



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

59
Zej

FACULTAD DE QUIMICA

CONTROL FARMACEUTICO DE TABLETAS CALIBRADORAS DE
ACIDO SALICILICO ELABORADAS EN EL LABORATORIO
DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA UNAM



EXAMEN DE PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A:

ANA INGRID KELLER WURTZ



CIUDAD UNIVERSITARIA

1995

FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado según el tema:

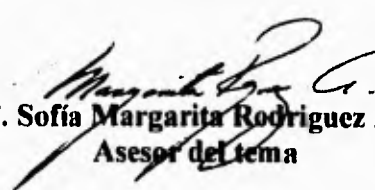
Presidente: Dr. Rafael Castillo Bocanegra
Vocal: M. en C. Inés Fuentes Noriega
Secretario: M. en C. Sofia Margarita Rodríguez Alvarado
1er. Suplente: Q.F.B. Georgina Margarita Maya Ruiz
2o. Suplente: Q.F.B. Maria Socorro Alpizar Ramos

Sitio en donde se desarrollo el tema:

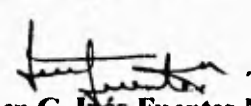
**Laboratorio de Biofarmacia, Departamento de Farmacia de la
División de Estudios de Posgrado,
Facultad de Química,
Universidad Nacional Autónoma de México**



**Ana Ingrid Keller Wurtz
Sustentante**



**M. en C. Sofia Margarita Rodríguez Alvarado
Asesor del tema**



**M. en C. Inés Fuentes Noriega
Asesor técnico.**

A mi padre , gracias.

A mis maestros y compañeros del Laboratorio de Biofarmacia y de Tecnología Farmacéutica, porque sin su apoyo, no habría completar este esfuerzo.

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción	1
2.- Generalidades	
2.1 La prueba de disolución	2
2.1.1 Disolución	
2.1.2 Métodos empleados en la prueba de disolución	5
2.1.2.1 Canastilla rotatoria (Aparato No.1)	
2.1.2.2 Paletas (Aparato No.2)	
2.2 Calibración del aparato para la prueba de disolución	7
2.3 Control químico	8
2.4 Limitaciones que presentan las tableta calibradoras	9
2.5 Parámetros biofarmacéuticos	10
2.6 Reacciones de orden cero	11
2.7 Reacciones de primer orden	12
2.8 Validación	13
2.9 Parámetros a valorar en una validación	14
2.9.1 Linealidad	
2.9.2 Exactitud	
2.9.3 Repetibilidad	
2.9.4 Precisión	
2.9.5 Reproducibilidad	
2.10 Propiedades fisicoquímicas del ácido salicílico	17
2.10.1 Nombre químico	
2.10.2 Estructura	
2.10.3 Fórmula condensada	
2.10.4 Peso molecular	
2.10.4 Descripción	
2.10.5 Obtención	
2.10.6 pH	
2.10.7 Solubilidad	
2.10.8 Descomposición e hidrólisis	
2.10.9 Usos comerciales	
2.10.10 Usos terapéuticos y toxicidad	
2.10.11 Parámetros biofarmacéuticos	
2.10.12 Incompatibilidades	
3. Parte experimental	
3.1 Método analítico empleado para la valoración de ácido salicílico	21
3.1.1 Equipo	
3.1.2 Reactivos y soluciones	
3.1.3 Curva patrón de ácido salicílico	
3.1.4 Validación del método analítico	
3.2 Método analítico empleada para la determinación de ácido salicílico en la prueba de disolución	23
3.2.1 Equipo	
3.2.2 Reactivos y soluciones	
3.2.3 Curva patrón de ácido salicílico	

3.2.4 Validación del método analítico	
3.3 Calibración del equipo de disolución.	25
3.4 Evaluación de las tabletas desarrolladas	25
3.4.1 Peso promedio	26
3.4.1.1 Material	
3.4.2.2 Procedimiento	
3.4.2 Estudio de disolución	26
3.5.1 Equipo y material	
3.4.2.2 Reactivos, soluciones y condiciones para la prueba de disolución	
3.4.2.3 Procedimiento experimental	
4. Resultados	
4.1 Validación del método analítico para la valoración de ácido salicílico	29
4.2 Validación del método analítico empleado en la determinación de ácido salicílico en la prueba de disolución	31
4.3 Calibración del disolutor	33
4.4 Evaluación de las tabletas desarrolladas	34
4.4.1 Lotes de preformulación	
4.4.2 Disolución de lotes de 1000 unidades	
4.4.3 Control gráfico del porcentaje disuelto a los 30 minutos de prueba de los lotes de tabletas de AS	36
5. Análisis de Resultados	
5.1 Análisis del método analítico para la valoración de ácido salicílico	40
5.2 Análisis del método analítico para la determinación de ácido salicílico en la prueba de disolución	40
5.3 Calibración del disolutor	41
5.4 Evaluación de tabletas calibradoras de Ácido Salicílico	41
5.5 Cinética de disolución	42
5.6 Análisis estadístico	43
6. Conclusiones	49
7. Apéndice I	
7.1 Calibración del disolutor	51
7.2 Lote TFII-030693-HS--1	55
7.3 Lote TFII-030693-HS-2	56
7.4 Lote TFCAS-3	57
7.5 Lote TFII-010294-HS-2	58
7.6 Lote TFII-010294-HS-3	58
8. Apéndice II	
8.1 Lote TFII-150294-HS-300-1	59
8.2 Lote TFII-170394-HS-300-2	62
8.3 Lote TFII-270494-HS-300-3	66
9. Bibliografía	70

Indice de tablas

Tabla 1. Parámetros mecánicos y físicos a controlar en un disolutor	7
Tabla 2. Rangos establecidos por la USP para la disolución de tabletas calibradoras de AS en 30 minutos	8
Tabla 3. Absorbancias obtenidas durante la prueba para evaluar la linealidad y repetibilidad del método analítico para la valoración de ácido salicílico (día uno)	29
Tabla 4. Absorbancias obtenidas durante la prueba para evaluar la linealidad y repetibilidad del método analítico para la valoración de ácido salicílico (día dos)	30
Tabla 5. Absorbancias obtenidas durante la prueba para evaluar la linealidad y repetibilidad del método analítico para la determinación de ácido salicílico en la prueba de disolución (día uno)	31
Tabla 6. Absorbancias obtenidas durante la prueba para evaluar la linealidad y repetibilidad del método analítico para la determinación de ácido salicílico en la prueba de disolución (día dos)	32
Tabla 7. Valores para la calibración de tabletas calibradoras de Prednisona (50mg) y Ácido Salicílico.	33
Tabla 8. Pruebas de control farmacéutico para el lote K (USP) y los cinco lotes de preformulación	34
Tabla 9. Pruebas de control farmacéutico para los lotes de 1000 unidades	35

Indice de figuras

Fig. 1. Gráfica de absorbancias versus concentración para la valoración de ácido salicílico con nitrato de hierro (día uno)	29
Fig. 2. Gráfica de absorbancias versus concentración para la valoración de ácido salicílico con nitrato de hierro (día dos)	30
Fig. 3. Gráfica de absorbancias versus concentración para la determinación de ácido en la prueba de disolución (día uno)	31
Fig. 4. Gráfica de absorbancias versus concentración para la determinación de ácido en la prueba de disolución (día dos)	32

Fig. 5	Control gráfico del porcentaje disuelto a los 30 minutos de prueba con el aparato No. 2 a 100 rpm	39
Fig. 6	Control gráfico del porcentaje disuelto a los 30 minutos de prueba con el aparato No. 1 a 50 rpm	36
Fig. 7	Control gráfico del porcentaje disuelto a los 30 minutos de prueba con el aparato No. 2 a 50 rpm	37
Fig. 8	Control gráfico del porcentaje disuelto a los 30 minutos de prueba con el aparato No. 1 a 100 rpm	38
Fig. 9	Control gráfico del porcentaje disuelto a los 30 minutos de prueba con el aparato No. 2 a 100 rpm	39

1. Introducción

Esta tesis forma parte de un proyecto realizado conjuntamente entre el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y el Laboratorio de Biofarmacia de la UNAM. El objetivo general del proyecto es elaborar tabletas calibradoras no desintegrables de Ácido Salicílico que pudieran en un momento dado sustituir en México a las tabletas no desintegrables de Ácido Salicílico elaboradas por la Federal and Drug Administration de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA).

La finalidad de éstas tabletas es de servir como calibradores químicos de un aparato de disolución o disolutor, el cual mide el grado de disolución. La prueba de disolución es una medida de la velocidad y el grado de disolución de un fármaco en un sistema *in vitro* de prueba. En el organismo, una tableta debe disolverse para poder pasar al torrente sanguíneo, distribuirse hasta su sitio de acción y ejercer así su actividad farmacológica.

La prueba de disolución es una prueba simple y barata, comparada con el costo que representa un estudio de bioequivalencia, de tal forma que si se logra establecer una correlación entre ambos estudios para un medicamento dado, un laboratorio puede guiar el desarrollo de la formulación así como evaluar la calidad de tabletas de lote a lote para obtener productos con características biofarmacéuticas adecuadas.

Como consecuencia de comprobación de calibrar a los disolutores con las tabletas de ácido salicílico, se obtiene que los equipos se encuentren adecuadamente calibrados mecánicamente y que su funcionamiento aunque no sea exactamente igual de un equipo a otro, sea similar, y permitan que los experimentos y determinaciones realizadas en los distintos aparatos tengan repetibilidad y por ende proporcionen resultados suficientemente reales y confiables.

Por lo anterior se estableció como el objetivo de ésta tesis la evaluación de las tabletas calibradoras de Ácido Salicílico durante el desarrollo de la formulación, auxiliando al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica hasta la obtención de la formulación final deseada. Esta formulación debe cumplir con los parámetros farmacéuticos establecidos para las tabletas Norteamericanas.

2. Generalidades

2.1 La prueba de disolución

2.1.1 Disolución

La disolución se define como el proceso mediante el cual una sustancia se transfiere de una fase sólida, líquida o gaseosa, a una fase líquida que actúa como solvente. Aunque se establece un equilibrio termodinámico entre las dos fases, el proceso de disolución está controlado por la velocidad en que se puede transferir masa de una fase a otra.

En éste estudio farmacéutico, la sustancia se encuentra en un estado sólido y el solvente es una fase acuosa dada. El proceso de disolución se puede expresar como el proceso por el cual una sustancia sólida entera, se disuelve en el disolvente, y es controlada por la afinidad entre la sustancia sólida y el disolvente.

En sistemas biológicos, la disolución de un fármaco en un medio acuoso, es una condición vital para la posterior absorción sistémica del fármaco. La velocidad con la cual un fármaco se disuelve tras liberarse de su forma farmacéutica, controla la concentración presente en el torrente sanguíneo. Se define como biodisponibilidad,⁽⁷⁾ la velocidad, el grado y la extensión con la cual un principio activo llega al torrente sanguíneo, lo cual implica que podrá ser distribuido en el organismo para ejercer su actividad.

Las características físicas de las tabletas como son, la humedad de la unidad, la habilidad de penetrar en el medio de disolución, la desintegración y la disgregación de la tableta, son algunos de los factores que influyen en las características de disolución de los fármacos.

Desde 1897 Noyes y Whitney⁽⁴⁾ ya hablaban de la velocidad de disolución de sustancias sólidas en su propia solución. Sugieren, que la velocidad de disolución de sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy fina de solución saturada, que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. Esta capa de solución saturada difunde hacia zonas de menor concentración de fármaco, llevando a cabo la disolución total. Hablan también de una renovación constante de ésta capa de solución saturada dada por el movimiento físico que se puede ejercer en un experimento *in vitro*.

La velocidad global para la disolución de un principio activo se puede describir con la siguiente ecuación:

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

donde dc/dt representa la velocidad de disolución del principio activo, D =la constante de difusión, A =el área de superficie de la partícula, C_s =la concentración del principio activo en la solución saturada que existe alrededor de tableta, C = la concentración del principio activo en el disolvente, K = el coeficiente de partición y h = el espesor de la solución saturada que existe alrededor de tableta. La constante de disolución, $(dc/dt) \times (1/A)$, es la cantidad de principio activo disuelto por unidad de área por tiempo.

Esta ecuación nos permite observar que las características fisicoquímicas de los componentes de una tableta y del medio en el que se disuelva, afectarán a la constante de disolución y por ende, la absorción a fluidos biológicos del principio activo. Así mismo el área A de la tableta y el espesor h de la solución saturada son parámetros que regularán al proceso de disolución.

En 1900 Brunner y Tolloczko estudiaron los factores que determinan la constante de velocidad de disolución de un sólido determinado. Entre los factores encontramos el área superficial expuesta al medio de disolución, el tipo y velocidad de agitación y la temperatura del medio. Esto se puede analizar de la siguiente manera; si se aumenta la temperatura, aumenta la energía cinética de las moléculas y aumentará por lo tanto la constante de difusión, D . Por otra parte, un aumento en la agitación del medio de disolución, reducirá el espesor de h , aumentando la velocidad de disolución. Estos investigadores también fueron responsables del primer diseño para un aparato de prueba para la medición de la disolución.

Durante las primeras décadas del siglo XX se siguieron desarrollando ciertos aspectos teóricos, modelos matemáticos y relaciones entre diferentes leyes físicas y químicas, para finalmente establecer fundamentos más sólidos para el proceso de disolución de un fármaco en fluidos biológicos. Para la evaluación de la biodisponibilidad in vitro, se desarrolló un modelo simple, que en la práctica emplea un aparato sencillo conocido como disolutor.

En los años sesenta se encontró que, al analizar productos idénticos, las pruebas de biodisponibilidad indicaban una diferencia sustancial en la respuesta de la acción farmacológica de ambos productos, los cuales, salvo por ésta diferencia presentaban las mismas características físicas. Por otro lado, los médicos administraban fármacos muy delicados como por ejemplo, la Digoxina. En éstos casos, el médico debe dar una dosis muy precisa a sus pacientes, de tal manera, que se alcancen niveles terapéuticos eficaces, sin caer en niveles tóxicos. Si por alguna razón, el paciente se ve en la necesidad de cambiar del laboratorio al cual normalmente le compra su medicamento, éste segundo laboratorio debe aproximar al primero en su capacidad de mantener los niveles terapéuticos del principio activo en sangre.

Dado que esto no ocurría al comparar medicamentos de diferentes casas farmacéuticas organizaciones gubernamentales de estandarización, nombraron a William Mader⁽⁴⁾, del entonces Drug Standard Laboratories, para realizar la selección de un método que estableciera diferentes pruebas que midieran la disolución de las tabletas.

Mader finalmente aceptó un método existente y se publicó en el NF XIII de 1970. La prueba de disolución fue implementada para cuatro medicamentos en el NF y para seis medicamentos en la USP XVIII (1970). Con el tiempo ésta prueba se extendió a 480 monografías presentes en la USP. ⁽²⁰⁾

Se ha establecido hoy en día, como regla general, no se presentan problemas de bioequivalencia con una forma de dosificación en el cual el 75% del principio activo se disuelve en 45 minutos (USP XXII). Esto, en efecto, quiere decir, que todas las formas farmacéuticas de administración oral deben, cumplir con ésta regla o el requisito detallado en la monografía individual.

En la actualidad se sabe que si se comparan los resultados obtenidos de la disolución *in vitro* de una tableta y aquellos obtenidos en estudios de absorción *in vivo*, se pueden establecer correlaciones entre las características presentadas por el grado de disolución de la forma farmacéutica y el grado de disolución *in vivo* de un fármaco. En un estudio *in vivo* se evalúa la biodisponibilidad del principio activo de la prueba con respecto a un principio activo de referencia, mientras que en un estudio *in vitro* se realiza una cuantificación de la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo dado.

Entre los criterios empleados para realizar ésta correlación encontramos el tiempo de disolución *in vitro* contra la concentración sanguínea en función del tiempo, el tiempo requerido para obtener un cierto porciento disuelto contra la

concentración máxima en un tiempo dado o el área bajo la curva (ABC) , la constante de disolución se puede relacionar con la constante de absorción , calculado empleando un modelo farmacocinético que utilice la concentración sanguínea o la excreción urinaria. Observamos entonces, que es posible hacer una correlación entre estudios *in vivo* e *in vitro*, lo cual representa una gran ayuda, tanto en el desarrollo de una formulación, en la comparación entre productos con el mismo principio activo para realizar estudios comparativos de disolución.

La prueba de disolución también proporciona una ayuda a nivel de producción ya que, si por ejemplo un lote difiere considerablemente de otro, se considera que es una señal de alarma ya sea del proceso de producción , de la calidad de las materias primas o de la formulación.

De ésta manera podemos observar que la prueba de disolución no sustituye de ninguna manera los datos obtenidos en un estudio *in vivo*, sin embargo, resulta muy útil como herramienta en diferentes áreas tanto de la investigación como de la industria.

2.1.2 Métodos empleados en la prueba de disolución

La USP XXII/NF-XVII y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (1) provee de varios métodos oficiales para la prueba de disolución en tabletas:

2.1.2.1 Canastilla rotatoria (Aparato No. 1)

La canastilla consiste de una canasta cilíndrica elaborada con un material inerte generalmente acero inoxidable, tipo 316, o una canastilla recubierta con una superficie de oro (que previene del ataque de ácidos) sostenida por un eje giratorio . La canastilla contiene a la muestra durante la prueba y gira en un vaso cilíndrico y con un fondo redondo con una capacidad normal de 1000 ml, que contiene al medio de disolución. El vaso se encuentra sumergido en un contenedor que garantiza una temperatura constante de 37°C . La velocidad de giro del eje y la posición de la canastilla en el vaso se encuentran especificados para cada prueba.

2.1.2.1. Paletas (Aparato No. 2)

El método de paletas diseñado por Poole (1969)⁽⁴⁾ consiste en un eje que en su extremo tiene una paleta recubierta con polifluoro carbono, el cual tiene como función prevenir la corrosión y la entrada de iones indeseables al medio, así mismo sirve como aislante en las zonas de unión. El eje se coloca verticalmente al motor que la hace girar a una velocidad determinada. Se coloca en las mismas condiciones que el aparato No. 1. Este método minimiza la turbulencia que puede presentar el medio de disolución.

En cuanto a los medio de disolución empleados se observa que pueden ser diferentes soluciones de ácidos, base o soluciones amortiguadoras a diferentes pHs inclusive pueden ser durante una misma prueba combinaciones que se alternan durante la prueba de disolución. El medio, se elige en función del sistema in vivo que se deseé simular.

Existen mas aparatos de prueba los cuales son: ⁽²⁰⁾

- * Aparato de paletas sobre disco que se emplea para la evaluación de productos trasdémicos, éste emplea un método de unas paletas que se encuentran colocadas sobre un disco. Se emplea para trasdémicos, ungüentos, emulsiones...
- * Aparato cilindro rotatorio , empleado también para el análisis de productos trasdémicos, sin embargo éste método se semeja mas al aparato No. 1 ya que emplea una canastilla para contener la muestra.
- * Aparato de disco reciprocante, se emplea para productos trasdémicos, perfiles de pH, pequeños volúmenes y formas farmacéuticas sólidas.
- * Aparato de flujo a través de una celda, fármacos con baja solubilidad, degradación rápida y estudios donde se involucran cambios de pH.
- * Aparato de cilindro reciprocante, empleado para perfiles de pH y para gránulos.

Sin embargo no se profundiza mas aquí en éstos aparatos ya que no tratan directamente con las tabletas calibradoras desintegrables de Prednisona y no desintegrables de Ácido Salicílico.

2.2 Calibración del aparato para la prueba de disolución

Dado que la prueba de disolución es empleada mundialmente, ha sido necesario estandarizar ciertos parámetros para garantizar que todos los equipos proporcionan resultados equiparables y reproducibles de un aparato a otro.

Entre los parámetros a controlar en la calibración, encontramos dos grandes secciones: El control mecánico y el control químico.

El control mecánico del equipo se refiere a la construcción y funcionamiento físico de la unidad de prueba. Entre las variables a controlar tenemos a la velocidad de agitación, la temperatura del medio, la verticalidad de los ejes, la condiciones de los vasos, la excentricidad, etcétera. En la tabla I se describen los parámetros mecánicos y físicos a controlar en un disolutor.

Variable	Máximo permitido	Exceso comunmente observado	Efectos del exceso	Métodos de control
1.- Excentricidad	2mm 3/4mm óptimo	2-5mm 0.2-0.8 mil	4 - 8% exceso 5-10% exceso	Enderezar las flechas, usar guías de puntos mas amplias
2.- Vibración	0.1 mils de mov. del vaso		disuelto	Eliminar fuente de vibración
3.- Alineamiento	1.5 grados o perpendicular	2 a 7 grados	2 a 25 % exceso	Ajustar la alineación en el campo
4.- Centrado	2 mm (compendio)	2-6 mm	2 a 13% exceso	Centrar los vasos individualmente.
5.- Velocidad de agitación	4%	10%	linear	Controlar el sistema y cada vaso
6.- Gas disuelto	Degasificar	formación de burbujas	50%	Degasificar el medio
7.- pH	0.00 de exactitud	0.05	10%	Revisar buffers, calibrar pHímetros
8.- Contaminación	ppm	iones, surfactantes	Substancial	Control microbiológico
9.- Evaporación	Ninguna	2 - 5%	linear	Usar tapas para vasos
10.- Temperatura	0.05 (compendio) 0.01 (óptimo)	1- 2%	linear	Monitorear cada vaso Obtener el equilibrio antes de comenzar
11.- Patrón de flujo	Sin interferencia	Turbulencia de probes	substancia	Retirar los muestreadores.
12.- Posición para muestrear	Lo especificado	0.5cm	poco efecto	Tener cuidado
13.- Filtros	No pasa la muestra	Bloqueo	Significante	Usar filtros bidireccionales
14.- Detección	Usar estándares	Interferencia	Considerable	Usar estándar adecuado
15.- Filtración	Ninguna	Considerable	Significante	Revisar materiales

Tabla I : Parámetros mecánicos y físicos a controlar en un disolutor.

2.3 Control químico

Por otro lado encontramos que se debe calibrar el funcionamiento del aparato como una unidad completa y funcional.

Con ésta finalidad se utilizan en México tabletas calibradoras, fabricadas en Estados Unidos bajo la supervisión de la Federal and Drug Administration (FDA), utilizando como métodos básicos de disolución los aparatos #1 USP/NF (canasta rotatoria) y #2 USP/NF (paletas).

Los lotes de tabletas son elaborados en secuencia (lote I, J, K, L ...) y tienen fechas específicas de vigencia. La función que tienen éstas tabletas es de verificar que el aparato esté funcionando adecuadamente. El compendio de la USP/NF especifica la calibración del equipo de disolución empleando tabletas calibradoras desintegrables y no desintegrables (de Prednisona y de Ácido Salicílico respectivamente). Sin embargo, no señala intervalos de porcentaje que debe ser disuelto a un determinado tiempo. Esto, se encuentra dado para cada lote de tabletas producido, es decir que para cada lote que se desarrolla y vende al mercado se especifican intervalos de porcentajes disueltos a un tiempo de 30 minutos. Estos intervalos se presentan a continuación :

	Aparato No. 1		Aparato No.2		Peso promedio	C.V.
rpm	50	100	50	100	(mg)	(%)
Lote H	11-20	20-30	13-23	18-31	ND.	ND.
intervalo	9	10	10	13		
Lote I	14-22	21-32	12-22	18-28	ND.	ND.
intervalo	8	11	10	10		
Lote J	14-20	22-30	12-22	17-27	ND.	ND.
intervalo	6	8	10	10		
Lote K	14-21	23-29	13-22	16-27	298.8	0.6
intervalo	7	6	9	11		
Lote L	15-20	23-30	13-22	16-26	301.5	1.1
intervalo	5	7	9	10		

N.D. Datos no disponibles

Tabla 2 :Intervalos establecidos por la USP para la disolución de tabletas calibradoras de AS en 30 minutos

Estos intervalos de aceptación están basados en estudios realizados en colaboración entre 20 laboratorios Norteamericanos, conocidos con el nombre de Pharmaceutical Manufacturers Association. Estos laboratorios realizan independientemente cada una de las cuatro pruebas y obtienen un promedio para cada modalidad, determinando así los intervalos presentados con anterioridad. ⁽³⁾

Como se puede observar de la tabla 2, los intervalos se han ido estrechando, es decir a ido disminuyendo el rango tolerado para las pruebas elaboradas a 50 r.p.m. , conforme se producen nuevos lotes, lo que significa que en la actualidad se demanda mas precisión de un disolutor en ésta prueba. Sin embargo a 50 r.p.m., las condiciones no son tan drásticas como a 100 r.p.m. donde observamos que la disminución del rango no ha disminuido en la misma proporción. Podemos concluir de esto que los diferentes laboratorio que realizan la evaluación previa al lanzamiento de las tabletas al mercado, se enfrentan una serie de errores sistemáticos desconocidos para los laboratorios y que causan que no se puedan disminuir los rangos de tolerancia. Cox y colaboradores ⁽³⁾ , sin embargo, no creen que disminuir el rango sea de utilidad, ya que como veremos mas adelante, las tabletas calibradoras aun, no responden a las expectativas que se tiene para un calibrador.

Las tabletas de Ácido Salicílico como ya se ha mencionado no desintegran, sin embargo, sí presentan un grado determinado de disolución. Estudios con éstas tabletas han demostrado que éstas tabletas son consistentes y estables en cuanto a la constante de disolución que presentan en un cierto tiempo (aproximadamente dos horas) , tiempo significativo desde el punto de vista farmacéutico. ⁽⁴⁾

Sin embargo se utilizan las tabletas de Prednisona que desintegran como la contraparte de las tabletas de Ácido Salicílico con el objeto de obtener tabletas que si se desintegren, lo que refleja al 100 % de las tabletas con fines medicinales en el mercado.

2.4 Limitaciones que presentan las tabletas calibradoras

Una tableta calibradora ideal, debe poder mostrar los errores que pueda presentar el disolutor en cuanto a la velocidad de giro de los ejes, la verticalidad de los ejes, irregularidades en la curvatura de los vasos, etcétera. Es decir la tableta no debe dejar lugar a duda del adecuado comportamiento del equipo.

Por ésta razón se debe diseñar un calibrador estándar mundial que pueda ser ampliamente distribuido y reproducido por diversas instituciones .

Sin embargo, esto aún no existe y la experiencia ha mostrado que muchos de los errores asociados a la calibración del disolutor son errores humanos y sistemáticos, ya que en la actualidad la mayoría de los parámetros a calibrar en un disolutor, se encuentran internacionalmente estandarizados.

Como se ha mencionando, aún existen limitaciones con las tabletas calibradoras. Cox y colaboradores^(3,5,6) han realizado estudios en los que observan que las tabletas no desintegrables, normalmente presentan una poca respuesta al mal funcionamiento del equipo y al exceso de gas en el medio de disolución. Sin embargo, las tabletas que se desintegran entre 2 y 3 minutos generan partículas disgregadas que se levantan y circulan por el medio, éstas tabletas generalmente son inmunes a variaciones menores en la verticalidad de los ejes y en la curvatura de los vasos, lo cual es inapropiado para la calibración del equipo. Algunas tabletas al desintegrarse en el mismo lapso de tiempo, permanecen en el fondo del vaso, siendo mas susceptibles a responder a las variaciones anteriormente mencionadas, así como a diferencias en la cantidad de gas presente en el medio.

Podemos pensar que el hecho que las tabletas no se desintegren, tiene ciertas ventajas. Sabemos que tendremos un área de superficie relativamente constante durante todo el proceso de disolución, ya que la tableta no se desintegrará generando partículas disgregadas, lo cual implicaría diferentes áreas de superficie para cada partícula disgregada. Esto nos puede permitir tener un proceso de disolución constante y uniforme. Este pequeño análisis nos puede hacer pensar que ésta fue una de las razones por las cuales se eligió diseñar tabletas calibradoras no desintegrables.

2.5 Parámetros biofarmacéuticos

Se ha observado la importancia de la disolución de un principio activo en un medio acuoso específico a condiciones dadas. Entre los parámetros biofarmacéuticos que se analizan en una prueba de disolución encontramos (η) :

La constante de disolución (K_0), que es la cantidad de principio activo disuelto por unidad de tiempo. Dicha constante está afectada por características

fisicoquímicas del principio activo, de la formulación, del solvente y del método de disolución. Este término se expresa en unidades de masa / tiempo.

La vida media ($t_{1/2}$), expresa el periodo de tiempo requerido para que la concentración o cantidad de un principio activo disminuya a la mitad y está relacionada con la constante de disolución.

Sin embargo para poder determinar éstos parámetros es necesario determinar el orden del proceso de disolución. Este puede ser de orden cero, de primer orden, etc. El orden del proceso de disolución, se refiere a la manera en la que la concentración del principio activo, afecta la velocidad del proceso de disolución.

2.6 Procesos de orden cero

Los procesos de orden cero son aquellos en donde la cantidad de principio activo disminuye constantemente en un intervalo de tiempo, es decir que la velocidad de disolución es independiente de la concentración. Esto se expresaría:

$$\frac{dA}{dt} = -K_0$$

donde A es la concentración a un tiempo dado
 K_0 es la constante de disolución

Integrando la ecuación, obtenemos:

$$A = -K_0 t + A_0$$

donde A_0 es la cantidad de principio activo al tiempo cero. Basándonos en ésta expresión una gráfica de A versus t, daría una recta, donde el intercepto sería A_0 y la pendiente de la recta es K_0 .

Dado que $t_{1/2}$ es proporcional a la concentración inicial del fármaco y es inversamente proporcional a la constante de orden K_0 ,

$$t_{1/2} = \frac{0.5 A_0}{K_0}$$

Ya que $t_{1/2}$ cambia conforme disminuye la concentración inicial de principio activo, $t_{1/2}$ para los procesos de orden cero tiene poca aplicación práctica.

2.7 Procesos de primer orden

Si la cantidad de principio activo (A) disminuye a una velocidad que es proporcional a la cantidad de principio activo remanente, entonces la velocidad de desaparición del principio activo se puede expresar:

$$\frac{dA}{dt} = -KA$$

donde K es la constante de primer orden y se expresa en unidades de tiempo. Si ésta ecuación se integra, entonces obtenemos

$$\ln A = -Kt + \ln A_0$$

esto se puede expresar también

$$\log A = -\frac{Kt}{2.3} + \log A_0$$

De acuerdo con ésta ecuación una gráfica de $\log A$ versus t daría una recta donde el intercepto sería A_0 y la pendiente $-K / 2.3$

Así mismo la vida media se puede encontrar con la ecuación:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

De ésta ecuación podemos observar que $t_{1/2}$ es una constante, ya que no importa la concentración inicial o una concentración dada en el tiempo. El

tiempo requerido para que la concentración disminuya a la mitad (definición de vida media) es una constante.

Es posible emplear en la manipulación de los datos proporcionados por a prueba de disolución el por ciento disuelto y el por ciento remanente en lugar de emplear cantidades o concentraciones, ya que matemáticamente son resultados equivalentes.

2.8 Validación

La validación de un método analítico ha sido definido por el Comité de Guías Oficiales ⁽⁸⁾ como el proceso por el cual queda establecido, por estudio de laboratorio, que la capacidad de un método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. Existen dos razones importantes para decidir validar un método dado. El primero y mas importante es que la validación de pruebas es una parte integral del sistema de control de calidad. El segundo es que actualmente la regulación para Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y Las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) requieren que los métodos se encuentren validados.

Paastelnick⁽⁹⁾ propone que para la validación de métodos analíticos es necesario primero realizar una evaluación objetiva de la cantidad de trabajo necesaria para validar un método. Se deben analizar factores como la sustancia o sustancias de interés, la posible interferencia de reactivos o excipientes, lo cual, por ejemplo, se reflejaría en la especificidad del método, o en la linealidad, es decir se debe valorar si es necesario cubrir todos los aspectos señalados en diferentes compendios para la validación de un método.

Existen otros factores como la falta de recursos, personal, tiempo, cambios en la formulación o de equipo, así como avances en la tecnología que pueden limitar el alcance de la validación. La primera responsabilidad queda en el grupo de trabajo que diseña y propone un método analítico, ellos deben validarlo exhaustivamente para que en un futuro, nuevo personal que lo aplique requiera solamente un breve detenimiento.

2.9 Parámetros a evaluar en una validación

A continuación se presentan los parámetros a considerar en una validación de acuerdo con el Comité de Guías Oficiales ⁽⁶⁾ :

2.9.1 Linealidad

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado.

Se determina, construyendo una curva patrón (concentración vs respuesta medida) utilizando cuando menos 5 diluciones preparadas a partir de una misma solución patrón y haciendo análisis, cuando menos por duplicado para cada dilución.

El intervalo entre las concentraciones a analizar dependerá del propósito del método; para control de calidad y de seguimiento de estabilidad de un fármaco en una forma farmacéutica, deberá estar incluida la concentración seleccionada como 100%. Se considera el 100% como la concentración de la muestra en la solución final a analizar, que proporciona una respuesta adecuada en la solución final dependiendo del método de cuantificación.

Criterio de aceptación: Coeficiente de variación (C.V.) : 1.5%; Coeficiente de correlación (r) : 0.99

En cuanto al intervalo de aplicación de un método analítico nos referimos al rango de las concentraciones comprendidas entre los niveles de concentración superior e inferior de la sustancia (incluyendo éstos niveles) , en el cual se ha demostrado que el método es preciso, lineal y exacto.

2.9.2 Exactitud

La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de muestra.

Criterio de aceptación: Para métodos químicos y espectrofotométricos el promedio de recobro deberá ser entre el 97% y el 103%.

2.9.3 Repetibilidad

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida, entre las determinaciones independientemente realizadas, bajo las mismas condiciones, analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.

En éstas dos determinaciones, cuando menos se emplean 6 placebos cargados de manera independiente, con la cantidad necesaria de sustancia de interés para obtener la concentración del 100%, utilizando el método propuesto. Haciendo el análisis en las mismas condiciones de operación y por el mismo analista.

Criterio de aceptación: Para métodos químicos y espectrofotométricos el C.V. deberá ser menor o igual a 3.

2.9.4 Precisión

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de Desviación Estándar o del Coeficiente de Variación.

La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método bajo las condiciones normales de operación.

Criterio de aceptación: Para métodos espectrofotométricos y químicos el C.V. deberá ser menor o igual al 3%.

2.9.5 Reproducibilidad.

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes, diferentes analistas, diferentes días, en el mismo, y/o en diferentes laboratorios, utilizando el mismo y/o diferentes equipos.

Para la determinación de la precisión y reproducibilidad se determina en una muestra homogénea del producto cercana al 100% de la concentración teórica, analizada cuando menos por dos analistas en dos días diferentes y por triplicado.

Criterio de aceptación: Para métodos espectrofotométricos y químicos el C.V. deberá ser menor o igual al 3%.

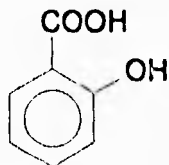
Existen otros parámetros para validar un método sin embargo éstos no se aplican a los métodos elegidos en ésta tesis. Algunos son estabilidad de la muestra, tolerancia del sistema que se refiere a la capacidad de un método analítico para mantenerse bajo control aún cuando se presenten cambios en las condiciones de trabajo, como la temperatura ambiente, la humedad, la pureza de uno o mas reactivos. Se pueden realizar pruebas para especificar hasta que grado un sistema es tolerante. Otro parámetros es la especificidad, que es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

2.10 Propiedades fisicoquímicas del Ácido Salicílico (12,13,14,15)

2.10.1 Nombre químico

Ácido 2-hidroxibenzoico

2.10.2 Estructura



2.10.3 Fórmula condensada

$C_6H_6O_3$

2.10.4 Peso molecular

138.12 g/mol.

2.10.5 Descripción

Cristales aciculares o polvo cristalino. El ácido es blanco e inodoro, con un sabor amargo. Es estable al aire sin embargo, se decolora gradualmente con la exposición al sol. Su punto de fusión es de entre 158°C y 161°C.

2.10.5 Obtención

Se descubrió en 1899 por científicos alemanes, encontrándose en forma de éster en diferentes plantas entre ellas la corteza del sauce (*Salix alba*). Actualmente se prepara por el proceso de Kolbe-Schmidt en el cual se hace reaccionar CO₂ con fenolato de sodio bajo presión y a 130°C, dando esto como producto el salicilato de sodio, el cual finalmente es tratado con un ácido mineral para dar el Ácido Salicílico.

2.10.6 pH

Presenta un pH en solución acuosa de 2.4

2.10.7 Solubilidad

1 gramo se disuelve en 460 ml de agua , 3 ml de alcohol, 45 ml de cloroformo, 3 ml de éter, 135 ml de benceno o 15 ml de agua hirviendo.

2.10.8 Descomposición e hidrólisis

Cuando se calienta la descomposición del material emite humo ácido e irritante. Presenta sublimación a 76°C, al calentarlo rápidamente a presión atmosférica se descompone en fenol y CO₂. Bajo condiciones de fuego emite humos tóxicos. El Ácido Salicílico no presenta hidrólisis.

2.10.9 Usos comerciales

Se emplea como conservador en alimentos, en algunos países, como colorante, como fungicida, para evitar la prevulcanización en compuestos de caucho. Se emplea como materia prima para la elaboración de Ácido Acetil Salicílico.

2.10.10 Usos terapéuticos y toxicidad

Se utiliza como agente queratolítico. El tejido se hincha, se suaviza y finalmente se exfolia. Por ésta propiedad se emplea para el tratamiento de

ciertas dermatitis, para el tratamiento de pie de atleta y para combatir ciertos hongos.

No se debe ingerir ya que es sumamente irritante para el tracto gastrointestinal. En aplicaciones cutáneas se han presentado caso de toxicidad sistémica, además de causar dermatitis si se prolonga su uso.

2.10.11 Parámetros farmacocinéticos ⁽⁷⁾

Biodisponibilidad oral: 100%

Excreción urinaria: 2-30%

Unión a plasma: 80-90 (este valor se encuentra dentro del rango terapéutico para el fármaco dado que su farmacocinética es dependiente de la dosis)

Depuración renal : 14 ml/min. (para una persona de 70 kg)

Volumen de distribución: 12 mas menos 2 litros

Vida media de eliminación: 10 a 15 horas

Concentraciones efectivas 150 a 300 µg/ml

Concentraciones tóxicas: de 200 µg/ml

2.10.12 Incompatibilidades ⁽¹²⁾

El Ácido Salicílico presenta incompatibilidad con lo siguiente: sales de fierro, acetato de plomo así como con yodo.

3.- Parte Experimental

El desarrollo de la parte experimental se divide en:

3.1.- Validación del método analítico empleado para la valoración de Ácido Salicílico.

3.2.- Validación del método analítico empleado en la determinación de Ácido Salicílico en la prueba de disolución.

3.3 Calibración del equipo de disolución.

3.4 Evaluación de las tabletas desarrolladas.

3.4.1 Lotes preliminares

TFII-030693-HS-1

TFII-150693-HS-2

TFTCAS-3

TFII-010294-HS-2

TFII-010294-HS-3

3.4.2 Lotes de 1000 unidades

TFII-150294-HS-300

TFII-170394-HS-300

TFII-270494-HS-300

3.1 Método analítico empleado para la valoración de Ácido Salicílico

3.1.1 Equipo

- Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p
- Espectrofotómetro BECKMAN UV/VIS Mod DU-68

3.1.2 Reactivos y soluciones

- HNO₃ R.A. Baker
- Ácido Salicílico, materia prima USP
- Ácido Salicílico, estándar de referencia COSUFAR lote 37 AO , pureza (Titulación Colorimétrica) 99.5% base seca
- Ácido Nítrico R.A. Baker
- Nitrato de Hierro

Solución de Ácido Nítrico al 1% (500ml)

Tomar 5 ml de HNO₃ concentrado , transferirlo a un matraz de 500ml y llevar al aforo con agua destilada.

Solución de Nitrato de Hierro al 1% en Ácido Nítrico al 1%(500ml)

Pesar 500mg de nitrato de hierro y disolver en 500ml de HNO₃ al 1%.

3.1.3 Curva patrón de Ácido Salicílico

La curva patrón de Ácido Salicílico tiene las siguientes concentraciones: 10, 20, 30, 40 y 50 µg/ml.

Solución inicial

Pesar 20 mg de sustancia de referencia de Ácido Salicílico y transferirlo a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 1 ml de etanol R.A. y

3.1 Método analítico empleado para la valoración de Ácido Salicílico

3.1.1 Equipo

- Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p
- Espectrofotómetro BECKMAN UV/VIS Mod DU-68

3.1.2 Reactivos y soluciones

- HNO₃ R.A. Baker
- Ácido Salicílico, materia prima USP
- Ácido Salicílico, estándar de referencia COSUFAR lote 37 AO , pureza (Titulación Colorimétrica) 99.5% base seca
- Ácido Nítrico R.A. Baker
- Nitrato de Hierro

Solución de Ácido Nítrico al 1% (500ml)

Tomar 5 ml de HNO₃ concentrado , transferirlo a un matraz de 500ml y llevar al aforo con agua destilada.

Solución de Nitrato de Hierro al 1% en Ácido Nítrico al 1%(500ml)

Pesar 500mg de nitrato de hierro y disolver en 500ml de HNO₃ al 1%.

3.1.3 Curva patrón de Ácido Salicílico

La curva patrón de Ácido Salicílico tiene las siguientes concentraciones: 10, 20, 30, 40 y 50 µg/ml.

Solución inicial

Pesar 20 mg de sustancia de referencia de Ácido Salicílico y transferirlo a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 1 ml de etanol R.A. y

Parte experimental

llevar al aforo con agua destilada. La solución inicial tiene una concentración de 200 µg/ml.

Soluciones patrón

Preparar las soluciones patrón según el siguiente cuadro:

ml de solución inicial	aforo con agua destilada (ml)	concentración final (µg/ml)
5	100	10
1	10	20
15	100	30
2	10	40
25	100	50

Leer las soluciones en Espectrofotómetro a 525 nm utilizando como blanco agua destilada.

Elaborar la gráfica de absorbancia versus concentración .

3.1.4 Validación del método analítico para la valoración de Ácido Salicílico

Para determinar la **repetibilidad** del método analítico se realizó ésta curva por triplicado en dos días diferentes manteniendo para cada día las mismas condiciones de operación y de equipo.

Determinar la **linealidad** y la **precisión** del método. Para cada una de las curvas se determinó el coeficiente de correlación (r), la pendiente (m) , la ordenada al origen (b) y el coeficiente de variación para cada concentración.

3.2 Método analítico empleado en la determinación de Ácido Salicílico en la prueba de disolución.

3.2.1 Equipo

- Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p
- Espectrofotómetro BECKMAN UV/VIS Mod DU-68

3.2.2 Reactivos y Soluciones:

- Hidróxido de sodio , lentejuelas
- Ácido Salicílico, materia prima USP
- Ácido Salicílico, estándar de referencia COSUFAR lote 37 AO , pureza (Titulación Colorimétrica) 99.5% base seca

Solución de NaOH 0.1N. (250ml)

Pesar 5 g de NaOH (en lentejuelas), transferirlas a un matraz de 250ml (se debe procurar una disolución completa de las lentejuelas) y llevar al aforo con agua destilada.

Solución amortiguadora de fosfatos 0.05M, pH=7.4 (1000ml)

Pesar 2.58g de fosfato monobásico de potasio y 5.22g de fosfato dibásico de potasio , transferirlos a un matraz volumétrico de 1000ml y llevar al aforo con agua destilada. Ajustar el pH a 7.4 con NaOH 0.1N.

3.2.3 Curva patrón de Ácido Salicílico

La curva patrón de Ácido Salicílico en solución amortiguadora de fosfatos pH=7.4 tiene las siguientes concentraciones: 6, 12, 24, 30, 60 µg/ml.

Solución inicial

Pesar 30 mg de sustancia de referencia de Ácido Salicílico y transferirlo a un matraz volumétrico de 10 ml, agregar 1 ml de etanol R.A. y llevar al aforo con la solución amortiguadora de fosfatos. Tomar una alícuota de 2 ml y transferirla a un matraz volumétrico de 100ml y aforar con solución amortiguadora de fosfatos. Esta es la solución inicial de 60µg/ml.

Soluciones patrón

Preparar las soluciones patrón según el siguiente cuadro:

ml de solución inicial	aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH=7.4(ml)	concentración final (µg/ml)
5	50	6
5	25	12
10	25	24
5	10	30

la solución inicial tiene una concentración de 60

Leer las soluciones en Espectrofotómetro a 296 nm utilizando como blanco solución amortiguadora de fosfatos pH= 7.4

3.2.4 Validación del método analítico para la valoración de Ácido Salicílico

Para determinar la **repetibilidad** del método analítico se realizó ésta curva por triplicado en dos días diferentes manteniendo para cada día las mismas condiciones de operación y de equipo.

Determinar la **linealidad** y la **precisión** del método. Para cada una de las curvas se determinó el coeficiente de correlación (r), la pendiente (m), la ordenada al origen (b) y el coeficiente de variación para cada concentración.

La **precisión** del método se corroboró empleando Ácido Salicílico COSUFAR. Se calculó el coeficiente de variación entre los resultados obtenidos para la curva elaborada con sustancia de referencia COSUFAR y para la materia prima (USP).

3.3 Calibración del equipo de disolución

El equipo de disolución, disolutor, se calibró mecánicamente al verificar los parámetros detallados en la tabla 1.

El disolutor se calibró igualmente empleando tabletas calibradoras desintegrables y no desintegrables de Prednisona y de Ácido Salicílico, respectivamente. Para esto no basamos en lo especificado en la guía que acompaña a cada lote de tabletas calibradoras de la USP ^(11,12).

El procedimiento detallado de una disolución y del empleado para éstas pruebas es igual al explicado en 3.4.2

3.4 Evaluación de las tabletas desarrolladas

Durante el desarrollo de la formulación se realizaron las siguientes pruebas en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica:

Peso promedio
Dureza
Dimensiones
Friabilidad
Desintegración

En el laboratorio de Biofarmacia se elaboraron las siguientes pruebas:

Peso promedio
Prueba de disolución

Estas dos pruebas se detallan a continuación.

La uniformidad de contenido no se efectuó ya que las tabletas contienen un 100% del peso total de la tableta de principio activo. Es por esto que las tabletas no contienen ningún excipiente que pudiera ocasionar que al llevar a cabo el proceso de manufactura de las tabletas, pudiera haber diferencias en la cantidad de principio activo por unidad de dosificación. El Ácido Salicílico empleado en la elaboración de las tabletas fue valorado como materia prima antes de ser procesado por el Laboratorio

de Tecnología Farmacéutica, y por lo antes mencionado podemos inferir que el peso de la tableta será la cantidad de principio activo.

Esta prueba, se haría siguiendo los parámetros establecidos para variación de peso según lo especificado en el método general de la FEUM ⁽¹⁾.

3.4.1 *Peso promedio*

3.4.1.1 *Material*

- Balanza analítica SARTORIUS mod. A210p

3.4.1.2. *Procedimiento*

En ésta prueba se indica el promedio del peso de 10 tabletas , indicando su coeficiente de variación.

3.4.2 *Estudio de disolución:*

3.4.2.1 *Equipo y material*

- Disolutor Hanson-Research Mod SR6
- Swinnex Millipore de 25 mm de diámetro
- Papel Whatman del # 42
- Muestreadores Millipore de 9.0 cm de longitud
- Balanza analítica SARTORIUS mod. A210p
- Espectrofotómetro BECKMAN UV/VIS Mod. DU-68
- Solución amortiguadora de fosfatos 0.05M, pH 7.4 degasificada

3.4.2.2 Reactivos, soluciones y condiciones para la prueba de disolución

Medio de disolución: Se emplea la misma solución amortiguadora de fosfatos 0.05M, pH=7.4 descrita anteriormente.

Volumen de disolución: Se emplean para cada vaso 900ml de medio de disolución degasificado extensamente.

Temperatura: 37°C mas menos 0.5°C

Aparatos y velocidad de agitación:

Aparato No.1 a 50 rpm
Aparato No.1 a 100 rpm
Aparato No.2 a 50 rpm
Aparato No.2 a 100 rpm

3.4.2.3 Procedimiento experimental

Antes de comenzar se colocan tanto los ejes como los vasos del disolutor en posición. A continuación se ajusta que la altura de las paletas o canastillas con respecto al fondo del vaso sea de 2.5 centímetros.

El medio de disolución se coloca en los vasos del disolutor y se permite que el equipo logre un equilibrio de temperatura para todos los vasos (esta temperatura debe ser verificada individualmente para cada vaso).

A continuación se verifica que la velocidad de agitación de cada uno de los vasos sea la adecuada.

Por otra parte se pesan las 6 tabletas que se emplearán en la prueba y se identifica en qué vaso serán colocadas. Esto tiene como fin verificar la dispersión en peso de las tabletas.

Cuando el equipo se encuentre en las condiciones indicadas se colocan las tabletas en el vaso (si se emplea el aparato No. 2) o en las canastillas y se comienza a tomar el tiempo.

Para tomar las muestras se debe contar con un equipo de Swinnex adaptada con un muestreador para cada vaso y con jeringas desechables

(una para la toma de muestra y otra para purgar).

El Swinnex se arma con una malla de acero inoxidable y con un filtro de papel Whatman No. 42. Es importante cerciorarse que los Swinnex estén tomando muestra adecuadamente.

Una vez determinados los tiempos de toma de muestra (15, 30, 60, 90 y 120 minutos), se purga con una jeringa con la finalidad de eliminar rastros del medio y del principio activo que no reflejen correctamente las condiciones del vaso en ese tiempo.

Se retiran filtrando 4 ml de muestra, y se depositan en un tubo de ensayo etiquetado. A continuación se toman 3 ml con una pipeta volumétrica y se transfieren a un matraz volumétrico de 25 ml, y se lleva al aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4. Determinar empleando el método analítico descrito en 3, la cantidad de Ácido Salicílico presente en cada muestra.

Expresar los resultados en porcentaje disuelto con respecto al peso individual de cada tableta. Los cálculos que se deben elaborar para obtener el porcentaje disuelto son:

Utilizando la curva de calibración elaborada el mismo día, se interpolan los valores de absorbancia obtenidos de las diluciones de la prueba de disolución.

La fórmula empleada par el cálculo del porcentaje disuelto es:

$$\% \text{ disuelto} = A * 25/3 * \frac{900 - B}{10 * C}$$

donde

A= el valor interpolado de la curva patrón, está dado en µg/ml

B= ml retirados en las toma de muestra anterior (4ml, 8ml, 12ml.)

C= peso de la tableta en mg

Los cálculos fueron obtenidos con el paquete de computación EXCEL ver. 5.0

4.- Resultados

4.1 Validación del método analítico para la valoración de Ácido Salicílico

Los resultados de linealidad, y repetibilidad obtenidos de acuerdo a lo descrito en la sección 3.1, obtenidos durante los dos días diferentes se presentan en la tabla 3 y 4 en donde se pueden observar los valores para el coeficiente de correlación de las rectas (r) y su coeficiente de variación (C.V.).

Se presentan también las gráficas correspondientes, obtenidas para evaluar la linealidad del método.

Tabla 3: Absorbancias obtenidas durante la prueba para evaluar la linealidad y repetibilidad del método analítico para la valoración de Ácido Salicílico. (día uno)

Concentración (mcg/ml)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	C.V. (%)
0	0	0	0	0	0
10	0.114	0.110	0.111	0.111	1.6
20	0.229	0.250	0.234	0.237	1.6
30	0.344	0.336	0.353	0.344	2.0
40	0.457	0.450	0.469	0.458	1.7
50	0.670	0.564	0.587	0.573	1.7
$r=$	0.99998	0.99998	0.99994		
$m=$	0.0114	0.01108	0.01187		
$b=$	0.0008	0.0029	0.0053		

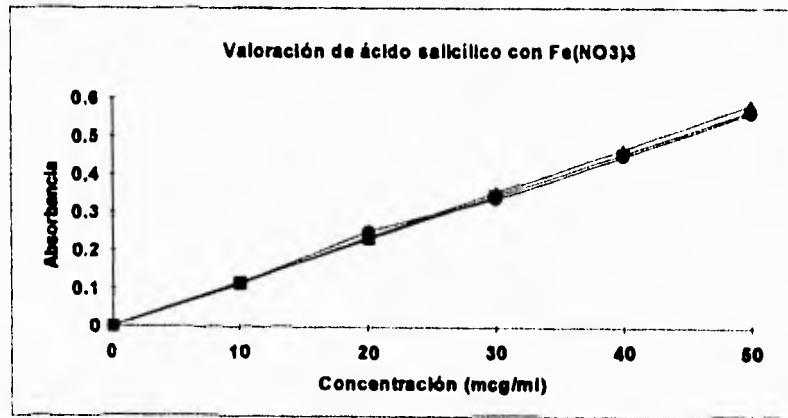


Fig. No. 1 Gráfica de absorbancias versus concentración para la valoración de Ácido Salicílico con nitrato de hierro. (día uno)

Tabla 4: Absorbancias obtenidas durante la prueba para evaluar la linealidad y repetibilidad del método analítico para la valoración de Ácido Salicílico. (día dos)

Concentración (mcg/ml)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	C.V. (%)
0	0	0	0	0	0
10	0.117	0.115	0.112	0.114	1.0
20	0.231	0.229	0.226	0.228	0.9
30	0.347	0.344	0.338	0.343	1.0
40	0.463	0.460	0.449	0.457	1.3
50	0.576	0.572	0.565	0.571	0.8
r=	0.99999	0.99999	0.99998		
m=	0.01152	0.01145	0.01128		
b=	0.000857	0.000238	-0.000333		

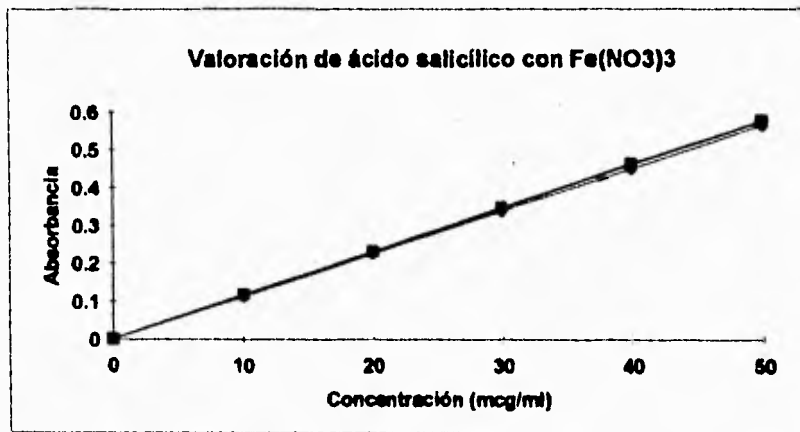


Fig. 2 Gráfica de absorción versus concentración para la valoración de Ácido Salicílico con nitrato de hierro. (día 2)

4.2 Validación del método analítico empleado en la determinación de Ácido Salicílico en la prueba de disolución.

Los resultados de linealidad, y repetibilidad obtenidos de acuerdo a lo descrito en la sección 3.2 , obtenidos durante los dos días diferentes se presentan en la tabla 5 y 6 en donde se pueden observar los valores para el coeficiente de correlación de las rectas (r) y su coeficiente de variación (C.V.).

Se presentan también las gráficas correspondientes, obtenidas para evaluar la linealidad del método.

Tabla 5. Absorbancias obtenidas durante la prueba para evaluar la linealidad y repetibilidad del método analítico para la determinación de Ácido Salicílico.(día uno)

Día 1

Concentración	Curva 1	Curva 2	Curva 3	C.V. (%)	Curva patrón (Cosufar)
0	0	0	0		0
6	0.145	0.148	0.147	0.8	0.150
12	0.305	0.298	0.296	0.6	0.304
24	0.599	0.602	0.594	0.6	0.611
30	0.752	0.749	0.741	0.8	0.765
60	1.471	1.478	1.459	0.5	1.497
r=	0.9999	0.99987	0.9999		0.99994
m=	0.0245	0.0246	0.0243		0.0249
b=	0.00522	0.0032	0.00403		0.00461

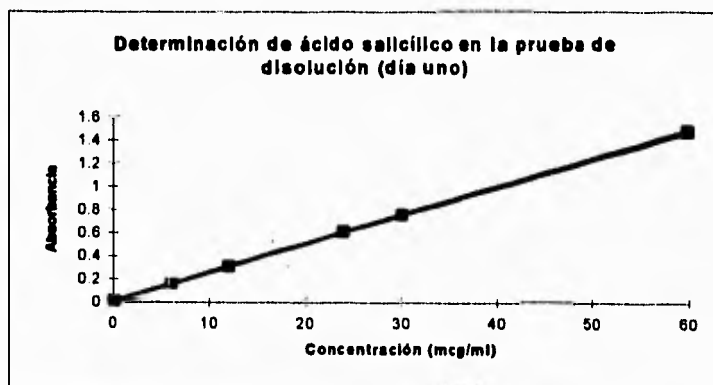


Fig. 3 Gráfica de absorción versus concentración para la determinación de Ácido Salicílico en la prueba de disolución. (día uno)

Tabla 6: Absorbancias obtenidas durante la prueba para evaluar la linealidad y repetibilidad del método analítico para la determinación de Ácido Salicílico. (día dos)

Día 2

Concentración	Curva 1	Curva 2	Curva 3	C.V. (%)
0	0	0	0	
6	0.149	0.149	0.151	0.6
12	0.299	0.301	0.299	0.3
24	0.599	0.604	0.602	0.3
30	0.745	0.743	0.749	0.3
60	1.471	1.471	1.480	0.3
r=	0.9999	0.99993	0.99996	
m=	0.0246	0.02461	0.0246	
b=	0.000429	0.00536	0.00403	



Fig. 4 Gráfica de absorbanza versus concentración para la determinación de Ácido Salicílico en la prueba de disolución. (día dos)

4.3 Calibración del disolutor

La calibración del disolutor se llevó a cabo con tabletas no desintegrables de Ácido Salicílico lote K de la USP y con tabletas desintegrables de Prednisona lote J de la USP, así mismo se llevó a cabo la calibración mecánica del aparato, estableciendo que los parámetros señalados en la tabla 1 se cumplieran. Los valores obtenidos en la calibración con las tabletas calibradoras de Prednisona lote J y las de Ácido Salicílico lote K se presentan aquí.

Vaso No.	Aparato No. 1 a 50 rpm	Aparato No. 2 a 50 rpm	Aparato No.1 a 100 rpm	Aparato No. 2 a 100 rpm
Límite	6 -23 %	46 - 59 %	43 - 63 %	58 - 69%
1	19	48	59	59
2	29	50	57	60
3	18	52	56	59
4	25	52	58	N.D.
5	10	47	55	58
6	14	47	55	59

Vaso No.	Aparato No. 1 a 50 rpm	Aparato No. 2 a 50 rpm	Aparato No.1 a 100 rpm	Aparato No. 2 a 100 rpm
Límite	14-21%	13-22%	23-29%	16-27%
1	16	18	25	22
2	15	17	27	21
3	15	18	24	19
4	18	17	25	24
5	15	19	25	18
6	18	19	26	22

Tabla 7 Valores para calibración de tabletas calibradoras de Prednisona (50mg) y Ácido Salicílico (300mg) respectivamente. Todos los valores son el porciento disuelto.

4.4 Evaluación de las tabletas desarrolladas

4.4.1 Lotes preliminares

En la tabla 8 se presentan las pruebas de control farmacéutico efectuadas a los lotes preliminares de tabletas. Los valores de dureza, friabilidad y desintegración fueron proporcionados por el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la UNAM. Los valores de peso promedio y el intervalo del por ciento disuelto se obtuvieron siguiendo los lineamientos presentados en 3.4.1 y 3.4.2, respectivamente. Las gráficas de los perfiles de disolución para las pruebas en las que se elaboraron perfiles se presentan en el apéndice I.

LOTE	K USP	TFE-020B+HS-1	TFE-100B+HS-2	TFE-063	TFE-010B+HS-2	TFE-020B+HS-3
FRUEBIS						
Tamaño del lote	ND	500 unidades	500 unidades	500 unidades	500 unidades	500 unidades
Peso promedio (mg)	288.60	301.20	288.60	307.30	314.60	314.60
CV (al peso promedio)	0.60%	2.08%	3.80%	1.23%	2.69%	2.69%
Dureza (kp)	9.8	10.68 kp	12.16	ND	9.94	8.88
Friabilidad (%)	1.60%	1.79%	2.13	ND	0.2	0.79
Desintegración*						
% de Diámetro perdido		4.01	4.29	ND	4.08	4.08
% de Altura perdida		11.03	11.08	ND	10.33	10.69
Contenido del lote (mg)	300	300	300	300	300	300
Porcentaje disuelto en 30 min.						
Ap1 a 50 rpm	15-19% [†]	ND	ND	ND	ND	12-15%
Ap2 a 50 rpm	17-19% [†]	ND	ND	ND	ND	9-13%
Ap1 a 100 rpm	24-27% [†]	ND	ND	ND	ND	12-15%
Ap2 a 100 rpm	18-24% [†]	11-16% [†]	11-15% [†]	11-12% [†]	16-19% [†]	ND

ND Dato no disponible
[†] Perfil de disolución (Ver apéndice I)
^{**} Dado que las tabletas son no desintegrantes, los valores obtenidos para ésta prueba se resolvió trabajar con porcentaje de pérdida en cuanto al diámetro y la altura

Tabla 8. Pruebas de control farmacéutico para el lote K (USP) y los cinco lotes preliminares.

4.4.2 Evaluación de los lotes de tabletas de 1000 unidades

En la tabla 9 se presentan las pruebas de control farmacéutico realizadas a los lotes de tabletas de 1000 unidades y se anexan también los valores del lote K (USP) de referencia. Los valores de dureza, friabilidad y desintegración fueron proporcionados por el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la UNAM. Los valores de peso promedio y el rango del por ciento disuelto se obtuvieron siguiendo los lineamientos presentados en 3.4.1 y 3.4.2, respectivamente.

Se presentan las gráficas de los perfiles de disolución en el apéndice 2, salvo para la prueba con el aparato No.1 a 100rpm para el lote TFI-150294-HS-300-1.

LOTE	K USP	TFI-150294-HS-300-1	TFI-170394-HS-300-2	TFI-270494-HS-300-3
PRUEBAS				
Tamaño del lote	N.D.	1000 unidades	1000 unidades	1000 unidades
Peso promedio (mg)	298.60	302.60	303.50	304.50
C.V. (del peso promedio)	0.60%	1.43%	0.60%	1.26%
Dureza (Kp.)	9.8	9.02	8.4	8.48
Friabilidad (%)	1.6	1.51 (laminación en 1)	1.64	1.41
Desintegración*				
% de Diámetro perdido	N.D.	4.99	4.16	3.69
% de Altura perdida	N.D.	13.23	12.62	11.48
Contenido del lote (mg)	300	300	300	300
Porcentaje disuelto en 30 min.				
Ap.1 a 50 rpm	15-16%	14-18%	14-15%	19-24%
Ap.2 a 50 rpm	17-19%	16-18%	13-18%	14-21%
Ap.1 a 100 rpm	24-27%	22-23%	22-24%	23-25%
Ap.2 a 100 rpm	18-24%	17-22%	18-21%	14-19%

N.D. Dato no disponible

*Dado que las tabletas son no desintegrantes, los valores obtenidos para esta prueba se resolvió trabajar con porcentaje de pérdida en cuanto al diámetro y a la altura.

Tabla 9. Pruebas de control farmacéutico para los lotes de 1000 unidades.

Resultados

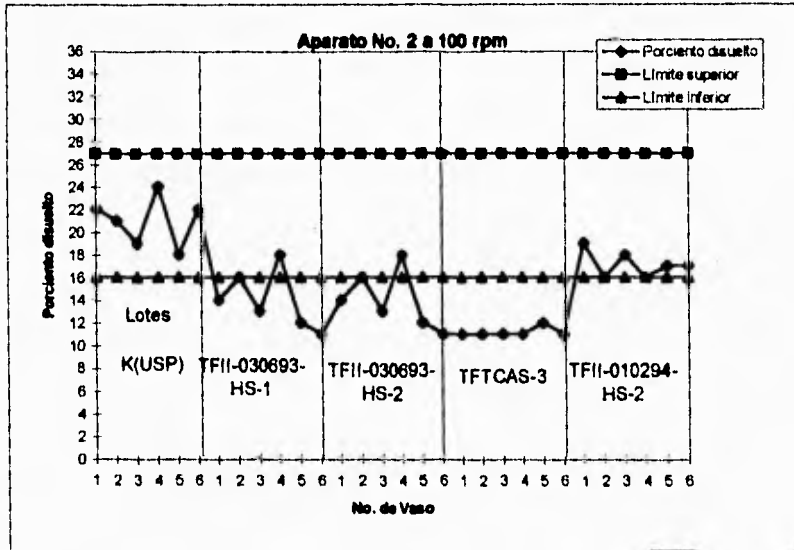


Figura 5. Control gráfico del porciento disuelto a los 30 minutos de prueba con el aparato No. 2 a 50 rpm para los lotes preliminares.

4.4.3. Control gráfico del porcentaje disuelto a los 30 minutos de prueba de los lotes de tabletas de Ácido Salicílico.

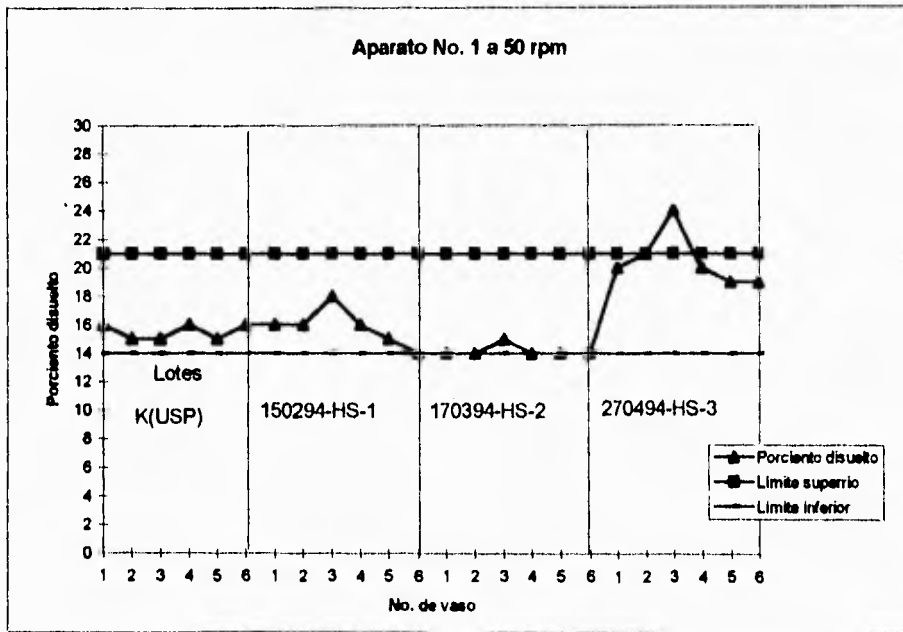


Figura 6. Control gráfico del porcentaje disuelto a los 30 minutos de prueba con el aparato No. 1 a 50 rpm.

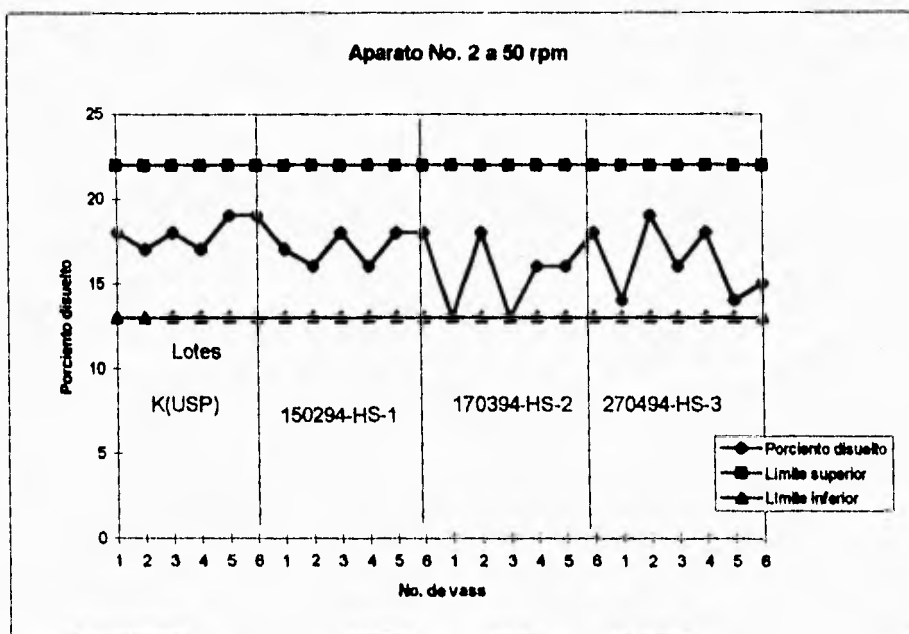


Figura 7. Control gráfico del porcentaje disuelto a los 30 minutos de prueba con el aparato No. 2 a 50 rpm.

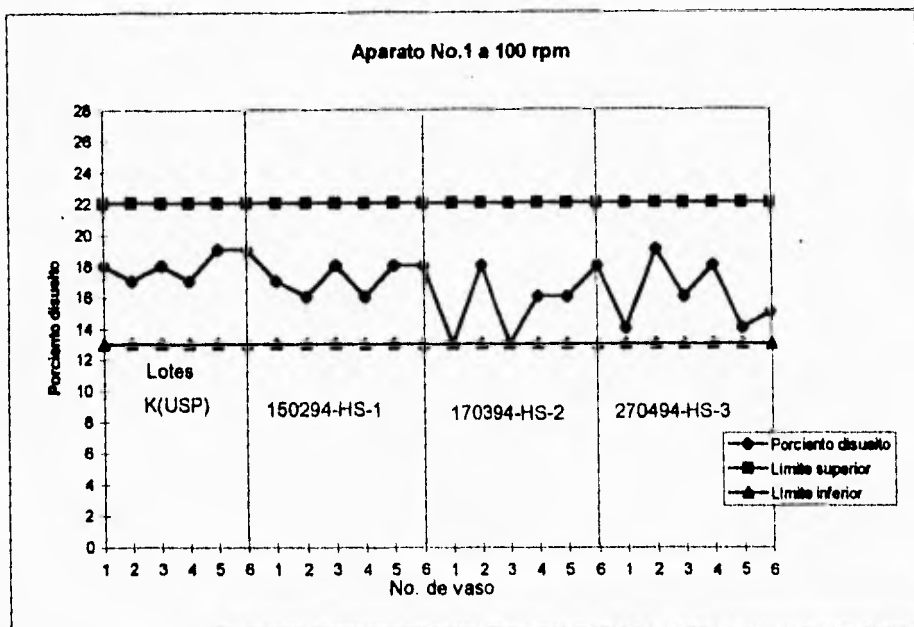


Figura 8. Control gráfico del porcentaje disuelto a los 30 minutos de prueba con el aparato No. 1 a 100 rpm.

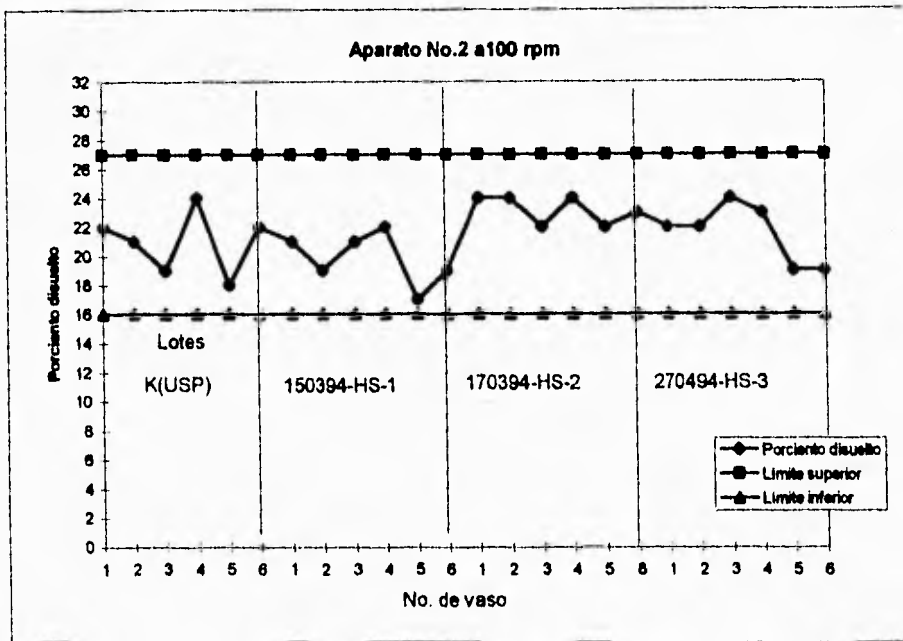


Figura 9. Control gráfico del porcentaje disuelto a los 30 minutos de prueba con el aparato No. 2 a 50 rpm.

5.- Análisis de Resultados

5.1 Análisis del método analítico para la valoración de Ácido Salicílico

En el análisis de los métodos analíticos debemos recordar que las tabletas contienen un 100% de principio activo y que por tanto no fue necesario ver si existía interferencia de excipientes. Es un método colorimétrico sencillo que con relativa rapidez fue posible validarlo.

Linealidad

En las Tabla 3 y 4 se establece que el método analítico es lineal en el intervalo de 0 a 50 $\mu\text{g/ml}$, esto porque los coeficientes de correlación (r) de la curva patrón son de 0.9999.

Repetibilidad

En las tabla 3 y 4 se observa que los coeficientes de variación (C.V.) , obtenidos en los dos días son menores a 2.0% (se estableció éste valor para la validación de métodos espectrofotométricos), de ésta manera se puede decir que el método analítico es repetible.

5.2 Validación del método analítico empleado para la determinación de Ácido Salicílico en la prueba de disolución.

Linealidad

En las Tabla 5 y 6 se establece que el método analítico es lineal en el intervalo de 0 a 60 $\mu\text{g/ml}$, esto porque los coeficientes de correlación (r) de la curva patrón son de 0.9999. El método para la determinación del porcentaje de disolución requiere de trabajar con concentraciones muy bajas ya que el sistema no era lineal a concentraciones mas allá de 100 $\mu\text{g/ml}$. Esto conlleva que para ajustar las muestras a esas concentraciones era necesario hacer diluciones y obviamente esto lleva un inevitable grado de error.

Repetibilidad

En las tabla 5 y 6 se observa que los coeficientes de variación (C.V.) , obtenidos en los dos días son menores a 2.0% (se estableció éste valor para la

validación de métodos espectrofotométricos), de ésta manera se puede decir que el método analítico es repetible.

5.3 Calibración del disolutor

Al observar los resultados para la disolución de las tabletas en 30 minutos, se observó que todos los vasos del disolutor se encuentran dentro del rango establecido, por lo que quedaron calibrados según las tabletas calibradoras de Ácido Salicílico USP, lote K.

Así mismo en el laboratorio otro equipo de trabajo calibró el equipo con tabletas calibradoras de Prednisona, siendo los resultados satisfactorios.

Esto refleja que el disolutor empleado para evaluar los lotes desarrollados en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica estaba calibrado y por ende podía ser empleado para el estudio.

5.4 Evaluación de tabletas calibradoras de Ácido Salicílico

5.4.1 Lotes preliminares.

Se elaboraron 5 lotes preliminares hasta que se obtuvieron valores adecuados para las pruebas de disolución. No se elaboraron perfiles para todas las pruebas ya que el objetivo principal de las tabletas calibradoras es de pasar la prueba a los 30 minutos. Por ésta razón se veía si en condiciones drásticas, como es la prueba con el aparato No. 2 a 100 r.p.m. aprobaba o no y en base a eso se recomendaba un cambio en la formulación. El cambio sugerido fue disminuir la dureza lo mas posible, siempre y cuando la friabilidad fuese adecuada.

Para poder verificar que al elaborarse los lotes de tabletas, que éstas cumplen con las especificaciones, se llevó a cabo el análisis del peso promedio.

5.4.2 Lotes de tabletas calibradoras de Ácido Salicílico de 1000 unidades

Las tabletas fabricadas presentaron curvas de disolución similares, lo que a primera vista indica que el proceso de manufactura elabora tabletas con características homogéneas, todas las tabletas elaboradas cumplen, no solo con el porcentaje disuelto especificado para 30 minutos, sino que también, las tabletas presentaron perfiles de disolución similares. (Apéndice 2) Solamente dos tabletas del 3er lote no cumplen con la especificación de disolución a 30 minutos, sin embargo podemos pensar que hubo algún error al tomar la muestra, o exceso de gas en el medio de disolución.

5.5 Cinética de Disolución

Al analizar la definición de un proceso de orden cero y de primer orden, observamos que en los perfiles de disolución obtenidos, la cantidad de principio activo no disminuye a una velocidad proporcional a la cantidad de principio activo remanente, por lo que el proceso observado no es de primer orden. Por otra parte, si observamos cualitativamente que la cantidad de principio activo disminuye constantemente en un intervalo de tiempo, es decir, como se ha definido, la velocidad de disolución es independiente de la concentración, y por ende, el proceso se puede pensar, es de orden cero.

Los perfiles de disolución, se ajustaron a un modelo de cinética de disolución de orden cero. En los perfiles de disolución que se presentan en el apéndice, encontramos el cálculo de los siguientes parámetros cinéticos calculados para el promedio de los seis vasos analizados en cada experimento.

Constante de disolución
Vida media
Concentración al tiempo cero

Además se anexó el coeficiente de regresión obtenido por mínimos cuadrados para corroborar el hecho que estábamos tratando con un proceso de orden cero.

5.6 Análisis estadístico

5.6.1 ANOVA

Dado que los lotes elaborados tenían como finalidad obtener resultados lo mas cercano posibles al lote K (USP), se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para saber si existe una diferencia estadísticamente significativa entre cada uno de los lotes de 1000 unidades y el lote K, de referencia.

Para realizar éste estudio estadístico se uso como herramienta , la constante de disolución de cada perfil obtenido para cada vaso, en cada prueba. No se realiza el estudio con el valor de la vida media, ya que como ha sido definido, en los proceso de orden cero, la vida media cambia conforme disminuye la concentración inicial de principio activo, éste valor tiene poca aplicación práctica. Nos resultó mas útil trabajar con el valor de la constante de disolución.

Las constantes de disolución se obtuvieron realizando una regresión lineal con el método de mínimos cuadrados y de acuerdo con lo definido en 2.6 , la pendiente de ésta recta representa la constante de disolución. En la tabla 9 se presentan éstos valores para el lote K y los lotes de 1000 unidades.

Análisis de Resultados

	Vaso No.	Ap. 1 a 60 rpm	Ap. 2 a 60 rpm	Ap. 1 a 100 rpm	Ap. 2 a 100 rpm
K (USP)	1	0.4610	0.5473	0.6568	0.5845
	2	0.4582	0.5705	0.6673	0.5894
	3	0.4133	0.5719	0.6568	0.5936
	4	0.4182	0.5621	0.6505	0.6084
	5	0.4294	0.5368	0.6582	0.6505
	6	0.4210	0.5558	0.6554	0.6357
TFH-180294-HS-300-1	1	0.4540	N.D.	0.5656	0.5880
	2	0.4487	N.D.	0.5552	0.5744
	3	0.4568	N.D.	0.5938	0.6165
	4	0.4471	N.D.	0.5636	0.6145
	5	0.4557	N.D.	0.5417	0.6275
	6	0.4632	N.D.	0.5650	0.6315
TFH-170394-HS-300-2	1	0.4540	0.4105	0.6449	0.5852
	2	0.4392	0.5087	0.6463	0.5228
	3	0.4407	0.3985	0.5663	0.5508
	4	0.5635	0.4133	0.6640	0.5775
	5	0.4477	0.4576	0.6442	0.5017
	6	0.4273	0.4821	0.6288	0.4933
TFH-270494-HS-300-3	1	0.4011	0.5560	0.6564	0.5403
	2	0.4028	0.5389	0.6692	0.5389
	3	0.3754	0.5635	0.6525	0.5635
	4	0.4252	0.5207	0.6437	0.5207
	5	0.3136	0.5563	0.6565	0.5663
	6	0.3564	0.5585	0.6671	0.5536

Tabla 9. Resultados de las constantes de disolución para los lotes K y los tres lotes de 1000 unidades.

Ap. 1 a 50 rpm	F	p	Ap. 2 a 50 rpm	F	p
K (USP)	5.4825	0.041	K (USP)	34.749	0.0002
TFII-150294-HS-300-1	SI		TFII-150294-HS-300-1	SI	
K (USP)	1.8379	0.23	K (USP)	N.D.	N.D.
TFII-170394-HS-300-2	NO		TFII-170394-HS-300-2		
K (USP)	6.396	0.032	K (USP)	0.9416	0.354
TFII-270494-HS-300-3	SI		TFII-270494-HS-300-3	NO	

Ap. 1 a 100 rpm	F	p	Ap. 2 a 100 rpm	F	p
K (USP)	161.65	$1.6 \cdot 10^{-7}$	K (USP)	0.0126	0.9128
TFII-150294-HS-300-1	SI		TFII-150294-HS-300-1	NO	
K (USP)	3.138	0.107	K (USP)	14.147	0.0037
TFII-170394-HS-300-2	NO		TFII-170394-HS-300-2	SI	
K (USP)	0.008	0.93	K (USP)	23.28	0.007
TFII-270494-HS-300-3	NO		TFII-270494-HS-300-3	SI	

SI: Si hay diferencia estadísticamente significativa
 NO: No hay diferencia estadísticamente significativa
 $\alpha: 0.5$

Tabla 10. Resultados del estudio de ANOVA para los lotes de 1000 unidades .

5.6.2 PRUEBA DE DUNCAN

Se elaboró ésta prueba no paramétrica que valúa escalas de rangos. La finalidad de ésta prueba es de conocer la distancia entre dos o mas mediciones. Esta forma de análisis emplea una escala cuantitativa. Al emplear esto es posible establecer una escala de intervalos para la medición y cuando se satisfacen las suposiciones del modelo, pueden utilizarse los procedimientos usuales de estadísticas paramétricas como es la prueba F.

En la tabla 11 se presentan los resultados obtenidos al emplear como datos el porcentaje disuelto a los 30 minutos para las cuatro modalidades de prueba.

Análisis no paramétrico (Prueba de Duncan) para los porcentos disueltos a los 30 minutos de prueba.F=0.95

	Ap. 1 a 50 rpm	Ap.2 a 50 rpm	Ap. 1 a 100rpm	Ap. 2 a 100 rpm
150294-HS-300-1	SI	SI	NO	SI
170394-HS-300-2	SI	NO	NO	SI
270494-HS-300-3	NO	SI	NO	SI

Análisis no paramétrico (Prueba de Duncan) para los porcentos disueltos a los 30 minutos de prueba.F= 0.99

	Ap. 1 a 50 rpm	Ap.2 a 50 rpm	Ap. 1 a 100rpm	Ap. 2 a 100 rpm
150294-HS-300-1	SI	SI	NO	SI
170394-HS-300-2	SI	SI	NO	SI
270494-HS-300-3	NO	SI	NO	SI

SI: Presentan correlación

NO: No presentan correlación.

Tabla 11. Prueba de Duncan para los porcentos disueltos a los 30 minutos de prueba

Al estudiar los resultados proporcionados por ambas pruebas estadísticas, podemos analizar lo siguiente:

1.- El análisis de varianza efectuado para las constantes de disolución nos permitió evaluar la calidad de las tabletas en función de éste parámetro.

Esto se podría explicar de la siguiente manera: la constante de disolución refleja el comportamiento del proceso de disolución a través de un lapso de tiempo determinado por tableta, y , dado que las especificaciones de las tabletas calibradoras nos permiten un amplio margen de trabajo, ésto nos da como resultado que la pendiente, que es la constante de disolución, puede

variar mucho de una tableta a otra, aunque la tableta cumpla con el requisito de disolución.

2.- El lote de tabletas elaboradas que pueden correlacionarse mejor con el lote K (USP) es el lote TFII-150394-HS-300-1. AL comparar la dureza obtenida para los tres lotes fabricados y el de referencia, se observó que solamente el lote TFII150294-HS-300-1 presenta una dureza semejante a la del lote K (ver tabla 9). Esto nos podría llevar a pensar que la dureza de las tabletas puede ser un parámetro crítico en los resultados de disolución que se obtienen.

3.- Al analizar los resultados obtenidos al usar $F=0.95$ no es posible concluir nada acerca de los otros dos lotes, por lo que abrimos mas el margen a $F=0.99$ con la finalidad de poder dar algún tipo de preferencia a los lotes restantes. Se obtuvo que el lote TFII-270494-HS-300-3 presenta mas similitudes al lote K, a pesar que en una prueba (aparato No. 1 a 50 rpm) se llegó a tener un valor que no entró dentro del intervalo establecido por la USP para dicha prueba.

4.- A pesar que se considera que el lote con menos similitud al lote K es el lote TFII-170394-HS-300-2, no se puede decir que no cumple con los límites establecidos para el lote. Lo que aquí sucede es que al tener la posibilidad de un amplio intervalo de trabajo, no siempre se obtienen resultados estadísticamente adecuados.

Algunas observaciones que se debe hacer al analizar los resultados obtenidos en éste análisis estadístico son que los resultados obtenidos para el lote K son experimentales, por lo que están implícitos errores humanos en la elaboración de la prueba de disolución, sin embargo, dado que fue siempre el mismo analista podemos considerar que hubo cierto paralelaje. Por otro lado se tiene que las mismas tabletas del lote K pueden presentar como es en el caso de la prueba con el aparato No. 2 a 100 rpm, un intervalo de hasta un 10 por ciento de tolerancia en el por ciento disuelto. Si recordamos la forma en la que se obtienen los intervalos podremos entonces pensar que hubo tabletas probadas en los 20 laboratorios Norteamericanos que estuvieron en esos límites. (Añadimos a esto que ellos tienen teóricamente perfectamente bien calibrados sus equipos).

Análisis de Resultados

No se puede pretender establecer nuevos intervalos con los datos que se presentan para estos tres lotes ya que es imprescindible que exista reproducibilidad entre los datos y una disminución del coeficiente de variación entre los datos obtenidos.

6.- Conclusiones

1.- El método analítico empleado para la valoración del Ácido Salicílico resultó ser lineal, preciso y repetible, puede por lo tanto ser utilizado satisfactoriamente para la valoración de la materia prima y el contenido de las tabletas calibradoras.

2.- El método analítico empleado para la cuantificación de Ácido Salicílico en la prueba de disolución resultó también lineal, preciso y repetible, puede ser utilizado satisfactoriamente para determinar el Ácido Salicílico en las cuatro modalidades de prueba empleadas para calibrar un disolutor con tabletas no desintegrables de Ácido Salicílico.

3.- Los lotes de 1000 unidades de tabletas calibradoras de Ácido Salicílico elaboradas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la UNAM cumplieron con el control farmacéutico que fue establecido para poder ser aprobadas.

4.- Se determinó que el proceso de disolución de las tabletas calibradoras de Ácido Salicílico es de orden cero ya que la velocidad de disolución es independiente de la cantidad de Ácido Salicílico remanente.

5.- El análisis estadístico ANOVA, muestra que no es posible evaluar la calidad en cuanto al proceso de disolución de las tabletas en función del análisis de la constante de disolución ya que no es posible determinar si existen diferencias estadísticamente significativas.

6.- La prueba de Duncan determina que el lote fabricado que cumple mejor con los parámetros establecidos por el lote K (USP) es el lote TFII-150394-HS-300-1, seguido por el lote TFII-270494-HS-300-3 y finalmente el lote 170394-HS-300-2.

Conclusiones

7.- Debido al tamaño de los lotes (500 unidades) se sugiere elaborar lotes de un mayor tamaño en los cuales se lleve a cabo un control mas estricto de las variables de proceso, para con eso lograr una mayor repetibilidad de los lotes.

8.- Se sugiere que se prosiga con el estudio de estabilidad acelerada para estas tabletas con el fin de determinar su vigencia.

9.- Se sugiere evaluar disolutores calibrados en diferentes instituciones acreditadas con la finalidad de corroborar los datos obtenidos en éste estudio. Dicha evaluación permitiría determinar intervalos de trabajo para las tabletas calibradoras de Ácido Salicílico elaboradas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la UNAM. Así mismo, al realizar esto, se podría llevar a cabo un estudio estadístico mas significativo, el cual podría indicarnos con mas certitud si la constante de disolución en efecto no es un parámetro que se pueda emplear para la evaluación de la calidad del proceso de disolución de dichas tabletas.

10.- Se recomienda establecer parámetros de error en equipos de disolución, como gas en el medio de disolución, bamboleo de los ejes, velocidad de agitación, vibración etc. y verificar si las tabletas calibradoras de Ácido Salicílico tienen la sensibilidad de percibir cuantitativamente los errores establecidos en dicho estudio. Así mismo sería conveniente comparar estos resultados con los obtenidos bajo las mismas condiones de error, empleando como calibradores, tabletas calibradoras no desintegrables de la USP.

7. *Apéndice I*

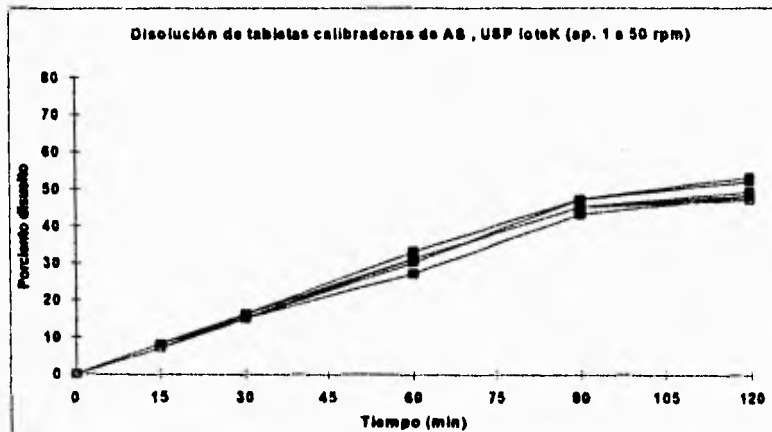
7.1 Calibración del disolutor

Prueba de disolución:

Se elaboró el perfil de disolución para cada prueba. Se empleó como criterio de aceptación los valores para el lote K de la tabla 2. Este criterio se utilizó para todos los lotes que trabajaron.

Disolución en aparato No. 1 a 50 rpm
El límite para ésta prueba es Q=14-21% en 30 minutos

Vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
tiempo								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	8	7	8	7	8	8	8	6.7
30	18	18	18	18	18	18	18	3.6
60	33	30	27	31	31	31	31	10.6
90	47	47	43	45	45	45	45	3.3
120	53	52	48	47	49	48	50	4.9

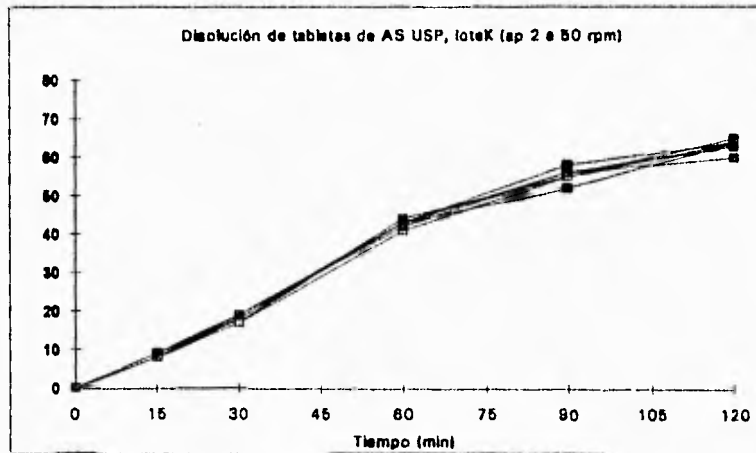


Determinación de parámetros cinéticos:

Constante de disolución (K₀): 428%/min
 Vida media (t 1/2): 114.20 min
 Concentración real al tiempo 0 (A₀): 98.01%
 Coeficiente de correlación (r): .9879

Disolución en aparato No. 2 a 50 rpm
El límite para esta prueba es Q= 13-22% en 30 minutos

Vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
tiempo								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	9	8	8	8	9	8	8	6.2
30	18	17	18	17	19	18	18	6.9
60	43	44	43	41	43	42	44	2.8
90	52	55	58	55	56	56	55	3.6
120	64	65	64	64	63	60	63	2.7

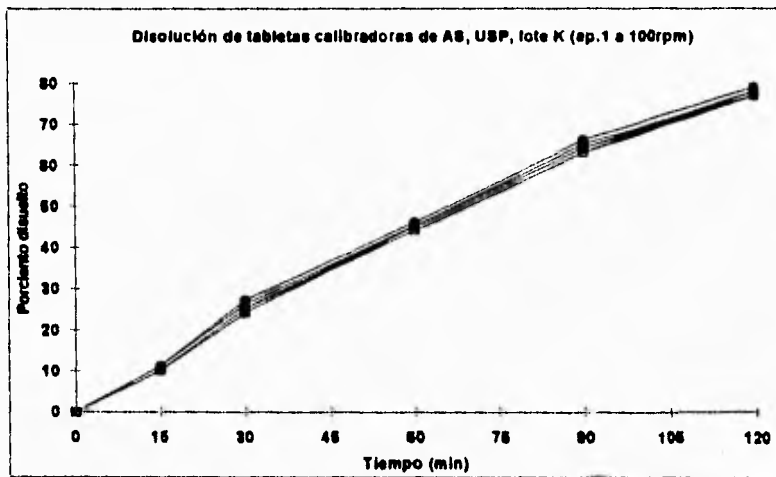


Determinación de parámetros cinéticos:

Constante de disolución (K₀): 0.5638
Vida media (t_{1/2}): 88.10min
Concentración real al tiempo 0 (A₀): 97.66
Coefficiente de correlación (r): 0.881

Disolución en aparato No. 1 a 100 rpm
 El límite para esta prueba es Q=23-28 % en 30 minutos

vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
tiempo								
0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
15	10	11	10	10	10	11	11	5.2
30	28	27	24	26	28	28	28	4.0
60	44	46	45	44	45	45	45	1.8
90	63	66	64	63	65	64	64	1.8
120	78	79	77	77	77	78	78	1.0

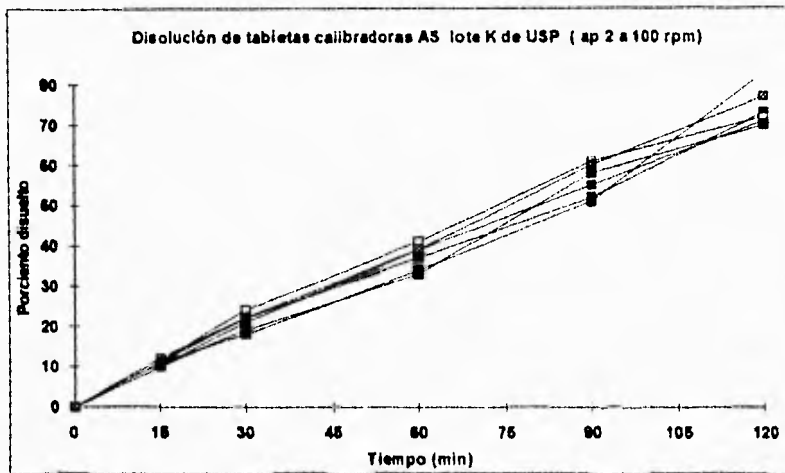


Determinación de parámetros cinéticos:

Constante de disolución (K₀): 0.667%/min
 Vida media (t_{1/2}): 74.02 min
 Concentración real al tiempo 0 (A₀): 67.35%
 Coeficiente de correlación (r): .998

Disolución en aparato No. 2 a 100rpm
 El límite para ésta prueba es Q=16-27% en 30 minutos

Vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
tiempo								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	11	10	10	11	11	12	11	6.9
30	22	21	19	24	18	22	21	10.4
60	37	39	33	41	34	39	37	8.4
90	52	55	58	61	51	60	56	7.4
120	73	71	70	72	83	77	74	8.5



Determinación de parámetros cinéticos:

Constante de disolución (K₀): .607%/min
 Vida media (t 1/2): 61.3 min
 Concentración real al tiempo 0 (A₀): 87.78%
 Coeficiente de correlación (r): 0.998

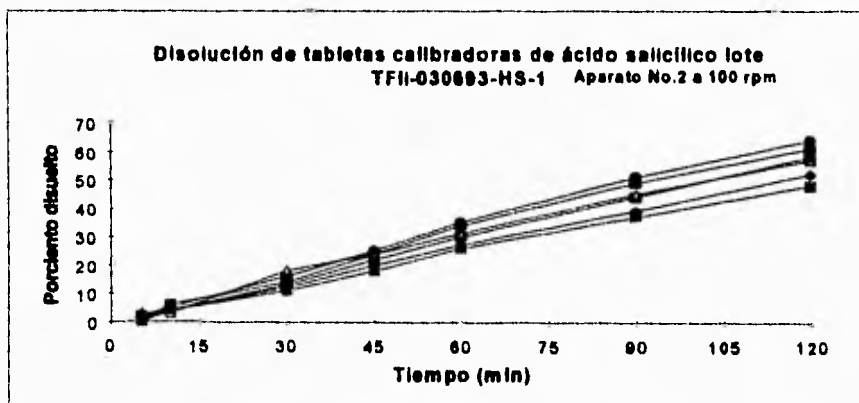
7.2 lote TFII-030693-HS-1

Prueba de disolución:

El perfil elaborado fue con el aparato No.2 a 100 r.p.m., tomando como tiempos de muestreo 5, 10, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. Los resultados son los siguientes:

Disolución en aparato No. 2 a 100 r.p.m.
El límite para ésta prueba es de Q= 16-27% en 30 minutos

Vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
Tiempo (min)								
5	0	2	2	3	2	0	2	81
10	6	5	4	3	4	4	4	23.8
30	14	16	13	18	12	11	14	16.6
45	24	25	22	24	20	18	22	12.2
60	34	35	30	31	27	28	31	11.8
90	49	51	44	45	39	37	44	12.3
120	61	64	56	57	52	48	57	10.3



Determinación de parámetros cinéticos

Constante de disolución (K₀): 0.484%/min
 Vida media (t 1/2): 103.21 %/min
 Concentración real al tiempo 0 (A₀): 99.99%
 Coeficiente de correlación: 0.999

7.3 lote TFII-030693-HS-2

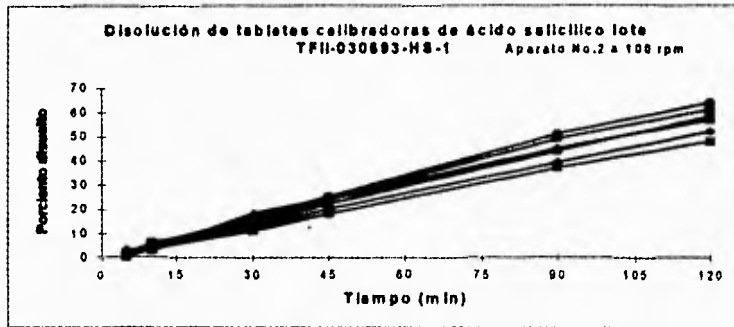
Este lote contiene 300mg de ácido salicílico por tableta y estearato de magnesio. Este lote no se puede aceptar, ya que la USP establece que las tabletas no deben contener ningún excipiente.

Prueba de disolución:

El perfil elaborado fue con el aparato No.2 a 100 r.p.m., tomando como tiempos de muestreo 5, 10, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. Los resultados son los siguientes:

Disolución en aparato No. 2 a 100 rpm
El límite para ésta prueba es Q= 16.27% en 30 minutos

Vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
Tiempo (min)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	2	2	3	2	0	2	1.6
10	8	5	4	3	4	4	3	2.1
30	14	18	13	18	12	11	13	1.3
45	21	25	22	24	20	19	21	6.7
60	40	31	44	45	39	37	40	8.1
120	61	64	58	57	52	48	57	15.6



Determinación de parámetros cinéticos:

Constante de disolución: 0.428%/min
Vida media (t1/2): 117.4 min
Concentración real al tiempo 0 (Ao): 100.7%
Coeficiente de correlación: 0.997

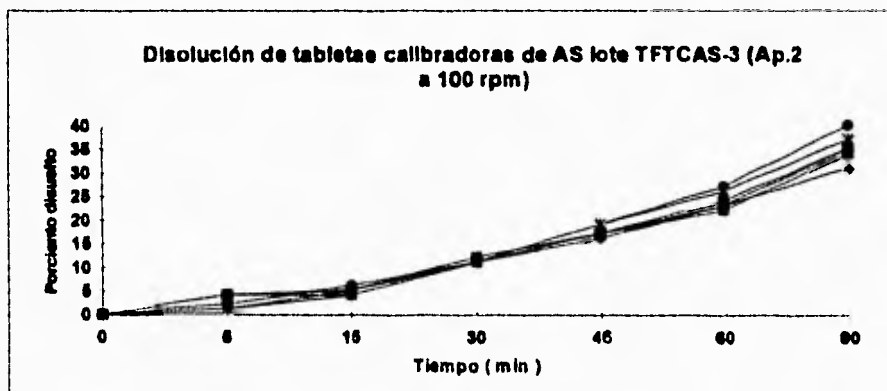
7.4 Lote TFCAS-3

Prueba de disolución:

El primer perfil elaborado fue con el aparato No.2 a 100 r.p.m., tomando como tiempos de muestreo 5, 15, 30, 45, 60 y 90 minutos. Los resultados son los siguientes:

Disolución en aparato 2 a 100 r.p.m.
El límite para ésta prueba es Q= 16-37% en 30 minutos

Vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
Tiempo (min)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	2	4	1	1	4	1	2	68.0
15	6	4	5	5	5	4	5	15.6
30	11	11	11	11	12	11	11	3.6
45	19	17	17	19	17	18	18	6.9
60	27	24	23	26	22	23	24	6.0
90	40	35	35	37	34	31	35	8.5



Determinación de parámetros cinéticos:

Constante de disolución (K₀): 0.396%/min
 Vida media (1/2): 126 %/min
 Concentración real al tiempo (A₀): 100.25%
 Coeficiente de correlación: 0.999

7.5 Lote TFII-010294-HS-2

Prueba de disolución:

Para éste lote no se elaboraron perfiles de disolución, se presenta el siguiente resultado:

Disolución a 30 minutos con aparato No. 2 a 100 rpm.

Ap. No. 2 a 100 rpm
Q= 16-27%

Vaso No.	% disuelto
1	19
2	18
3	18
4	16
5	17
6	17

7.6 Lote TFII-010294-HS-3

Prueba de disolución:

Para éste lote no se elaboraron perfiles de disolución, se presentan los siguientes resultados:

Disolución a 30 minutos con aparato No. 2 a 100 rpm

Disolución a 30 minutos con aparato No. 2 a 50 rpm

Disolución a 30 minutos con aparato No. 1 a 100 rpm

Ap. No. 2 a 100 rpm
Q= 16-27%

Vaso No.	% disuelto
1	28
2	22
3	24
4	23
5	24
6	23

Ap. No. 2 a 50 rpm
Q= 13-22%

Vaso No.	% disuelto
1	10
2	12
3	13
4	10
5	12
6	9

Ap. No.1 a 50 rpm
Q= 14-21%

Vaso No.	% disuelto
1	14
2	13
3	13
4	14
5	16
6	12

8. *Apéndice II*

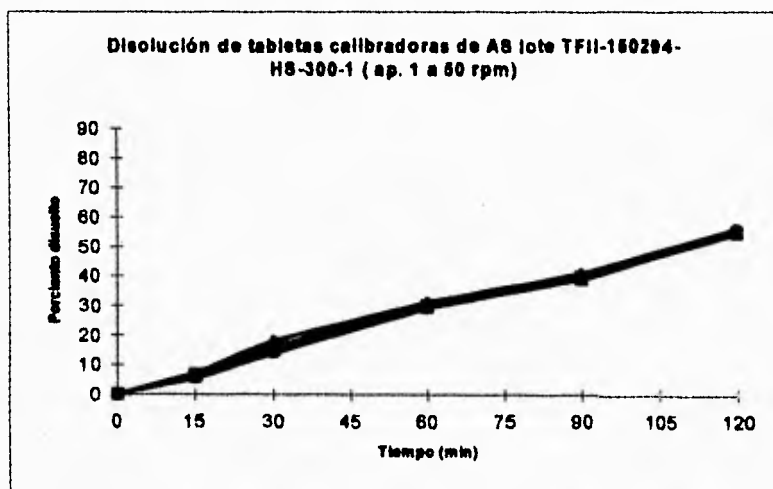
8.1 Lote TFII-150294-HS-300-1

Prueba de disolución:

Este lote fue el primer lote de 1000 unidades. Se presentan los perfiles de disolución para las cuatro condiciones establecidas según 3.5. Los tiempos de muestreo establecidos son : 15, 30, 60, 90 y 120 minutos.

Disolución en aparato No 1 a 50 rpm
El límite para ésta prueba es Q=14-21% en 30 minutos

vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	6	7	7	7	6	5	6	12.0
30	18	16	18	16	15	14	16	8.4
60	30	29	31	30	30	29	30	2.5
90	40	40	41	39	40	39	40	1.9
120	55	55	56	55	55	56	55	1

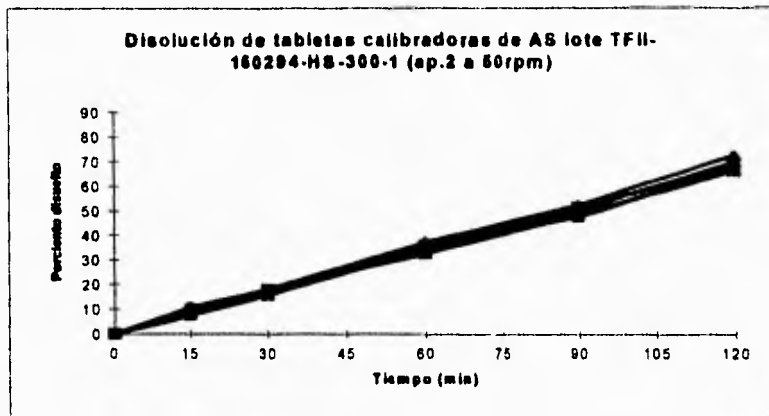


Determinación de parámetros cináticos

Constante de disolución (K₀): 0.454%/MIN
 Vida media (t_{1/2}): 109.4 MIN
 Concentración real al tiempo 0 (A₀): 99.3%
 Coeficiente de correlación: 0.997

Disolución en aparato No 2 a 50 rpm
 El límite para ésta prueba es Q =13-22% en 30 minutos

vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
tiempo								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	9	8	9	9	9	11	9	10.7
30	17	18	18	16	18	18	17	6.22
60	35	36	37	35	33	35	35	3.7
90	51	47	52	51	48	50	50	3.69
120	68	67	72	67	66	70	68	3.29



Determinación de parámetros cinéticos

Constante de disolución (K₀): 0.562%/min
 Vida media (t_{1/2}): 88.88 min
 Concentración real al tiempo 0 (A₀): 99.67%
 Coeficiente de correlación: 0.998

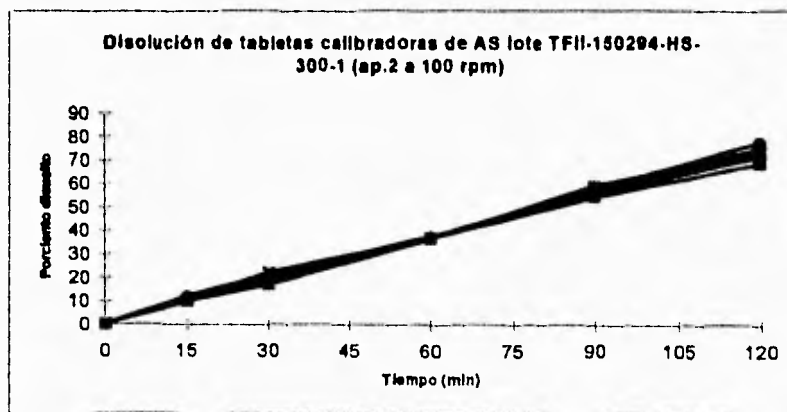
Por falta de material no fue posible realizar el perfil completo para ésta prueba, sin embargo se presenta a continuación los resultados obtenidos a 30 minutos.

Disolución en aparato No 1 a 100 rpm
 El límite para ésta prueba es Q=23-29% en 30 minutos

vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
tiempo								
30	23	23	23	22	22	22	23	2.43

Disolución en aparato No 2 a 100 rpm
 El límite para ésta prueba es Q=16-27% en 30 minutos

vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
tiempo								
0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
15	12	10	11	10	10	11	11	7.7
30	21	19	21	22	17	19	20	8.3
60	38	37	37	37	36	37	37	1.7
90	56	54	57	58	59	57	57	3.0
120	72	69	75	74	74	78	74	4.0



Determinación de parámetros cinéticos

Constante de disolución (K₀): 0.612%/min
 Vida media (t_{1/2}): 80.79 min
 Concentración real al tiempo 0 (A₀): 98.99%
 Coeficiente de correlación: 0.999

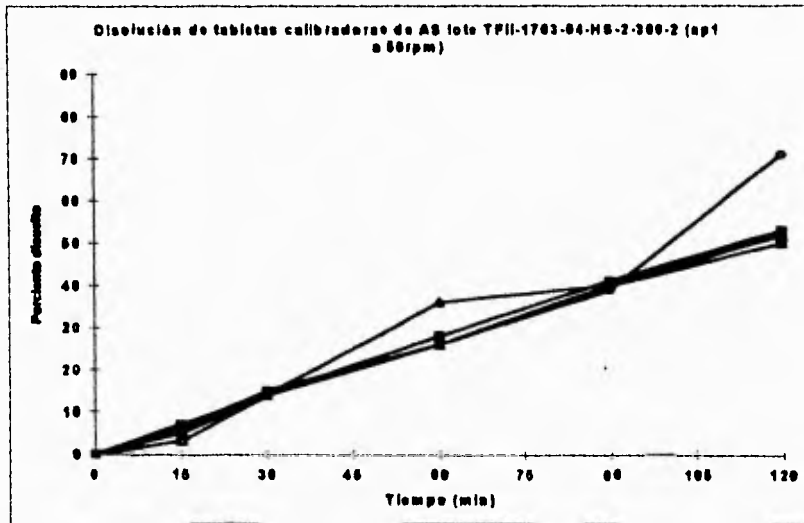
8.2 Lote TFII-170394-HS-300-2

Prueba de disolución:

Este lote fue el segundo lote de 1000 unidades. Se presentan los perfiles de disolución para las cuatro condiciones establecidas según 3.5. Los tiempos de muestreo establecidos fueron : 15, 30, 60, 90 y 120 minutos.

Disolución en aparato No.1 a 50rpm
El límite para ésta prueba es Q= 14-21% en 30 minutos

vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
(tiempo (min))								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	3	7	6	3	6	5	5	30.6
30	14	14	18	14	14	14	14	3.8
60	36	28	28	26	28	28	28	13.7
90	40	40	40	39	41	40	40	1.44
120	52	53	53	71	53	50	55	13

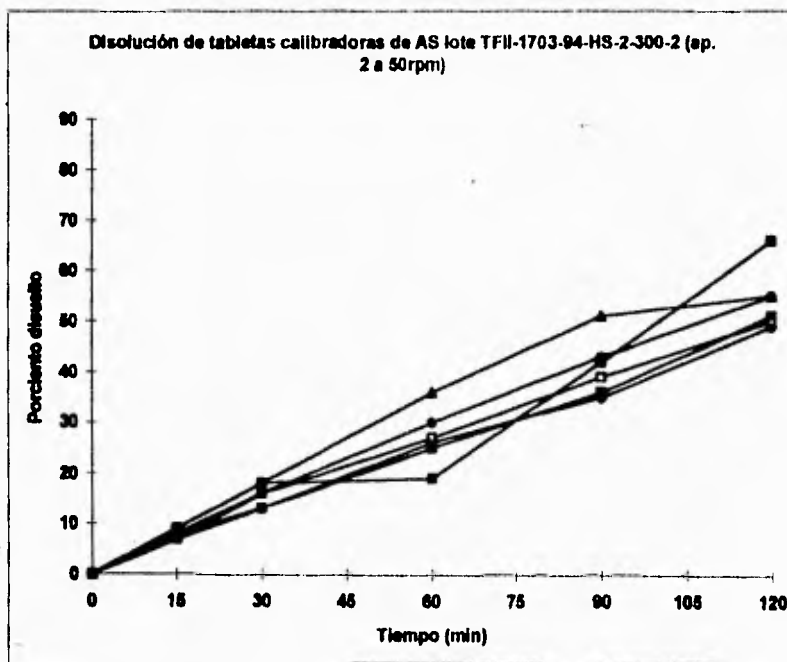


Determinación de parámetros cinéticos:

Constante de disolución (K₀): 0.4603 %/min
 Vida media (t_{1/2}): 150.16min
 Concentración real al tiempo (A_n): 100.0 %
 Coeficiente de correlación: 0.999

Disolución en aparato No.2 a 50 rpm
 El límite para ésta prueba es Q= 13-22% en 30 minutos

Vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
Tiempo (min)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	8	9	7	7	8	9	8	10,2
30	13	18	13	16	16	18	16	13
60	25	19	26	27	30	36	27	19
90	36	42	35	39	43	51	41	13
120	51	66	49	50	55	55	54	10,5



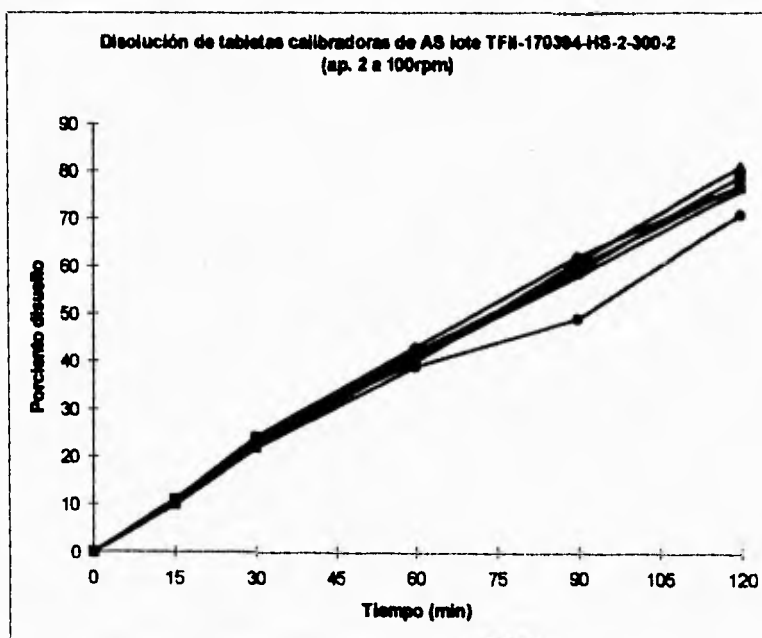
Determinación de parámetros cinéticos:

Constante de disolución (K_0): 0.442 %/min
 Vida media ($t_{1/2}$): 111.826 min
 Concentración real al tiempo (A_0): 98.87%
 Coeficiente de correlación: 0.9989

Disolución en aparato No. 1 a 100 rpm

El límite para esta prueba es Q=23.29% en 30 minutos

vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
tiempo (min)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
15	11	11	10	11	10	10	11	5.2
30	24	24	22	24	22	23	20	4.2
60	43	42	39	40	41	41	35	3.4
90	62	59	49	61	60	58	58	8.0
120	77	79	71	81	77	76	77	4.4

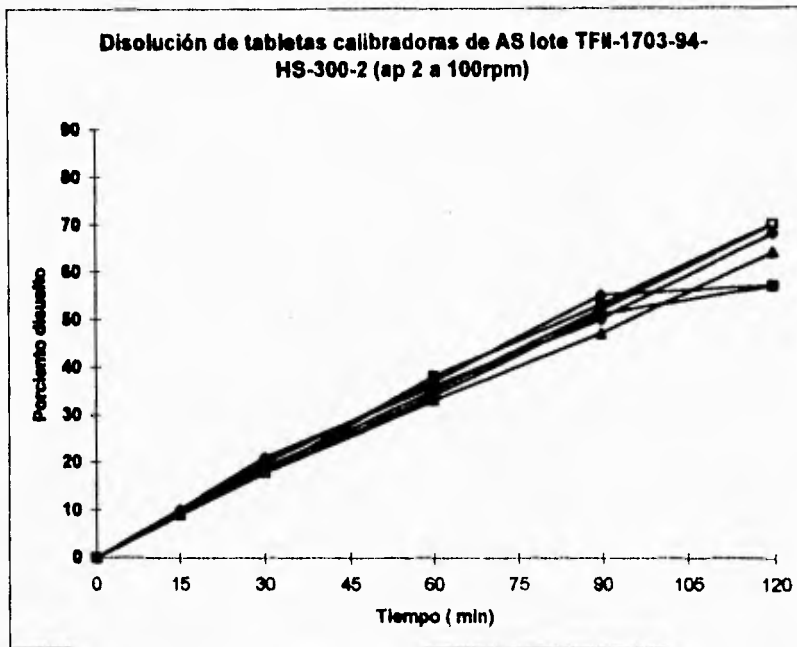


Determinación de parámetros cinéticos:

Constante de disolución (K₀): 0.638
 Vida media (t 1/2): 78.68
 Concentración real al tiempo (A₀): 99.929
 Coeficiente de correlación: 0.9996

Disolución en aparato No. 2 a 100 rpm
 El límite para ésta prueba es Q=18-27% en 30 minutos

vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
Tiempo (min)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
15	9	9	10	9	10	9	9	5.5
30	18	18	21	19	20	18	19	8.7
60	38	33	36	35	37	34	36	5.3
90	53	47	50	52	55	51	51	5.3
120	70	64	68	70	57	57	64	9.5



Determinación de parámetros cinéticos:

Constante de disolución (K_0): 0.6383
 Vida media ($t_{1/2}$): 81.35
 Concentración real al tiempo (A_0): 96.36
 Coeficiente de correlación: 0.998

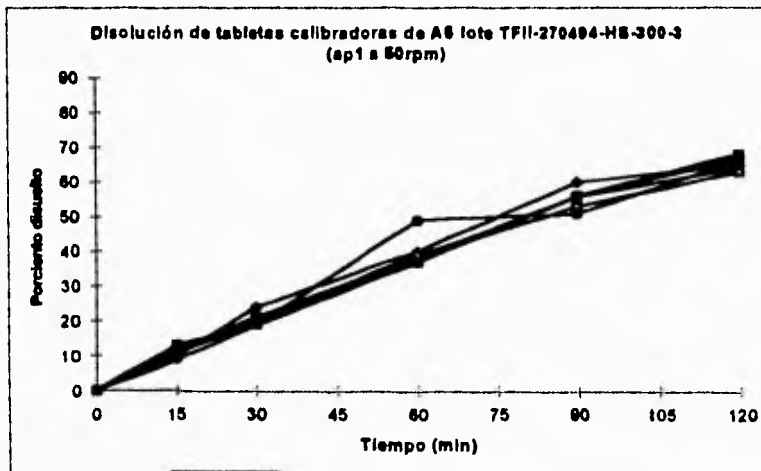
8.3 Lote TFII-270494-HS-300-3

Prueba de disolución:

Este lote fue el tercer lote de 1000 unidades. Se presentan los perfiles de disolución para las cuatro condiciones establecidas según 3.5. Los tiempos de muestreo establecidos fueron : 15, 30, 60, 90 y 120 minutos.

Disolución en aparato No 1 a 60 rpm
El límite para ésta prueba es Q=14.21% en 30 minutos

vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
tiempo								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	11	12	10	12	13	9	11	13.6
30	20	21	24	20	19	19	22	9.6
60	36	38	40	39	37	49	38	2.9
90	56	56	60	53	56	51	55	5.55
120	67	64	65	63	68	66	66	2.6

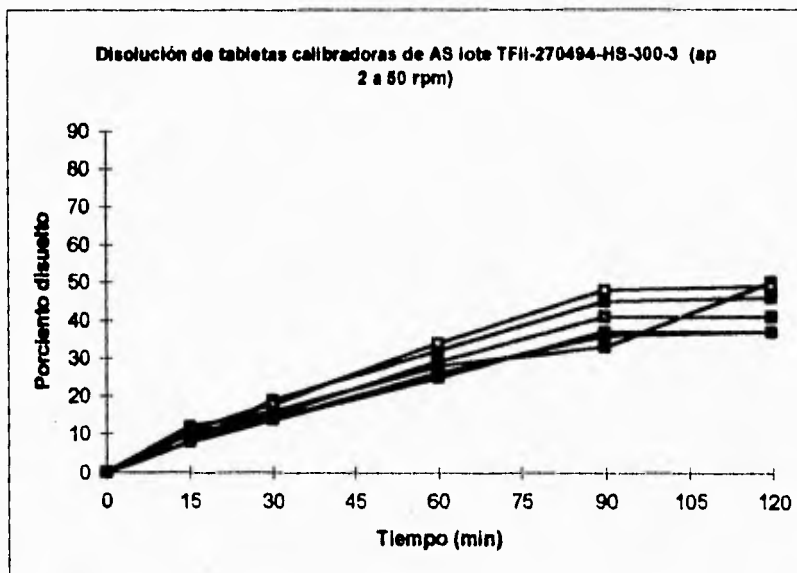


Determinación de parámetros cinéticos

Constante de disolución (K₀): 0.647%/min
 Vida media (t_{1/2}): 88.888 min
 Concentración real al tiempo 0 (A₀): 67.07%
 Coeficiente de correlación: 0.994

Disolución en aparato No. 2 a 50 rpm
 El límite para ésta prueba es Q= 13-22% en 30 minutos

vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
tiempo								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	8	8	12	11	10	10	10	16.2
30	14	19	16	18	14	15	16	13.1
60	25	32	28	34	26	29	29	11.9
90	37	45	33	48	36	41	40	14.3
120	37	46	50	49	37	41	43	13.4

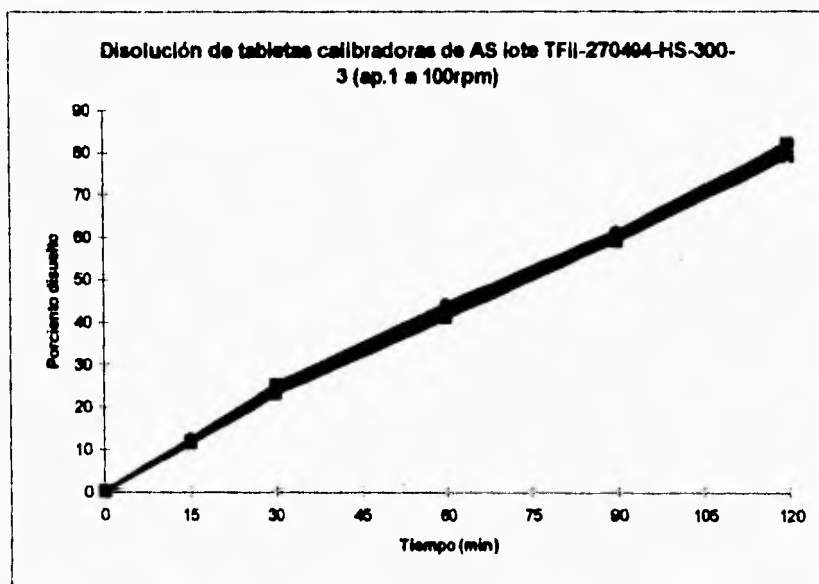


Determinación de parámetros cinéticos

Constante de disolución (K₀): 0.363%/min
 Vida media (t_{1/2}): 132.16 min
 Concentración real al tiempo 0 (A₀): 96.06%
 Coeficiente de correlación: 0.979

Disolución en aparato No. 1 a 100 rpm
 El límite para ésta prueba es Q=23-29% en 30 minutos

vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
tiempo								
0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
15	12	11	11	12	12	12	12	4.4
30	24	23	23	24	25	25	24	3.8
60	43	42	41	42	43	44	43	2.5
90	61	60	59	59	60	61	60	1.5
120	80	82	80	79	81	82	80	1.6

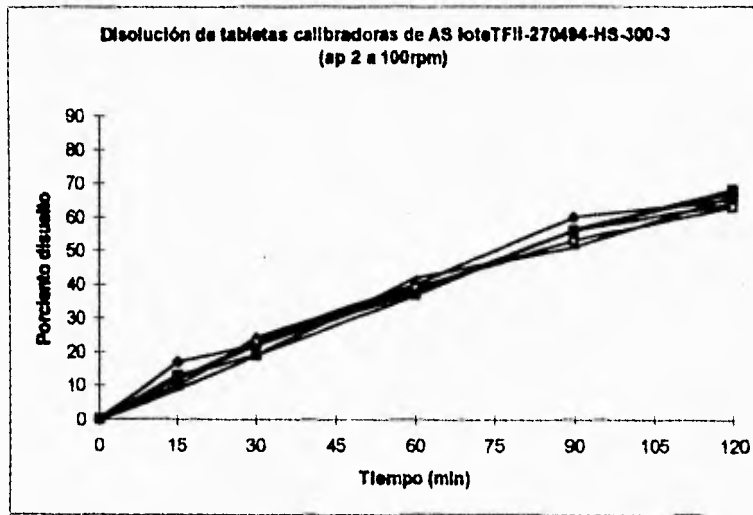


Determinación de parámetros cinéticos

Constante de disolución (K₀): 0.652 min⁻¹%
 Vida media (t_{1/2}): 75.02 min
 Concentración real al tiempo 0 (A₀): 97.9%
 Coeficiente de correlación: 0.998

Disolución en aparato No 2 a 100 rpm
 El límite para ésta prueba es Q=16-27% en 30 minutos

vaso No.	1	2	3	4	5	6	Promedio	C.V.
tiempo								
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	17	12	10	12	13	9	10	22.9
30	22	22	24	23	19	19	22	9.6
60	38	38	40	39	37	42	40	11
90	56	56	60	53	56	51	55	5.5
120	67	64	65	63	68	66	66	2.8



Determinación de parámetros cinéticos

Constante de disolución (K₀): 0.652%/min
 Vida media (t_{1/2}): 87.96 min
 Concentración real al tiempo 0 (A₀): 97.16%
 Coeficiente de correlación: 0.992

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

9. Bibliografía

- 1.- *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos., 5a edición 1988 pp 128-129.
- 2.- *United States Pharmacopeia USP XXII 22 th Revision.*, Washington D.C. U.S.A., United States Pharmacopeial Convention Inc. 1990 pp 1236, 1578-1579.
- 3.- Cox, D., Furman, W., *Systematic Error Associated with Apparatus 2 of the USP Dissolution Test III: Limitations of Calibrators and the USP Suitability Test.*, Journal of Pharmaceutical Sciences/ Vol 72, No.8, August 1983 pp 910-913.
- 4.- Hanson, W., *Handbook of Dissolution Testing* 2nd Edition, Revised Aster Publishing Corporation., Eugene , Oregon 1991 pp 71., chapters 1,2,3,5,6.
- 5.- Cox, D., Furman, W., *Systematic Error Associated with Apparatus 2 of the USP Dissolution Test I: Effects of Physical Alignment of the Dissolution Apparatus.* Journal of Pharmaceutical Sciences/ Vol 71, No.4, April 1982 pp 451-452
- 6.- Cox , D., Furman, W., *Systematic Error Associated with Apparatus 2 of the USP Dissolution Test II: Effects of Deviations in Vessel Curvature from That of a Sphere.* Journal of Pharmaceutical Sciences., Vol 71, No.4, April 1982 pp 395-399.
- 7.- Shargel, L., Yu, A. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics.*, Appleton & Lange 3rd edition 1993, U.S.A., pp25-29, 138-150.
- 8.- Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud., *Manual de Validación para métodos analíticos.* México D.F. 1992.
- 9.- Paastelnick. *Analytical Methods Validation.* Chapter 9. Loftus, B., Nash.R., *Pharmaceutical process validation* Marcel Dekker, Inc., 1984 N.Y. U.S.A. pp 251 -264.
- 10.- Sarapu, A., Lewis, A. And Grostic, M PMA'S JOINT COMMITTEE ON BIOAVAILABILITY *The role of dissolution testing in drug quality, bioavailability, and bioequivalence testing* Pharm Forum, 6, 1980.

- 11.- The United States Pharmacopeial Convention, Inc *USP Dissolution Calibrator, , Non-disintegrating Type. Salicylic Acid Tablets, 300mg Lot J.*
- 12.- The United States Pharmacopeial Convention, Inc *USP Dissolution Calibrator, , Non-disintegrating Type. Salicylic Acid Tablets, 300mg Lot K ; Material Safety Data Sheet, United States Pharmacopeial Convention, Inc.*
- 13.- *Remington's Pharmaceutical Sciences* Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 1990. Chapter 31.
- 14.- *The Merck Index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals.*, Eleventh edition Rahway N.J. U.S.A. 1989. pp1324.
- 15.- Florey,K., *Analytical Profiles of Drug Substances.* Academic Press., New York U.S.A. 1979.
- 16.- Association Francaise des Enseignements de Pharmacie *Galenique Galenica 2 Biopharmacie.* 2eme edition., 1982 Paris 132-168.
- 17.- Higuchi, Takeru,Hanssen., *Pharmaceutical analysis.* 1961,U.S.A. pp11-29.
- 18.- Cárcamo,E., *Cinética de disolución de medicamentos.* Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos Washington D.C. 1981.
- 19.- Bolton, *Sanford Pharmaceutical Statistics.* 2nd edition vol 44, New York U.S.A. 1990 pp 179-186, 262-285.
- 20.- Hanson, William *Dissolution: Past, Present & Future.* Talk Originally delivered to FDA Workshop Cincinnati, Ohio, April 14, 1992, Hasnon Research Corporation.
- 21.- Daniel, Wayne., *Bioestadística* Editorial Limusa., México D.F. 1990 pp 503-544.