

54
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO DE DISOLUCION DE PRODUCTOS DE
LIBERACION SOSTENIDA CONTENIENDO
ACIDO ACETILSALICILICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

YADIRA GARDUÑO DAMIAN



MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA LE ORGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1.- Linearidad del método analítico para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5	28
2.- Linearidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2	32
3.-Linearidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido intestinal simulado sin enzima PH 7.5.....	37
4.- Perfil de disolución de los productos estudiados en 500 ml de solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 a 50 rpm, productos (A,B,C,D,E,F).....	39
5.- Perfil de disolución de los productos estudiados en 500 ml de solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 a 50 rpm, productos (G,H,I,J,K,L).....	40
6.- Perfil de disolución de los productos estudiados utilizando 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2 a una velocidad de agitación de 50 rpm, productos (A,B,C,D,E,F).....	42
7.- Perfil de disolución de los productos estudiados utilizando 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2 a una velocidad de agitación de 50 rpm, productos (G,H,H,J,K,L).....	43
8.- Perfil de disolución de los productos estudiados en 900 ml de fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5 a una velocidad de agitación de 50 rpm, productos (A,B,C,D,E,F).....	45
9.- Perfil de disolución de los productos estudiados en	

900 ml de fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5

a una velocidad de agitación de 50 rpm, productos

(G,H,I,J,K,L)..... 46

10.- Caracterización topográfica de disolución para el
producto E en función del tiempo y pH..... 63

11.- Caracterización topográfica de disolución para el
producto F en función del tiempo y pH..... 64

12.- Caracterización topográfica de disolución para el
producto G en función del tiempo y pH..... 65

13.- Caracterización topográfica de disolución para el
producto H en función del tiempo y pH..... 66

14.- Caracterización topográfica de disolución para el
producto I en función del tiempo y pH..... 67

15.- Caracterización topográfica de disolución para el
producto J en función del tiempo y pH..... 68

16.- Caracterización topográfica de disolución para el
producto K en función del tiempo y pH..... 69

17.- Caracterización topográfica de disolución para el
producto L en función del tiempo y pH..... 70

INDICE GENERAL

Capitulo	Pagina
I Introducción	1
Objetivos	2
II Generalidades	3
2.0. Productos de liberación sostenida	4
2.1. Criterios que influyen en el diseño de productos de liberación sostenida.....	5
2.2. Requerimientos	6
2.2.1. Lineamientos generales para formulaciones de li -beración sostenida	7
2.2.2. Código para farmacos de liberación sostenida en una publicación de la FDA	8
2.2.3. Características de disolución	8
2.2.4. Requerimientos de disolución	8
III Parte experimental.....	13
3.1. Selección de los medicamentos.....	13
3.2. Control de calidad.....	15
3.2.1. Variación de peso.....	15
3.2.2. Uniformidad de contenido.....	15
3.2.3. Dureza.....	15
3.2.4. Friabilidad.....	16
3.2.5. Valoración.....	16
3.3. Estudio de disolución	17
3.3.1. Instrumentos.....	17
3.3.2. Reactivos.....	18
3.3.3. Preparación de los medios de disolución.....	18

Capitulo	Pagina
3.3.4. Método analítico para cuantificar AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	19
3.3.4.1. Linearidad del método analítico.....	19
3.3.4.2. Repetibilidad del método analítico.....	19
3.3.5. Método analítico para cuantificar AAS en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2.....	19
3.3.5.1. Linearidad del método analítico.....	20
3.3.5.2. Repetibilidad del método analítico.....	20
3.3.6. Método analítico para cuantificar AAS en fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5.....	20
3.3.6.1. Linearidad del método analítico.....	20
3.3.6.2. Repetibilidad del método analítico.....	21
3.3.7. Estudios de disolución para los diferentes medios.....	21
3.3.8. Tratamiento estadístico de los datos.....	22
IV Resultados.....	23
4.1. Pruebas de control de calidad.....	23
4.2. Pruebas de disolución.....	23
4.2.1. Validación del método analítico para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	23
4.2.2. Validación del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2.....	23
4.2.3. Validación del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido intestinal simulado	

Capítulo	Página
sin enzima pH 7.5.....	33
4.3. Perfil de disolución de los productos estudiados.....	33
V Análisis de resultados.....	47
5.1. Control de calidad.....	47
5.1.1. Friabilidad.....	47
5.1.2. Dureza.....	47
5.1.3. Variación de peso.....	47
5.1.4. Uniformidad de contenido.....	48
5.2. Valoración de ácido acetilsalicílico.....	48
5.3. Linearidad y repetibilidad de los métodos.....	48
5.3.1. Linearidad y repetibilidad del método en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	48
5.3.2. Linearidad y repetibilidad del método en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2.....	49
5.3.3. Linearidad y repetibilidad del método en fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5.....	49
5.4. Perfil de disolución.....	50
VI Conclusiones.....	71
VII Bibliografía.....	72

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
I Productos conteniendo ácido acetilsalicílico.....	14
II Resultados de las pruebas de control de calidad efectuadas a los productos conteniendo 500 mg de AAS.....	24
III Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 (primer día).....	25
IV Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 (segundo día).....	26
V Valores promedio de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	27
VI Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2 (primer día).....	29
VII Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2 (segundo día).....	30
VIII Valores promedio de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2.....	31
IX Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5 (primer día).....	34
X Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico	

para la cuantificación de AAS en fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5 (segundo día).....	35
XI Valores promedio de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cunatificación de AAS en fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5.....	35
XII Valores comparativos del porciento promedio disuelto de los diferentes lctes conteniendo AAS utilizando solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 como medio de disolución.....	38
XIII Valores comparativos del porciento promedio disuelto de los diferentes lotes conteniendo AAS en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2.....	41
XIV Valores comparativos del porciento disuelto promedio de los diferentes lotes conteniendo AAS en fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5.....	44
XV Datos de los porcientos disueltos a los 30, 60, y 120 minutos en los diferentes medios de disolución.....	51
XVI Datos de tiempo medio de disolución en los diferentes medios.....	54
XVII Análisis de t de student para el porciento disuelto a los 30, 60, y 120 minutos	56
XVIII Datos de eficiencia de disolución para los diferentes medios.....	57
XIX Análisis de varianza de 2 vías para porciento disuelto de los productos H y E	58
XX Análisis de varianza de 2 vías para el porciento disuel-	

to de los productos H y G	59
XXI Análisis de varianza de 2 vías para el porcentaje disuelto de los productos H y F	50

INTRODUCCION

En años recientes se han desarrollado diferentes técnicas para elaborar formulaciones de liberación sostenida.

Existe un gran número de razones por las cuales se ha intensificado el interés en dichas formulaciones con el fin de incrementar la acción del fármaco, entre las que se encuentran :

- Liberar al fármaco a una velocidad adecuada.
- Mantener concentraciones del fármaco dentro del intervalo terapéutico con un mínimo de fluctuación.
- Extender la duración de la acción del fármaco.
- Optimizar la selectividad de la acción del fármaco.

Generalmente la velocidad de liberación decrece en relación al tiempo, aún cuando algunos sistemas nuevos liberan gran parte del fármaco a una velocidad constante.

El ácido acetilsalicílico es un fármaco de amplio uso, que tiene un bajo precio, y por consiguiente tiene mucha demanda, sin embargo su vida media es corta, lo que ha traído como consecuencia el interés de desarrollar formulaciones de liberación sostenida para este fármaco, con el fin de disminuir el número de dosis administradas diariamente. Considerando que en nuestro país existen ya a la venta diferentes formulaciones de liberación sostenida conteniendo ácido acetilsalicílico y que a la fecha no existe una prueba oficial de disolución para estas formulaciones, se realizó el presente trabajo cuyos objetivos fueron los siguientes:

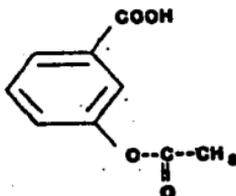
- Evaluar la calidad de productos de liberación sostenida conteniendo ácido acetilsalicílico.
- Estudiar diferentes medios de disolución con el fin de verificar el comportamiento de disolución a diferentes pH's.

II GENERALIDADES

MONOGRAFIA

ACIDO ACETILSALICILICO

Fórmula:



Fórmula condensada $C_9H_8O_4$

Peso molecular 180.2

Descripción Cristales blancos o ligeramente coloridos.

Solubilidad: a 20 °C es soluble en 300 partes de agua, 7 partes de alcohol, 20 partes de eter y 17 partes de cloroformo ; se solubiliza con descomposición a ácido salicílico en soluciones de álcalis (hidroxidos y carbonatos).

Olor: Casi inodoro pero es irritable a la nariz.

Estabilidad: Se hidroliza a ácido acético y ácido salicílico en contacto con la humedad ; en solución acuosa su pH de máxima estabilidad es de 2 a 3. En suspensiones acuosas se descompone apreciablemente después de 5 días.

Usos: Los salicilatos disminuyen la temperatura corporal ; su

acción antipirética es rápida y eficaz en pacientes febriles. Los salicilatos alivian ciertos dolores , los de poca intensidad por su acción sobre el SNC , cuyo mecanismo de acción no se ha elucidado ; produce un efecto analgésico y antiinflamatorio.

2.0. Productos de liberación sostenida.

Para que un tratamiento medicamentoso sea efectivo , es necesario que el fármaco se encuentre a una concentración terapéutica en el sitio de acción. El régimen de dosificación ideal será aquel que permita, en forma inmediata, alcanzar niveles terapéuticos y mantenerlos por el tiempo de duración del tratamiento. El desarrollo de un régimen de dosificación apropiado con el propósito de optimizar los sistemas de entrega convencionales (de manera que se maximice la biodisponibilidad con una mínima cantidad del fármaco) ha conducido al desarrollo de un nuevo tipo de forma farmacéutica que consiste de una fracción protegida de fármaco de donde es liberado a una velocidad controlada durante un intervalo prolongado de tiempo. La liberación sostenida es aquella en la cual la velocidad de liberación del ingrediente activo es tal que los niveles del fármaco se mantienen por intervalos prolongados de tiempo, obteniendo de esta forma una ventaja clínica sobre las formulaciones convencionales del mismo fármaco. Las formas farmacéuticas de liberación sostenida permiten una reducción de molestias gastrointestinales ocasionadas por fármacos irritantes, como la aspirina, se puede lograr un mejor aprovechamiento de la dosis lo cual se traduce en una mayor biodisponibilidad con una dosis mínima del fármaco.

2.1. Criterios para el diseño de productos de liberación sostenida.

Para establecer un criterio en el diseño de productos de liberación sostenida se deben de considerar los siguientes factores (2).

a) Propiedades del fármaco: estabilidad, solubilidad, coeficiente de partición etc.

b) Ruta de liberación del fármaco. Se debe de considerar la forma en que se va a administrar el fármaco (oral, i.m., i.v.).

c) Sitio de administración. Para minimizar los efectos colaterales indeseables, se requiere de maximizar la biodisponibilidad con una mínima cantidad de fármaco aplicada, alcanzando por completo al órgano o tejido prueba. Esto puede ser realizado por medio de una administración local o por el uso de acarreadores.

d) Terapia aguda o crónica. Se considera que el fármaco debe de llevar acabo la cura o el control de las enfermedades tratadas.

e) La enfermedad. Para el diseño de formulaciones de liberación sostenida se debe de considerar el curso que sigue la enfermedad así como los síntomas y efectos que se pueden presentar.

f) El paciente. Se debe de considerar la condición del paciente por ejemplo que se encuentre en coma, que sea joven o anciano, obeso o flaco etc.(2).

Dado que las formas de liberación sostenida son expuestas a diferentes pH's, en el tracto gastro intestinal (pH aproximado a 1.0 en la secreción ácida del estomago a un pH aproximado a 8.0 en la sección distal del tracto intestinal) se ha considerado que el pH debe de ser considerado como una variable en el diseño del

proceso; también se debe de considerar la influencia de los alimentos en la formulación ya que el pH puede verse afectado (5).

2.2. REQUERIMIENTOS

A la fecha existe una gran cantidad de fármacos en formulaciones de liberación sostenida que han demostrado ser eficaces y seguros.

A continuación se presenta un bosquejo de los requerimientos de la FDA para registrar fármacos de formulaciones de liberación sostenida (12 y 13).

- a) Estudios clínicos.
- b) Estudios de biodisponibilidad.

Los estudios de biodisponibilidad deberán efectuarse de acuerdo a los Requirements for Controlled Release Formulations, las cuales se encuentran indicados en el Code of Federal Regulations (CFR 320.25 (f)).

Los estudios a realizar para este tipo de productos son los siguientes :

Un estudio de dosis única utilizando un diseño de cuadrado latino en el que se administre:

- El producto de liberación sostenida en ayuno.
- Una formulación de liberación rápida (solución oral o una forma farmacéutica conteniendo la misma molécula activa).
- La formulación de liberación sostenida administrada inmediatamente después de una alimentación rica en grasas.

Si no se presentan diferencias en el area bajo la curva (ABC) y en la concentración plasmática máxima del producto de liberación sostenida después de los alimentos no se requiere de

realizar más estudios para determinar cuales son los efectos debido a los alimentos.

Estudios de dosis múltiple.

a) Cuando se conoce la farmacocinética del producto convencional y este es lineal, se puede hacer un estudio de dosis múltiple para un producto de liberación sostenida utilizando como referencia el producto convencional ya conocido. Para ello es necesario contar con tres muestras de la concentración mínima con el fin de asegurar que los sujetos se encuentran en estado estacionario. El producto de liberación sostenida deberá presentar un área bajo la curva equivalente a la del producto convencional.

2.2.1. Lineamientos generales para formulaciones de liberación sostenida.

Las formas de liberación sostenida deberán de cumplir con dos objetivos importantes:

a) Absorberse en el mayor porcentaje de la dosis.

b) Ser capaz de minimizar la variabilidad entre las concentraciones máximas y mínimas en el estado estacionario.

La selección del fármaco para su uso en formulaciones de dosificación controlada es importante. Aquellos fármacos que se sabe o se sospecha que sufren un metabolismo extensivo en el hígado (efecto del primer paso) no deben ser formulados en formas de dosificación de liberación controlada ya que disminuye la proporción metabolizada por vía oral a no ser que se justifique por el hecho de que un metabolito activo sea generado en el proceso.

Para fármacos con una vida media larga, (igual o mayor a 12 hrs) hay muy poca probabilidad de desarrollar formulaciones de liberación sostenida, ya que dichos fármacos tienen una actividad duradera por ellos mismos, a no ser que el desarrollo de un producto farmacéutico de liberación sostenida tenga algunas ventajas u ofrezca conveniencia a los pacientes evitando algunos efectos colaterales indeseables.

2.2.2. Código para fármacos de liberación sostenida en una publicación de la FDA.

La FDA cuenta con publicaciones anuales (con suplementos al día acumulados por mes) en las que se presentan los productos a los cuales se les ha realizado evaluaciones de bioequivalencia (14).

En esta publicación la FDA identifica a los fármacos aprobados como seguros y efectivos, asignándoles dos letras de codificación. Las dos letras de codificación para la equivalencia terapéutica permite a los usuarios determinar si la FDA ha evaluado y aprobado el producto en particular. Los productos de liberación sostenida están codificados con las letras AB o BC.

los productos que contienen los mismos ingredientes activos en iguales condiciones y que presentan bioequivalencia son codificados como AB.

Los productos que no han mostrado ser bioequivalentes están codificados como BC.

2.2.3. Características de disolución.

El perfil de liberación del fármaco puede ser generado por un

método de prueba reproducible como una prueba de disolución para formas orales sólidas. Se ha demostrado que la prueba de disolución es lo suficientemente sensible para detectar cambios de lote a lote en las formulaciones.

Cabana y Chien (12) observaron que los elementos claves de una prueba de disolución son:

- A) Reproducibilidad del método.
- B) Elección apropiada del medio.
- C) Condiciones apropiadas del medio.
- D) Un buen control de condiciones hidrodinámicas.

Skelly y Barr (13) especifican que la prueba de disolución para formulaciones de liberación sostenida deberá asegurar:

- 1.- Una liberación adecuada del fármaco a diferentes intervalos de muestreo.
- 2.- Una disolución completa del fármaco en el último intervalo de muestreo (75-80%).

Las pruebas in vitro pueden ser utilizadas para predecir la biodisponibilidad de las formas de dosificación de liberación sostenida y pueden ayudar a asegurar la uniformidad de lote a lote.

2.2.4. Requerimientos de disolución.

La USP actualmente reconoce (15), dos tipos de formas de liberación:

- 1.- Formas de liberación prolongada son aquellas que presentan un incremento en el intervalo de dosificación comparado con aquella en la que el fármaco se encuentra en una formulación convencional.

2.- Formas de liberación controlada o retardada, las cuales liberan al fármaco en el organismo a concentraciones dentro del intervalo terapéutico durante el tiempo especificado.

La USP propuso en su foro farmacopeico (16-17) el subdividir a las formas farmacéuticas de liberación prolongada en casos 1,2, y 3, para propósitos farmacopeicos los requerimientos de disolución, para productos del caso 1 comprenden el muestreo a tres tiempos diferentes, los cuales se eligen en relación al intervalo de dosificación D utilizado:

TIEMPO DE MUESTREO	% DE FARMACO DISUELTO
0.25D	20-50
0.50D	45-75
>0.50-1.0D	≥ 75

El propósito de la especificación de 0.25D es asegurar que no hay depósito de la forma dosificada.

La especificación intermedia asegura que la liberación durante el periodo 0.25 - 0.50 D no sea excesivamente rápida o lenta.

El objetivo de la última especificación es asegurar una completa disolución del fármaco .

La USP indica que la mayor parte de las formas de liberación prolongada se encuentran en el grupo del caso 1.

La FDA propone utilizar diferentes medios de disolución los cuales son: Agua, fluido gástrico simulado sin enzima (pH 1.2), fluido intestinal simulado sin enzima (pH 7.5), y un medio adecuado (solución -amortiguadora) (13).

Al utilizar diferentes medios de disolución en el rango aproximado al pH del tracto gastro intestinal, incluyendo los

valores intermedios de pH entre 1.2 y 7.5 puede proporcionar la mayor información para cierto tipo de productos.

Las condiciones de disolución especificadas por la FDA para tabletas y cápsulas de liberación prolongada se muestran en el siguiente cuadro.

Aparato	USP XXI aparato 1 (canastilla rotatoria) cápsulas. USP XXI aparato 2 (paletas) para tabletas.
Velocidad rotatoria	100 rpm (cápsulas) 50 rpm (tabletas)
Temperatura	37 ± 0.5 °C
Número de unidades dosificadas	12
Medio de disolución	Diferentes medios a diferentes pH's
Horario de muestreo.	Varios tiempos de muestreo.
% de especificaciones de disolución.	La liberación no deberá ser menor a 75 - 80%

Skelly y colaboradores recientemente han descrito una técnica topográfica de disolución (5) en donde se grafica el porcentaje disuelto contra el tiempo como una función del pH (obteniendo una

gráfica tridimensional).

Ellos opinan que el análisis adicional de topografía de tercera dimensión es del todo eficiente al poner de manifiesto el efecto de la composición del medio y sobre todo útil y aplicable a la selección del medio de disolución más adecuado (6).

III PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Selección de los medicamentos.

Para el estudio se seleccionaron 12 lotes conteniendo ácido acetil salicílico como único principio activo.

De los medicamentos seleccionados 4 eran lotes de liberación normal provenientes del mismo fabricante, 4 lotes de cápsulas de liberación sostenida, 3 lotes de tabletas de liberación sostenida y 1 lote americano del producto innovador (Aspirin, Bayer) todos ellos contenían 500 mg de principio activo excepto el producto innovador que contenía 650 mg de principio activo.

Los lotes fueron amablemente donados por los laboratorios mediante una carta solicitando 100 unidades de dosificación de un mismo lote.

En la tabla 1 se presentan los lotes estudiados con la clave asignada.

TABLA I

Productos conteniendo ácido acetilsalicílico

Forma Farmacéutica	Formulación	Clave	Liberación
Tabletas	A. A. S.	A	Normal
Tabletas	A. A. S.	B	Normal
Tabletas	A. A. S.	C	Normal
Tabletas	A. A. S.	D	Normal
Tabletas	A. A. S.	E	Sostenida
Tabletas	A. A. S.	F	Sostenida
Tabletas	A. A. S.	G	Sostenida
* Tabletas U. S. A.	A. A. S.	H	Sostenida
Cápsulas	A. A. S.	I	Sostenida
Cápsulas	A. A. S.	J	Sostenida
Cápsulas	A. A. S.	K	Sostenida
Cápsulas	A. A. S.	L	Sostenida

* Producto innovador.

3.2. Control De Calidad.

Una vez obtenidos los productos se procedió a realizar las pruebas de control de calidad.

Las pruebas que se le realizaron a cada lote fueron las siguientes:

3.2.1. Variación De Peso.

Se determinó el peso en una balanza analítica METTLER H 54AR. Se pesaron 20 unidades de cada muestra bajo estudio.

La prueba se llevó a cabo de acuerdo a su forma farmacéutica siguiendo los lineamientos la USP XXII.

3.2.2. Uniformidad De Contenido.

Se analizaron 30 unidades de cada lote en estudio.

Esta prueba se llevó a cabo de acuerdo a su forma farmacéutica siguiendo el procedimiento de la USP XXII.

3.2.3. Dureza.

Unicamente se realiza en grageas y en tabletas sin capa.

La dureza consiste en medir la fuerza necesaria para romper una forma farmacéutica sólida, esta fuerza se aplica directamente. La prueba permite conocer la resistencia que ofrece la forma farmacéutica al astillamiento, agrietamiento o ruptura, bajo condiciones de almacenaje, transporte o manejo. Si la tableta es demasiado dura, podría no desintegrarse en el periodo de tiempo

requerido, si es demasiado suave, no soportaría el manejo durante las operaciones a que será sometida.

La prueba se realizó de acuerdo a las especificaciones del Remigton's Pharmaceutical Sciences, sometiéndose a la prueba 20 unidades de dosificación. Las pruebas se realizaron en un durímetro marca ERWEKA.

3.2.4. Friabilidad.

Consiste en evaluar la capacidad que tienen las tabletas de resistir las fuerzas tangenciales sin perder parte de su composición por formación de polvos, despostillado en los bordes, rompimiento y decapado de su estructura.

El resultado está dado en por ciento y no debe exceder de 1.

La prueba se realizó de acuerdo a las especificaciones del Remigton's Pharmaceutical Sciences, sometiéndose a la prueba 10 unidades de dosificación. La friabilidad se determinó en un Fragilizador Elecsa.

3.2.5. Valoración.

Preparación del estándar.

Pesar 25 mg de ácido acetilsalicílico y pasarlo a un matraz volumétrico de 50 ml. Agregar 10 ml de agua y 5 ml de hidróxido de sodio 1N, llevar al aforo con agua y mezclar.

Tomar una alícuota de 1 ml pasar a un matraz volumétrico de

10 ml, llevar al aforo con solución 0.1N de hidróxido de sodio y mezclar. Esta solución contiene 50 mcg/ml de ácido acetilsalicílico.

Preparación de la muestra

Triturar no menos de 20 tabletas hasta obtener un polvo fino, transferir una porción del polvo equivalente a 125 mg de ácido acetilsalicílico a un matraz volumétrico de 25 ml, agregar 5 ml de agua y 5 ml de una solución de hidróxido de sodio 1N llevar al aforo con agua, mezclar y filtrar; del filtrado tomar una alícuota de 1 ml y pasarla a un matraz volumétrico de 100 ml, llevar al aforo con una solución de hidróxido de sodio 0.1N.

Determinar las absorbancias de ambas soluciones a una longitud de onda de 306 nm aproximadamente, en celdas de 1 cm, utilizando como blanco la solución de hidróxido de sodio 0.1N.

3.3. Estudios De Disolución.

El perfil de disolución de los 12 lotes se evaluó utilizando los siguientes medios:

Solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.

Fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2.

Fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5.

3.3.1. Instrumentos.

Aparato de disolución de 6 vasos Hanson Research
Northridge C. A. 48300-101 .

Espectrofotómetro Beckman DU-58 .

Balanza analítica Mettler H54 AR.

Potenciómetro Corning pH meter modelo 7.

Durímetro marca ERWEKA

3.3.2. Reactivos.

Acido acetilsalicílico (Donado por Sheramex S.A.).

Acetato de sodio trihidratado R.A. (Baker).

Acido acético glacial R.A. (Baker).

Cloruro de sodio R.A. (Baker).

Acido Clorhídrico R.A. (Baker).

Hidróxido de sodio R.A. (Baker).

Fosfato de potasio monobásico R.A. (Mallinckrodt).

3.3.3. Preparación de los medios de disolución

Medios de disolución

Solución reguladora de acetatos pH 4.5

Mezclar 2.00g de acetato de sodio trihidratado y 1.00 ml de ácido acético glacial, llevar a 1000 ml con agua y mezclar. El pH debe ser de 4.5 ± 0.05 .

Fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2

Disolver 2g de cloruro de sodio en 1 ml de ácido clorhídrico y agregar suficiente agua para completar 1000 ml. Ajustar a pH 1.2 con hidróxido de sodio 0.2 N.

Fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5

Disolver 8.8g de fosfato monobásico de potasio en 250 ml de agua

y añadir 190 ml de hidróxido de sodio 0.2 N y 400 ml de agua. Ajustar a pH 7.5 ± 0.1 con hidróxido de sodio y diluir con agua a 1000 ml.

3.3.4. Método Analítico para cuantificar AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

Se pesaron 100 mg de estándar secundario de AAS y se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 ml, se le adicionaron 0.2 ml de metanol se aforó a 100 ml con el medio de disolución para obtener una concentración de 1000 mcg/ml.

3.3.4.1. Linealidad del método analítico.

Para evaluar la linealidad del método analítico, se prepararon curvas patrón de AAS en el rango de 100-1000 mcg/ml. (100, 200, 300, 400, 500, 800, 1000 mcg/ml).

3.3.4.2. Repetibilidad del método analítico.

Para determinar la repetibilidad se realizaron 6 curvas en 2 días y se cuantificaron siguiendo los lineamientos descritos en 3.3.3.

3.3.5. Método analítico para cuantificar AAS en fluido gástrico simulado sin enzimas pH 1.2

Se pesaron 100 mg de estándar secundario de AAS y se realizo

el procedimiento anterior, para obtener la concentración de 1000 mcg/ml.

3.3.5.1. Linearidad del método analítico

Se evaluó la linealidad del método analítico, preparando curvas patrón de A.A.S. en el rango de 100-500 mcg/ml. (100,200,300,400,500 mcg/ml).

3.3.5.2. Repetibilidad del método analítico.

La repetibilidad se determinó siguiendo los lineamientos descritos en la sección 3.3.3.2.

3.3.6. Método analítico para cuantificar aspirina (AAS) en fluido intestinal simulado sin enzima a pH 7.5

Se pesaron 100 mg de estándar secundario de A.A.S. y se aforó a 100 ml con fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5 .

3.3.6.1. Linealidad del método analítico.

Se evaluó la linealidad del método analítico preparando curvas patrón de AAS en el rango de 100-1000 mcg/ml. (100, 200, 300, 400, 500, 800, 1000 mcg/ml).

3.3.6.2. Repetibilidad del método analítico.

La repetibilidad se determinó siguiendo los lineamientos descritos en la sección 3.3.3.2.

3.3.7. Estudios de disolución en los diferentes medios.

Medio solución reguladora de acetatos pH 4.5

A cada uno de los vasos se adicionaron 500 ml del medio solución reguladora de acetatos pH 4.5, manteniendo la temperatura a 37 °C se colocó la forma farmacéutica en la canastilla se encendió el motor a un velocidad de 50 rpm y se tomaron alicuotas filtradas de aproximadamente 4 ml a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

Estas alicuotas se leyeron directamente al espectrofotómetro a una longitud de onda de 265 nm. Los resultados obtenidos se extrapolaron en una curva patrón la cual fué preparada el mismo día.

Medio fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2

Se preparó el medio y se agregó a cada uno de los vasos, 900 ml del medio fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2 manteniendo la temperatura a 37 °C. Se ajustó la velocidad del motor a 50 rpm y se tomaron alicuotas filtradas de aproximadamente 4 ml a los 5,

10, 15, 30, 45, 60, 90, y 120 minutos las cuales se leyeron directamente al espectrofotómetro a una longitud de onda de 275 nm. Los resultados obtenidos se extrapolaron en una curva patrón preparada el mismo día.

Medio fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5

Para el estudio se adicionó a cada uno de los vasos 900 ml del medio fluido intestinal simulado sin enzima a pH 7.5 manteniendo la temperatura a 37 °C. Se encendió el motor manteniendo la velocidad a 50 rpm y se tomaron alicuotas filtradas de aproximadamente 4 ml a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos las cuales fueron analizadas directamente al espectrofotómetro a una longitud de onda de 265 nm. Los resultados obtenidos se extrapolaron en una curva patrón preparada el mismo día.

3.3.8. Tratamiento estadístico de los datos.

Para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en la disolución de los productos estudiados se efectuó una prueba de t de student y un análisis de varianza de 2 vías (20).

IV RESULTADOS

4.1. Pruebas De Control De Control De Calidad.

En la tabla II se presentan los resultados obtenidos de las pruebas de control realizadas a los productos bajo estudio.

4.2. Pruebas De Disolución.

4.2.1. Validación del método analítico para la cuantificación de ácido acetyl salicílico en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.

Los resultados de linealidad obtenidos, se presentan en la tabla III, en la cual se pueden observar los valores incluyendo la media, desviación estándar y el coeficiente de variación (% C.V.). Los valores del segundo día se presentan en la tabla IV.

La figura 1 muestra la gráfica promedio de linealidad de los dos días es decir de las seis determinaciones.

4.2.2. Validación del método analítico para cuantificación AAS en fluido gástrico simulado sin enzima a pH 1.2,

Los resultados de linealidad obtenidos se presentan en la tabla VI, en donde se puede observar los valores promedio, desviación estándar y coeficiente de variación (% C.V.).

Los valores del segundo día se presentan en la tabla VII con los resultados antes mencionados.

La figura 2 muestra la gráfica promedio de linealidad de los

TABLA I

Resultados de las pruebas de control de calidad efectuadas a los productos conteniendo 500 mg de AAS

Clave	Dureza Kg	Friabilidad %	% de variación de peso	Valoración %	Uniformidad de contenido %
A	9.6	0.49	2.3	100.5	3.1
B	8.4	0.74	1.9	100.2	2.8
C	9.9	0.82	1.3	99.4	1.3
D	10.0	0.18	1.2	100.8	2.7
.E	4.8	0.87	1.5	99.0	1.3
.F	4.6	0.97	2.1	97.6	1.9
.G	4.5	0.07	1.9	99.6	1.4
.H	3.9	4.8	0.7	97.2	1.6
.I	---	---	1.2	98.9	2.0
.J	---	---	2.5	96.2	2.6
.K	---	---	1.7	97.0	1.6
.L	---	---	0.6	98.0	1.6

--- Forma farmacéutica cápsulas (No se efectuaron esas pruebas).

. Formas farmacéuticas de liberación prolongada.

.H forma farmacéutica americana de 650 mg de liberación prolongada producto innovador.

TABLA II

Linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 (primer día).

Conc. mcg/ml	Absorbancia					
	1	2	3	PROM	D.S.	% C.V.
100	0.325	0.325	0.329	0.328	0.0023	0.7
200	0.660	0.645	0.652	0.652	0.0075	1.2
300	0.965	0.975	0.984	0.975	0.0050	0.98
400	1.293	1.297	1.302	1.297	0.0045	0.4
500	1.593	1.614	1.626	1.611	0.0170	1.0
800	2.512	2.560	2.522	2.531	0.0250	1.0
1000	3.050	2.999	2.995	3.015	0.0310	1.0
b	0.0544	0.0531	0.0769			
m	0.00305	0.00302	0.00299			
r	0.999	0.998	0.998			

TABLA IV

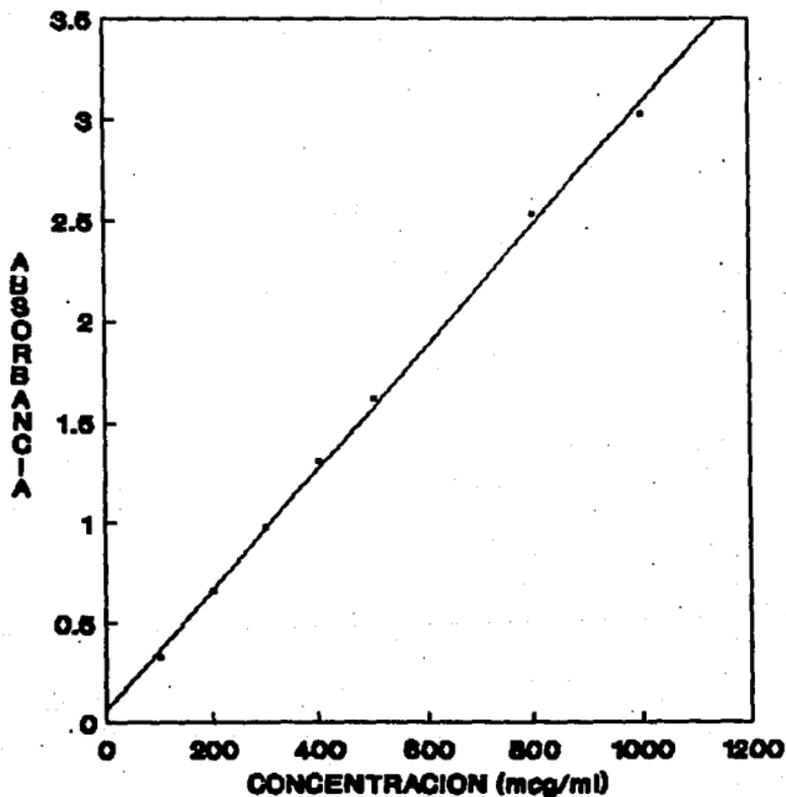
Linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 (Segundo día).

Conc. mcg/ml	Absorbancia.					
	1	2	3	PROM.	D.S.	% C.V.
100	0.323	0.326	0.325	0.325	0.00153	0.5
200	0.648	0.643	0.653	0.651	0.0104	1.6
300	0.972	0.965	0.971	0.969	0.00379	0.4
400	1.301	1.295	1.289	1.293	0.00600	0.5
500	1.611	1.606	1.614	1.610	0.00404	0.3
800	2.512	2.516	2.514	2.514	0.00200	0.08
1000	3.051	2.999	2.999	3.016	0.0303	1.0
b	0.0548	0.0635	0.0714			
m	0.00304	0.0030	0.00299			
r	0.999	0.999	0.999			

TABLA V

Valores promedio de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.

Conc mcg/ml	Abs	D. S.	% C. V.
	PROM	PROM	PROM
100	0.325	0.00197	0.61
200	0.652	0.00813	1.25
300	0.972	0.00709	0.73
400	1.296	0.00492	0.38
500	1.611	0.0109	0.67
800	2.523	0.0187	0.74
1000	3.015	0.0273	0.91
b	0.0639		
m	0.00301		
r	0.999		



$b = 0.0030$ $m = 0.00301$ $r = 0.999$

FIGURA 1

Linealidad del método analítico para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora, de acetatos pH=4.5

TABLA VI

Linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2 (Primer día).

Conc. mcg/ml	Absorbancia					
	1	2	3	PROM	D.S.	% C.V.
100	0.650	0.636	0.660	0.649	0.0121	1.9
200	1.293	1.320	1.284	1.284	0.0187	1.4
300	1.905	1.884	1.920	1.903	0.0181	1.0
400	2.425	2.413	2.438	2.425	0.0125	0.9
500	2.978	2.904	2.934	2.939	0.0372	1.3
b	0.0674	0.0916	0.0842			
m	0.00591	0.00576	0.00584			
r	0.999	0.998	0.998			

TABLA VI

Linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2. (Segundo día)

Conc. mcg/ml	Absorbancia					
	1	2	3	PROM	D.S.	% C.V.
100	0.658	0.657	0.653	0.655	0.0021	0.32
200	1.287	1.289	1.261	1.279	0.0156	1.22
300	1.881	1.892	1.890	1.888	0.0059	0.31
400	2.412	2.440	2.424	2.425	0.0141	0.58
500	2.910	2.949	2.977	2.945	0.0335	1.14
b	0.1393	0.0815	0.0977			
m	0.0058	0.0059	0.0058			
r	0.999	0.999	0.999			

TABLA VII

Valores promedio de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2.

Conc. mcg/ml	Abs	D.S.	% C.V.
	PROM	PROM	PROM
100	0.652	0.00856	1.31
200	1.269	0.0169	1.47
300	1.895	0.0147	0.77
400	2.425	0.0119	0.49
500	2.942	0.0319	1.09
b	0.1258		
m	0.0057		
r	0.999		

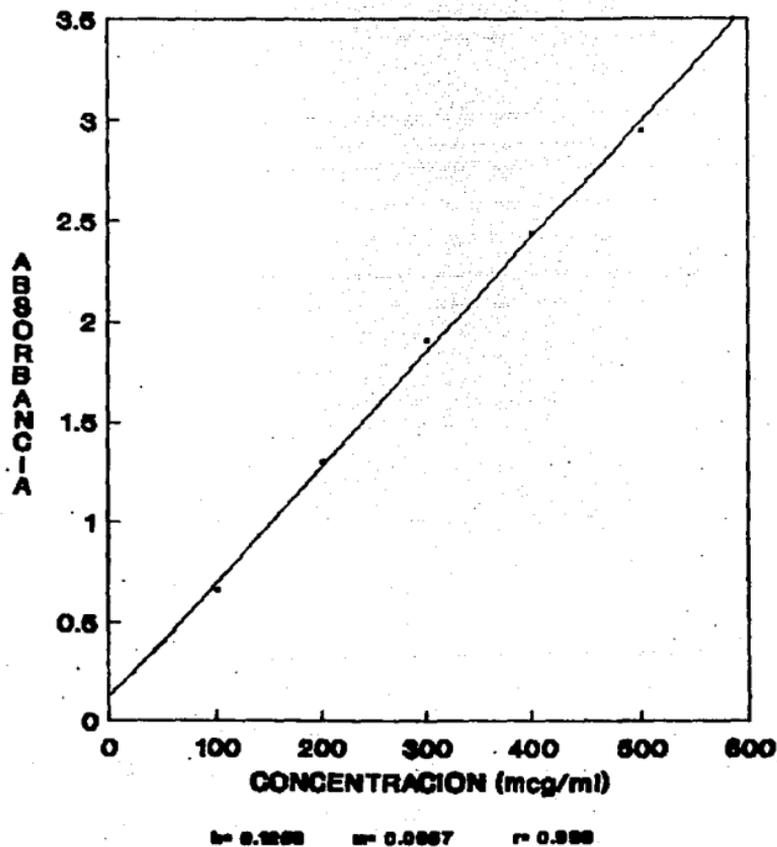


FIGURA 2

Linealidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido gástrico simulado sin enzima pepsina.

dos días, es decir de las seis determinaciones.

4.2.3. Validación del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido intestinal simulado sin enzima a pH 7.5.

Los resultados obtenidos de linealidad se presentan en la tabla IX, en la cual se encuentran los valores promedio, desviación estándar y el coeficiente de variación (% C.V.).

Los valores del segundo día se presentan en la tabla X .

En la figura 3 se muestra la gráfica promedio de la linealidad de los dos días.

4.3. Perfil de disolución de los productos estudiados.

En la tabla XII se presentan los valores comparativos de los porcentajes disueltos a los diferentes tiempos de muestreo al utilizar solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 como medio de disolución.

En la tabla XIII se presentan los valores obtenidos al realizar la prueba utilizando fluido gástrico simulado sin enzima a pH 1.2 como medio de disolución.

En la tabla XIV se presentan los valores al utilizar como medio de disolución fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5.

Las representaciones gráficas se encuentran en las figuras 4, 5, 6, 7, 8 y 9.

TABLA IX

Linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido intestinal simulado sin enzima a pH 7.5 (Primer día).

Conc. mcg/ml	Absorbancia.					
	1	2	3	PROM	D. S.	% C. V.
100	0.307	0.310	0.323	0.313	0.0085	2.70
200	0.615	0.624	0.624	0.621	0.0052	0.84
300	0.947	0.949	0.945	0.948	0.0014	0.15
400	1.272	1.253	1.264	1.263	0.0095	0.76
500	1.567	1.617	1.590	1.594	0.0253	1.59
800	2.465	2.441	2.531	2.479	0.0466	1.99
1000	3.041	3.041	3.041	3.041	0	0
b	0.0175	0.0240	0.0299			
s	0.00305	0.00304	0.00307			
r	0.999	0.999	0.999			

TABLA X

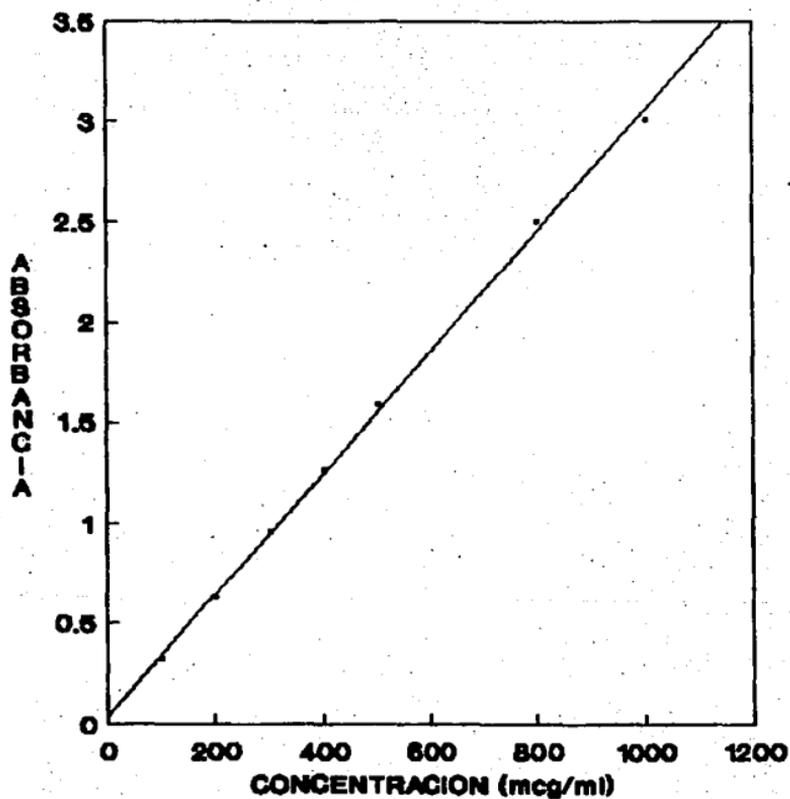
Linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5 (Segundo día).

Conc mcg/ml	Absorbancia.					
	1	2	3	PROM	D.S.	% C. V.
100	0.319	0.335	0.323	0.326	0.00837	2.6
200	0.623	0.645	0.631	0.633	0.11136	1.8
300	0.956	0.949	0.959	0.955	0.00513	0.5
400	1.229	1.261	1.273	1.255	0.0236	1.9
500	1.567	1.566	1.593	1.579	0.01909	1.2
800	2.508	2.523	2.529	2.520	0.01082	0.4
1000	2.974	2.944	2.990	2.970	0.0236	0.9
b	0.0279	0.0451	0.0346			
s	0.00302	0.00299	0.00304			
r	0.999	0.999	0.999			

TABLA XI

Valores promedio de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5

Conc mcg/ml	Abs	D. S.	% C. V.
	PROM	PROM	PROM
100	0.317	0.0101	2.9
200	0.627	0.0102	1.6
300	0.951	0.0093	0.97
400	1.259	0.0167	1.3
500	1.569	0.0218	1.4
800	2.409	0.0377	1.5
1000	3.005	0.0419	1.39
b	0.0418		
a	0.00302		
r	0.999		



$b = 0.0418$ $m = 0.00802$ $r = 0.998$

FIGURA 3

Linealidad del método analítico para la cuantificación de AAS en fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5

TABLA XII

Valores comparativos del porcentaje promedio disuelto de los diferentes lotes conteniendo AAS utilizando solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 como medio de disolución.

Clave	Tiempo (min)							
	5	10	15	30	45	60	90	120
A	26.8	39.3	67.5	87.9	93.5	95.1	95.0	95.0
B	22.9	32.8	61.1	83.5	91.3	92.9	93.0	93.0
C	17.4	35.7	59.3	86.0	88.2	86.2	86.3	85.5
D	28.7	52.7	77.9	83.8	84.7	84.9	85.5	84.2
E	3.3	6.8	16.0	27.1	50.2	60.0	61.2	85.9
F	5.6	8.9	12.7	22.1	31.7	40.6	58.4	78.5
G	6.3	8.9	12.5	19.8	27.5	36.4	54.5	69.4
H	4.3	8.4	11.7	23.0	34.2	46.7	62.2	67.3
I	14.5	19.5	37.0	59.5	87.5	93.1	95.0	94.6
J	13.5	16.3	35.4	54.4	77.6	84.0	92.0	92.9
K	13.6	27.2	39.2	55.9	72.4	80.2	89.1	90.6
L	14.9	26.1	39.0	55.4	66.6	76.6	85.7	89.2

A, B, C, y D Tabletas de liberación normal.

E, F, G, y H Tabletas de liberación sostenida.

H Producto innovador

I, J, K, y L Cápsulas de liberación sostenida.

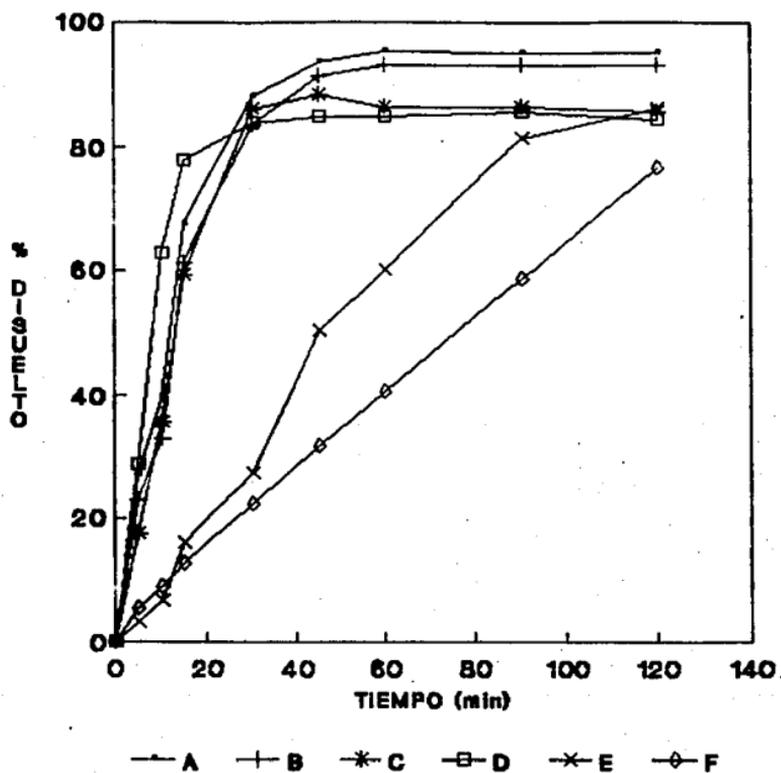


FIGURA 4

Perfil de disolución de los productos estudiados, utilizando 500 ml de solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 a 50 rpm.

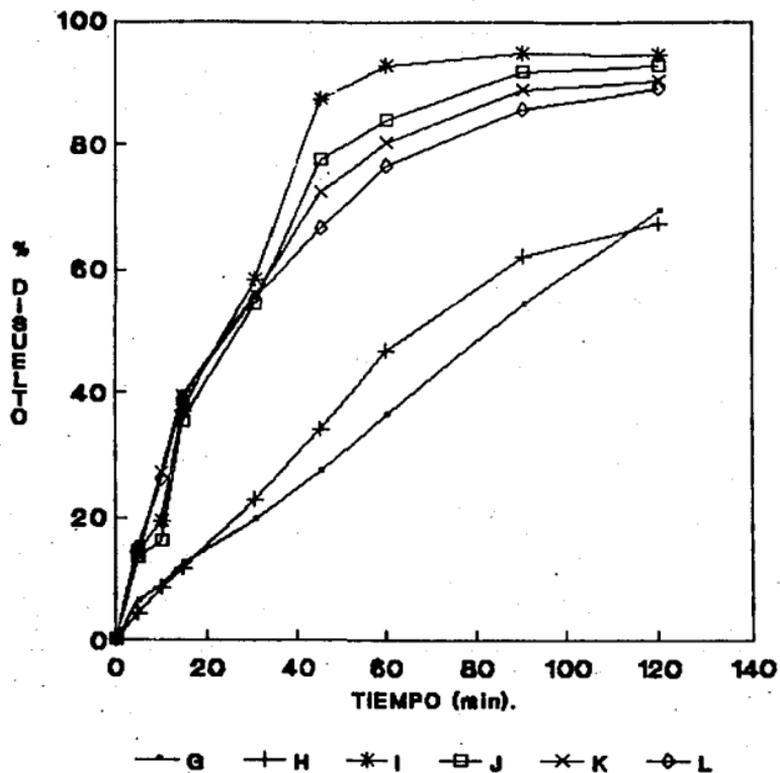


FIGURA 5

Perfil de disolución de los productos estudiados, utilizando 500 ml de solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 a 50 rpm.

TABLA XIII

Valores comparativos del porcentaje promedio disuelto de los diferentes lotes conteniendo AAS en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2

Clave	Tiempo (min)							
	5	10	15	30	45	60	90	120
A	3.5	6.9	10.5	24.1	49.4	66.3	75.1	73.5
B	5.1	8.6	13.4	32.0	50.0	61.7	74.2	78.2
C	6.8	9.0	13.3	35.2	62.0	74.6	76.8	79.6
D	8.2	13.7	25.0	60.5	76.1	78.9	79.1	76.0
E	2.3	3.3	5.3	11.9	17.8	23.7	36.8	47.6
F	2.9	4.6	6.6	12.5	18.7	25.0	36.0	48.9
G	0.5	1.6	3.8	9.8	15.1	20.3	30.8	41.8
H	0.7	2.3	4.3	10.2	16.6	23.6	36.6	48.9
I	0.2	0.8	2.0	4.3	6.9	9.3	14.4	18.4
J	1.8	4.8	7.2	12.9	19.4	26.5	36.6	49.0
K	7.4	11.4	16.3	29.9	40.8	48.5	59.8	64.6
L	4.6	7.6	10.7	19.8	28.4	35.7	45.7	51.7

A, B, C, y D Tabletas de liberación normal.

E, F, G, y H Tabletas de liberación sostenida.

* Producto innovador.

I, J, K, y L Cápsulas de liberación sostenida.

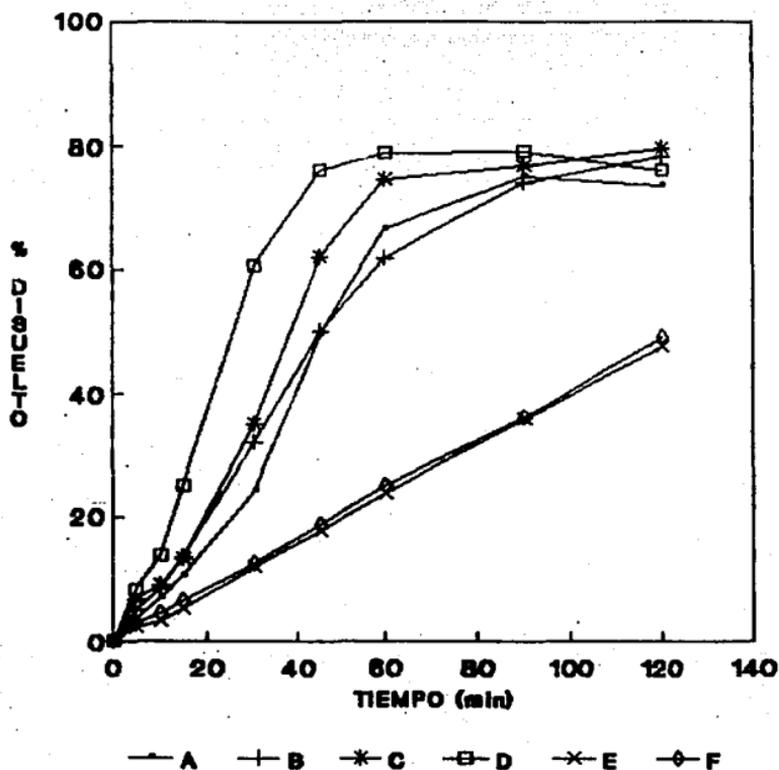


FIGURA 6

Perfil de disolución de los productos estudiados, utilizando 900 ml. de fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2 a una velocidad de agitación de 50 rpm.

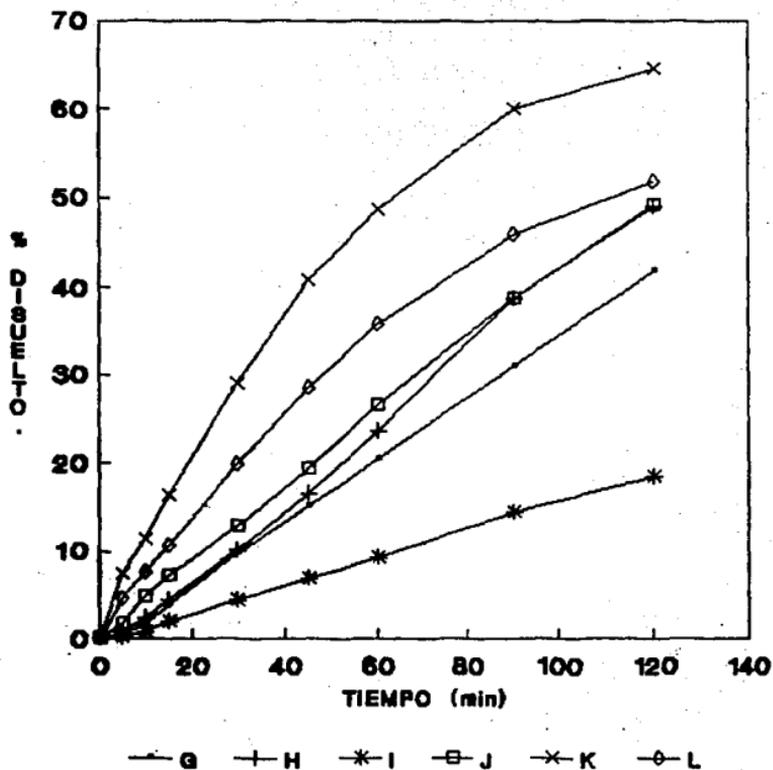


FIGURA 7

Perfil de disolución de los productos estudiados, utilizando 900 ml de fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2 a una velocidad de agitación de 50 rpm.

TABLA XIV

Valores comparativos del porcentaje promedio disuelto de los diferentes lotes conteniendo AAS en fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5

Clave	Tiempo (min)							
	5	10	15	30	45	60	90	120
A	15.4	30.0	58.0	82.0	82.8	82.7	82.8	82.3
B	12.5	21.7	40.2	72.3	83.2	83.2	82.6	82.9
C	17.3	42.8	67.2	79.1	80.3	80.8	80.8	81.5
D	27.7	59.4	72.6	81.5	80.1	80.3	79.9	80.3
E	8.8	12.0	16.7	27.8	41.9	55.9	68.8	76.6
F	9.6	12.7	17.3	28.5	42.1	58.0	72.5	78.3
G	6.1	10.6	17.1	28.9	44.1	55.0	70.7	75.2
* H	3.4	8.3	13.3	27.0	45.0	58.4	75.4	84.2
I	6.4	9.9	16.7	27.2	36.7	43.5	56.5	66.5
J	5.4	7.9	13.4	23.9	35.6	44.6	56.0	63.4
K	12.8	24.9	37.4	62.8	75.7	82.4	86.9	89.6
L	6.7	12.8	19.5	35.5	45.3	52.9	61.4	66.6

A, B, C, y D Tabletas de liberación normal.

E, F, G, y H Tabletas de liberación sostenida.

* Producto innovador.

I, J, K, y L Cápsulas de liberación sostenida.

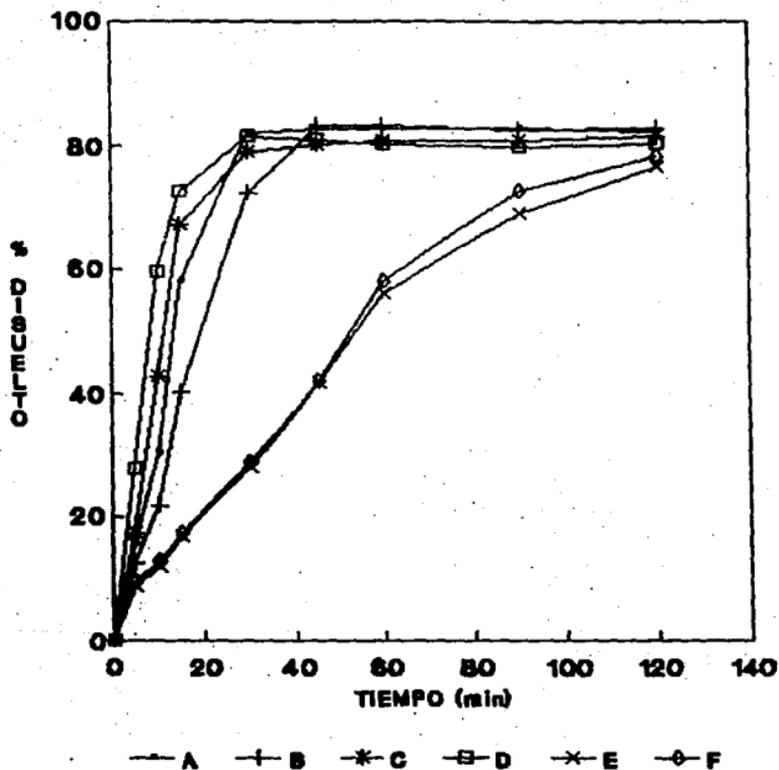


FIGURA 6

Perfil de disolución de los productos estudiados, utilizando 900 ml de fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5 a una velocidad de agitación de 50 rpm.

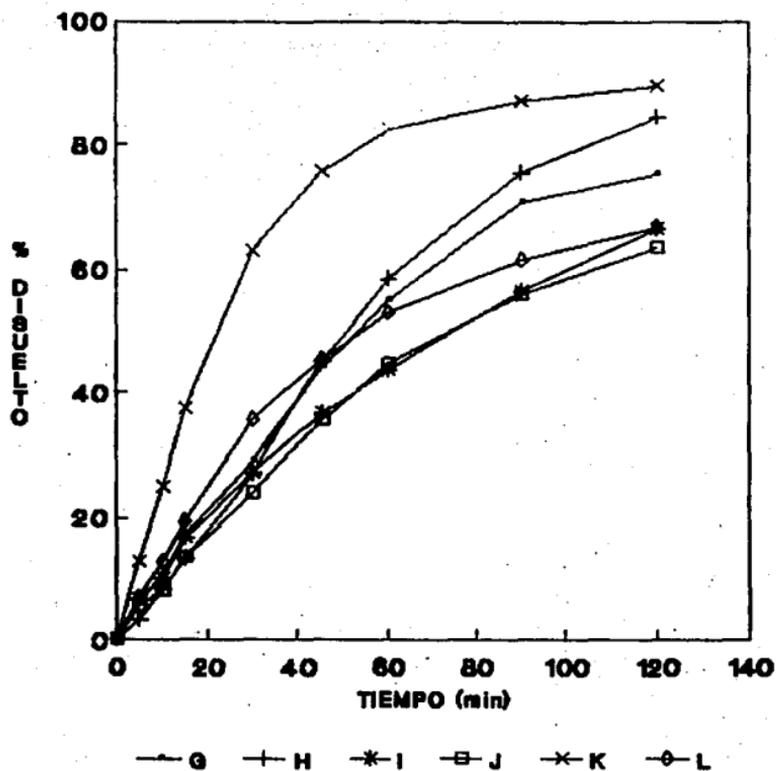


FIGURA 9

Perfil de disolución de los productos estudiados, utilizando 900 ml de fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5 a una velocidad de agitación de 50 rpe.

V

ANALISIS DE RESULTADOS

A continuación se analizarán los resultados presentados en la sección anterior IV

5.1. Control De Calidad.

5.1.1. Friabilidad.

De los valores de friabilidad que se encuentran en la tabla II se puede observar que el producto H (Producto americano) no cumple con lo establecido ya que la friabilidad debe ser menor o igual al 1% y la friabilidad que presenta este producto es de 4.8% .

5.1.2. Dureza.

De los resultados de dureza se observa que todos los productos estudiados se encontraron dentro del rango de 3.9-10.0 Kg.

5.1.3. Variación De Peso.

Los resultados obtenidos de la tabla II demostraron que todos los lotes (tabletas y cápsulas), cumplen con las especificaciones que marca la USP XXII.

5.1.4. Uniformidad De Contenido.

Los lotes estudiados se encuentran dentro de los límites especificados por la USP XXII (6% de variación; no menos del 85% , ni más de 115%).

5.2. Valoración De Acido Acetilsalicílico.

La USP XXII establece que el contenido de AAS para cápsulas de liberación sostenida no deberá ser menor de 93% ni mayor del 107% . En el caso de tabletas de liberación normal este no deberá ser menor del 90% ni mayor de 110% de la cantidad especificada en el marbete, y para tabletas de liberación sostenida no menor del 95% y no mayor del 105% .

De los resultados que se presentan en la tabla II se puede observar que todos los lotes cumplen con las especificaciones.

5.3. Linealidad y Repetibilidad De los Métodos.

5.3.1. Linealidad y repetibilidad del método en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5

De acuerdo a los resultados obtenidos se observa que cada una de las curvas analizadas presenta linealidad ya que el coeficiente de correlación se encuentra dentro de los límites de aceptación (r mayor o igual a 0.99); obteniendo un valor de promedio de 0.999.

El coeficiente de variación (% C.V.) se encuentra dentro de los

limites establecidos y va desde 0.38-1.25% . También se observa la repetibilidad que presentan las curvas en cada intervalo.

(Tabla V y figura 1).

5.3.2. Linearidad y repetibilidad del método en fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2.

De los resultados obtenidos se muestra que cumple con lo especificado en la sección 5.3.1, ya que en este caso el coeficiente de correlación obtenido fué de 0.999, con un coeficiente de variación entre 0.49-1.47% por lo que los resultados promedio de las seis curvas se encuentran dentro de los límites. (Tabla VIII y figura 2)

5.3.3. Linearidad y repetibilidad del método en fluido intestinal simulado sin enzima pH 7.5

De los resultados obtenidos (tabla XI y figura 3) se observa que los valores se encuentran dentro de los límites especificados en la sección 5.3.1; con un coeficiente de correlación de 0.999 y un coeficiente de variación que va desde 0.57-2.9% por lo que los resultados se encuentran dentro de los límites establecidos que indican, que para métodos espectrofotométricos el coeficiente de variación debe de ser menor o igual al 3% .

En base a lo anterior, se encontró que los tres métodos presentan linealidad y repetibilidad satisfactorias sin embargo, los

valores del coeficiente de variación son diferentes para cada uno de los métodos siendo el más alto el de fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5 .

5.4. Perfil de disolución de los productos estudiados.

En el presente trabajo se seleccionaron tres medios de disolución diferentes: fluido gástrico simulado sin enzima pH=1.2, fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5 y solución amortiguadora de acetatos pH=4.5; con el fin de determinar la liberación del fármaco a diferentes pH's de acuerdo a lo propuesto por la FDA (6). la cual sugiere realizar estudios preliminares de disolución en cuatro medios: agua, fluido gástrico simulado sin enzima pH=1.2, fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5 y un medio de disolución adecuado. En este caso se eligió la solución amortiguadora de acetatos pH=4.5, considerando que era la prueba propuesta por uno de los fabricantes. Así mismo se descartó el agua debido a la hidrólisis que presenta el fármaco en este medio.

De los resultados obtenidos en el medio de de fluido gástrico sin enzima pH=1.2 se encontraron diferencias en los perfiles de disolución entre formas farmacéuticas, de manera que a los 30 minutos el porcentaje disuelto para las tabletas de liberación sostenida fue de 9.8-11% y para cápsulas de liberación sostenida entre 2-10% (tabla XV).

En este medio la disolución a los 120 minutos fue muy baja para la mayoría de los lotes. Para el caso de las cápsulas de liberación

TABLA XV

Tabla de los porcentajes disueltos a los 30, 60, 120 minutos en los diferentes medios.

Produc	Acetatos pH=4.5			F. G. S. pH=1.2			F. I. S. pH=7.5		
	30min	60min	120min	30min	60min	120min	30min	60min	120min
A	87.9	93.1	95.0	24.1	66.3	73.5	82.0	82.7	82.3
B	83.5	92.9	93.0	32.0	61.7	78.2	72.3	83.2	82.9
C	86.0	86.2	85.5	35.2	74.6	79.6	79.1	80.8	81.5
D	83.8	84.9	84.2	60.5	78.9	76.0	81.5	80.3	80.3
E	27.1	60.0	85.9	11.9	23.7	47.6	27.8	55.9	76.6
F	22.1	40.6	76.5	12.5	26.0	48.9	28.5	58.0	78.3
G	19.8	36.4	69.4	9.8	20.3	41.8	28.9	55.0	75.2
* H	23.0	46.7	67.3	10.2	23.6	48.9	27.0	58.4	84.2
I	58.5	93.1	94.6	4.3	9.3	18.4	27.2	43.5	66.5
J	54.4	84.0	92.9	12.9	26.5	49.0	23.9	44.6	63.4
K	55.9	80.2	90.6	28.9	48.5	64.6	62.8	82.4	89.6
L	55.4	76.6	89.2	19.8	35.7	51.7	35.5	52.9	66.6

F. G. S= Fluido gástrico simulado sin enzima.

F. I. S= Fluido intestinal simulado sin enzima.

A, B, C, y D Tabletas de liberación normal.

E, F, G, y H Tabletas de liberación sostenida.

* Producto innovador.

I, J, K, y L Cápsulas de liberación sostenida.

sostenida se puede observar gran diferencia entre lotes a todos los tiempos de muestreo, lo cual no sucede con las tabletas de liberación sostenida incluyendo al producto innovador.

Al efectuar la disolución utilizando fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5 se observó una mayor disolución que en fluido intestinal sin enzima pH=1.2 de manera que a los 120 minutos la disolución es mayor al 75% para todos ellos. En este medio no se puede observar diferencias tan pronunciadas entre los lotes I, J, K, L que son cápsulas de liberación sostenida.

El medio solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 es el oficial para productos de liberación normal y es el medio propuesto por los fabricantes (10) para formulaciones de liberación lenta. En el presente estudio se encontró para los productos de liberación normal, que todos ellos cumplen con la especificación de disolución que indica que deberá disolverse no menos del 80% a los 30 minutos.

Al efectuar las pruebas de disolución, utilizando este medio, se encontró que los productos E, F, G, H, presentan un perfil semejante al encontrado en el fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5, mientras que los productos I, J, K, L (cápsulas) se disuelven en mayor proporción que en los otros medios. (Tabla XIV). Las especificaciones del fabricante para este tipo de formulaciones son que a los 30 minutos debe disolverse un 40%, a los 60 minutos mayor o igual al 80% y a los 120 minutos el 70%

De acuerdo a estas especificaciones los productos I, J, K, y L se encuentran dentro de los límites, mientras que los productos E, F, G, y H están fuera de los límites a los 30 minutos

presentando una disolución menor a la esperada.

En un estudio anterior (9) se determinó el perfil de disolución de 6 lotes de productos de liberación sostenida

Al comparar los resultados de ambos trabajos se encontró que fueron muy diferentes ya que se muestra como el porcentaje disuelto es menor a los 120 minutos para los productos de liberación sostenida estudiados.

Se determinó la cinética de disolución de cada uno de los productos en los diferentes medios encontrándose que en todos los casos la cinética es de primer orden.

En 1982 Taginawara y colaboradores (10) proponen el cálculo del tiempo medio de disolución, indicando que el cálculo presenta la ventaja de ser modelo independiente, además de ser un parámetro que correlaciona mejor con los parámetros de biodisponibilidad. En otros estudios se ha demostrado que el cálculo solo es válido cuando el porcentaje disuelto es mayor al 75% (9) por lo que el cálculo no se efectuó para el fluido gástrico simulado sin enzima pH=1.2 ya que en el mismo la disolución fue muy baja.

El tiempo medio de disolución se calculó utilizando la siguiente fórmula.

$$TMD = \frac{t \Delta (Adis_{\infty})}{Adis_{\infty}}$$

Donde:

t = tiempo de muestreo

Adis_∞ = porcentaje disuelto a tiempo infinito.

Al analizar los resultados obtenidos en la tabla XVI se

TABLA XVI

Datos de tiempo medio de disolución en minutos para los diferentes medios de disolución.

Producto	S. A. A. tmd (min)	F. I. S. tmd (min)
A	17.3	15.9
B	19.0	23.2
C	17.9	15.1
D	11.8	12.1
E	53.8	53.8
F	67.2	51.7
G	66.7	50.8
* H	55.2	56.4
I	30.0	55.5
J	34.5	47.8
K	34.0	31.8
L	36.0	45.0

S. A. A. = Solución amortiguadora de acetatos pH=4.5

F. I. S. = Fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5

A, B, C. y D Tabletas de liberación normal.

E, F, G. y H Tabletas de liberación sostenida.

* Producto innovador

I, J, k. y L Cápsulas de liberación sostenida.

encontró que el tiempo medio de disolución es semejante al utilizar fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5 y solución reguladora de acetatos pH=4.5 lo cual concuerda con los resultados del perfil de disolución obtenidos.

Al hacer una prueba de t de student se encontraron diferencias significativas a los 30, 60, y 120 minutos entre los medios de disolución (Tabla XVII).

Así mismo se ha propuesto el cálculo de eficiencia de disolución para la selección del medio más adecuado (7).

El valor de eficiencia de disolución se calculó mediante la siguiente fórmula:

FORMULA:

$$EDC\% = \frac{\int_0^T S_0 \cdot y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \times 100$$

Donde:

$$EDC\% = \frac{ABC \text{ Disolución}}{ABC \text{ rectángulo total}} \times 100$$

100% multiplicado por el tiempo = ABC rectángulo total.

De los resultados presentados en la tabla XVIII se puede observar que de los productos de liberación sostenida la eficiencia de disolución es mayor para los productos I, J, K, y L al utilizar fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5. Al utilizar fluido gástrico simulado sin enzima pH=1.2 la eficiencia de disolución es muy baja.

Al hacer el análisis estadístico (20) de dos vías para los productos E, F, G, y H se encontró que no hay diferencias entre dichos productos (Tablas XIX, XX, y XXI).

TABLA XVI

Análisis de t de student para por ciento disuelto a los 30,60 y 120 minutos.

Medios	G.L.	30 min. t cal	60 min t cal	120 min t cal	t 0.05
Acetatos VS F.I.S.	3	2.68	5.88	2.16	1.8.
Acetatos VS F.G.S.	3	9.98	11.81	16.29	1.8.
F.I.S. VS F.G.S.	3	23.30	35.25	23.44	1.8.

G.L. = Grados de libertad.

F.I.S. = fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5

F.G.S. = Fluido gástrico simulado sin enzima pH=1.2

TABLA XVI

Datos de eficiencia de disolución, para los diferentes medios estudiados.

Producto	S. A. A	F. I. S.	F. G. S.
A	85.4	43.8	51.8
B	81.6	70.8	57.8
C	77.4	73.6	57.1
D	74.2	75.1	64.1
E	53.7	48.2	24.1
F	40.2	50.0	20.1
G	36.7	48.6	20.7
* H	41.3	50.9	24.0
I	75.8	40.7	13.4
J	71.1	30.5	28.5
K	68.6	70.4	43.0
L	67.2	46.1	44.2

S. A. A. = Solución amortiguadora de acetatos pH= 4.5

F. I. S. = Fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5

F. G. S. = Fluido gástrico simulado con enzima pH=1.2

A, B, C, y D Tabletas de liberación normal.

E, F, G, y H Tabletas de liberación sostenida.

* Producto innovador.

I, J, K, y L Cápsulas de liberación sostenida.

TABLA III

Análisis de varianza de 2 vías para los productos H y E.

Fuente de variación	F cal S. A. A.	F cal F. I. S.	F cal F. G. S.	F 0.05
Unidades	0.3	0.2	2.5	4.30
Formulación	1.0	0.5	1.8	2.21

G.L. = Grados de Libertad.

S.A.A. = Solución amortiguadora de acetatos pH=4.5

F.I.S. = Fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5

F.G.S. = Fluido gástrico simulado sin enzima pH=1.2

TABLA XI

Análisis de varianza de 2 vías para productos H y G

Fuente de variación	F cal S. A. A	F cal F. I. S.	F cal F. G. S.	F 0.05
Unidades	0.4	0.3	1.1	4.39
Formulaciones	0.8	0.8	1.8	2.21

G.L. = Grados de Libertad.

S. A. A. = Solución amortiguadora de acetatos pH=4.5

F. I. S. = Fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5

F. G. S. = Fluido gástrico simulado sin enzima pH=1.2

TABLA III

Análisis de varianza de 2 vías para los productos H y F

Fuente de variación	F cal S.A.A.	F cal F.I.S.	F cal F.G.S.	F 0.05
unidades	1.0	0.2	2.6	4.30
Formulaciones	1.6	0.6	1.9	2.21

G.L. = Grados de Libertad.

S.A.A. = Solución amortiguadora de acetatos pH=4.5

F.I.S. = Fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5

F.G.S. = Fluido gástrico simulado sin enzima pH=1.2

Los datos de disolución se graficaron en tercera dimensión (8) para observar la influencia del pH y las posibles diferencias que pudieran existir entre los medios y así poder elegir el medio de disolución más adecuado. (figuras 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, y 17).

De lo cual se observó que el perfil topográfico es diferente para tabletas y cápsulas de liberación sostenida y que el medio de fluido gástrico simulado sin enzima pH=1.2 es el que afecta mayormente a la disolución

Al comparar el perfil de disolución del producto innovador con los demás productos de liberación lenta se encontró que la disolución de los productos E, F, y G (tabletas) presentaron perfiles muy semejantes sin embargo los productos I, J, K, y L (cápsulas) presentan un comportamiento muy diferente en solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 y fluido gástrico simulado sin enzima pH=1.2; sin embargo el comportamiento en fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5 fué más homogéneo entre tabletas y cápsulas de liberación sostenida.

De acuerdo a las especificaciones de la FDA a un tiempo 0.25D deberá disolverse del 20-50% disuelto, donde D es el intervalo de dosificación. De acuerdo a las indicaciones de esta forma farmacéutica, el ácido acetilsalicílico deberá administrarse cada 8 horas. En este caso, 0.25D equivaldrá a 2 horas por lo que de acuerdo a ello, el medio de disolución más indicado sería el fluido gástrico simulado sin enzima pH=1.2. sin embargo en el fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5 los resultados son más homogéneos y la solución amortiguadora de acetatos dicitierne más entre lotes, por lo que sería necesario efectuar un estudio de

biodisponibilidad con el fin de seleccionar el medio de disolución más adecuado.

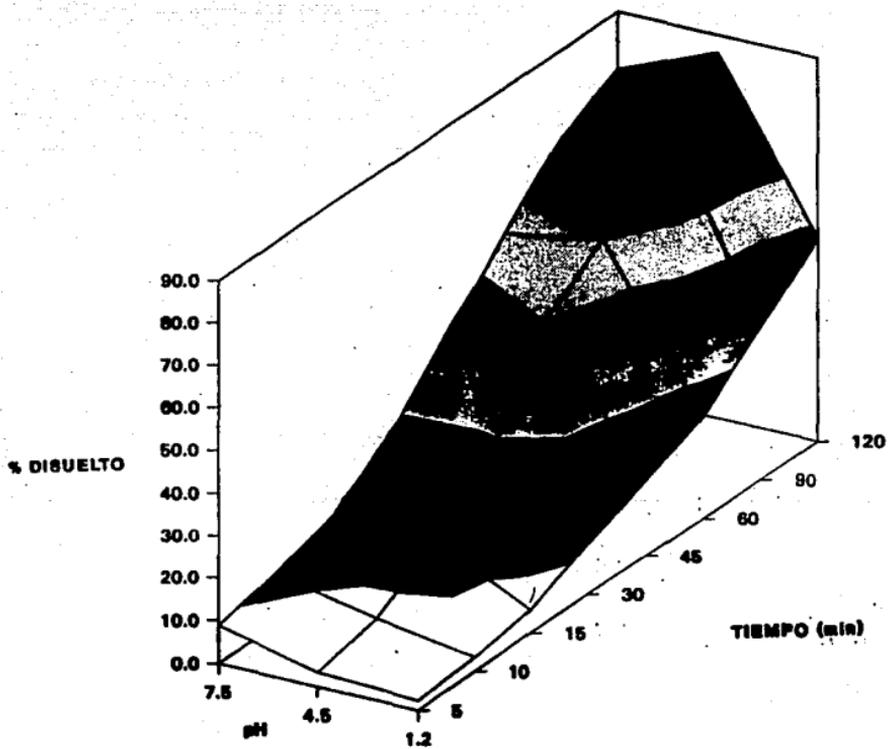


FIGURA 10

Caracterización topográfica de disolución para el producto E en función del tiempo y pH

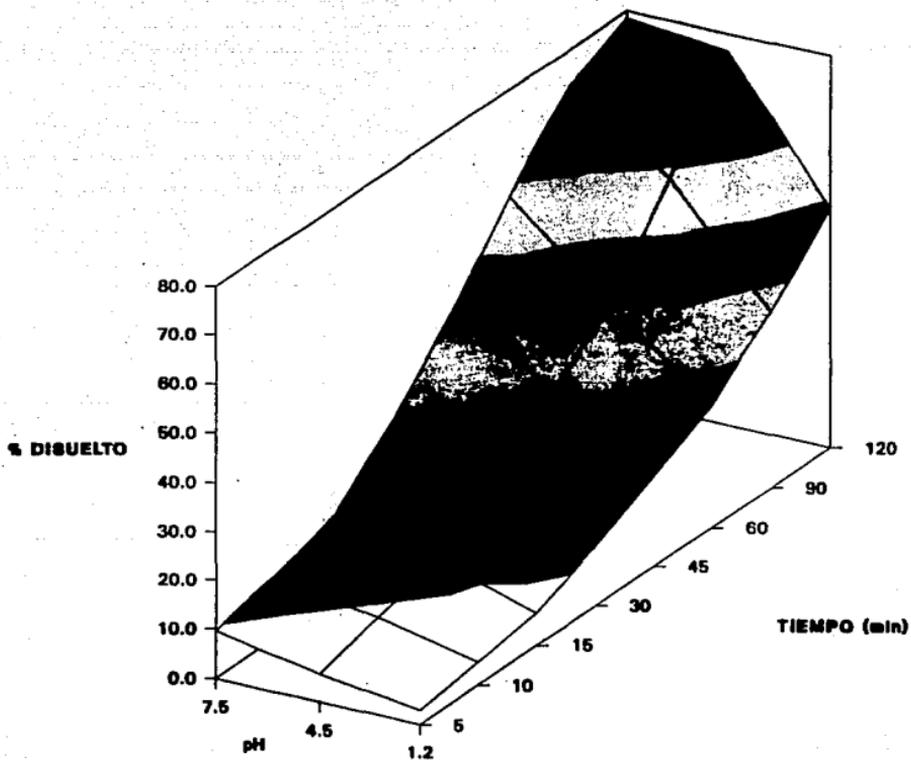


FIGURA 11

Caracterización topográfica de disolución para el producto F en función del tiempo y pH.

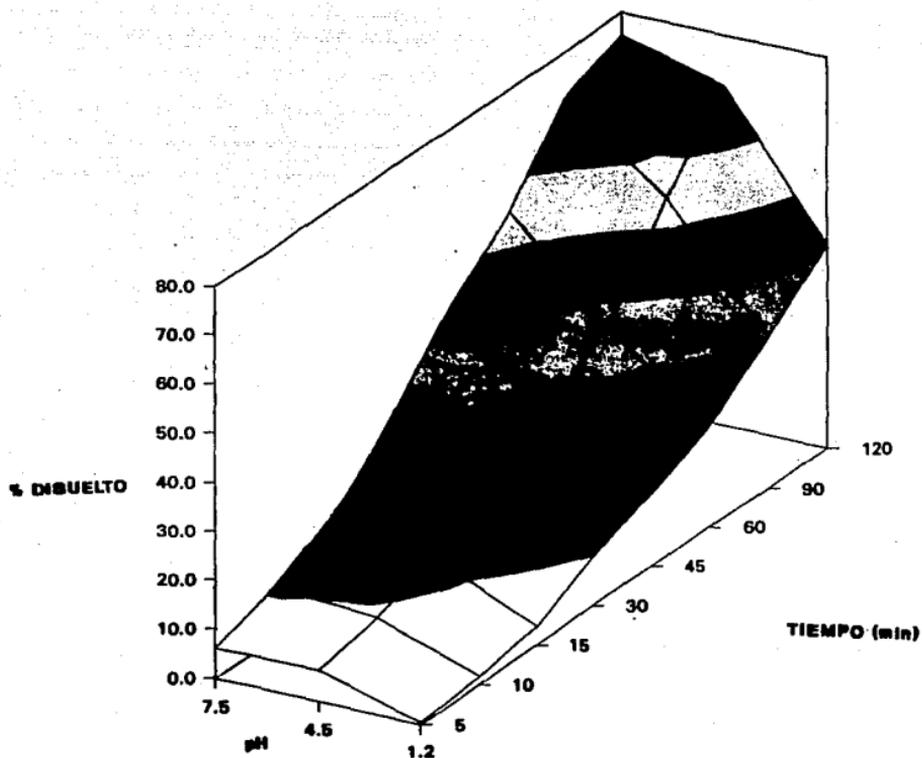


FIGURA 12

Caracterización topográfica de disolución para el producto 5 en función del tiempo y pH

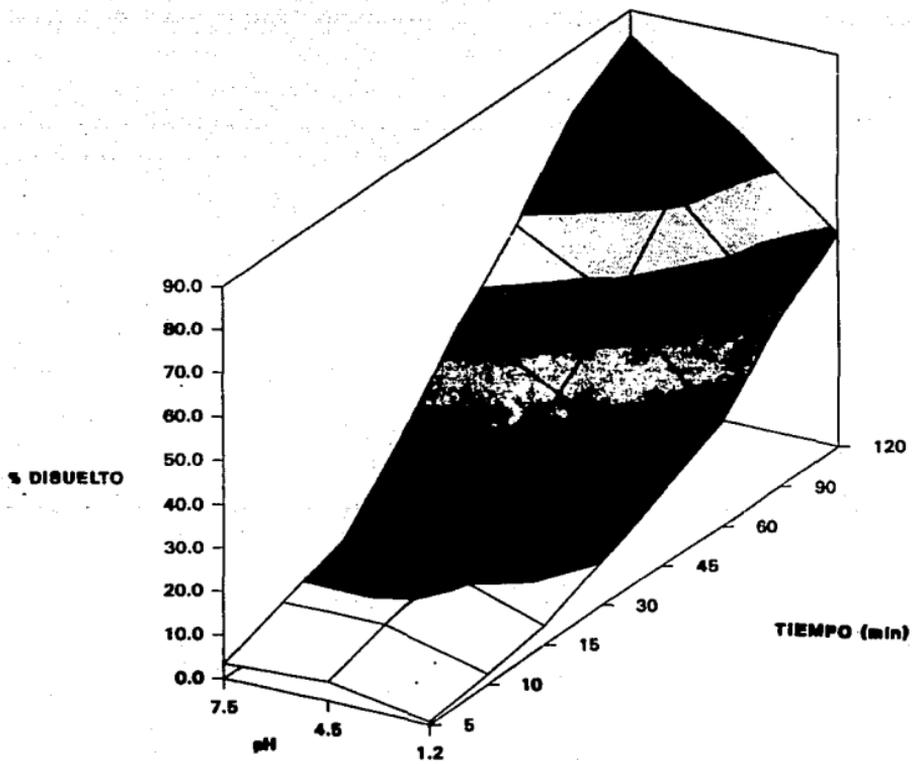


FIGURA 18

Caracterización topográfica de disolución para el producto H en función del tiempo y pH.

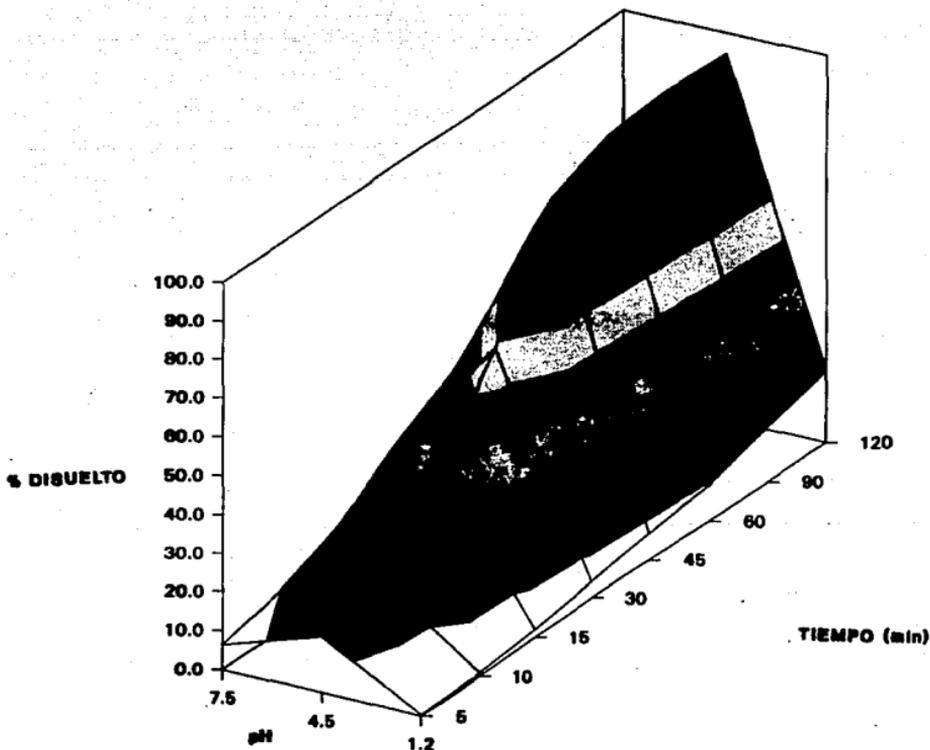


FIGURA 14

Caracterización topográfica de disolución para el producto I en función del tiempo y pH

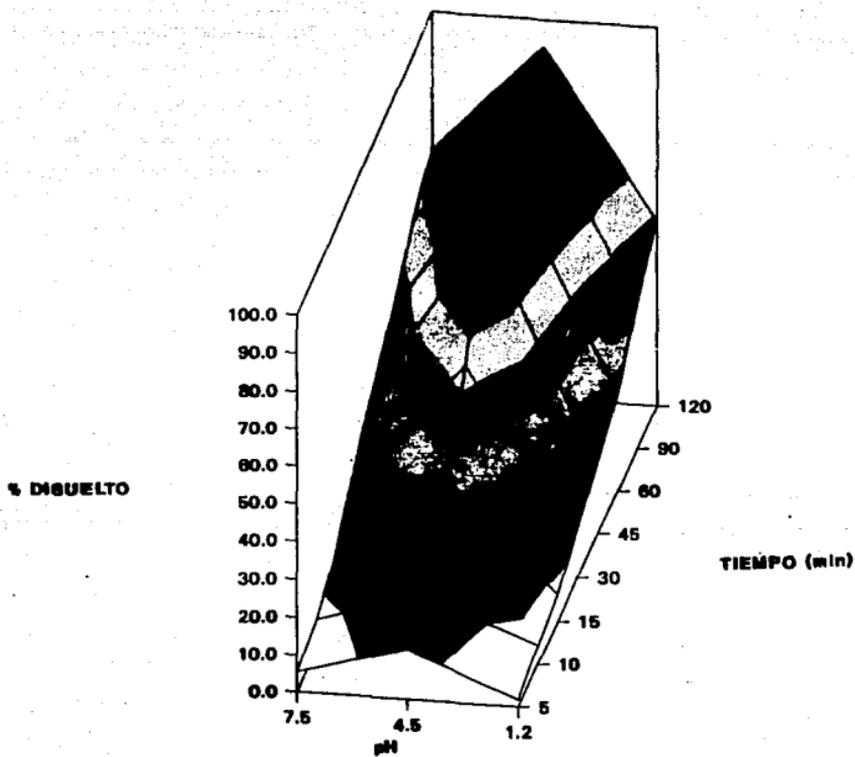


FIGURA 16.

Caracterización topográfica de disolución para el producto J en función del tiempo y pH

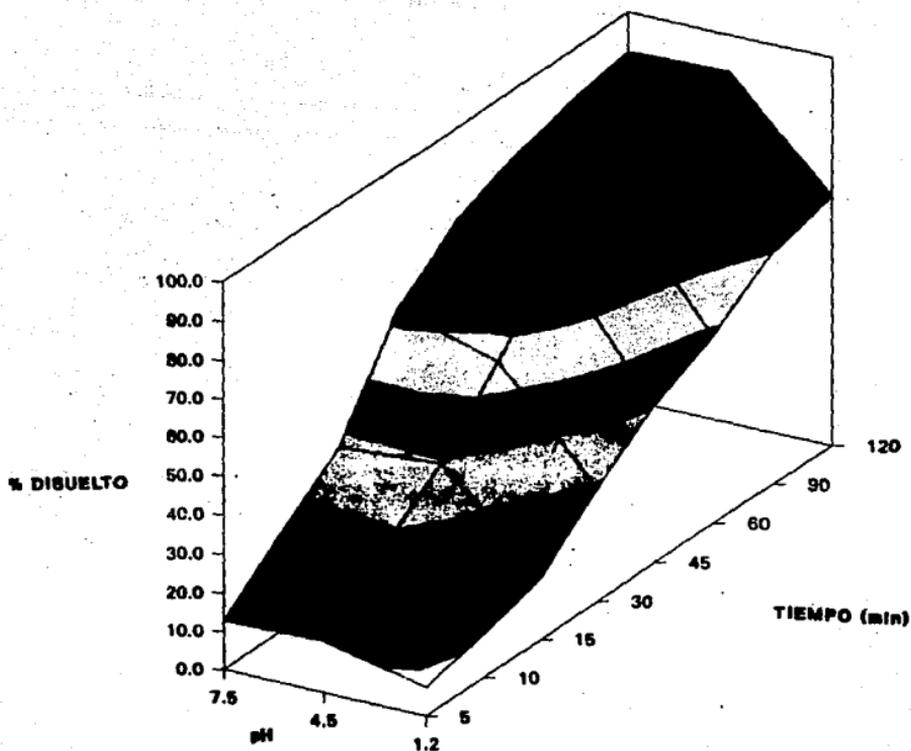


FIGURA 18

Caracterización topográfica de disolución para el producto K en función del tiempo y pH.

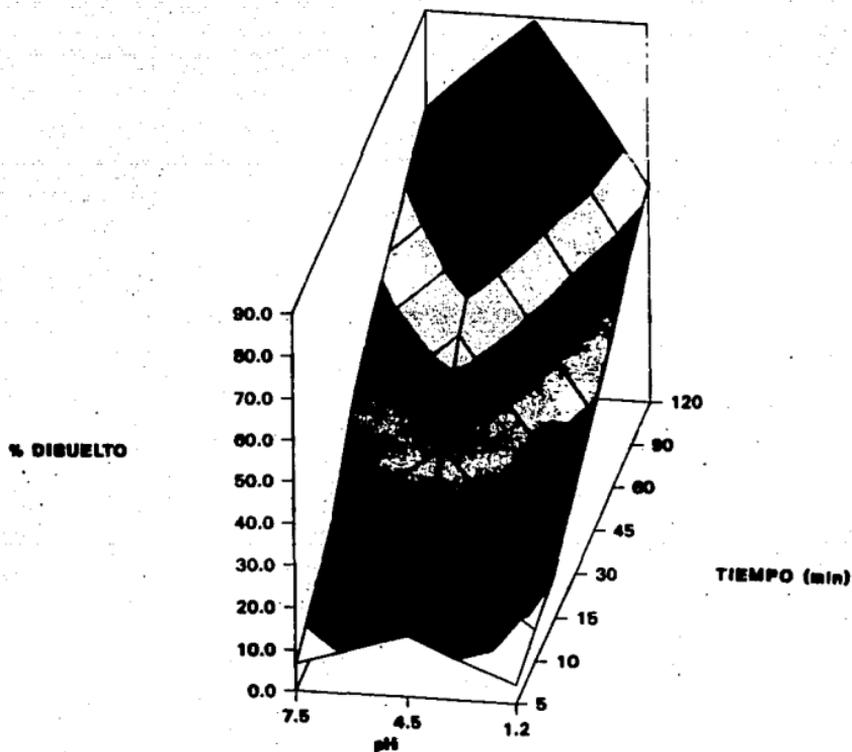


FIGURA 17

Caracterización topográfica de disolución para el producto L en función del tiempo y pH

VI CONCLUSIONES

Se encontró que los 12 lotes conteniendo AAS cumplieron con las pruebas de control de calidad especificada en la farmacopea.

Los métodos analíticos utilizados para las pruebas de disolución fueron lineales y repetibles en el rango de concentraciones estudiados, por lo que se consideraron adecuadas para realizar los estudios de disolución.

Al utilizar fluido gástrico simulado sin enzima pH 1.2 como medio de disolución, la liberación del fármaco a partir de las formas farmacéuticas fue muy baja.

Al efectuar la prueba en solución amortiguadora de acetatos a pH=4.5 y fluido intestinal simulado sin enzima pH=7.5, no se encontraron grandes diferencias en los perfiles de disolución para el caso de las tabletas sin embargo en las cápsulas la disolución se vió favorecida en solución reguladora de acetatos pH=4.5 .

El medio fluido intestinal simulado produjo resultados más homogéneos entre lotes, mientras que la solución amortiguadora de acetatos dicitierne mejor entre lotes.

La cinética de disolución en todos los casos fue de primer orden.

Sería conveniente efectuar un estudio de biodisponibilidad con el fin de seleccionar el medio in vitro que se ajuste mejor con los estudios in vivo.

VII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Chien. Novel drug delivery systems, segunda edición revisada
Drugs Pharm sci V.50. Center Collage of Pharmacy Rutgers
University Piscataway, New jersey (1992).
- 2.- Robinson Lee. Controlled durg delivery, Drugs Pharm sci V.29.
Shool of pharmacy University of Wisconsin Madison, Wisconsin
(1987).
- 3.- The United States Pharmacopeia USP XXII. 22 th revition
washington, D.C. USA. United States Pharmacopelial. Convention,
ICN. (1990).
- 4.- Remington's Pharmaceutical sciences (1970).
- 5.- J.P. Skelly L.A., Yamamoto V.P. Shah M.K. Yau, and W.H.
Barr, Topographical dissolution characterization for controlled
release products a new techique. Drug Development and Industrial
Pharmacy 12, 1159-1175 (1986).
- 6.- J.P. Skelly M.K. Yau I.S. Elkins, L.A. Yamamoto V.P. Shah and
W.H. Barr. " In vitro topographical characterization as a
predicator of in vivo controlled release quinidine gluconate
bioavailability," Drug Development and Industrial Pharmacy
12, 1177-1201 (1986).
- 7.- Khan K.A. J. Pharm Pharmacol 27,48 (1975).
- 8.- Khan K.A. y Rhodes C.T. Pharm.Acta Helv, 47 594 (1972)
- 9.- Juan Manuel Portillo Cortes. Estudio de biodisponibilidad de
los productos de liberación prolongada conteniendo ácido

acetilsalicílico (sólidos). Tesis para obtener título de QFB, Facultad de Química, UNAM (1982).

10.-Yuseku Taginawara, Kiyushi Yamaoka, Terumichi Nakagawa and Toyozo Ono: " New method for the evaluation of in vitro dissolution time and desintegration time", Chemical Pharmaceutical Bulletin V.30 1088-1089 (1982).

11.- B.E. Cabana and C.S. Kun Kumian A view of Controlled release dosage forms: Proceedings of Industrial Bioavailability and Pharmacokinetics. University of Texas, Austin Tx February 1974.

12.- B.E. Cabana and Y.W. Chien, Regulatory considerations in controlled-release medication. Novel Drug Delivery Systems. Marcel Dekker, New York, 1982, capítulo 10.

13.- J.P. Skelly and W.H. Barr, Regulatory assessment, inControlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications. Marcel Dekker, New York, (1987).

14.- U.S. Dearment of Health and Human services, Food and Drug Administration. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 7 th ed. U.S. Government Printing Office, Washington. D.C. (1987).

15.- U.S. Pharmacopeia, XXI st rev. u.s. Pharmacopeial convection, Rockville, Maryland, p.XXVI (1985).

16.- Pharm Forum. "Modified-release dosage forms" 8, 2262-2263 (1982).

17.- Pharm Forum. "USP policy on modified-release dosage forms". 9, 2999-3000, (1983).

18.- Pharm Forum. "Physical tests and determinations 12, 1769-1770 (1986).

19.- Sidney Riegelman and Paul Collier. The Application of Statistical Moment Theory to the Evaluation of in Vivo Dissolution Time and Absorption Time. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics V.8, No 5 (1980).

20.- Mauger, Chilko, y Howard. On the Analysis of Dissolution Data Drug Development and Industrial Pharmacy, 12(7), 660-662 (1986).