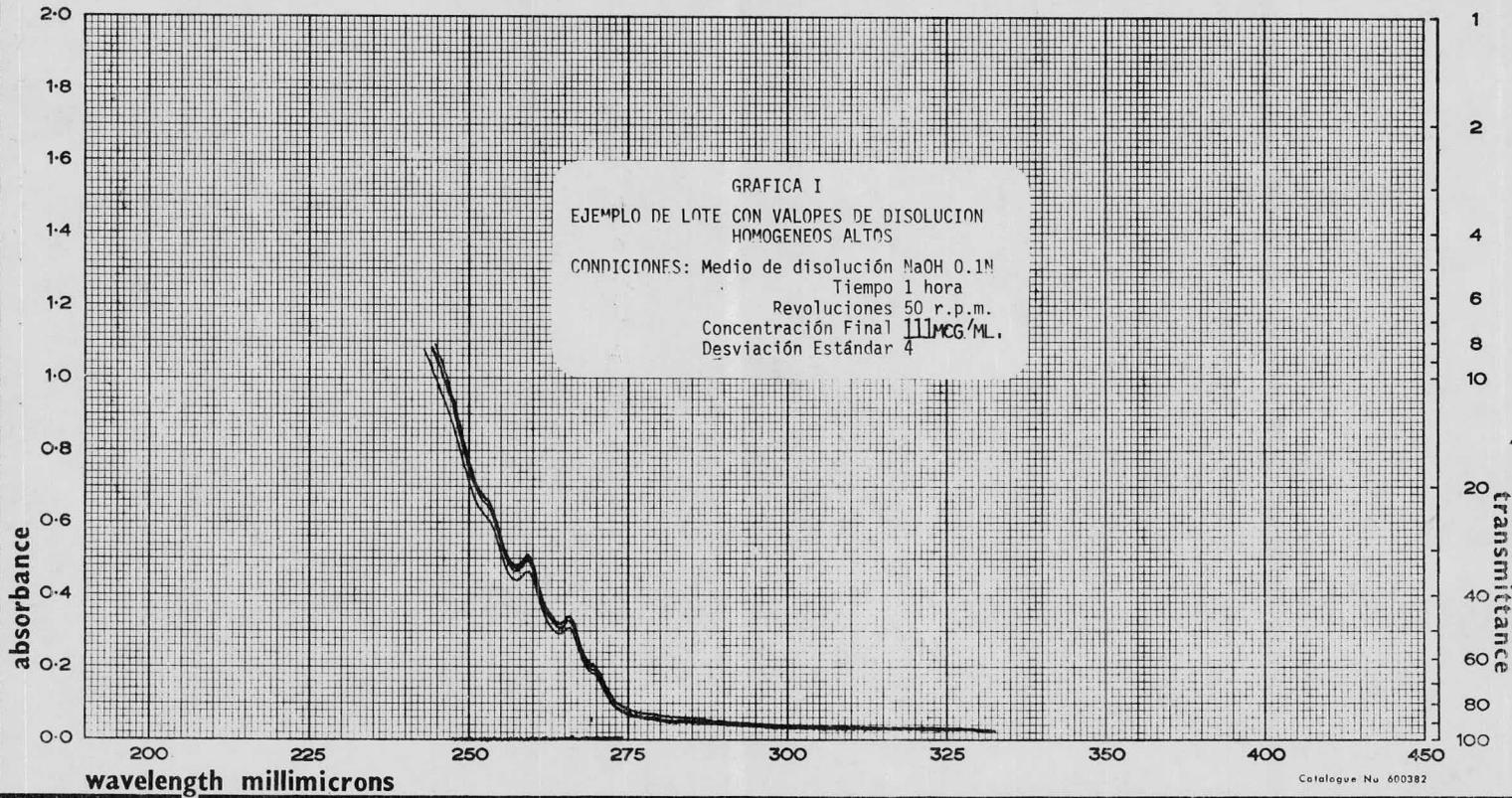




ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA

5.00



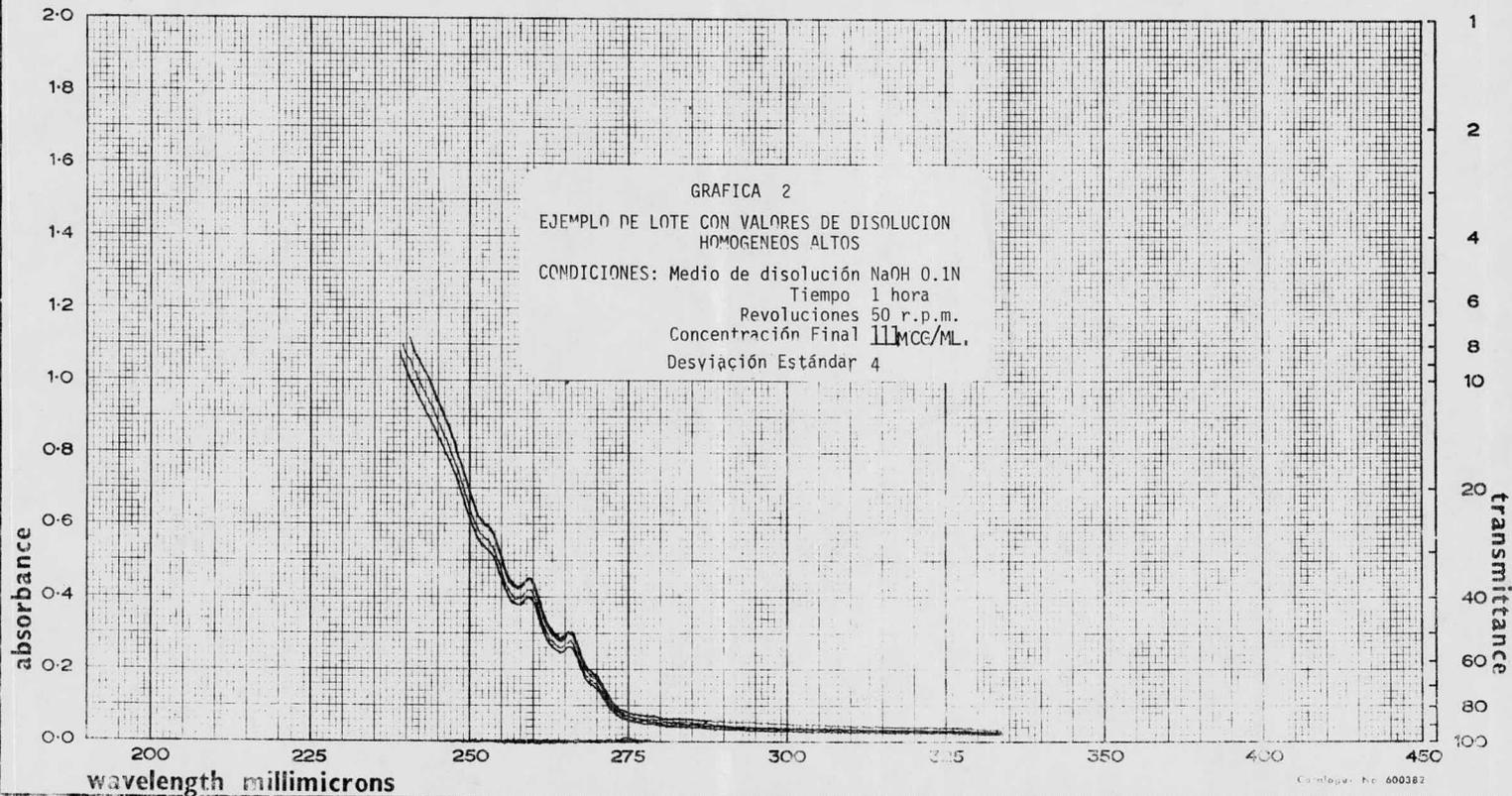
Catalogue No 600382

ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA

LOW

REF. NO.



Modelo No. 600382

ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

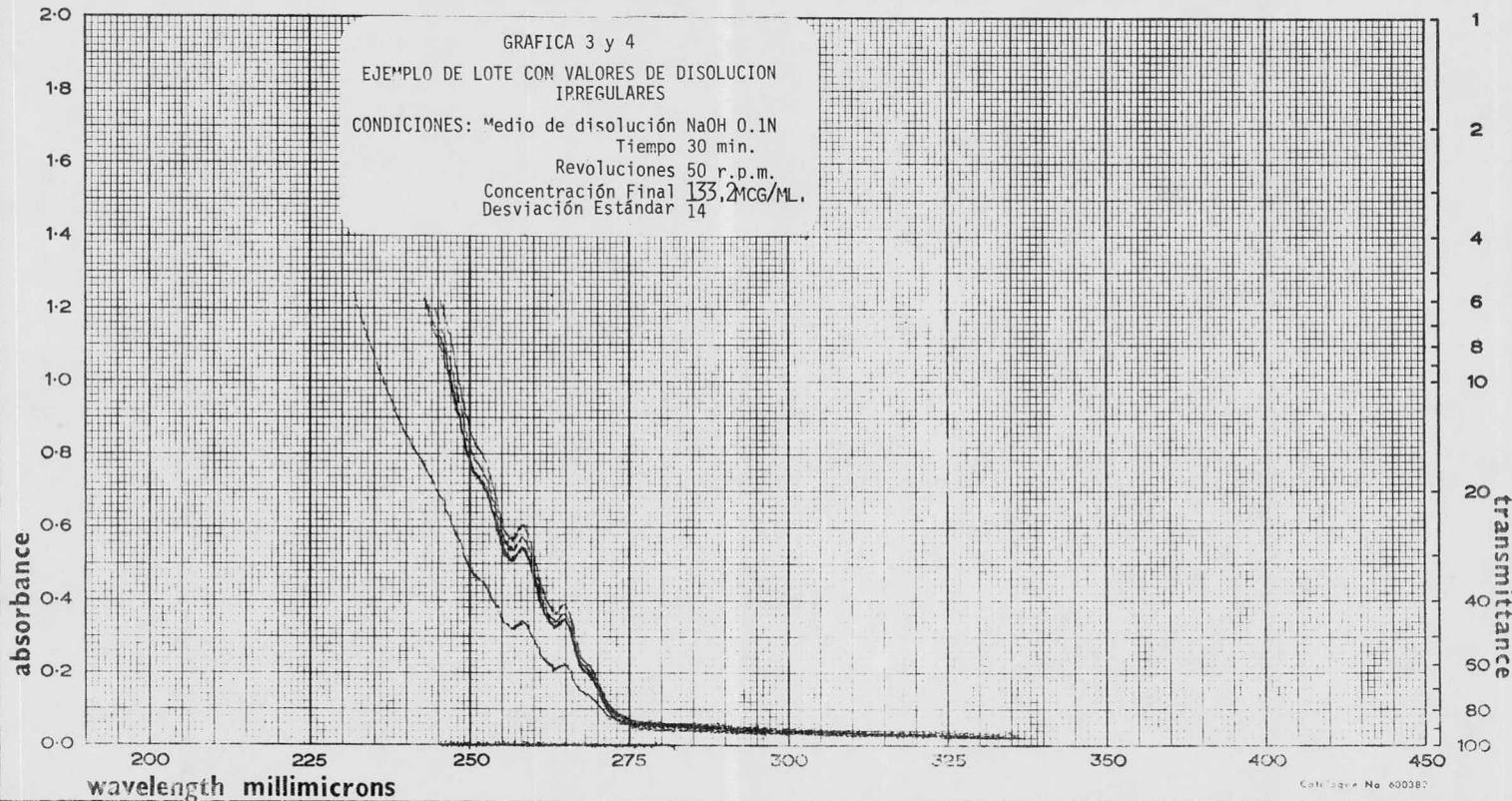
SAMPLE AND FORMULA

LOW

GRAFICA 3 y 4

EJEMPLO DE LOTE CON VALORES DE DISOLUCION
IPREGULARES

CONDICIONES: Medio de disolución NaOH 0.1N
Tiempo 30 min.
Revoluciones 50 r.p.m.
Concentración Final 133.2 µG/ML.
Desviación Estándar 14



Cat. No. 400382

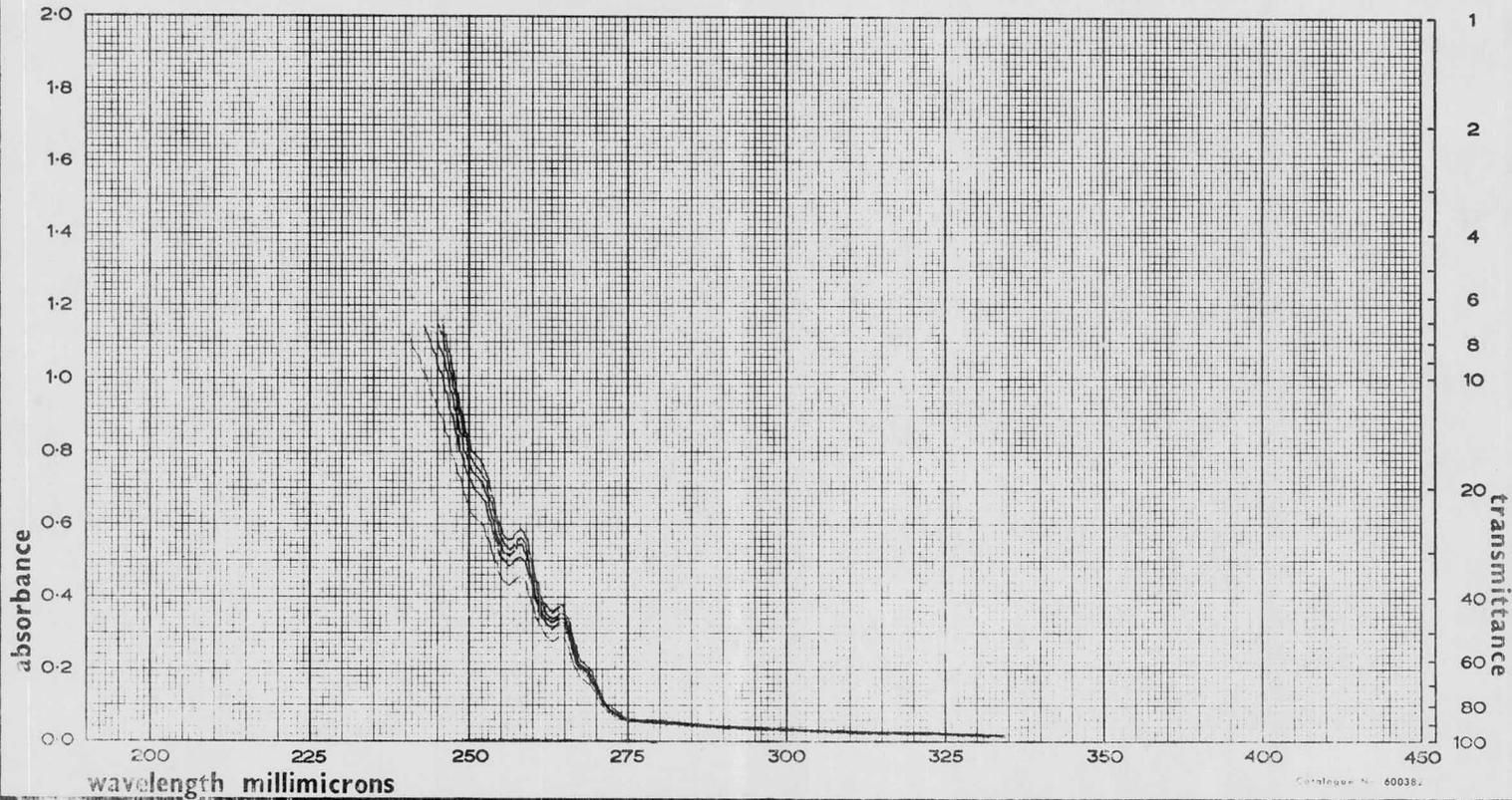
ALL WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA

GRAFICA 3

ROW

1013



Catalogue No. 60038.

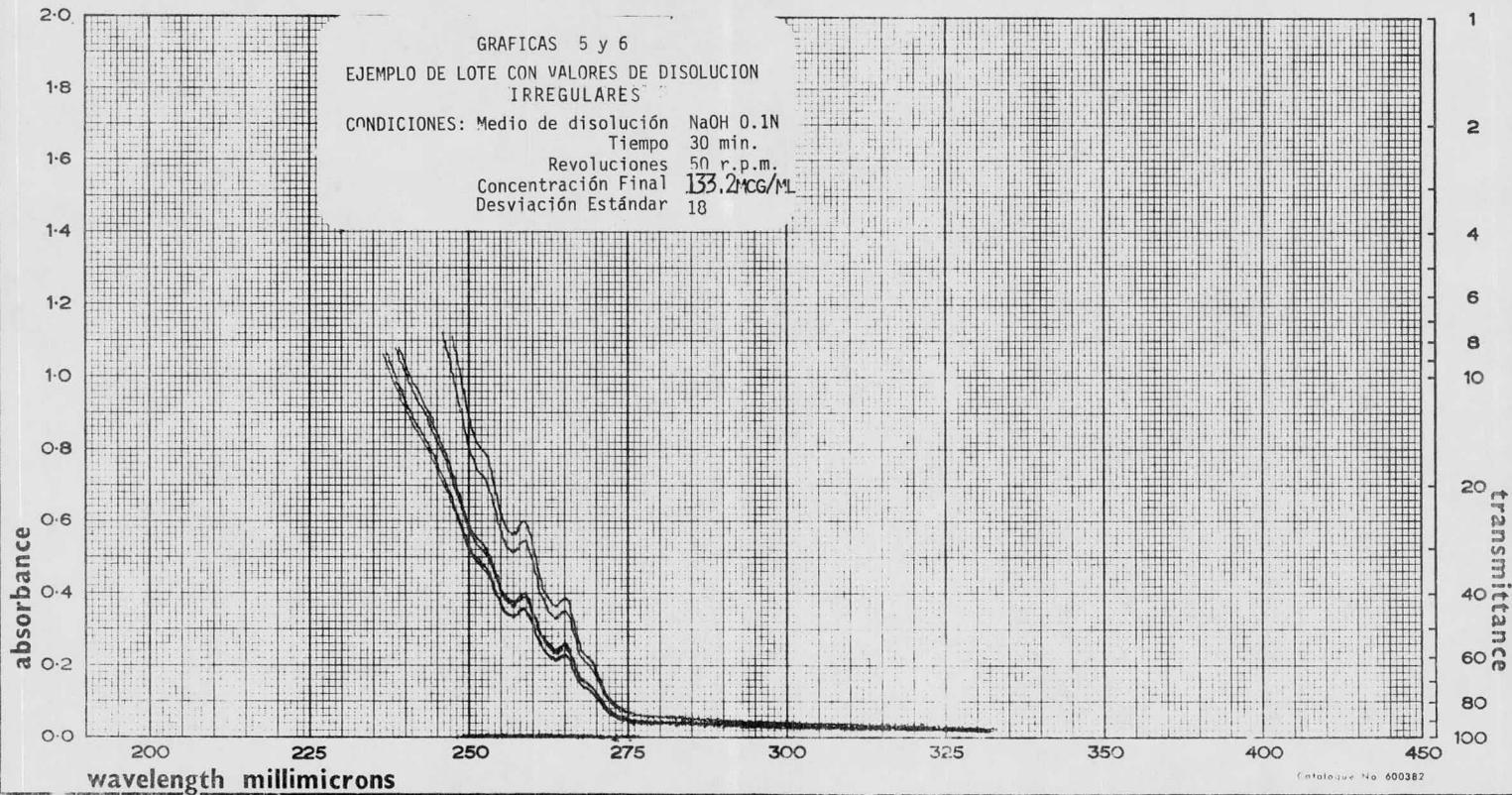
ALIGN WITH INDEX
OF THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA

GRAFICA 4

ROW

RE:



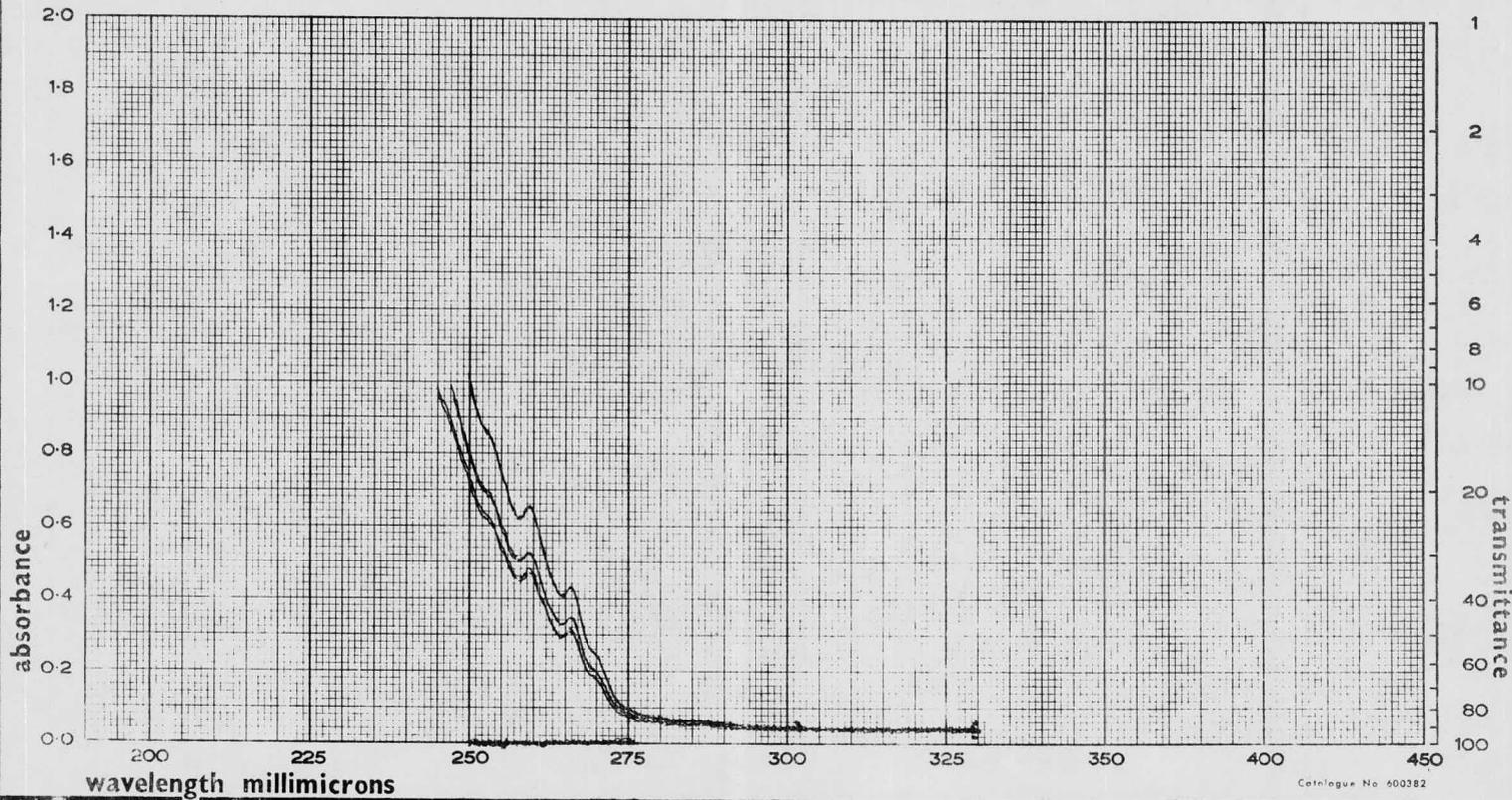
ALIGN WITH INDEX ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA

GRAFICA 5

LOW

REF. NO.



Catalogue No 600382

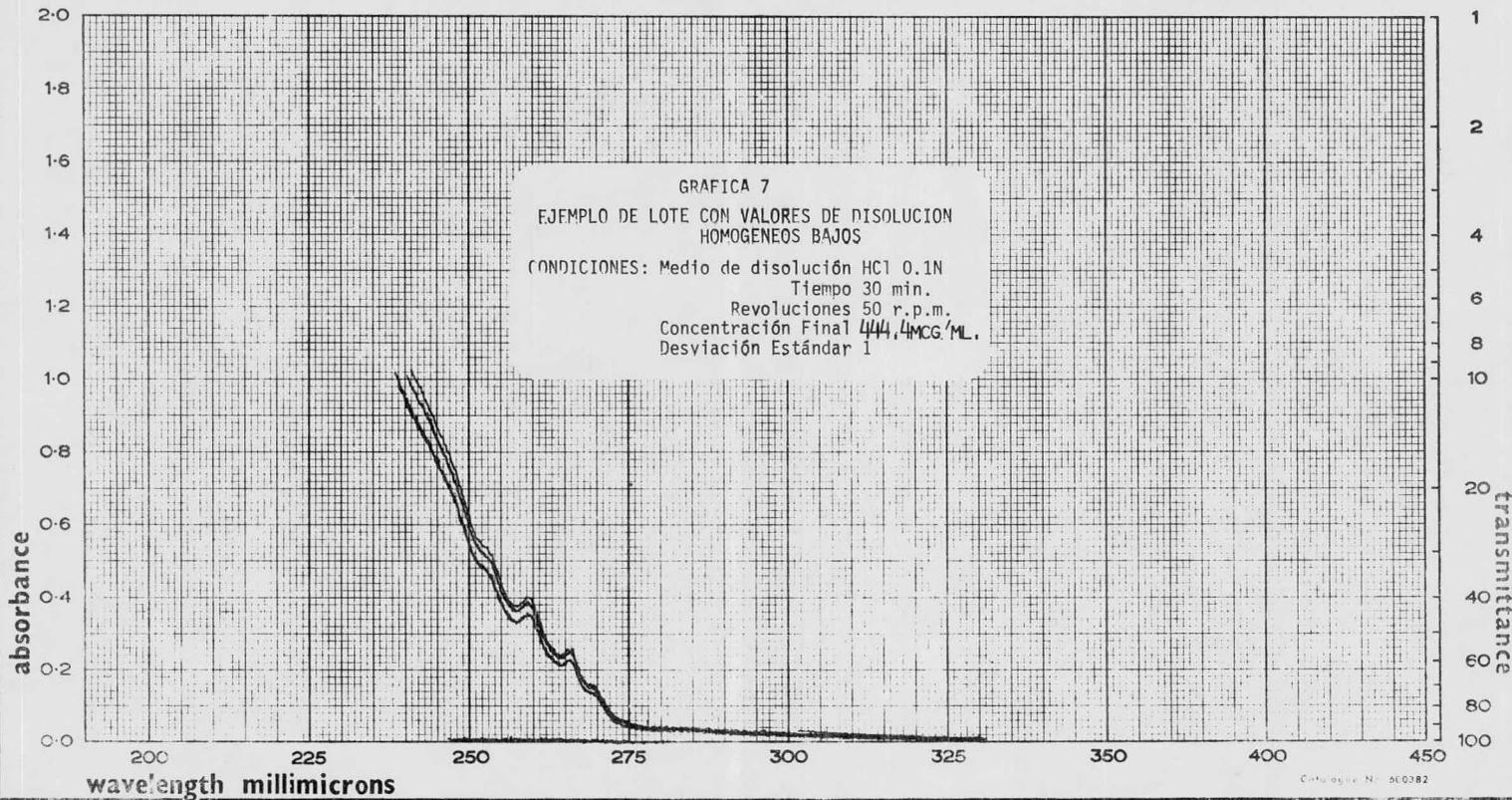
ALWAYS WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA

GRAFICA 6

LOW

REF. NO.

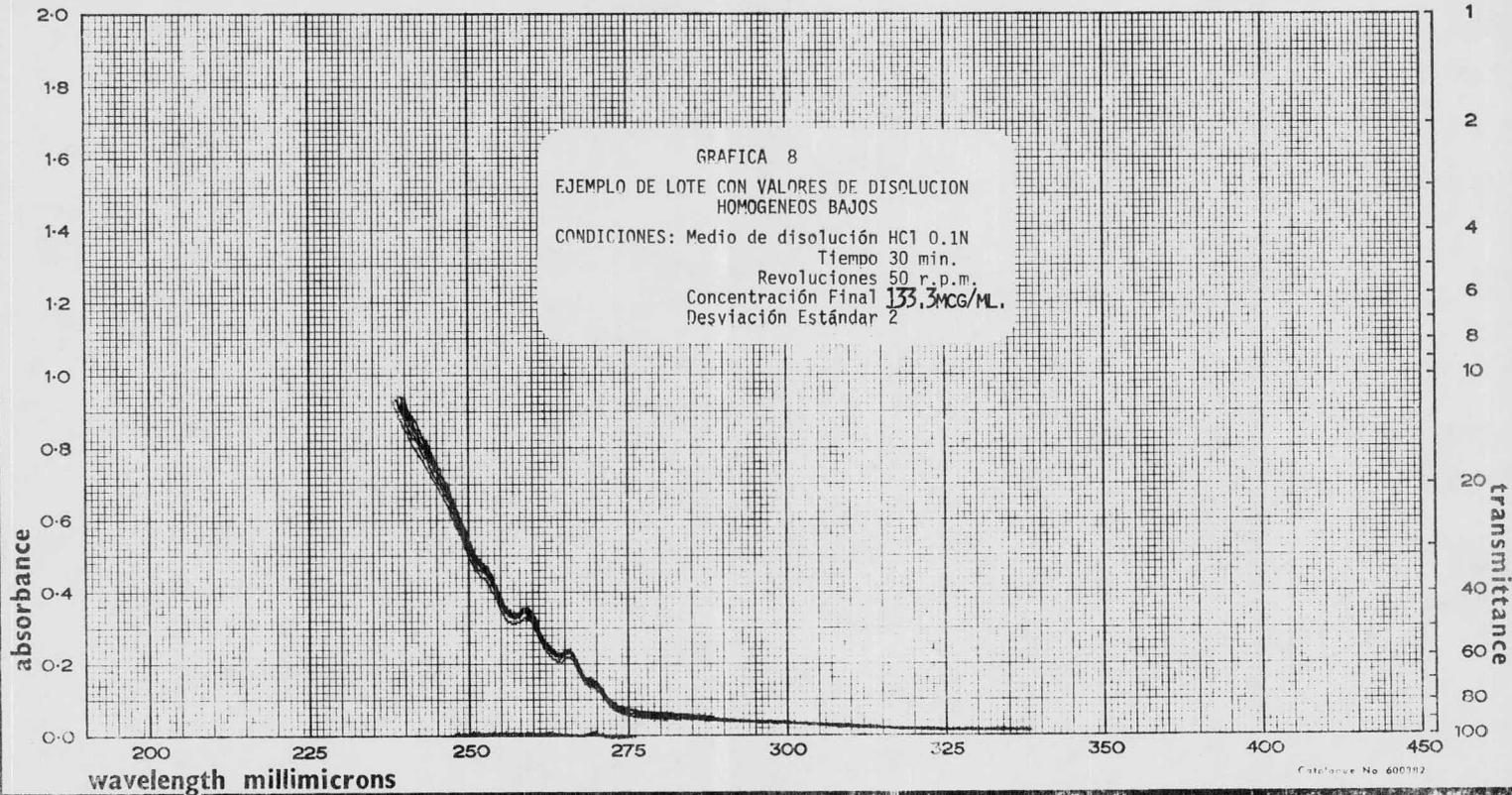


ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA

LOW

1210



Calatone No 600392

ALIGN WITH INDEX
ON THE RECORDER

SAMPLE AND FORMULA

ROW

REF. NO.

VI DISCUSION Y CONCLUSIONES

Analizando los cuadros de los resultados obtenidos en este estudio, podemos observar que en medio ácido el porcentaje de disolución es muy bajo en los 27 lotes probados; con excepción de cinco lotes del Fabricante I, que presentan una porcentaje de disolución mayor al 50% (Cuadro No.1), los lotes restantes presentan tiempos de disolución muy bajos, principalmente los del Fabricante IV, que en su mayoría no se disolvieron en este medio.

En la disolución a pH neutro, se probaron 10 lotes (Cuadro No.5), de los cuales cinco de ellos tuvieron un buen porcentaje de disolución, cuatro de estos lotes corresponden al Fabricante I y el quinto al Fabricante III de los otros dos lotes que se disolvieron aunque en un porcentaje menor uno corresponde al Fabricante II, con un porcentaje de disolución del 44% y el otro al Fabricante IV con un porcentaje de disolución del 32%

De los tres lotes faltantes probados en este medio que no presentaron disolución, uno corresponde al Fabricante II y los otros dos lotes al Fabricante IV

De la disolución en medio alcalino a los 30 minutos (Cuadro No.2), podemos ver que los lotes probados se disolvieron en cantidades variables, los que presentaron porcentajes de disolución mayores fueron los correspondientes a los Fabricantes I y III; y los que presentaron

los porcentajes de disolución más bajos fueron los de los Fabricantes II y IV

El tiempo de disolución en medio alcalino durante una hora (Cuadros No.3 y 4), nos muestra que, como era de esperarse, conforme se aumenta el tiempo los porcentajes de disolución se incrementan, excepto el lote No.11, el cual muestra en una hora un porcentaje de disolución menor que en media hora, es un lote que en medio ácido y neutro no se disolvió y en medio alcalino a 30 y 60 minutos no alcanzó ni el 50% de disolución.

En el Cuadro No.5 vemos que conforme el Difenilhidantoinato sódico se acerca a medios más alcalinos su disolución se incrementa.

En resumen los lotes que presentan mayores problemas de disolución son los de los Fabricantes II y IV, en éste último los lotes 21, 24 y 26 no son de color homogéneo, encontramos tabletas blancas, ligeramente cafés y cafés.

Así como también el tiempo de desintegración de algunos de los lotes de estos Fabricantes fue mayor del especificado (No más de 15 minutos, Br. Ph. 1973 p. A-131), el lote 11 correspondiente al Fabricante II tuvo un tiempo de desintegración de 50 minutos; el lote 21 del Fabricante IV tuvo un tiempo de desintegración de 22 minutos, y el lote 26 del Fabricante IV un tiempo de 30 minutos.

De esto se puede concluir, que existe irregularidad en los procesos de fabricación de las tabletas de Difenil-

hidantoinato sódico, que se manifiesta en diferencias en la dureza, el tiempo de desintegración y de disolución, que la irregularidad se observa no sólo entre diferentes fabricantes, sino también dentro de cada lote y ocasionalmente de tableta a tableta (\bar{V} = 30, Lote No.3, Cuadro No.1) (\bar{V} = 18, Lote No.3, Cuadro No.2)

La irregularidad en el proceso de disolución se hace más notable, como era de esperarse, en medio ácido y congruentemente el laboratorio que presenta los valores más altos de disolución es el laboratorio que no tiene antecedentes de falta de efectividad terapéutica, en tanto que los valores más bajos (0.0% de disolución en ocho de los once lotes probados Cuadro No.1), corresponden al laboratorio del cual se ha reportado irregularidad en la respuesta clínica de los pacientes tratados.

Cuando se prolongó el tiempo de disolución de 30 a 60 minutos en medio alcalino, algunos lotes, como era de suponerse, mejoraron sus valores de disolución, no bastante otros se mantuvieron en valores bajos, lo mismo podemos observar en el Cuadro No.5 donde supuestamente los valores de disolución en medio alcalino deberán ser mayores que en medio neutro.

Aunque el comportamiento de las tabletas en esta prueba de disolución no fuera representativo del fenómeno de disolución in vivo puesto que aquí intervienen muchos otros factores; es indeseable la fabricación de lotes tan irregulares y la ausencia de especificaciones a este respecto; por lo tanto

consideramos de gran utilidad el uso de la prueba de disolución en el control interno de producción. Dada la importancia y la magnitud en el uso de este medicamento (1.5% de la población sufre epilepsia), se considera indispensable el uso de pruebas de biodisponibilidad para verificar su eficacia terapéutica.

VII BIBLIOGRAFIA

1. - Avery G.S. et al.
PHENYTOIN CAPSULES
New Zealand Med. Journal
68:408-409 1975
2. - Coutselinis A., et al.,
FATAL INTOXICATION WITH DIPHENYLHYDANTOIN
Reporte of two cases
Forensie Sci.
6:(3) 13-133 1975
3. - García, C.R., Garzón A., Garisoaín, Ma. de J.,
ASPECTOS PRACTICOS DE BIOFARMACIA
Farmetrix 1977
4. - Gordon N.,
USE OF DIPHENYLHYDANTOIN IN EPILEPSY TREATMENT
Seru. Med. Child Neurol
11:111-112 1969
5. - Jollow, D.J. and Vrodie B.B.
PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE ON BIOAVAILABILITY OF DRUGS
Mechanism of absorption of drugs and solution drugs.
Pharmacology
8:21-43 1972
6. - Keith Arnold, Nicholas Gerber et al.,
ABSORPTION AND DISSOLUTION STUDIES ON SODIUM
DIPHENYLHYDANTOIN CAPSULES
Canadian Journal Pharm.Sci.
5: 92-98 1970
7. - Lachman Leon, Lieberman, A.Herbert
THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY
Philadelphia 1970
8. - Lewis J.Leeson, Ph. D.J. Thuro Carstensen, Ph. D.
DISSOLUTION TECHNOLOGY BY THE INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY SECTION OF THE ACADEMY OF PHARM.SCI. 2215
Constitution Avenue, N.Y. Washington, D.C. 20037

9. - Litter Manuel
FARMACOLOGIA 5a.Ed.
Buenos Aires, Editorial Ateneo 1975
p.338-355
10. - McLellan, D.L. and M.Sworh
TOXIC REACTION TO PHENYTOIN
Br. Med. Journal.
3:256-257 1974
11. - Riegelman, S.,
PHYSIOLOGICAL AND PHARMACOKINETIC COMPLEXITIES IN
BIOAVAILABILITY TESTING 1
Pharmacology
8:118-141 1972
12. - Swarbrick, James. Ph.D.
CURRENT CONCEPTS IN THE PHARMACEUTICAL SCI. BIOPHARMACEUTICS
Philadelphia 1970
13. - Tyrer, J.H.,
OUTBREAK OF ANTICONVULSANT INTOXICATION IN AN
AUSTRALIAN CITY
Br. Med. J. 271-273 1970
14. - Wagner, J.G.,
BIOPHARMACEUTICS AND RELEVANT PHARMACOKINETICS
1st. Ed. Edit. Drug. Intelligence
Publication 173 Hamilton Illinois 1971

**T
E
S
I
S**

**TESIS POR
COMPUTADORA
UNICO SISTEMA
EN MEXICO**

MEDICINA 25 LOCAL 3

550-72-57

CIUDAD UNIVERSITARIA

MEXICO