

18



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

cey

FACULTAD DE QUIMICA

APLICACION DE LOS PERFILES DE DISOLUCION Y
CALORIMETRIA DIFERENCIAL COMO UN
CONTROL PARA DIFERENTES MATERIAS PRIMAS

TESIS MANCOMUNADA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A N :
TERESA DE JESUS CARDENAS CACHON
ALMA TERESA DEL PALACIO RODRIGUEZ



MEXICO, D. F.

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:

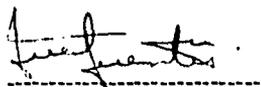
Presidente	Prof. Inés Fuentes Noriega.
Vocal	Prof. Norma Trinidad González Monzón.
Secretario	Prof. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado.
1er. Suplente	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos.
2do. Suplente	Prof. Benjamín Efren Sandoval Gúzman.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Biofarmacia del Departamento de Farmacia y Departamento de fisicoquímica de la División de Estudios de Posgrado.

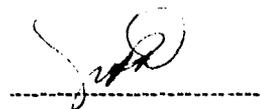
Asesor del tema:

M. en C. Inés Fuentes Noriega



Supervisor técnico:

Q. Margarita Portilla B

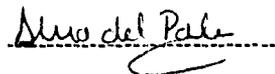


Sustentantes:

Teresa de Jesús Cárdenas Cachón



Alma Teresa Del Palacio Rodríguez



A Dios:

Por habernos dado la oportunidad de vivir, por enseñarnos a superar nuestros tropiezos, y ayudarnos a lograr una meta más en nuestras vidas.

A nuestros padres:

Con infinita gratitud, por su cariño, sacrificios y apoyo, que nos alientaron a seguir adelante y a quienes dedicamos nuestros logros.

A nuestros hermanos:

Por su cariño y apoyo en los momentos difíciles y por dejarnos compartir uno más de nuestras metas.

A la M. en C. Inés Fuentes Noriega:

Con agradecimiento y cariño, por la confianza depositada en nosotras, por su apoyo y paciencia para la realización de este trabajo.

A la M. en C. Margarita Rodríguez :
Por el apoyo prestado para la elaboración
de este trabajo, por sus consejos y
amistad.

A la Q. Margarita Portilla B.:
Por su amistad, consejos y aportaciones
brindadas en esta trabajo y en el futuro
para nuestra vida profesional.

A la Q.F.B. Norma González Monzón:
Por el apoyo y aportaciones dadas para
lograr la elaboración de este trabajo.

A la Q.F.B. Lorenla Mora Tovar:
Por los consejos y su apoyo, durante
nuestra carrera.
Con infinito agradecimiento y cariño.

A la Q.F.B. Socorro Alpizar Ramos:
Por ser una persona muy especial con
agradecimiento y cariño, por la confianza
depositada en nosotras, por su apoyo moral y
dedicación para la realización de este trabajo.

**Al Q.F.B. Francisco Hernández Ruíz:
Por el apoyo y aportaciones
brindadas en este trabajo.**

**Al Q.F.B. José Manuel Morales Hernández:
Con agradecimiento por su apoyo, paciencia y
dedicación en la realización de nuestra tesis.**

**A todos nuestros compañeros del Laboratorio
de Biotecnología por su apoyo y amistad.**

**A Tere: Por su amistad y por los
los buenos momentos que pasamos
durante toda la carrera.**

**A mi compañera Alma:
Por todos los momentos difíciles que
pasamos juntas teniendo siempre una
frase alentadora, gracias por tu apoyo, y
comprensión.**

INDICE GENERAL

INDICE

Indice general	i
Indice de tablas	iv
Indice de figuras	vi
I. INTRODUCCION	1
II. GENERALIDADES	
2.1 Reseña histórica.	2
2.2 Modelos de Disolución.	
2.2.1 Modelo de la Raíz Cúbica.	4
2.2.2 Modelo de la Raíz Cuadrada.	5
2.2.3 Modelo de los Dos Tercios.	6
Calorimetría Diferencial de Barrido	
2.3 Reseña histórica del Análisis Térmico.	6
2.3.1 Aplicaciones generales del Análisis Térmico.	9
2.3.2 Fundamentos del equipo.	9
2.4 Monografía del Albendazol.	12
2.5 Monografía de la Cimetidina.	18
2.6 Monografía de la Glibenclamida.	27
2.7 Monografía de la Isoniazida.	33
2.8 Monografía del Mebendazol.	40
III. PARTE EXPERIMENTAL	
3.1 Materias primas.	46
3.2 Pruebas realizadas.	47
3.2.1 Densidad aparente.	47
3.2.1 Densidad real.	48
3.2.2 Velocidad de flujo.	48
3.2.3 Tamaño de partícula.	49

3.2.4 Difracción de rayos X.	49
3.2.5 Espectroscopía de IR.	49
3.3 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).	50
3.3.1 Calibración del equipo.	50
3.3.2 Preparación de la muestra para calorimetría.	52
3.3.3 Procedimiento.	52
3.4 Valoración de los principios activos.	
Valoración del Albendazol.	53
3.5 Estudios de disolución de las materias primas.	54
Equipo y reactivos.	54
Método analítico para el estudio de disolución.	54
Validación del método analítico para el estudio de disolución.	54
3.5.1 Estudio de disolución para el Albendazol.	55
3.5.2 Estudio de disolución para la Cimetidina.	57
3.5.3 Estudio de disolución para la Glibenclamida.	58
3.5.4 Estudio de disolución para la Isoniazida.	60
3.5.5 Estudio de disolución para el Mebendazol.	61
IV. RESULTADOS.	
4.1 Pruebas realizadas.	63
4.2 Calorimetría Diferencial de Barrido(DSC).	71
4.3 Valoración de las materias primas.	76
4.4 Estudio de disolución de las materias primas.	78
4.4.1 Validación del Método analítico para el estudio de disolución del Albendazol.	78
4.4.1.2 Validación del Método analítico para el estudio de disolución de la Cimetidina.	86
4.4.1.3 Validación del Método analítico para el estudio de disolución de la Glibenclamida.	88

4.4.1.4 Validación del Método analítico para el estudio de disolución de la Isoniazida.	90
4.4.1.5 Validación del Método analítico para el estudio de disolución del Mebendazol.	92
4.4.2 Perfiles de disolución de las materias primas.	98
4.4.2.1 Estudio de disolución de los lotes de Albendazol y Mebendazol.	98
4.4.2.2 Estudio de disolución de los lotes de Cimetidina e Isoniazida.	102
4.4.2.3 Estudio de disolución de los lotes de Glibenclamida.	104
4.5 Cinética de disolución.	104
V. ANALISIS DE RESULTADOS.	
5.1 Pruebas realizadas.	112
5.2 Calorimetría Diferencial de Barrido(DSC).	114
5.3 Valoración.	115
5.4 Validación de los Métodos Analíticos para el estudio de Disolución de las materias primas.	115
5.5 Estudios de Disolución.	116
5.5.1 Estudio de disolución para el Albendazol.	116
5.5.2 Estudio de disolución para el Mebendazol.	117
5.5.3 Estudio de disolución para la Cimetidina.	117
5.5.4 Estudio de disolución para Isoniazida.	117
5.5.5 Estudio de disolución para Glibenclamida.	117
5.6 Cinética de Disolución.	118
VI: CONCLUSIONES.	119
VII: BIBLIOGRAFIA.	158
VIII. APENDICES.	
Apéndice I	122
Apéndice II.	146

INDICE DE TABLAS

2.1. Clasificación de técnicas termoanalíticas.	8
2.2. Estabilidad de la Cimetidina.	26
2.3. Interacciones farmacológicas de la Glibenclamida.	32
3.1. Clasificación de los lotes estudiados.	46
3.2. Materiales de calibración en DSC.	51
3.3. Métodos para el estudio de disolución del Albendazol.	57
3.4. Método oficial para el estudio de disolución de la Cimetidina.	58
3.5. Métodos para el estudio de disolución de Glibenclamida.	60
3.6. Método oficial para el estudio de disolución de Isoniazida.	61
3.7. Métodos propuestos para el estudio de disolución del Mebendazol.	62
4.1. Resultados de las pruebas físicas.	63
4.2. Resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido.	72
4.3. Resultados de la valoración de las materias primas.	76
4.4. Resultados comparativos de pureza de las materias primas obtenidos de la valoración y del análisis térmico por DSC.	77
4.5. Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para el Albendazol en HCl 0.1 N.	78
4.6. Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para el Albendazol en HCl 0.5 N.	80
4.7. Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para el Albendazol en HCl 1.0 N.	82
4.8. Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para el Albendazol - (según FEUM 6ta. Ed.).	84
4.9. Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la Cimetidina.	86
4.10. Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la Glibenclamida.	88
4.11. Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la Isoniazida.	90
4.12. Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para el Mebendazol en HCl 0.1 N.	92

4.13. Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para el Mebendazol en HCl 0.5 N.	94
4.14. Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para el Mebendazol en HCl 1.0 N.	96
4.15. Estudio de disolución comparativa: Valores de % disuelto para el Albendazol y Mebendazol en los diferentes tiempos de muestreo.	98
4.16. Estudio de disolución comparativa: Valores de % disuelto para la Cimetidina e Isoniazida en los diferentes tiempos de muestreo.	102
4.17. Resultados de los coeficientes de correlación y pendientes para cada uno de los modelos de disolución.	105
4.18. Parámetros de disolución ajustando los datos a la cinética de primer orden.	106
5.1. Resultados obtenidos para el Albendazol.	107
5.2. Resultados obtenidos para la Cimetidina.	108
5.3. Resultados obtenidos para el Mebendazol.	109
5.4. Resultados obtenidos para la Isoniazida.	110
5.5. Resultados obtenidos para la Glibenclamida.	112

INDICE DE FIGURAS

2.1. Metabolismo del Albendazol.	16
2.2. Metabolismo de la Cimetidina.	25
2.3. Metabolismo de la Isoniazida.	38
4.1. Tamaño de partícula del Albendazol.	65
4.1a. Fotografía microscópica del Albendazol(Lote A).	65
4.1b. Fotografía microscópica del Albendazol (Lote B).	66
4.1c. Fotografía microscópica del Albendazol (Lote C).	66
4.2. Tamaño de partícula de la Cimetidina.	67
4.2a. Fotografía microscópica de la Cimetidina (Lote A).	67
4.2b. Fotografía microscópica de la Cimetidina (Lote B).	67
4.3. Tamaño de partícula de la Glibenclamida.	68
4.3a. Fotografía microscópica de la Glibenclamida (Lote A).	68
4.3b. Fotografía microscópica de la Glibenclamida (Lote B).	68
4.4. Tamaño de partícula de la Isoniazida.	69
4.5. Tamaño de partícula del Mebendazol.	69
4.5a. Fotografía microscópica de Mebendazol (Lote A).	70
4.5b. Fotografía microscópica de Mebendazol (Lote B).	70
4.6. Curva de calibración DSC.	71
4.7. Curva de la Cimetidina en DSC.	73
4.8. Curva de la Isoniazida en DSC.	74
4.9. Curva del Mebendazol en DSC.	75
4.10. Linealidad del método para la cuantificación de Albendazol en HCl 0.1N en el estudio de disolución.	79
4.11. Linealidad del método para la cuantificación de Albendazol en HCl 0.5N en el estudio de disolución.	81
4.12. Linealidad del método para la cuantificación de Albendazol en HCl 1.0N en el estudio de disolución.	83
4.13. Linealidad del método para la cuantificación de Albendazol (según FEUM 6a Ed.) en el estudio de disolución.	85
4.14. Linealidad del método para la cuantificación de Cimetidina en el estudio de disolución.	87

4.15. Linearidad del método para la cuantificación de Glibenclamida en el estudio de disolución.	89
4.16. Linearidad del método para la cuantificación de Isoniazida en el estudio de disolución.	91
4.17. Linearidad del método para la cuantificación de Mebendazol en HCl 0.1 N en el estudio de disolución.	93
4.18. Linearidad del método para la cuantificación de Mebendazol en HCl 0.5 N en el estudio de disolución.	95
4.19. Linearidad del método para la cuantificación de Mebendazol en HCl 1.0 N en el estudio de disolución.	97
4.20. Perfil de disolución del Albendazol (HCl 0.1 N, 0.5 N, 1.0 N).	99
4.21. Perfil de disolución del Albendazol (HCl 0.5 N).	99
4.22. Perfil de disolución del Albendazol. (según FEUM 6a Ed.)	100
4.23. Perfil de disolución del Mebendazol (HCl 0.1 N).	100
4.24. Perfil de disolución del Mebendazol (HCl 0.5 N).	101
4.25. Perfil de disolución del Mebendazol (HCl 1.0 N).	101
4.26. Perfil de disolución de la Cimetidina.	103
4.27. Perfil de disolución de la Isoniazida.	103

I. INTRODUCCION

En recientes estudios se ha visto que el uso de materias primas, cuyas pruebas físicas no son requisitos en Farmacopeas Nacionales e Internacionales afectan para su adecuada formulación entre lote y lote, originando a veces problemas en la biodisponibilidad de las formas farmacéuticas sólidas.

Las variables que también contribuyen a las diferencias entre lote y lote son aquellas relacionadas a las características de la sustancia como son tamaño de partícula, forma amorfa o cristalina, forma salina, hidratación, solubilidad, pH, etc...

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, el objetivo de este trabajo fué evaluar las características fisicoquímicas y perfiles de disolución de cinco principios activos: Albendazol, Cimetidina, Glibenclamida, Isoniazida, y Mebendazol. Utilizandose dos lotes de diferentes proveedores de cada principio activo.

Las características fisicoquímicas evaluadas fueron: Tamaño de partícula, Densidad aparente, Densidad real, Velocidad de flujo, Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), así como el Perfil de disolución del principio activo (polvo), utilizando el método señalado para la forma farmacéutica sólida de acuerdo a la Farmacopea Mexicana 5a y 6a Ed., a excepción de la Glibenclamida en la que se utilizó la metodología desarrollada por el Laboratorio Inovador de ésta debido a que no se encontró referencias en Farmacopeas Nacionales e Internacionales y del Albendazol cuyas referencias fueron FEUM, 6a Ed., y González D., Soto (29).

II. GENERALIDADES

2.1. Reseña Histórica.

La disolución se define como el proceso por el cual una sustancia en estado sólido se disuelve en un disolvente y es controlada por la afinidad entre la sustancia sólida y el disolvente.

Las formas farmacéuticas sólidas, al ser administradas por vía oral requieren su disolución en los fluidos biológicos, para la posterior absorción del fármaco que permita su paso a la circulación sistémica. En la determinación de la velocidad de disolución de formas farmacéuticas sólidas, se deben considerar varios procesos fisicoquímicos, así como los procesos envueltos en la disolución de la sustancia química pura.

En 1900 Brünner y Tolloczko (11) estudiaron los factores que determinan la constante de velocidad de disolución de un sólido, en los cuales se demostró que dependía de la estructura fisicoquímica del sólido, el área superficial expuesta al medio, el tipo y velocidad de agitación, la temperatura del medio y finalmente del diseño del aparato de prueba.

En 1904 (10), Nernst y Brünner, tratan de explicar algunos principios básicos del fenómeno de disolución. Cuando un sólido se encuentra sumergido en un líquido en agitación constante, el líquido pasará a un lado del sólido con una velocidad dada. Ellos, midieron por primera vez el espesor de la capa de saturación concluyendo que la velocidad de las reacciones heterogéneas depende de la velocidad de difusión del equilibrio soluto-solución que se forma instantáneamente en la interfase.

Hixson y Crowell en 1931 (34), publicaron la ley de la raíz cúbica en la cual la velocidad de disolución de un sólido en un líquido se expresa en función del área superficial y la concentración.

Esta teoría considera que la forma de la partícula es esférica y que esta forma se conserva durante el proceso de disolución. Así mismo toma en cuenta

que la disolución se lleva al cabo en la superficie del sólido, por lo que la agitación alrededor de la partícula permanece constante en toda la superficie de tal manera que no existen puntos de estaticidad del líquido disolvente.

La Farmacopea Helvética (50), en 1934 fué el primer cuerpo regulatorio que incluyó a la desintegración como prueba para las tabletas, dieciséis años después la USP XIV incorporó un aparato especial para determinar la desintegración de las tabletas.

El primer experimento para investigar la correlación entre actividad y la disolución fué realizado por Nelson (46-47) en 1957, observando diferencias en las concentraciones y la duración de las diferentes sales de Teofilina comercialmente disponible.

En 1955, Parrot y col. (48) establecieron que mientras que el tiempo de desintegración de las tabletas no influye en la velocidad de liberación del fármaco en el cuerpo, la velocidad de liberación del fármaco de la matriz a la solución es el aspecto más importante para que la absorción se lleve al cabo.

En 1960, Levy y Hayes (38) concluyeron que la insidencia de irritación local y la velocidad de absorción del ácido acetil salicílico están en función de su velocidad de disolución.

A finales de los 60's la biofarmacia fué establecida como una disciplina de importancia en las ciencias farmacéuticas. En la literatura proliferaron estudios con aspectos teóricos y prácticos sobre la disolución entre los que destacaron los diferentes diseños de los aparatos utilizados.

En 1962, Schroeter, et. al. (57), observaron que no existía relación entre el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución, el nuevo parámetro utilizado como monitor de la biodisponibilidad.

En base a ello, las autoridades consideraron la necesidad de incorporar la prueba de disolución al menos para fármacos que exhibían problemas de biodisponibilidad, por lo que la USP XVIII y la NF XIII incorporan la prueba de disolución como un requerimiento obligatorio para formas de dosificación sólidas.

La disolución puede ser descrita como una herramienta cualitativa que provee información valiosa acerca de la disponibilidad biológica de un producto farmacéutico.

Adicionalmente, la precisión y exactitud del procedimiento de prueba depende de la observación estricta de muchos parámetros sutiles y controles operacionales detallados.

Estos factores hacen que la prueba de disolución esté lejos de ser una simple medición de rutina.

Apesar de estos defectos, la prueba de disolución parece, hasta la fecha, ser la predicción más sensible y confiable de biodisponibilidad y es una de las pruebas de control de calidad más importantes para fármacos y productos farmacéuticos.

2.2. Modelos de disolución.

2.2.1. Modelo de la Raíz Cúbica (5) (12) (14) (55).

En 1931, Hixson y Crowell llevaron a cabo estudios sobre la teoría de disolución de sólidos, publicaron la Ley de la Raíz Cúbica en la cual la velocidad de disolución de un sólido en un líquido está expresada en función del área superficial y de la concentración.

La Ley de la Raíz Cúbica se basa en:

- * La forma cristalina es esférica a lo largo del proceso de disolución.
- * No se requiere postular alguna forma geométrica para la partícula que se está disolviendo, y no es necesario hacer otra medición que no sea el peso.
- * El proceso de disolución se lleva a cabo en forma normal con respecto a la superficie del sólido y el efecto de la agitación contra cualquier parte de la superficie es el mismo.
- * Diferencias en la velocidad de disolución en las diferentes caras de la partícula son insignificantes puesto que todas las caras participan para proporcionar una velocidad promedio.

* La agitación en los alrededores de la partícula es tan intensa que el líquido no se estanca en esa región. La ley no es aplicable cuando no hay agitación.

Llegaron a la ecuación final de la Ley de la Raíz Cúbica:

$$\sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W} = K \frac{1}{3} t$$

W_0 = representa el peso original de las partículas

W = el peso de las partículas al tiempo t

$K \frac{1}{3}$ = constante de velocidad de disolución

Al graficar $\sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W}$ respecto al tiempo, se obtiene la constante de la Raíz Cúbica a partir de la pendiente, las dimensiones de la constante es masa/tiempo.

2.2.2. Modelo de la Raíz Cuadrada (12) (14) (55).

La influencia de la superficie creada por los poros en una masa cristalina ha sido estudiada siguiendo la velocidad de disolución de comprimidos de ácido benzoico en agua destilada a la que se le ha agregado un detergente, y de comprimidos a los que se les ha extraído el aire de los poros mediante la aplicación de vacío.

En el caso de los productos sólidos obtenidos por granulación u otros procedimientos en los cuales las grandes superficies a causa de la porosidad del material provocan que la velocidad de disolución también se vea aumentada.

El efecto de la porosidad en la liberación de fármacos a partir de una matriz insoluble ha sido estudiada por Higuchi, y expresada en la ecuación conocida como la Ley de la Raíz Cuadrada. Ellos encontraron que todos los datos son descritos por el supuesto de que el espesor de la capa de difusión K es proporcional a la raíz cuadrada del diámetro del volumen medio de disolución.

Se llegó a la siguiente ecuación:

$$\sqrt{W_0} - \sqrt{W} = K \frac{1}{2} t$$

Donde:

W_0 = representa el peso original de las partículas

W = el peso de las partículas al tiempo t

$K_{1/2}$ = constante de velocidad de disolución

Al graficar $\sqrt{W_0} - \sqrt{W}$ contra el tiempo, podemos obtener el valor de la constante de la Raíz Cuadrada, con dimensiones de masa/tiempo.

2.2.3. Modelo de los Dos Tercios (12) (14) (55).

Higuchi y Hiestand desarrollaron ecuaciones de disolución bajo condiciones sink para partículas esféricas donde la velocidad de difusión es controlada bajo la teoría de Nernst.

Asumieron que el espesor de la capa de difusión es directamente proporcional al diámetro de la partícula y que la constante de proporcionalidad es igual a dos, llegando a la ecuación:

$$\sqrt[3]{(W_0)^2} - \sqrt[3]{W^2} = K_{2/3} t$$

Al graficar, $\sqrt[3]{(W_0)^2} - \sqrt[3]{W^2}$ contra el tiempo, sus dimensiones son (masa)²/tiempo.

En general, se asume que el espesor de la capa de difusión es independiente del diámetro de partícula y predice una relación de la raíz cúbica. Niebergall establece que el espesor de la capa de difusión es proporcional al cuadrado del diámetro de la partícula, resultando la ley de la Raíz Cuadrada.

2.3. Reseña Histórica del Análisis Térmico (31) (51).

Falta poco para que se cumplan cien años desde que Le Chatelier realizó los primeros estudios termoanalíticos. Pero no es sino hasta 1950. cuando empiezan a aparecer en el mercado instrumentos contruidos con un carácter distinto, los cuales proporcionaban una normalización y comparación de resultados.

En 1960, empiezan a aparecer excelentes publicaciones que examinan la influencia de los factores experimentales y los resultados termoanalíticos.

En 1965, se forma la Confederación Internacional de Análisis Térmico (ICTA), la cual establece reglas básicas fundamentadas en técnicas termoanalíticas.

El Análisis Térmico puede definirse como el conjunto de técnicas que determinan los cambios en propiedades físicas o químicas de los materiales en función de la temperatura. Entre las más importantes técnicas del Análisis Térmico encontramos:

- **Análisis Térmico Diferencial (DTA).**

Este determina la diferencia de temperatura entre una sustancia y un material de referencia en función de la temperatura en la que dicha sustancia está sujeta a un programa de control de temperatura.

- **Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).**

Es la técnica que mide la diferencia de energía recibida por una sustancia y un material de referencia en función de la temperatura en donde la sustancia está sujeta a un programa de control de temperatura.

- **Termogravimetría (TG).**

Esta técnica determina el cambio de masa de una sustancia en función de la temperatura, donde dicha sustancia esta sujeta a un programa de control de temperatura.

En la tabla 2.1, se indica la clasificación de las técnicas termoanalíticas.

Tabla 2.1
CLASIFICACION DE TECNICAS TERMOANALITICAS

PROPIEDAD FISICA	TECNICA	ABREVIACION ACEPTADA
Masa	* Termogravimetría	TG
	* Detección de gases desprendibles	EGD
	* Análisis de gases desprendidos.	EGA
Temperatura	* Determinación de curva de calentamiento o enfriamiento	
	* Análisis Térmico Diferencial	DTA
Entalpía	* Calorimetría Diferencial de Barrido	DSC
Dimensiones	* Termodilatometría	
Mécanicas	* Análisis Termomécanico	TMA
Eléctricas	* Dieléctrico	DEA

2.3.1. Aplicaciones generales del Análisis Térmico (51-52).

El Análisis Térmico se ha aplicado durante más de 20 años como una técnica de caracterización e identificación. De aquí que se haya logrado convertir en un método valioso para:

- Pruebas de identidad y pureza de materias primas, producto intermedio y producto terminado de las industrias farmacéutica, alimenticia y otras, así como también en la investigación y desarrollo de nuevos productos.

Se puede determinar el grado de pureza de principios activos y compuestos orgánicos en general por DTA y DSC. La presencia de impurezas produce efectos en el punto de fusión.

- Caracterización de materiales.

La mayoría de los materiales tienen propiedades físicas o químicas que son afectadas por la temperatura, como por ejemplo: punto de fusión, cambios de fases polimórficos, pérdida de masa o de descomposición, etc.

Estas propiedades se pueden usar para establecer un método de caracterización, y así estudiar la estabilidad térmica de los materiales aún en distintas atmósferas. Esto es muy útil para muchas industrias como: polímeros, alimentos, pinturas, etc.

- Caracterización e Identificación de Arcillas.

En las investigaciones mineralógicas de arcillas el método de difracción de rayos X siempre ha sido muy valioso y no es hasta 1950 cuando el análisis térmico viene a complementar la información proporcionada por difracción de rayos X y así descubrir nuevas posibilidades en este campo.

2.3.2. Fundamentos del equipo (51).

En el Análisis Térmico Diferencial (DTA) la diferencia de temperatura entre una muestra y la referencia se mide por termopares colocados en oposición, situados muy cerca uno del otro y en contacto con los materiales. La celda DTA está rodeada por un horno que tiene un programa de control de temperatura.

Dependiendo del intervalo que se necesite trabajar existen termopares de : Cromel-Alumen para 600°C ó Platino-Platino/Rodio 13% hasta 1600°C, algunos instrumentos pueden enfriarse hasta -180°C.

Para Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) la temperatura ambiente se controla con calentadores individuales y el cambio de energía que se produce se mide por la cantidad de energía eléctrica para mantener la diferencia de temperatura entre muestra y referencia en cero. Los instrumentos DSC operan frecuentemente en la región de -180°C a 700°C, con termopares de Cromel-Alumen.

Existen instrumentos de DSC que usan dos calentadores individuales, como el llamado disco termoeléctrico por el cual fluye el calor.

El sistema de detección es una microbalanza electrónica.

Se puede trabajar en intervalos de temperatura ambiente hasta 1600°C.

El programa DSC Dynamic Calorimetric Purity Data Analysis es usado para calcular la pureza absoluta de la muestra basandose en los datos obtenidos del modulo DSC.

Este método consiste en fundir la muestra que esta sujeta aún programa de control de temperatura con respecto al tiempo.

El área de la endoterma resultante es a menudo utilizada para obtener el rendimiento de la entalpía de fusión y el nivel de pureza es después calculada con la pendiente de esta línea recta.

Donde ocurre la curva endotérmica de fusión en DTADSC puede observarse visualmente la pureza del compuesto, y la aplicación de la ecuación de Van't Hoff permite una determinación cuantitativa, que a continuación se indica:

$$T_s = T_0 - \frac{RT_0^2 X}{\Delta H_f} \left(\frac{1}{F} \right)$$

T_s = Temperatura de la muestra

T_0 = Temperatura de la muestra pura

R = Constante de los gases (8.314 J mol⁻¹K⁻¹)

X_2 = Impureza de la fracción mol

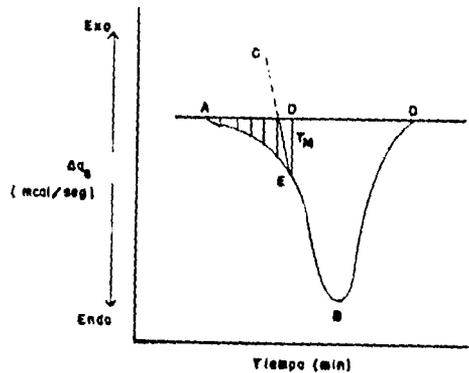
H_f = Calor de fusión molar

F = Fracción de muestra fundida en T_s

Graficando T_s contra $1/F$ puede dar una línea recta, que intersecte con T_0 de una pendiente $-Rt_0^2 X^2$ de donde X^2 puede ser calculada.

Hasta 1.0% mol, la impureza se calcula con métodos manuales, 3.0% mol con un sistema de adquisición de datos montados en la línea y como alternativa una técnica de calentamiento que extiende el intervalo a 8.0% mol respectivamente.

Para corregir la resistencia térmica del sistema DSC, la temperatura que corresponde a la posición del segmento se mide por la pendiente EC.



VARIABLES EN DTA Y DSC.

La velocidad de calentamiento, la cantidad de muestra y el tamaño de partícula son factores importantes que pueden alterar la cinética de descomposición de la muestra, el grosor y la posición de los picos.

2.4 MONOGRAFIA DEL ALBENDAZOL.

2.4.1. Antecedentes.

El Albendazol fue introducido a la medicina humana en 1979 bajo el nombre comercial de Zentel. Se han realizado numerosos ensayos clínicos en todo el mundo para determinar la actividad del fármaco en las helmintiasis humanas.

La actividad frente a: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichura*, *Ancylostoma* y *Enterobius vermicularis* (parasitosis frecuentes en el humano) ha sido evaluada en América Latina, África, Asia y Europa; en población adulta y en niños (1-2) (6) (15-16) (18) (41).

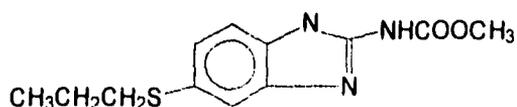
Los resultados de estas investigaciones coinciden en que se trata de un fármaco polivalente y bien tolerado, en dosis única de 400mg.

En 1987, aparece un reporte de investigación clínica de 7 pacientes con neurocisticercosis (NCC) parénquimatosa los cuales fueron tratados con albendazol en un régimen de 15mg/Kg/día durante un mes, obteniendo un 86.0% de remisión total de quistes. Estos autores concluyen que el albendazol es altamente efectivo en esta parasitosis tisular.

El flubendazol también ha sido estudiado para el tratamiento de la NCC, sin embargo, la escasa absorción de este fármaco (menos del 20.0%), explica la falta de efectos sistémicos aún en dosis altas.

2.4.2. Nombre, Fórmula.

metil-5-propiltio-1-H-benzimidazol-2-il-carbamato.



ALBENDAZOL

$C_{11}H_{15}N_3O_2S$

Masa Molecular = 263.33

2.4.3. Sinónimos:

Valbazen, Zental.

2.4.4. Nombres comerciales (según el PLM, 1994) (21).

	PRESENTACION	LABORATORIO
Almidazol	Tabs.	Cryopharma
Dabenzol-s	Susp.	Tecnofarma
Eskazole	Tabs.	Armstrong
Vermilan	Tabs., Susp.	Q. y.Farmacia
Zental	Tabs., Susp.	Smith Kline-Beecham

Cada tableta contiene de albendazol 200mg

2.4.5. Descripción:

El albendazol se presenta como un polvo blanco amorfo.

2.4.6. Punto de fusión: Entre 208°C y 210°C.

2.4.7. Solubilidad:

El albendazol es:

- Insoluble en agua
- Soluble en dimetil sulfóxido y ácido acético
- Soluble en ácidos y bases fuertes
- * Puede reprecipitar al enfriar o neutralizar
- * La adición de cosolventes incrementa su solubilidad.

2.4.8. pKa: Alrededor de 9.8.

2.4.9. Estabilidad:

El albendazol es estable a temperatura ambiente.

2.4.10. Mecanismo de acción (3-4): Se ha encontrado que tiene afinidad por la tubulina y se une a ésta, inhibiendo su ensamble en microtubulos, lo que conduce a una pérdida de estos elementos en el citoplasma de las células resultando en el daño de la captación de glucosa y en una depleción del glucógeno, sin embargo existe una correlación adecuada entre la actividad antimicrotubular y eficacia antihelmíntica, ya que aún los metabolitos inactivos han presentado actividad antimicrotubular.

2.4.11. FARMACOCINÉTICA.

Absorción (49).

El albendazol absorbido es rápidamente metabolizado a sulfóxido de albendazol (ABZSO) y a sulfona de albendazol (ABZSO₂), el sulfóxido de albendazol se encuentra en mayor proporción, y es un metabolito activo, el sulfóxido de albendazol alcanza su máxima concentración entre las 2 y las 4 hrs. en el humano, por lo que se asume que la absorción del albendazol es rápida. La principal vía de absorción es la gástrica, siendo

el intestino un segundo posible sitio de absorción para el albendazol y sus metabolitos.

Distribución (53).

G. Prieto y col., estudiaron la distribución del albendazol y sus metabolitos en sangre, hígado, riñón, vejiga e intestino en ratas, encontrando altas concentraciones en sangre, bilis y vejiga después de administrar el albendazol por vía gástrica. Estos autores encontraron que si se administra directamente a intestino, la concentración en hígado se eleva.

Metabolismo (23) (59).

El albendazol es extensamente metabolizado en el hombre y en diferentes especies animales por lo que no es detectable en plasma. Las biotransformaciones más importantes son la oxidación a grupos alquilo y sulfuro así como la hidrólisis del carbamato.

En humanos el principal metabolito detectado en orina es el ABZSO, entre los metabolitos encontrados en concentraciones pequeñas se tiene: ABZSO₂, 2-amino-sulfóxido, 2-amino-sulfonio, un metabolito fenólico, la 2-hidroxi-propil sulfona, y muy pequeñas cantidades de 3-hidroxi-propil sulfona. Se cree que estos últimos se eliminan como glucorónidos. Tanto la sulfoxidación como la sulfonación ocurren en la fracción microsomal, sin embargo los sistemas enzimáticos involucrados en cada una de ellas son distintos. En la sulfoxidación del albendazol intervienen el sistema flavinmonooxigenasa y el sistema citocromo P-450 dependiente de monooxigenasas. Esta sulfoxidación no ocurre en ausencia de NADPH.

En la figura 2.1 se indica el metabolismo del Albendazol en seres humanos.

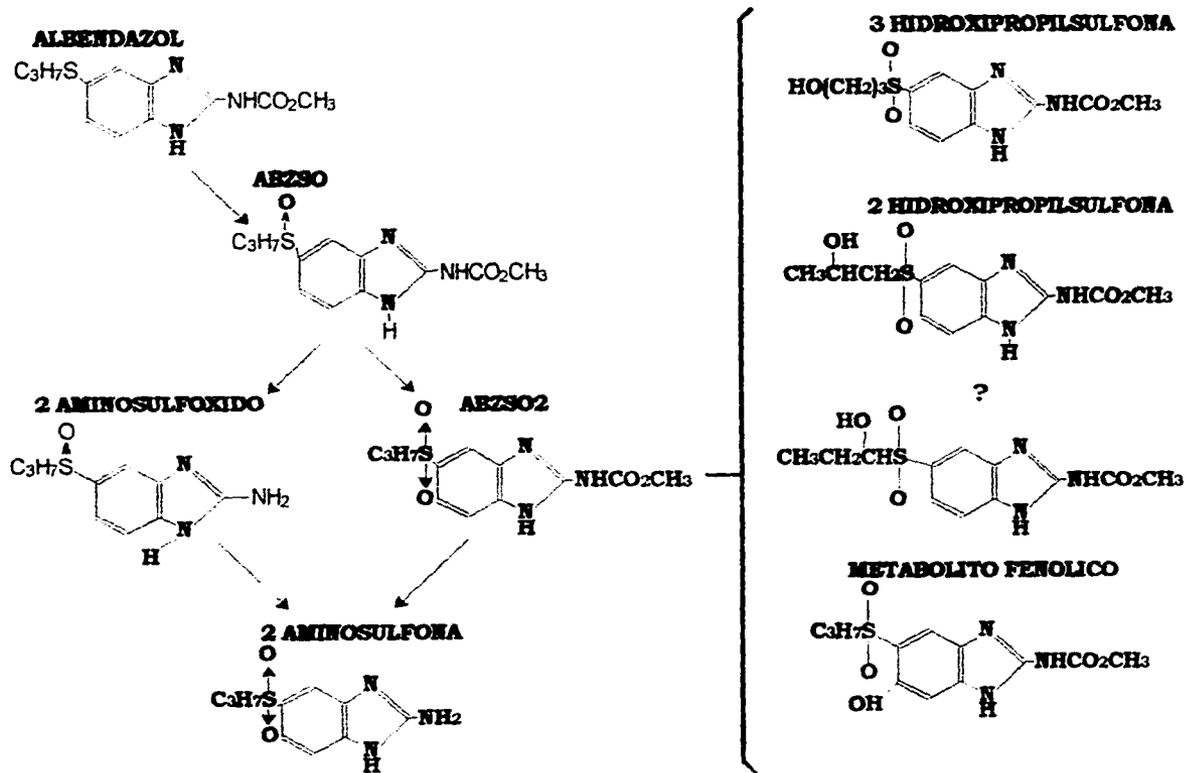


Fig. 2.1. Metabolismo del Albendazol en seres humanos.

Eliminación (64).

Después del extenso metabolismo que sufre el albendazol, sus metabolitos son eliminados principalmente en orina. La vida media de eliminación del albendazol es muy semejante a la obtenida para el ABZSO y sugieren que la cinética de eliminación de estos dos compuestos están superpuestas en esta especie, la vida media de eliminación del ABZSO reportada en humanos es de 8.3 horas.

2.4.12. Efectos adversos en humanos:

Los datos acerca de la toxicidad del albendazol, en más de 10,000 pacientes que han recibido entre una y tres dosis de 400mg. de albendazol demuestran que presentan escasos efectos secundarios importantes, reportándose algunos casos de dolor epigástrico, y con menor frecuencia diarrea, vómito y dolor de cabeza. En general, existe una excelente tolerancia y una baja incidencia de reacciones adversas, a las dosis mencionadas.

2.4.13. Interacciones Medicamentosas (21).

No se ha reportado ninguna interacción con otros medicamentos.

2.4.14. Dosificación (21).

En población infantil se han probado distintas posologías, dosis única de 400.0 mg., 100.0 mg. cada doce horas un sólo día, 200.0 mg. cada doce horas un solo día o bien una dosis única de 200.0 mg. En estos regímenes de dosificación el albendazol fué bien tolerado con baja incidencia de efectos adversos.

2.5. MONOGRAFIA DE LA CIMETIDINA.

2.5.1. Antecedentes.

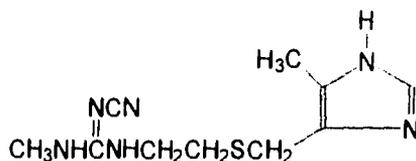
La Cimetidina es un fármaco, que se utiliza en el tratamiento de los diferentes tipos de úlcera, pertenece al grupo de antagonistas de los receptores H₂.

Fue descubierta y sintetizada en los laboratorios de investigación de Smith Kline and French (SKF), en Inglaterra por James W. Black en el año de 1973.

En México es el fármaco antiulceroso de mayor consumo; se encuentra disponible en tres formas farmacéuticas: grageas, tabletas y solución inyectable, de los cuales las tabletas son las que se producen en mayor cantidad.

2.5.2. Nombre, Fórmula.

N-ciano-N'-metil-N''-[2-((5-metil-1H-imidazol-4-il)metil)tio)etil]guanidina.



CIMETIDINA

C₁₀H₁₃N₆S

Masa Molecular=252.34

2.5.3. Sinónimos:

Cimal. Cimetag, Cimetum, Edalene, Dyspamet, Tagamet.

2.5.4. Nombres Comerciales (según el PLM,1994) (21)

	PRESENTACION	LABORATORIO
Asaurex	Iny., Tabs.	Cryopharma
Blocan	Cáps.	Grossman
Cimetase	Iny., Tabs.	Liomont
Cimetigal	Tabs.	Galen
Columina	Iny., Tabs.	Columbia
Inesfay	Tabs.	Mavi
Novamet	Grags.	Smith Kline Beecham
Tagamet	Grags.,Iny.	Smith Kline Beecham
Ulcedine	Tabs.	ICN
Zymerol	Tabs.	Química Son's

Cada tableta contiene de Cimetidina 300mg

2.5.5. Descripción:

La base libre y la sal de Clorhidrato de Cimetidina son polvos cristalinos, inodoros o con ligero olor a sulfuro mercaptano.

2.5.6. Identificación

Los espectros de infrarrojo teóricos para la Cimetidina y el Clorhidrato de Cimetidina se muestran en el apéndice I.

Los espectros fueron obtenidos en una dispersión de aceite mineral desde 400-625 cm^{-1} , en un espectrofotómetro de infrarrojo Perkin Elmer Mod. 457A. Se observan las siguientes bandas de absorción:

CIMETIDINA

CLORHIDRATO DE CIMETIDINA

Banda de Absorción

3220-3150 cm^{-1} (NH)

2180 cm^{-1} (-C=N)

1620 cm^{-1} (>C=N)

1590 cm^{-1} -(C-C, C-N, aromático)

Banda de Absorción

3418 cm^{-1} (NH)

3280 cm^{-1} (NH)

3130 cm^{-1} (NH)

2780-2600 cm^{-1} (NH_2^+)

2175 cm^{-1} (N-C=N)

1705-1595 cm^{-1} (C-N)

2.5.7. Punto de fusión: Entre 140°C y 143.5°C.

2.5.8. Solubilidad:

La Cimetidina es:

-Soluble en agua caliente, metanol y ácido clorhídrico diluido.

-Insoluble en éter etílico, hexano.

2.5.9. pKa:

El valor aparente del pKa de la Cimetidina es de 6.8 y del Clorhidrato de Cimetidina es de 7.11 +/- 0.04.

El coeficiente de partición de la Cimetidina en el sistema n-octanol y agua a una temperatura de 37°C es de 2.5 y para el sistema n-octanol-solución amortiguadora de fosfatos (pH=7.4) a una temperatura de 25°C es de 2.0.

2.5.10. Estabilidad.

La estabilidad de la Cimetidina (5) y del Clorhidrato de Cimetidina (57) se muestran en la tabla 2.2.

2.5.11. Mecanismo de acción:

Se ha demostrado que la Cimetidina inhibe competitivamente la acción de la histamina en el receptor H₂, el estímulo de la secreción ácida gástrica por el betanecol y la histamina es inhibida por ésta.

La Cimetidina inhibe de manera importante el sistema oxidativo metabolizante de fármacos del Citocromo P-450, en tanto que la ranitidina y nizatidina no lo hacen así.

2.5.12. FARMACOCINÉTICA.

Absorción (17) (22) (29) (64).

Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal (aproximadamente de un 60.0% a 70.0%). La velocidad, pero no el grado de absorción se retrasa por los alimentos, aumentando la duración del efecto; la absorción se ve afectada también por el empleo de los antiácidos.

Las concentraciones máximas en plasma se encuentran entre los 45 y 90 minutos después de una administración oral.

La concentración mínima para observar una respuesta terapéutica es de 0.5 microgramos/ml. cuando el pH del fluido gástrico es mayor a 1.

Distribución (5) (17) (29) (62) (64).

Se distribuye ampliamente a través de los tejidos corporales del cual es rápidamente eliminada, excepto del hígado, riñón, y corteza adrenal. Presenta un porcentaje bajo de unión a proteínas (del 18.0 al 26.0%).

El volumen de distribución de la Cimetidina es de 1.0 +/- 0.2 litros/ Kg.

La administración oral y parenteral provee períodos comparables de concentración en suero para tener efectividad terapéutica siendo las

concentraciones efectivas para inhibir la secreción de jugo gástrico en un 50.0% y en un 90.0% respectivamente.

Metabolismo (17) (61) (65).

Estudios realizados indican que el metabolismo se lleva al cabo principalmente en el hígado. Análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), cromatografía de capa fina (CCF), y radioautográficos señalan que cuando el fármaco se administra por vía parenteral éste se excreta en forma inalterada y cuando se administra por vía oral el 56.0-85.0% no se metaboliza, un 30.0% se metaboliza a sulfóxido, un 5.0-8.0% como hidroximetil-cimetidina, aproximadamente un 2.0% como guanidilurea y del 1.0-7.0% no se sabe específicamente a que se metaboliza.

En la figura 2.2 se indica el metabolismo de la Cimetidina.

Eliminación (5) (22) (35) (62).

La principal vía de eliminación de la Cimetidina es la renal. Aproximadamente un 48.0% de una dosis oral y el 75.0% de una dosis parenteral de 200mg. marcada con C18 se elimina inalterada en 24 horas. El tiempo de vida media de la Cimetidina es de 2 a 3 horas. El valor se incrementa en pacientes con uremia; en pacientes con quemaduras se ve disminuido. Estudios realizados con el fármaco marcado radioactivamente muestran que después de una dosis oral de 400.0-800.0 mg., un 10.0% se elimina en las heces y en la leche materna.

2.5.13. Efectos adversos (17) (27) (35) (61-62) (64-65):

Los siguientes efectos secundarios se presentan en función de su importancia clínica.

Requieren atención médica.

Incidencia rara: Confusión, la cual tiene más probabilidad de aparecer en pacientes gravemente enfermos o en pacientes con disfunción hepática, particularmente en pacientes geriátricos.

Este efecto es secundario, puede simular el síndrome de abstinencia alcohólica (delirium tremens) en pacientes tratados por las complicaciones gastrointestinales del alcoholismo.

Garganta adolorida y fiebre, hemorragias ó hematomas no habituales (Neutropenia u otras discrasias sanguíneas).

Latidos cardiacos lentos, rápidos ó irregulares no habituales.

Cansancio o debilidad no habituales (Neutropenia u otras discrasias sanguíneas; hipotensión después de la inyección intravenosa en bolo).

Requieren atención médica solo si persisten o son molestos.

Incidencia menos frecuente o rara:

Capacidad sexual disminuida (efectos antiandrogénicos).

Es más probable que aparezca en pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellinson que reciben dosis elevadas, de 3 a 10g. al día durante un año.

Diarrea

Mareos o dolor de cabeza

Calambres o dolor muscular

Rash cutáneo

Hinchazón de las mamas o sensibilización dolorosa mamaria en mujeres y hombres, más frecuente con la terapia a largo plazo.

2.5.14. Interacciones Medicamentosas (27) (64).

La Cimetidina presenta una gran variedad de interacciones con medicamentos. A continuación se presentan los que tienen una mayor relevancia clínica:

Los antiácidos disminuyen la absorción de la cimetidina ya que modifican el pH del estómago.

Se recomienda tener cuidado al administrar la cimetidina conjuntamente con los siguientes medicamentos: anticoagulantes derivados

de la cumarina ó de la indandiona, benzodiazepinas especialmente clordiazepóxido y diazepam; metoprolol, metronidazol, fenitofna, propranolol; xantinas tales como aminofilina, cafeína, oxtrifilina y teofilina; antidepresivos tricíclicos como la imipramina; ciclosporina (se aumenta el riesgo de nefrotoxicidad), lidocaina, mexiletina, nifedipina, etc. en donde el metabolismo hepático de estos medicamentos se ve disminuido cuando se administran simultáneamente con la cimetidina, dando lugar a una deficiencia en la eliminación y por consiguiente aumento en las concentraciones sanguíneas, ya que inhibe la actividad del Citocromo P-450.

Los inhibidores de las enzimas hepáticas como el disulfiram, anticonceptivos orales que contienen estrógenos y la isoniazida pueden potenciar la capacidad de la cimetidina para inhibir el metabolismo de los medicamentos dependientes de esta vía metabólica.

En la procainamida la eliminación renal se ve disminuida, por la competencia por la secreción tubular activa, dando lugar a una concentración sanguínea elevada de procainamida.

2.5.15. Dosificación (27) (64).

600.0 mg. al acostarse ó 300.0 mg. dos veces al día como tratamiento intensivo en la úlcera duodenal y gástrica.

300.0 mg. al acostarse como tratamiento de mantenimiento en la úlcera duodenal.

Hasta 3.0 g. de cimetidina en el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellinson.

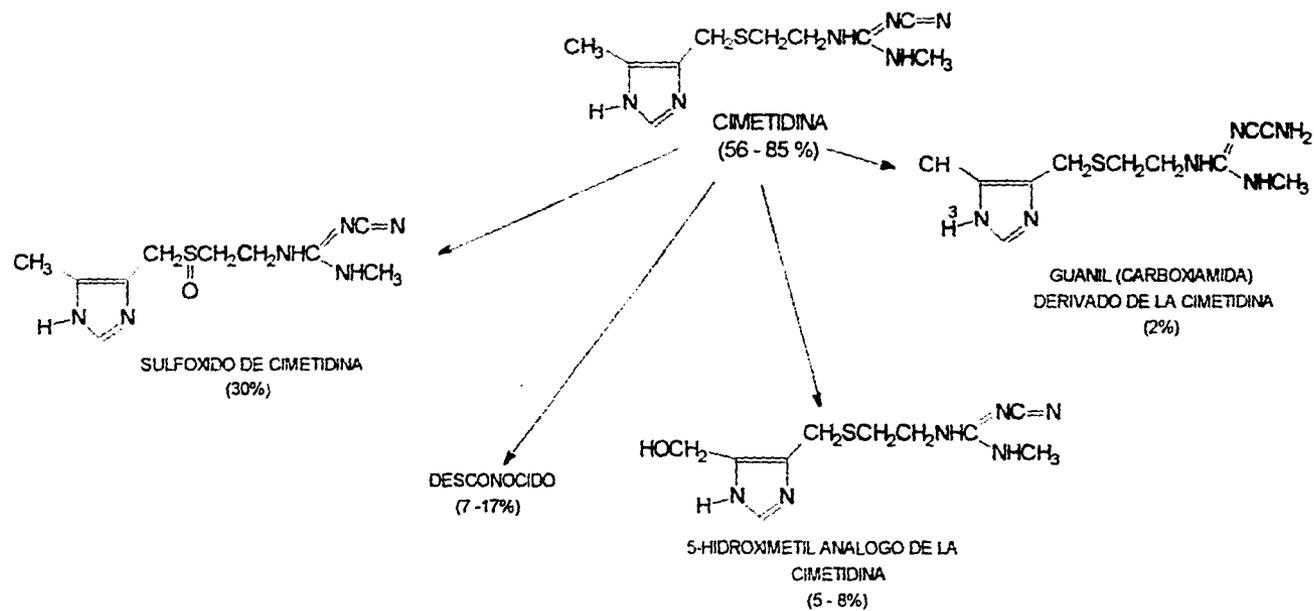


Fig. 2.2. Metabolismo de la Cimetidina.

Tabla 2.2
ESTABILIDAD DE LA CIMETIDINA (45)

COMPUESTO	CONDICIONES	ANALISIS	ESTABILIDAD
Cimetidina	* Estado seco, Temp. Ambiente, Contenedor cerrado	* C.L.A.R. * C.C.F. * Espectrometría de masas	* Mayor a 5 años.
	* Estado seco, Temp. 100°C. Contenedor cerrado	* C.L.A.R. * C.C.F. * Espectrometría de masas * Espectrofotometría de I.R.	* 48 horas.
Clorhidrato de Cimetidina	* Solución acuosa, Temp. Ambiente	* C.L.A.R. * C.C.F.	* 2 años.
	* Solución Salina Isotónica, Temp. Ambiente	* C.L.A.R. * C.C.F.	* Una semana.

2.6. MONOGRAFIA DE LA GLIBENCLAMIDA

2.6.1. Antecedentes.

En 1942, Janbon y col. observaron que algunas Sulfonamidas causaban hipoglucemia en animales de experimentación.

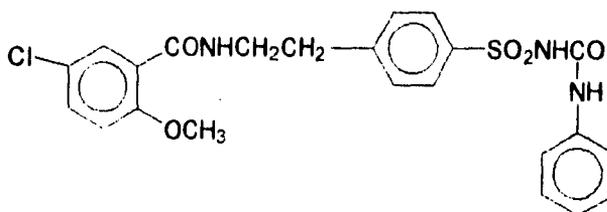
Los ensayos clínicos con Tolbutamida, el primer miembro ampliamente usado de este grupo, fueron realizados con pacientes diabéticos de Tipo II a comienzos de la década de 1950.

Poco después de la introducción de las Sulfonilureas, se descubrió una segunda clase de compuestos hipoglucémiantes orales, las biguanidas (Kraliy), 1985.

La glibenclamida es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la hiperglucemia, tiene un efecto terapéutico comparable a las Sulfonilureas de la primera generación, presentando una baja frecuencia de efectos adversos, pero no debe prescribirse a pacientes con enfermedades renales.

2.6.2. Nombre. Fórmula.

1-(4-(2-(5-cloro-2-metoxibenzamido)etil)fenil sulfonil)-3-ciclohexilurea.



GLIBENCLAMIDA

$C_{23}H_{28}ClN_2O_5S$

Masa Molecular = 494.0

2.6.3. Sinónimos:

Glibenclámida, Gliburide.

2.6.4. Nombres comerciales (según el PLM, 1989) (20)

	PRESENTACION	LABORATORIO
Daonil	Tabl.	Hoechst
Euglucon	Tabl.	Lakeside Farm.
Glibenil	Tabl.	Chyopharma
Glucal	Tabl.	Galen

Cada tableta contiene de Glibenclámida 5 mg

EN COMBINACION (según el PLM, 1994) (21)

Bi-Euglucon M, Metformina	Cáps.	Lakeside Farm.
Gli-Norboral, Fenformina	Tabl.	Sílanes

2.6.5. Descripción:

La Glibenclámida se presenta como un polvo blanco, cristalino, de olor ligero y prácticamente sin sabor.

2.6.6. Identificación:

Los espectros de infrarrojo teóricos para la Glibenclámida se muestran en el apéndice I.

El espectro de I.R presenta las bandas de absorción que a continuación se indican.

bandas de absorción

1163 cm ⁻¹	-SO ₂ -
1333 cm ⁻¹	-SO ₂ -N-
1515 cm ⁻¹	amida de la urea
3363 cm ⁻¹ y 3313 cm ⁻¹	-NH de la urea

2.6.7. Punto de Fusión: Entre 172°C y 175°C.

2.6.8. Solubilidad:

La Glibenclamida es:

- Insoluble en agua y éter
- Soluble en 330 partes de alcohol, 12 - 24 mg/ml en cloroformo, 250 - 500 mg / ml en piridina y en 250 partes de metanol.
- Poco soluble en cloroformo.

Forma sales solubles en agua al combinarse con hidróxidos alcalinos.

La solubilidad a 25°C de la glibenclamida en solución acuosa es 18.8 mg./ml. en amortiguador de fosfatos, 0.066 M. (pH=7.39) y 768.0 mg./ml. en amortiguador de boratos 0.066 M. (pH=9.53).

2.6.9. pKa.

La Glibenclamida es un ácido débil. Se demostró que tiene la misma constante de disociación que la Tolbutamida (pKa=5.3 +/- 0.1), puesto que ambos compuestos muestran la misma disociación en mezcla de disolventes tales como metanol y agua.

La determinación directa de este pKa en agua es imposible, debido a su baja solubilidad. Otro reporte nos indica que el pKa es de 6.8.

2.6.10. Mecanismo de acción:

Ejerce su efecto hipoglucémico en presencia de actividad funcional de tejido insular por acción betacitotrópico, dando por resultado un aumento de la liberación de insulina endógeno, así como una mejoría en la sensibilidad de los receptores insulínicos, que permite una liberación de la insulina por el estímulo fisiológico de la glucemia después de los alimentos.

2.6.11. FARMACOCINÉTICA.

Absorción (36).

Aproximadamente el 45.0 % de una dosis de 5 mg. es absorbida después de la administración oral. En tabletas micronizadas la absorción es completa. Generalmente la absorción es a nivel del tracto gastrointestinal.

Distribución (36).

Se distribuye ampliamente en el organismo, uniéndose a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 99.0 %.

En el plasma, el 90.0-99.0% de la Sulfonilurea se encuentran unidas a las proteínas, especialmente albúmina, la Clorpropamida presenta la menor proporción de fijación y la gliburida, la mayor.

Metabolismo.

El metabolismo se lleva a cabo en el hígado mediante una hidroxilación del anillo ciclohexil en las posiciones 3 ó 4 produciendo los metabolitos: 4-trans-hidroxi y el 3-cis-hidroxi.

Estos compuestos tienen únicamente un 0.25% y 2.5% de la potencia hipoglucémica de la glibenclamida respectivamente.

Eliminación (60).

El 95.0 % de la dosis se elimina en orina y en heces en cinco días (aproximadamente con un 75.0% en heces y un 20.0% en orina).

Cerca del 54.0 % se excreta inalterado.

2.6.12. Efectos adversos (36) (60):

Trastornos gastrointestinales relacionados con la dosis y caracterizados por anorexia, náuseas, vómitos, malestar epigástrico, cólicos abdominales, constipación, diarrea. Los efectos gastrointestinales adversos generalmente se eliminan disminuyendo la dosis.

Otros efectos colaterales que se presentan ocasionalmente son: hipoglucemia, disfunción hepática, debilidad, fatiga, mareos, vertigo, reacciones fotosensitivas (especialmente después de la ingestión de alcohol), cefalea, confusión, entre otros.

2.6.13. Interacciones medicamentosas.

Algunas de las interacciones que puede presentar la glibenclamida se muestran en la tabla 2.3.

2.6.14. Dosificación (20-21).

Dosis diaria de 2.5 mg, a 15.0 ó 20.0 mg.

Dosis máxima en una sola toma : 2 tabletas de 5.0 mg.

Las tabletas se ingieren antes de la comida.

Tabla 2.3
INTERACCIONES FARMACOLOGICAS DE LA GLIBENCLAMIDA
CON LOS SIGUIENTES FARMACOS (56).

INTERACTOR	INTERACCION
Azetazolamida	Aumento de la glucosa sanguínea en los pacientes prediabéticos y en los diabéticos que toman hipoglucemiantes orales.
Alcohol	Hipoglucemia auditiva, reacción, semejante a la provocada por disulfiram.
Anticoagulantes Orales	Aumento del efecto de los hipoglucemiantes por disminución en la degradación hepática y disminución en la unión a proteínas plásmaticas.
Barbitúricos	Aumento del efecto de los barbitúricos.
Beta bloqueadores: Verapamil y Nifedipina	Disminución de los efectos hipoglucemiantes por el intercambio de calcio del beta bloqueador con la sulfonilurea.
Cimetidina, Ranitidina, Metildopa y Miconazol	Aumento del efecto de los hipoglucemiantes orales.
Cloranfenicol	Aumento del efecto de los hipoglucemiantes por disminución en la degradación hepática.
Fenilbutazona	Aumento del efecto de los hipoglucemiantes por disminución en la degradación hepática y disminución en la unión a proteínas plásmaticas.
Feniramidol	Aumento del efecto de los hipoglucemiantes por disminución en la degradación hepática.
Probenecid	Aumento del efecto de los hipoglucemiantes orales debido a la disminución en la excreción de los riñones.
Salicilatos	Aumento del efecto de los hipoglucemiantes por disminución en la unión a proteínas plásmaticas.
Sulfonamidas	Aumento del efecto de los hipoglucemiantes por disminución en la unión a proteínas plásmaticas.
Rifampicina	Disminución del efecto de los hipoglucemiantes.
Glucocorticoides, Estrógenos y Fenitoína	Antagoniza la acción de las sulfonilureas.

2.7. MONOGRAFIA DE LA ISONIAZIDA

2.7.1. Antecedentes (7) (26) (32) (45).

La síntesis de isoniazida fué reportada en 1921 por Meyer y Mally, pero fué hasta 1945, que Chorine anunció que la nicotinamida poseía una acción tuberculostática.

El material básico para su síntesis fué el éster metílico del ácido isonicotínico, y el primer intermediario fué la isonicotinilhidrazida (isoniazida). La actividad antituberculosa de la isoniazida fué descubierta simultáneamente en Norte América y Alemania, en 1952 (Chorine y Huan), de manera casual, ya que fué ensayado por tratarse de un paso intermedio en la obtención de la tioacetona.

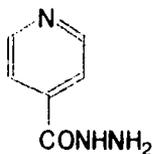
La isoniazida fué introducida en el mercado en 1952, como el medicamento más activo en la quimioterapia de la tuberculosis.

La isoniazida todavía se considera como el fármaco primario para la quimioterapia de la tuberculosis, y todos los pacientes con enfermedad causada por cepas del bacilo de la tuberculosis sensibles a la isoniazida deben recibirlo si pueden tolerarlo.

2.7.2. Nombre, Formula.

Hidrazida del ácido isonicotínico.

Hidrazida del ácido 4 - Piridincarboxílico.



ISONIAZIDA

$C_6H_7N_3O$

Masa molecular = 137.15

2.7.3. Sinónimos:

Neoxin, Hidrasonil, Ertuban, Nicetal, Nitadan.

2.7.4. Nombres comerciales (según el PLM, 1989) (20)

	PRESENTACION	LABORATORIO
Nidrazid	Tabl.	Squibb

Cada tableta contiene de isoniazida 100 mg.

EN COMBINACION (según el PLM, 1994) (21).

Myambutol I.N.H. (Clorhidrato de Etambutol)	Grags.	Lederle
Rifater (Rifampicina, Pirazinamida)	Grags.	Lepetit
Rifinah (Rifampicina)	Cáps.	Lepetit

2.7.5. Descripción:

Poivo cristalino incoloro o blanco, cristales blancos, Inodoro y lentamente se afecta por exposición al aire y a la luz.

2.7.6. Identificación:

Los espectros de infrarrojo teóricos para la Isoniazida se muestran en el apéndice I, los cuales presentan las bandas de absorción que a continuación se indican.

bandas de absorción

3300-3000 cm^{-1}	NH y C-H
1670 cm^{-1}	C=O
1560 cm^{-1}	amida II
1640 cm^{-1}	NH ₂
1610 cm^{-1} y 1500 cm^{-1}	C=C, C=N

2.7.7. Punto de fusión: Entre 170°C y 173°C.

2.7.8. Solubilidad (13) (43) (54):

Fácilmente soluble en agua

Poco soluble en alcohol

Ligeramente soluble en cloroformo y éter.

2.7.9. pKa.

pKa= 1.6, 3.5, 10.8, a 20°C.

2.7.10. Estabilidad (8).

La isoniazida es estable por varias semanas en solución amortiguadora de pH=8.0.

2.7.11. Mecanismo de acción (39):

El mecanismo de acción de este compuesto se desconoce. Aparentemente se combina con una enzima que es peculiar a las cepas de *Mycobacterium* susceptible al medicamento, desplazando a una molécula precursora de un pigmento y produciendo una diversidad de trastornos en el metabolismo celular.

Otra teoría afirma que la isoniazida, actúa sobre los lípidos, el ácido nucleico y glúcólisis del bacilo

La isoniazida, ejerce un antagonismo competitivo en las reacciones catalizadas por piridoxina en E.coli; la isoniazida y la piridoxina son análogos estructuralmente.

2.7.12. FARMACOCINÉTICA (27).

Absorción.

La Isoniazida se absorbe con facilidad por las vías oral, y parenteral. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 3 a 5 microgramos/ml., 1 a 2 horas después de la ingestión de dosis usuales.

Se absorbe fácilmente por sistema digestivo, no afecta la microflora del rumen, inclusive en tratamientos prolongados.

Los niveles máximos se alcanzan a las dos horas post-ingestión.

Distribución.

Se distribuye por todos los tejidos y líquidos del organismo, incluyendo sistema nervioso central y líquido cefalorraquídeo, es detectable en cantidades significativas en los líquidos pleural y ascítico. La isoniazida penetra bien en el tejido caseoso.

Al principio, la concentración plasmática y muscular del agente es mayor que la del tejido infectado, pero este último lo retiene durante más tiempo en cantidades muy por encima de las requeridas para la bacteriostasis.

Metabolismo.

Hepático, principalmente por acetilación a metabolitos inactivos algunos de los cuales pueden ser hepatotóxicos, la velocidad de acetilación esta determinada genéticamente, los acetiladores lentos se caracterizan por un déficit relativo de N-acetil transferasa hepática.

La figura 2.3 muestra esquemáticamente el metabolismo que presenta la Isoniazida.

Eliminación.

Renal, el 70.0% aproximadamente se excreta en 24 horas, la mayoría como metabolitos inactivos, de esta cantidad el 93.0% de la isoniazida excretada en orina puede aparecer en forma acetilada en los acetiladores rápidos, y el 63.0% en los acetiladores lentos; el 7.0% de la isoniazida excretada en orina puede aparecer en forma libre o conjugada en los acetiladores rápidos y el 37.0% en los acetiladores lentos.

También se excreta por la leche materna, y en pequeñas cantidades en la saliva, el esputo y las heces.

2.7.13. Efectos adversos (27) (64):

Se encuentran relacionados con la dosis, y la duración del tratamiento. En dichas reacciones se han detectado fiebre, erupciones cutáneas, hepatitis, etc. También se han reportado toxicidad directa sobre el sistema nervioso central y periférico, esto se ha atribuido a la deficiencia relativa de piridoxina, tal vez como resultado de la competición de la isoniazida con el fosfato de piridoxal por una enzima (apoptriptofanasa) esto incluye neuritis periférica, insomnio, inquietud, sacudidas musculares, retención urinaria, convulsiones y episodios psicóticos.

También se han presentado hepatotoxicidad; se han observado pruebas funcionales hepáticas anormales, ictericia clínica y necrosis multilobulillar. En los grandes grupos, cerca del 1.0% de las personas, muestran hepatitis clínicamente y, hasta 10.0% de ellas, anomalías asintomáticas.

2.7.14. Interacciones Medicamentosas (27).

La Isoniazida presenta una gran variedad de interacciones con medicamentos.

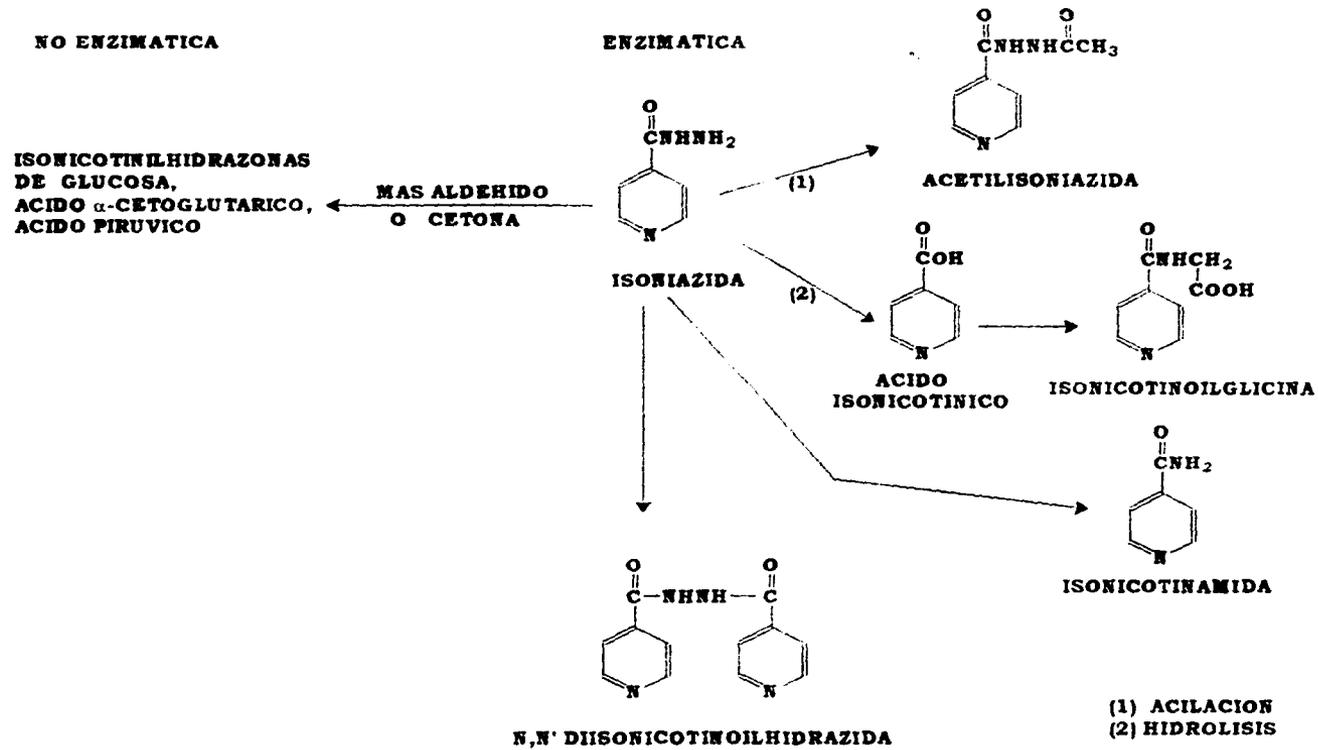


Fig. 2.3. Metabolismo de la Isoniazida.

A continuación se presentan las Interacciones Medicamentosas de mayor relevancia clínica:

* Corticosteroides, glucocorticoides; el uso simultáneo de glucocorticoides especialmente Prednisolona, con Isoniazida puede aumentar el metabolismo hepático.

* Alcohol; puede dar lugar a un aumento en la incidencia de hepatotoxicidad inducida por la Isoniazida y a un aumento del metabolismo de la isoniazida.

* Antiácidos que contienen Aluminio, pueden retrasar y disminuir la absorción y las concentraciones séricas de la isoniazida administrada por vía oral.

* Anticoagulantes derivados de la cumarina y de la indandiona; puede dar lugar a un aumento del efecto anticoagulante debido a la inhibición del metabolismo enzimático de los anticoagulantes.

* Disulfiram; el uso simultáneo en alcohólicos puede dar lugar a un aumento en la incidencia de efectos en el SNC, tales como: mareos, incoordinación, irritabilidad o insomnio.

* Rifampicina; el uso simultáneo de rifampicina con isoniazida puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad, especialmente en pacientes con disfunción hepática preexistente o en acetiladores rápidos de isoniazida.

* Piridoxina; la isoniazida puede producir neuritis periférica, actuando como antagonista de la piridoxina o aumentando la excreción renal de ésta.

2.7.15. Dosificación (20-21).

Dosis usual para adultos: dosis oral, 300 mg una vez al día. El tratamiento puede ser con asociación con otros antituberculosos.

Dosis pediátricas usuales: oral, 10 mg/kg de peso corporal, hasta 300 mg una vez al día.

2.8. MONOGRAFIA DEL MEBENDAZOL.

2.8.1. Antecedentes (19) (40) (45).

Entre los padecimientos considerados como problema importante de salud pública se encuentran las parasitosis.

La existencia simultánea de gran número de huéspedes perennes, los factores ecológicos que combinados con ignorancia y poca o nula educación higiénica, facilitan la transmisión de parásitos desde etapas muy tempranas de la vida.

En nuestro medio predominan transmitidas desde el suelo (geohelmintiasis), que por la frecuencia con que se presentan y los cuadros clínicos tan graves que producen, son de considerable importancia.

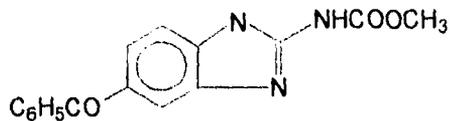
Son el prototipo de enfermedades que producen afecciones de tipo agudo y crónico de gravedad suficiente para convertirse en un problema de salud pública en nuestra comunidad y construir una de las causas importantes de mortalidad infantil.

El mebendazol es un agente antihelmíntico de amplio espectro, que fué sintetizado por Jonssen Pharmaceutica de Beerse, Bélgica en 1968.

Este fármaco se introdujo al mercado en 1972; desde entonces se usa en numerosos países del mundo y su empleo se incrementa año con año. Forma parte de un número de derivados benzimidazólicos como el albendazol y flubendazol que fueron desarrollados como antihelmínticos de amplio espectro para uso animal y humano.

2.8.2. Nombre, Fórmula.

Acido carbámico, (5-benzoil-1H-Benzimidazol-2-il), metil éster.
Metil 5-Benzoil-2-Benzimidazol carbamato.



MEBENDAZOL

$C_{16}H_{13}N_2O_3$

Masa Molecular = 295.30

2.8.3. Sinónimos:

Bantenol, Lomper, Mebenvet, Noverme, Telmin, Vermicidin.

2.8.4. Nombres comerciales (según el PLM, 1994) (21).

	PRESENTACION	LABORATORIO
Amycil	Susp., Tabs.	Rimsa
Helminzole	Tabs.	Farmaquilla
Mebensole	Susp., Tabs.	Columbia
Revapol	Comps., Susp.	A.F.
Soltric	Susp., Tabs.	I.C.N.
Vermicol	Susp.	Degort's
Vermin-Dazol	Susp., Comps.	Streger

Cada tableta (Susp., Comps.) contienen de mebendazol 100.0 mg.

2.8.5. Descripción:

Polvo de color blanco o ligeramente amarillo.

En la literatura se han reportado tres formas polimórficas del mebendazol identificadas como A, B, C, su baja solubilidad y su escaso radio de solución provocan importantes diferencias terapéuticas.

2.8.6. Identificación:

Los espectros de infrarrojo teóricos para el Mebendazol se muestran en el apéndice I, los cuales presentan las bandas de absorción que a continuación se mencionan.

bandas de absorción

3415 cm ⁻¹	NH
2500-2950 cm ⁻¹	CH
1720 cm ⁻¹	C=O (amida)
1650 cm ⁻¹	C=O
1600-1530 cm ⁻¹	C=C
1410-1460 cm ⁻¹	CH ₂ -O (C-O)
700-765 cm ⁻¹	benceno monosustituido.
878-900 cm ⁻¹	1,2,4 benceno trisustituido.

2.8.7. Punto de fusión: Funde alrededor de los 290°C.

2.8.8. Solubilidad:

Fácilmente soluble en ácido fórmico

Casi insoluble en agua, en soluciones diluidas de ácidos minerales, alcohol, éter, cloroformo.

Soluble en mezcla de ácido acético, dicloroetano 1:1.

Parcialmente soluble en dimetil sulfóxido.

2.8.9. pKa: No reportado.

2.8.10. Estabilidad.

Es estable al aire, y a la luz, con el tiempo no sufre ninguna alteración. No es higroscópico.

2.8.11. Mecanismo de acción (19):

El mebendazol inhibe la captación de glucosa por los helmintos.

In vitro al incubar el parásito con el fármaco se observa una acentuada disminución del contenido de aquél en glucógeno efecto que también se ha comprobado in vivo. Al no poder utilizar la glucosa exógena disminuye la formación de ATP, indispensable para la actividad y reproducción del parásito.

Aparentemente el mebendazol ejerce su efecto primario sobre los microtubulos y se tiene como consecuencia un bloqueo en el movimiento y una interferencia con las funciones de absorción y excreción.

Como consecuencia del bloqueo en el transporte se tiene una acumulación de sustancias hidrolíticas y proteolíticas de secreción y se produce una autólisis celular.

2.8.12. FARMACOCINÉTICA (27) (64).

Absorción.

El mebendazol se absorbe escasamente por el tracto digestivo, por lo que en consecuencia, su actividad se desarrolla prácticamente en la luz intestinal.

Distribución.

Se distribuye en el suero, líquido quístico, hígado, grasa omental y quistes pélvicos, pulmonares y hepáticos. Las concentraciones más

elevadas se encuentran en el hígado, también se encuentran concentraciones relativamente elevadas en el músculo enquistado por larvas de *Trichinella spiralis*, también atraviesa la placenta.

Metabolismo.

Aproximadamente el 95.0% se une a las proteínas plásmaticas y se metaboliza completamente. Dos metabolitos mayores, metil-5-(alfa-hidroxibencil)-2 bencimidazol carbamato y 2 amino-5-benzoil bencimidazol, tienen índices de depuración más bajos que el mebendazol; conjugados del mebendazol y sus metabolitos han sido encontrados en la bilis.

Eliminación.

Fecal; aproximadamente el 95.0% se excreta inalterado o como metabolito principal (derivado 2-amino) en heces.

Renal; aproximadamente del 2.0% al 5.0% se excreta inalterado o como metabolito principal en orina.

2.8.13. Efectos adversos (64).

Requieren atención médica solamente si persisten o son molestos.

Incidencia menos frecuente o rara:

- | | |
|---------------------------------|---------------------|
| - Dolor o molestias abdominales | - Diarrea |
| - Mareos | - Fiebre |
| - Dolor de cabeza | - Náuseas ó vómitos |
| - Rash cutáneo | |

Efectos colaterales raros en pacientes tratados con dosis altas incluyen reacciones alérgicas, alopecia, neutropenia reversible, agranulocitosis e hipospermia.

2.8.14. Interacciones Medicamentosas (64).

El mebendazol presenta una gran variedad de interacciones con medicamentos. Las interacciones con medicamentos se han seleccionado en función de su posible importancia clínica.

En pacientes que reciben dosis elevadas de mebendazol para el tratamiento de organismos que habitan en los tejidos tales como: *E. multilocularis* o *E. granulosus* (enfermedad hidatídica), se ha demostrado que la carbamazepina disminuye las concentraciones plásmicas del mebendazol por inducción de las enzimas microsomaes hepáticas, si la carbamazepina se utiliza para las crisis convulsivas, se recomienda la sustitución con ácido valproico.

2.8.15. Dosificación (20-21).

Se presenta como tabletas masticables que contienen 100.0 mg. del fármaco cada una. Se administra por vía oral empleándose el mismo esquema de dosificación para adultos y niños mayores de 2 años.

Para el control de la enterobiasis se administra una sola tableta de 100.0 mg., pudiéndose prescribir una segunda después de doce horas.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materias primas.

Se estudiaron dos lotes de las siguientes materias primas: Cimetidina, Glibenclamida, Isoniazida, y Mebendazol, a excepción del Albendazol (se estudiaron tres lotes), provenientes de dos proveedores diferentes.

La tabla 3.1 muestra los diferentes lotes estudiados.

Tabla 3.1

CLASIFICACION DE LOS LOTES ESTUDIADOS

PRINCIPIO ACTIVO	LOTES	PROVEEDORES
Albendazol	A	1
	B	2
	C	2
Cimetidina	A	1
	B	2
Glibenclamida	A	1
	B	2
Isoniazida	A	1
	B	1
Mebendazol	A	1
	B	2

1 y 2 son diferentes proveedores.

3.2. Pruebas realizadas.

Las pruebas físicoquímicas que se realizaron a cada lote de materia prima fueron las siguientes:

- * Densidad aparente
- * Densidad real
- * Velocidad de flujo
- * Tamaño de partícula
- * Difracción de rayos X
- Espectroscopía de Infrarrojo
- Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)
- Perfiles de Disolución

3.2.1. Densidad aparente y real

Equipo y Material:

- * Balanza analítica SARTORIUS Mod.A210p
- * Probeta graduada de 25 ml
- * Cronómetro
- * Soporte universal
- * Pinza de tres dedos con nuez para soporte

Estas pruebas se determinaron de la siguiente manera:

* Densidad aparente

A. Pesar 3g de principio activo (polvo), y depositarlo en una probeta graduada de 25 ml.

B. Leer el volumen ocupado por el polvo.

Cálculos:

Densidad aparente= Masa (g) / Volumen ocupado por el polvo (ml)

*** Densidad real**

A. Pesar 3g de principio activo (polvo), y depositarlo en una probeta graduada de 25 ml.

En un soporte universal, sujetar la probeta con las pinzas

B. Dejar caer la probeta desde una altura de 5 cm, 100 veces.

C. Leer el volumen ocupado por el polvo.

Cálculos:

$$\text{Densidad real} = \text{Masa (g)} / \text{Volumen ocupado por el polvo (ml)}$$

3.2.2. Velocidad de flujo

Equipo y Material:

*Balanza analítica SARTORIUS Mod.A210p

* Cronómetro

* Soporte universal

* Pinza de tres dedos con nuez para soporte

* Embudo de vidrio con tallo corto (1.1 cm. de diámetro)

* Vidrio de reloj

* Espátula de cromo-níquel

Esta prueba se determinó de la siguiente manera:

A. En un soporte universal sujetar el embudo con las pinzas de tres dedos, el embudo deberá estar a una distancia de 10 cm. con respecto a la base del soporte universal.

B. Pesar 3g de principio activo (polvo), y colocarlo en el embudo.

C. Medir el tiempo que tarda el polvo en pasar a través del embudo.

Cálculos:

$$\text{Velocidad de Flujo} = \text{Masa (g)} / \text{Tiempo (seg)}$$

3.2.3. Tamaño de partícula

Equipo y material

*Microscopio ZEISS CARL

*Microméetro ocular de 0.01 mm

*Ocular WILD HEAR BRUGS 6X

*Portaobjetos

Debido a que las materias primas eran electrostáticas esta prueba no se realizó mediante mallas sino se determinó através del microscopio ZEISS CARL, con un microméetro ocular de 0.01 mm y ocular WILD HEAR BRUGS 6X. Dependiendo del tamaño de partícula se utilizó el objetivo de 10X ó 40 X.

En un portaobjetos se colocó una pequeña cantidad de muestra, la cual se dividió en diez partes, midiendo en cada parte diez partículas (teniendo un total de 100 partículas medidas).

3.2.4. Difracción de rayos X.

Equipo.

Difractómetro de Rayos X, Phillips PW 1050/25

Las materias primas (Albendazol, Cimetidina, Isoniazida), fueron enviadas a la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química, en el Laboratorio de Rayos X, donde estas fueron analizadas.

Los difractogramas de las materias primas se muestran en el Apéndice I.

3.2.5. Espectroscopía de Infrarrojo.

Equipo.

Espectrómetro de Infrarrojo transformadas de Foulrier, Perkin Elmer Mod. 1600 series FTIR.

Todas las materias primas fueron enviadas a la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química, en el Laboratorio de Espectroscopía, donde fueron analizadas.

Los espectros de I.R para cada una de las materias primas se muestran en el Apéndice I.

3.3. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

Equipo y reactivos:

*DSC marca Dupont Mod.2000

*Balanza analítica Sartorius de precisión 0.01mg.

*Paneles de aluminio herméticos (Dupont 050390)

*Cloruro de metileno

En este método la muestra debe presentar una pureza no menor al 98.0% para que los resultados sean confiables. La cantidad de muestra es de 3 a 5 mg.(dependiendo de la textura de esta) y el tiempo de análisis es de 15 a 60 min. (dependiendo de la temperatura de fusión de la muestra).

3.3.1. Calibración del equipo.

Se requiere seleccionar dos materiales puros (orgánicos ó inorgánicos), uno por abajo y otro por encima de la temperatura de fusión de la muestra en estudio. Se determinó la temperatura aparente de transición para cada uno de los materiales usados en la calibración, antes de que el material de referencia se deposite en la cámara, con atmósfera de nitrógeno, la velocidad de calentamiento previo fué de 10°C/minuto, hasta el restablecimiento de la línea base, posteriormente se determinaron las temperaturas de transición y entalpías de fusión de los materiales de

referencia. Con los resultados se obtiene la pendiente (S) y el intercepto (I).

Para propósitos de este procedimiento, se asume la relación lineal entre la temperatura observada (TO) y la temperatura real del material de referencia (T).

$$T = (TO \times S) + I$$

Donde:

S y I es igual a la pendiente y el intercepto respectivamente.

$$S = \frac{Ts_1 - Ts_2}{TO_1 - TO_2}$$

$$I = \frac{(TO_1 \times Ts_2) - (Ts_1 \times TO_2)}{(TO_1 - TO_2)}$$

Donde:

Ts₁= es la temperatura de transición para el estándar 1 tomado de la tabla 3.2

Ts₂= es la temperatura de transición para el estándar 2 tomado de la tabla 3.2

TO₁= es la temperatura de transición observada para el estándar 1

TO₂= es la temperatura de transición observada para el estándar 2

S= es la pendiente

I= es el intercepto

La tabla 3.2 nos muestra los materiales de referencia usados para la calibración del equipo DSC.

Tabla 3.2
MATERIALES DE REFERENCIA PARA LA CALIBRACION EN DSC.

MATERIAL DE REFERENCIA	TEMPERATURA DE FUSION (°C)	ENTALPIA DE FUSION (J/g)
ácido benzoico	122.52	147.4
Indio (In)	156.78	28.4
Estaño (Sn)	232.12	59.22
Zinc (Zn)	419.73	112.0

3.3.2. Preparación de la muestra para calorimetría.

Antes de realizar cualquier determinación se procedió a lavar previamente los paneles de aluminio con una solución de Cloruro de metileno, y se secaron en un horno a 425°C durante 1 min. esto es con la finalidad de eliminar impurezas (polvo, grasa, etc.) de los portamuestras.

La materia prima se pulveriza en un mortero de Agatha con la finalidad de obtener una uniformidad en el tamaño de partícula, y posteriormente se pesa de 3 a 5mg de materia prima, se coloca en un panel de aluminio hermético (Dupont 050390) previamente pesado, se realizan 3 determinaciones para cada muestra.

3.3.3. Procedimiento.

Se usaron termopares de cromel/alumel y como referencia un panel vacío con las mismas características de los paneles de la muestra, la celda previamente se calibra, de acuerdo a lo indicado en la sección 3.3.1.

Se requiere un intervalo de temperaturas de 20°C a 300°C (dependiendo de la temperatura de fusión de la muestra) manteniendo una isoterma de 3 minutos antes y después del calentamiento, con el objeto de estabilizar el sistema y posteriormente hacer el análisis de pureza.

3.4. Valoración de los principios activos.

Se realizaron las valoraciones de las materias primas de acuerdo a lo especificado en la FEUM, 5a y 6a Ed.(24-25), a excepción del Albendazol, el cual se valoró de acuerdo a la metodología de un Laboratorio Farmacéutico que produce la forma farmacéutica de esta materia prima.

Valoración del Albendazol

Equipo y reactivos:

- * Balanza analítica Sartorius Mod. A210p
- * Acido acético glacial R.A.
- * Acido Perciórico R.A.
- * Solución Indicadora de p-naftol benceína

Procedimiento:

Pesar 400 mg de la muestra y colocarlos en un matraz Erlenmeyer de 250 ml, agregar 150 ml de ácido acético glacial neutralizado.

Titular con solución 0.1N de ácido perclórico, usando solución Indicadora de p-naftol benceína, hasta color amarillo verdoso que es el punto final. Realizar la valoración por triplicado y obtener un promedio de los mililitros obtenidos considerando la corrección por blanco.

Cada ml. de solución 0.1 N de ácido perclórico equivale a 26.53 mg. de $C_{12}H_{15}N_3O_2S$.

3.5. Estudio de Disolución de las materias primas.

Equipo y reactivos.

- * Disolutor Hanson - Research Mod. SR6
- * Swinnex Millipore de 25mm. de diámetro
- * Papel Whatman del No. 1
- * Muestreadores Millipore de 9.0 cm. de longitud
- * Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p
- * Espectrofotómetro BECKMAN UV/VIS Mod. DU68
- * Agua destilada desgasificada
- * Acido clorhídrico R.A.
- * Hidróxido de sodio 0.1 M
- * Fosfato de sodio monobásico monohidratado
- * Metanol R.A.

Método analítico.

El método analítico para el estudio de disolución de las materias primas se llevó a cabo por un método espectrofotométrico en la región de U.V-VIS, a las longitudes de onda señaladas para cada materia prima.

Validación del método analítico para el estudio de disolución.

En todos los casos antes de proceder a realizar los perfiles de disolución se validó el método analítico para llevar a cabo la cuantificación del principio activo bajo estudio.

La USP XXII establece que los requisitos necesarios que debe cumplir un método farmacopeico son los siguientes: precisión, exactitud, límite de detección, límite de cuantificación, especificidad, rango, linealidad y tolerancia.

Para llevar a cabo la validación del método analítico para el estudio de disolución de las materias primas únicamente se tomaron en cuenta la linealidad y la precisión (repetibilidad), las cuales se evaluaron como se indica a continuación:

Linealidad.

Para evaluar la linealidad del método analítico, se prepararon tres curvas de calibración independientes, a diferentes concentraciones y se leyeron al espectrofotómetro según lo indicado en el método.

Para cada una de las curvas se determinó el coeficiente de correlación (r), la pendiente (m) y la ordenada al origen.

Repetibilidad.

Para determinar la repetibilidad se realizaron tres curvas de calibración durante tres días diferentes a las mismas concentraciones de las preparadas para linealidad.

Para cada una de las concentraciones, se calculó el coeficiente de variación, el cual debió ser menor al 2 % para ser aceptado como válido.

3.5.1. Estudio de disolución para el Albendazol

Se trabajó bajo las especificaciones establecidas por la FEUM, 6a Ed. y de acuerdo a lo reportado por González y Col. 1992 (29).

3.5.1.1. Validación del método analítico para el estudio de disolución del Albendazol (25) (29).

Linealidad y Repetibilidad.

La curva de calibración utilizada presenta las siguientes concentraciones 1, 2, 4, 8, 12, 16, y 20 $\mu\text{g/ml}$. las muestras se leyeron a $\lambda=295\text{ nm}$ y $\lambda=308\text{ nm}$, según lo indicado en el método.

3.5.1.2. Procedimiento del estudio de disolución para el Albendazol (25) (29).

Este principio activo se trabajo mediante dos métodos, los cuales se indican a continuación:

*Se prepararon cápsulas conteniendo 200mg de principio activo y se empleó el método de canastilla (González y Col, 1992), en cinco canastillas se depositó una cápsula, a excepción de la sexta la cual contenía una cápsula vacía para realizar la corrección por blanco, se tomaron muestras de 4ml. a los 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min.

Se realizaron diluciones con ácido clorhídrico, de acuerdo a las diferentes concentraciones del medio (0.1N, 0.5N, 1N).

Las muestras se leyeron en el espectrofotómetro al UV a $\lambda=295\text{nm}$, y los resultados obtenidos se extrapolaron en una curva patrón la cual fué preparada el mismo día.

**Se prepararon cápsulas conteniendo 200mg de principio activo y se empleó el método I (Según FEUM, 6a Ed.,1994), en cinco canastillas se depositó una cápsula, a excepción de la sexta la cual contenía una cápsula vacía para realizar la corrección por blanco, se tomaron muestras de 4ml. a los 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min.

Se realizaron diluciones con hidróxido de sodio 0.1M. Las muestras se leyeron en el espectrofotómetro al UV a $\lambda=308\text{nm}$, y los resultados obtenidos se extrapolaron en una curva patrón la cual fué preparada el mismo día.

Las condiciones de trabajo para ambos métodos se indican en la tabla 3.3.

Tabla 3.3
METODOS PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION DE ALBENDAZOL

PRINCIPIO ACTIVO	MEDIO DE DISOLUCION	VOL. (ml)	VEL. DE AGITACION	METODO I	TEMP. (°C)	LONG. DE ONDA (nm)
*Albendazol	HCl 0.1 N	900	75 rpm	Canastilla	37°C+/- 0.5°C	295
*Albendazol	HCl 0.5 N	900	75 rpm	Canastilla	37°C+/- 0.5°C	295
*Albendazol	HCl 1.0 N	900	50 rpm	Canastilla	37°C+/- 0.5°C	295
**Albendazol	HCl 0.1 N	900	50 rpm	Canastilla	37°C+/- 0.5°C	308

* González y Col. 1992 (29).

** FEUM, 6a Ed. 1994 (25).

3.5.2 Estudio de disolución para la Cimetidina (24).

Se trabajó bajo las especificaciones establecidas por la FEUM, 5a Ed.

3.5.2.1. Validación del método analítico para el estudio de disolución de la Cimetidina.

Linealidad y Repetibilidad.

La curva de calibración utilizada presentó las siguientes concentraciones 5, 10, 15, 20 y 25 µg/ml, las muestras se leyeron a $\lambda=218\text{nm}$, según lo indicado en el método.

3.5.2.2. Procedimiento del estudio de disolución de Cimetidina.

*Se prepararon cápsulas conteniendo 300mg de principio activo y se empleó el método I (Según FEUM), en cinco canastillas se depositó una cápsula, a excepción de la sexta la cual contenía una cápsula vacía para realizar la corrección por blanco, se tomaron muestras de 4ml. a los 5, 10, 15, 20, 30, 60 y 90 min. haciendo diluciones con ácido clorhídrico 0.1N.

Las muestras se leyeron en el espectrofotómetro al UV a $\lambda=218\text{nm}$, y los resultados obtenidos se extrapolaron en una curva patrón la cual fué preparada el mismo día.

Las condiciones de trabajo son las mencionadas en la tabla 3.4

Tabla 3.4
METODO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION DE CIMETIDINA

PRINCIPIO ACTIVO	MEDIO DE DISOLUCION	VOL. (ml)	VEL. DE AGITACION	METODO I	TEMP. (°C)	LONG. DE ONDA (nm)
Cimetidina	H ₂ O destilada (degasificada)	900	100 rpm	Canastilla	37°C +/- 0.5°C	218

3.5.3. Estudio de disolución para la Glibenclámda.

Esta prueba todavía no ha sido establecida de una manera oficial para la glibenclámda y en consecuencia existen muy pocos reportes en la literatura científica sobre el desarrollo de una metodología adecuada para la prueba de disolución.

El Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e.v., propuso un método de disolución en el cual se utiliza solución amortiguadora de fosfatos pH=7.4 como medio de disolución.

3.5.3.1 Validación del método analítico para el estudio de disolución de la Glibenciamida.

Linealidad y Repetibilidad.

La curva de calibración utilizada presenta las siguientes concentraciones 1.5, 3.0, 6.0, 9.0 y 12.0 $\mu\text{g} / \text{ml}$, las muestras se leyeron a $\lambda=227\text{nm}$.

3.5.3.2. Procedimiento del estudio de disolución para la Glibenciamida.

Preparación del medio de disolución.

Solución amortiguadora de fosfatos pH=7.4.

Pesar 6.805 g. de fosfato monobásico de sodio anhidro, adicionar 1.564 g. de hidróxido de sodio, disolver y aforar a un litro con agua destilada, ajustar el pH con hidróxido de sodio 1N ó ácido fosforico 0.1N.

*Se prepararon cápsulas conteniendo 5mg de principio activo y se empleó el método I (según FEUM), en cinco canastillas se depósito una cápsula, a excepción de la sexta la cual contenía una cápsula vacía para realizar la corrección por blanco, se tomarón muestras de 4ml. a los 5, 15, 30, 60, 90 y 120min.

Las muestras se leyeron en el espectrofotómetro al UV a $\lambda=227\text{nm}$, y los resultados obtenidos se extrapolaron en una curva patrón la cual fué preparada el mismo día.

Las condiciones de trabajo son las mencionadas en la tabla 3.5.

Tabla 3.5
METODO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION DE GLIBENCLAMIDA

PRINCIPIO ACTIVO	MEDIO DE DISOLUCION	VOL. (ml)	VEL. DE AGITACION	METODO I	TEMP. (°C)	LONG. DE ONDA (nm)
Glibenclamida	Solución amortiguadora de fosfatos pH=7.4	900	75 rpm	Canastilla	37°C +/- 0.5°C	227

3.5.4. Estudio de disolución para la Isoniazida (24).

Se trabajo bajo las especificaciones establecidas por la FEUM 5a Ed.

3.5.4.1. Validación del método analítico para el estudio de disolución de la Isoniazida.

Linealidad y Repetibilidad

La curva de calibración utilizada presentó las siguientes concentraciones 2.2, 4.4, 6.6, 8.8, 11.0 y 13.2 µg/ml, las muestras se leyeron a $\lambda=263$ nm.

3.5.4.2. Procedimiento del estudio de disolución para la Isoniazida.

*Se prepararon cápsulas conteniendo 100mg de principio activo y se empleó el método I (según FEUM), en cinco canastillas se depósito una cápsula, a excepción de la sexta la cual contenia una cápsula vacía para realizar la corrección por blanco, se tomarón muestras de 4ml a los 5, 15, 30, 45 y 60 min.

Las muestras se leyeron en el espectrofotómetro al UV a $\lambda=263\text{nm}$, los resultados se extrapolaron en una curva patrón la cual fué preparada el mismo día.

Las condiciones de trabajo son las mencionadas en la tabla 3.6.

Tabla 3.6
METODO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION DE ISONIAZIDA

PRINCIPIO ACTIVO	MEDIO DE DISOLUCION	VOL. (ml)	VEL. DE AGITACION	METODO I	TEMP. (°C)	LONG. DE ONDA (nm)
Isoniazida	HCl 0.1 N	900	100 rpm	Canastilla	37°C+/- 0.5°C	263

3.5.5. Estudio de disolución para el Mebendazol.

Se trabajo bajo las condiciones establecidas en la metodología de disolución del Albendazol anteriormente mencionadas (29).

3.5.5.1 Validación del método analítico para el estudio de disolución del Mebendazol.

Linealidad y Repetibilidad

La curva de calibración utilizada presentó las siguientes concentraciones 1, 2, 4, 8, 12, 16 y 20 $\mu\text{g/ml}$, las muestras se leyeron a $\lambda=232\text{nm}$.

3.5.5.2. Procedimiento del estudio de disolución para el Mebendazol.

*Se prepararon cápsulas conteniendo 100mg de principio activo y se empleó el método I (Según FEUM), en cinco canastillas se depositó una cápsula, a excepción de la sexta la cual contenía una cápsula vacía

para realizar la corrección por blanco, se tomaron muestras de 4ml. a los 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min.

Se realizaron diluciones con ácido clorhídrico, de acuerdo a las diferentes concentraciones del medio (0.1N, 0.5N, 1N), según lo indicado por González y Col. 1992 (29).

Las muestras se leyeron en el espectrofotómetro al UV a $\lambda=232\text{nm}$, y los resultados obtenidos se extrapolaron en una curva patrón la cual fué preparada el mismo día.

Las condiciones de trabajo son las mencionadas en la tabla 3.7.

Tabla 3.7
METODOS PROPUESTOS PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION DE
MEBENDAZOL

PRINCIPIO ACTIVO	MEDIO DE DISOLUCION	VOL. (ml)	VEL. DE AGITACION	METODO I	TEMP. (°C)	LONG DE ONDA (nm)
Mebendazol	HCl 0.1 N	900	75 rpm	Canastilla	37°C+/- 0.5°C	232
Mebendazol	HCl 0.5 N	900	75 rpm	Canastilla	37°C+/- 0.5°C	232
Mebendazol	HCl 1.0 N	900	50 rpm	Canastilla	37°C+/- 0.5°C	232

IV. RESULTADOS

4.1 Pruebas realizadas.

Los resultados obtenidos de densidad aparente, densidad real, tamaño de partícula, velocidad de flujo, se muestran en la tabla 4.1, posteriormente se presentan sus gráficas y fotografías de tamaño de partícula.

Tabla 4.1
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS FISICAS.

Materia Prima	Densidad Aparente (g/ml)	Densidad Real (g/ml)	Velocidad de Flujo (g/seg)	Tamaño de Partícula	
				(μ)	%
Isoniazida (Lote A)	0.6	0.75	1.5	<10	0
				>10<20	10
				>20<30	41
				>30<40	23
				>40<50	9
				>50	17
Isoniazida (Lote B)	0.6	0.743	1.2	<10	0
				>10<20	19
				>20<30	37
				>30<40	19
				>40<50	16
				>50	9
Mebendazol (Lote A)	0.125	0.165	0.666	<10	21
				>10<20	63
				>20<30	16
				>30<40	0
				>40<50	0
				>50	0
Mebendazol (Lote B)	0.1108	0.171	1.0	<10	16
				>10<20	69
				>20<30	15
				>30<40	0
				>40<50	0
				>50	0

Tabla 4.1 (Continuación)
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS FISICAS.

Materia Prima	Densidad Aparente (g/ml)	Densidad Real (g/ml)	Velocidad de Flujo (g/seg.)	Tamaño de Partícula	
				(μ)	%
Albendazol (Lote A)	0.1987	0.297	0.666	<10	21
				>10<20	76
				>20<30	3
				>30<40	0
				>40<50	0
				>50	0
Albendazol (Lote B)	0.2	0.25	0.455	<10	73
				>10<20	26
				>20<30	1
				>30<40	0
				>40<50	0
				>50	0
Albendazol (Lote C)	0.2027	0.252	0.666	<10	32
				>10<20	60
				>20<30	8
				>30<40	0
				>40<50	0
				>50	0
Cimetidina (Lote A)	0.5302	0.677	1.65	<10	22
				>10<20	37
				>20<30	23
				>30<40	10
				>40<50	3
				>50	5
Cimetidina (Lote B)	0.5454	0.666	1.5	<10	20
				>10<20	32
				>20<30	23
				>30<40	4
				>40<50	15
				>50	6
Glibenclamida (Lote A)	0.5	0.7142	0.5795	<10	22
				>10<20	23
				>20<30	37
				>30<40	10
				>40<50	3
				>50	5
Glibenclamida (Lote B)	0.492	0.682	0.5	<10	18
				>10<20	34
				>20<30	23
				>30<40	15
				>40<50	4
				>50	6

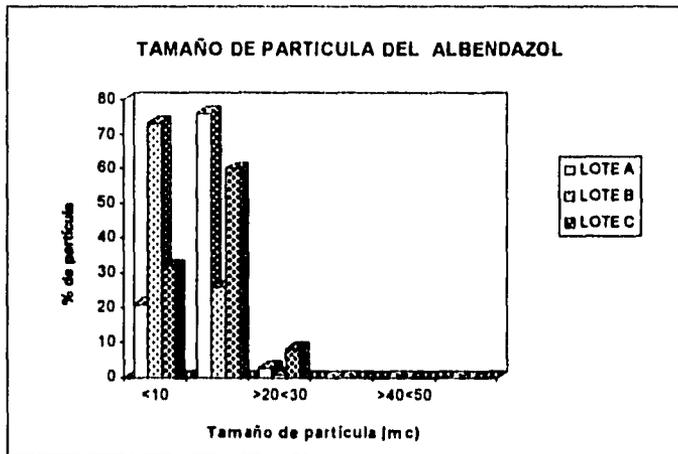


Fig.4.1. Se presenta la gráfica de tamaño de partícula para los diferentes lotes de Albendazol, en el intervalo de $10-20\mu$ se observa un mayor porcentaje de partículas.



Fig. 4.1a. Fotografía microscopica para el Albendazol lote A, con el objetivo 40 X.

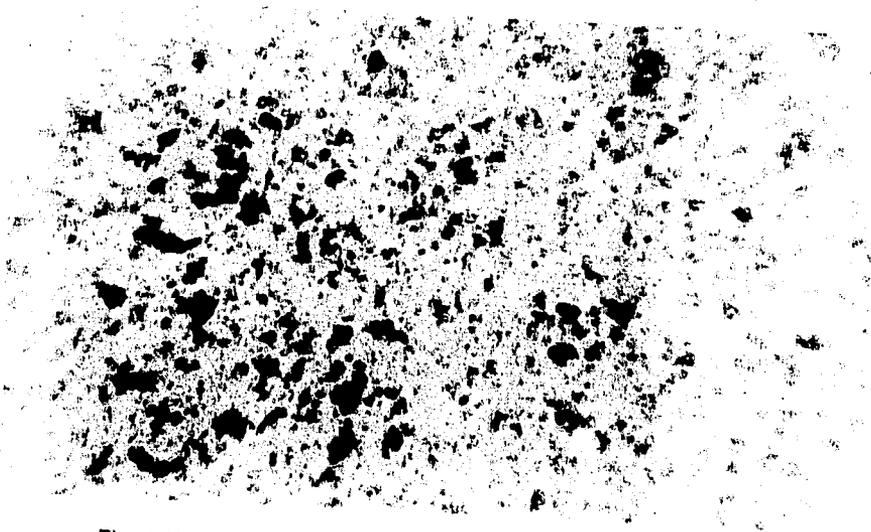


Fig. 4.1b. Fotografía microscópica para el Albendazol lote B, con el objetivo 40X.

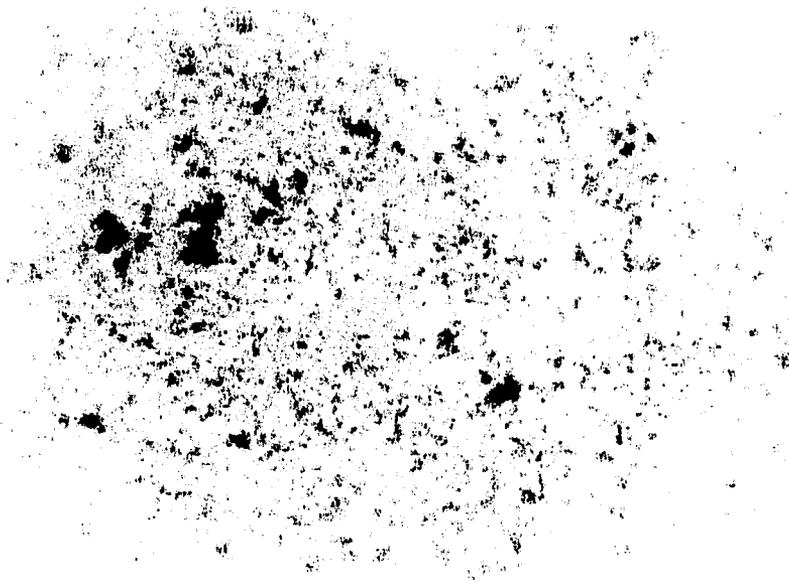


Fig. 4.1c. Fotografía microscópica para el Albendazol lote C, con el objetivo 40X.

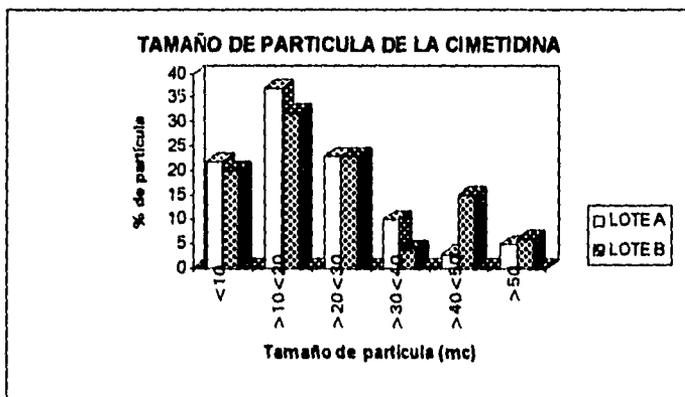


Fig.4.2. Se presenta la gráfica de tamaño de partícula para los lotes de Cimetidina, observándose un mayor porcentaje de partículas en el intervalo de 10-20 μ .



Fig. 4.2a. Fotografía microscopica para la Cimetidina lote A, con el objetivo 10X.



Fig. 4.2b. Fotografía microscopica para la Cimetidina lote B, con el objetivo 10X.

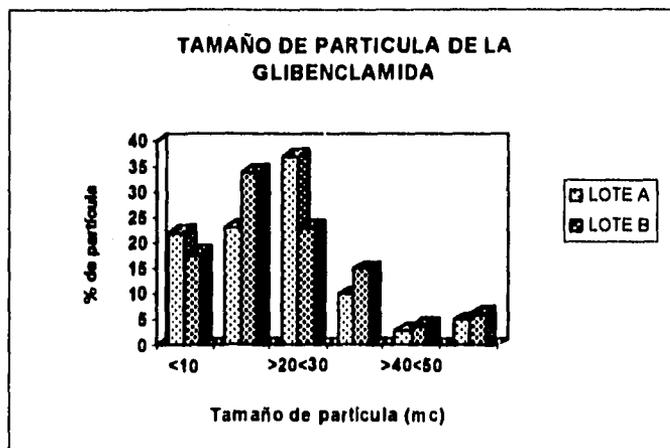


Fig.4.3. Se presenta la gráfica de tamaño de partícula para los lotes de Glibenclamida, en la cual se observa un mayor porcentaje de partículas en el intervalo de 10-30 μ .



Fig. 4.3a. Fotografía microscopica para la Glibenclamida lote A, con el objetivo 10X.



Fig. 4.3b. Fotografía microscopica para la Glibenclamida lote B, con el objetivo 10X.

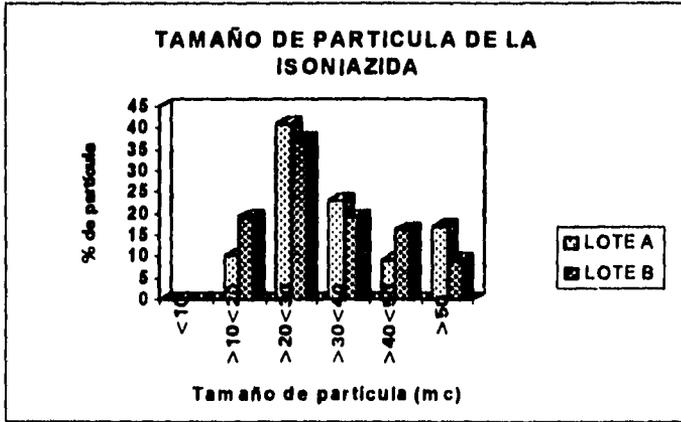


Fig.4.4. Se presenta la gráfica de tamaño de partícula para los lotes de Isoniazida, en la que se observa un mayor porcentaje de partículas en el intervalo de 20-30 μ .

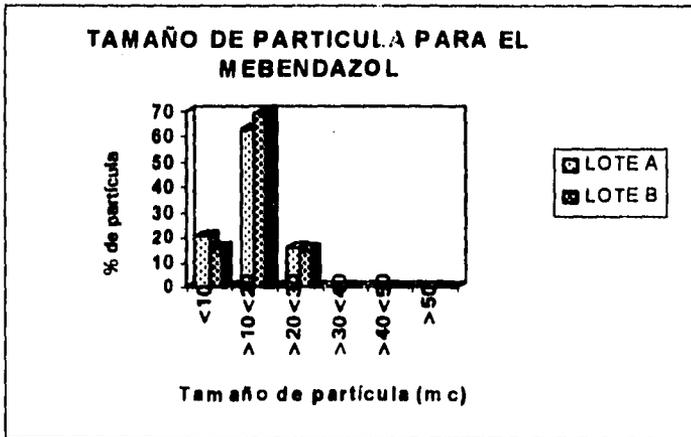


Fig.4.5. Se presenta la gráfica de tamaño de partícula para los lotes de mebendazol, en la cual se observa un mayor porcentaje de partículas en el intervalo de 10-20 μ .



Fig. 4.5a. Fotografía microscópica para el Mebendazol lote A, con el objetivo 40 X.

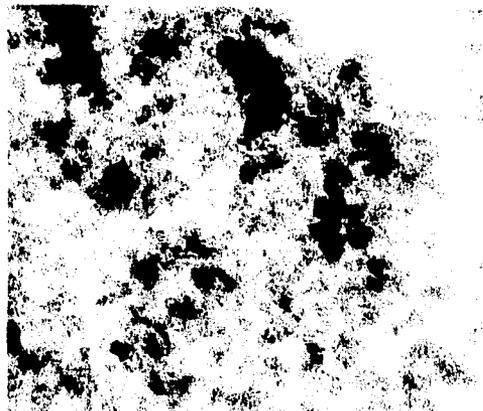


Fig. 4.5b. Fotografía microscópica para el Mebendazol lote B, con el objetivo 40 X.

4.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

CURVA DE CALIBRACION DSC.

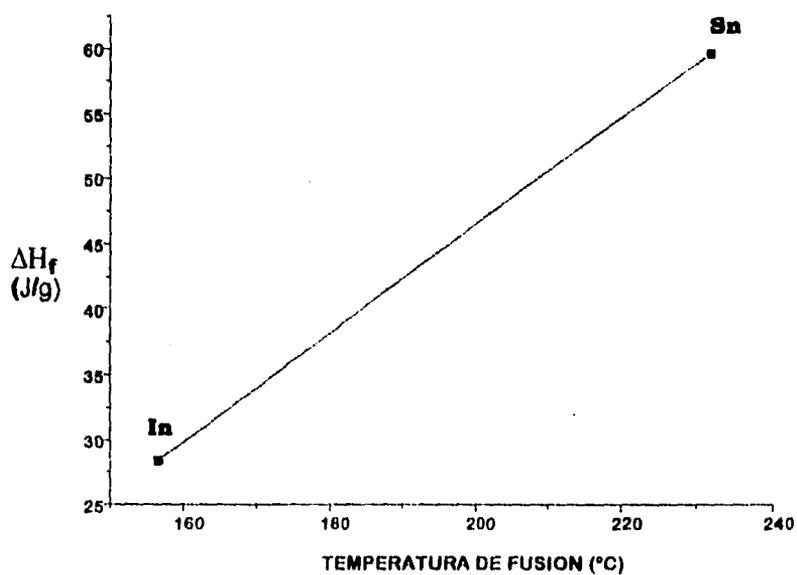


Fig.4.6. Esta gráfica nos muestra la curva de calibración para DSC, utilizando materiales inorgánicos como el Estaño y el Indio.

Los resultados de Calorimetría Diferencial de Barrido se muestran a continuación en la tabla 4.2, con sus respectivas gráficas.

Tabla 4.2
RESULTADOS DE CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO
(DSC)

* PRINCIPIO ACTIVO	CONSTANTE DE CELDA	PUREZA (%)	p.f (Teórico)	p.f (Experimental)	AH (KJ/mol)
Albendazol (Lote A)	1.052	97.2	208°C - 210°C	214.8°C	69.8
Albendazol (Lote B)	1.105	97.7		212.7°C	49.4
Albendazol (Lote C)	1.105	95.4		210.3°C	50.53
Cimetidina (Lote A)	1.1242	97.5	141.0°C - 143.0°C	142.5°C	50.09
Cimetidina (Lote B)	1.048	98.4		141.9°C	36.26
Glibenclamida (Lote A)	1.017	97.5	172.0°C - 174.0°C	172.4°C	61.7
Glibenclamida (Lote B)	1.052	98.4		172.1°C	61.0
Isoniazida (Lote A)	1.017	99.6	170.0°C - 173.0°C	172.3°C	32.6
Isoniazida (Lote B)	1.052	99.8		172.2°C	28.4
Mebendazol (Lote A)	1.026	97.3	288.5°C	242.7°C	35.4
Mebendazol (Lote B)	1.026	97.4		241.3°C	28.9

* En todos los casos se trabajó con atmósfera de nitrógeno y a una velocidad de calentamiento= 10°C/min.

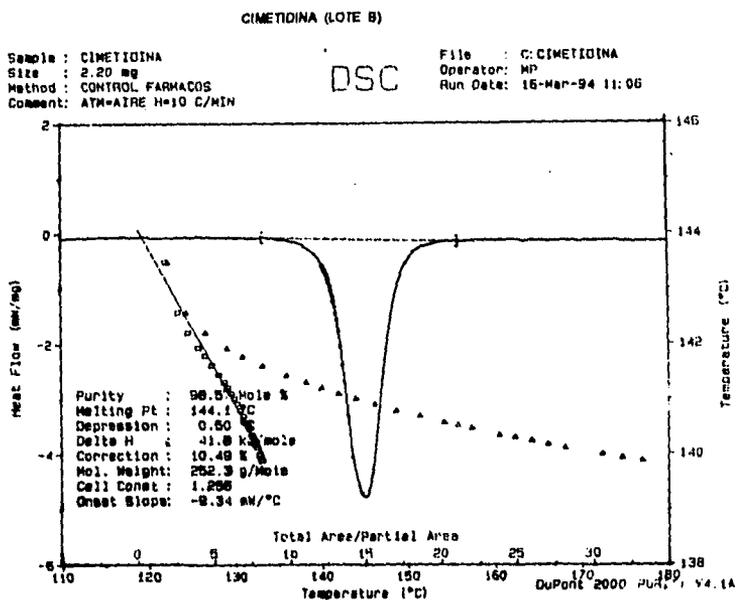
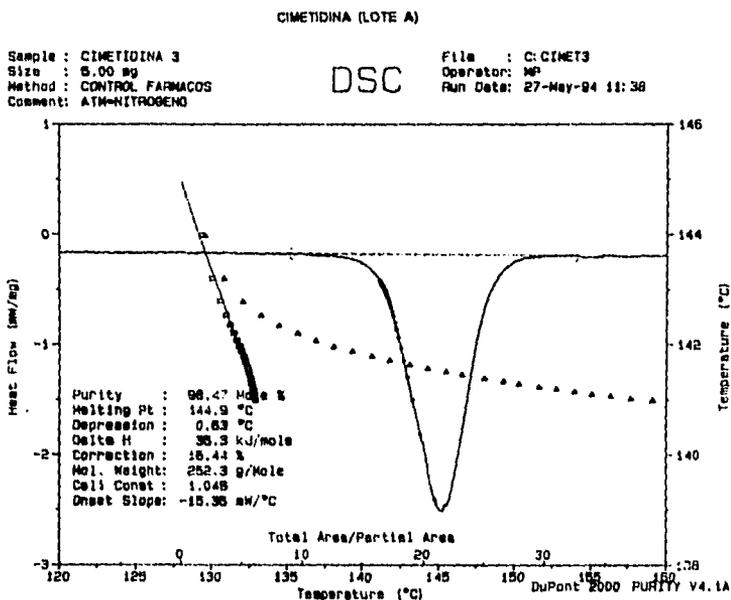


Fig. 4.7. Se puede observar la curva de DSC para el lote A y B de Cimetidina.

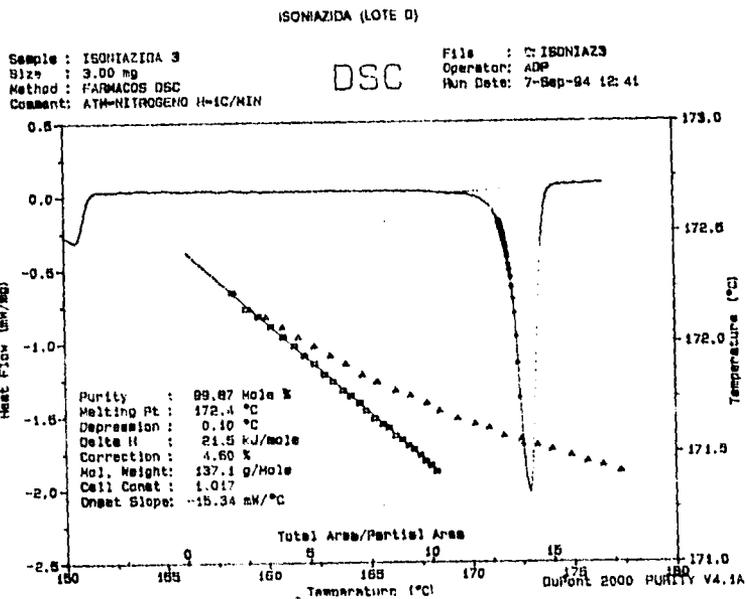
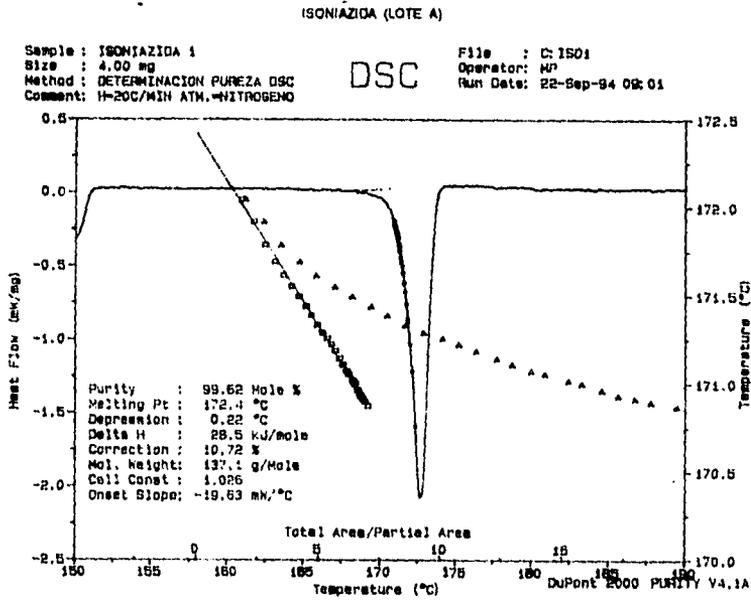


Fig. 4.8. Se puede observar la curva de DSC para el lote A y B de Isoniazida.

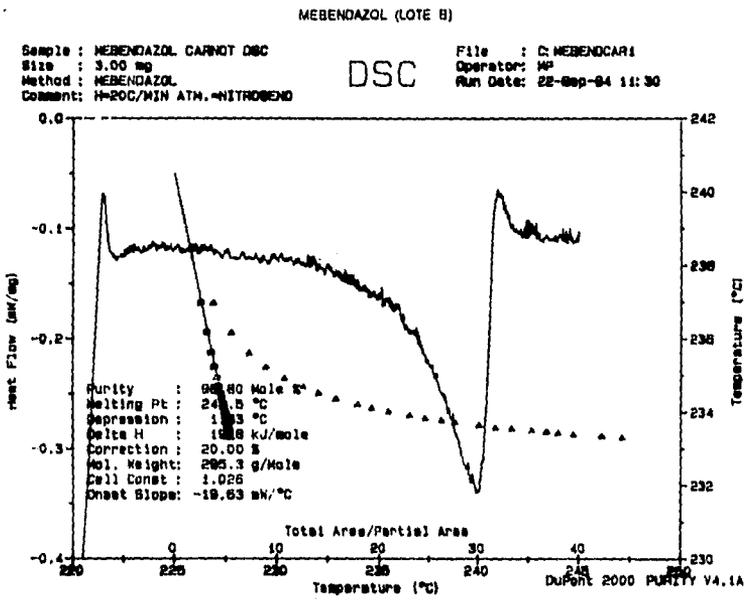


Fig. 4.9. Se puede observar la curva de DSC para el lote B de Mebendazol.

4.3. Valoración de las materias primas.

En la tabla 4.3 se muestran los datos referentes a la valoración de cada una de las materias primas.

Tabla 4.3
VALORACION DE LAS MATERIAS PRIMAS
(FEUM, 5a y 6a Ed.)

Materia Prima	*Media (%)	Especificación
**Albendazol (Lote A)	97.7%	98.0 -101.0%
**Albendazol (Lote B)	97.0%	98.0 -101.0%
**Albendazol (Lote C)	97.2%	98.0 -101.0%
Cimetidina (Lote A)	100.3%	99.0 -101.5%
Cimetidina (Lote B)	97.6%	99.0 -101.5%
Glibenclamida (Lote A)	94.8%	99.0 -101.0%
Glibenclamida (Lote B)	95.3%	99.0 -101.0%
Isoniazida (Lote A)	98.7%	98.0 -101.0%
Isoniazida (Lote B)	98.9%	98.0 -101.0%
Mebendazol (Lote A)	94.1%	98.0 -102.0%
Mebendazol (Lote B)	98.5%	98.0 -102.0%

* La media es el resultado de tres determinaciones.

** Se realizó la valoración según la metodología desarrollada por un laboratorio farmacéutico.

En la tabla 4.4 se muestran los datos comparativos de porcentaje de pureza obtenidos de la valoración de las materias primas y Calorimetría Diferencial de Barrido.

Tabla 4.4
COMPARACION DE RESULTADOS

Materia Prima	DSC (% Pureza)	Valoración (% Pureza)
Albendazol (Lote A)	97.2	97.7
Albendazol (Lote B)	97.7	97.0
Albendazol (Lote C)	95.4	97.2
Cimetidina (Lote A)	97.5	100.3
Cimetidina (Lote B)	98.4	97.6
Glibenclamida (Lote A)	97.5	94.8
Glibenclamida (Lote B)	98.4	95.3
Isoniazida (Lote A)	99.6	98.7
Isoniazida (Lote B)	99.8	98.9
Mebendazol (Lote A)	97.3	94.1
Mebendazol (Lote B)	97.4	98.5

4.4. Estudios de disolución de las materias primas.

4.4.1. Validación del método analítico para el estudio de disolución del Albendazol.

A continuación se presentan los resultados de linealidad y repetibilidad del método analítico empleado para el estudio de disolución de acuerdo a lo especificado en la sección 3.5.

Tabla 4.5
DATOS DE LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD
DEL METODO ANALITICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION
DEL ALBENDAZOL EN HCl 0.1N

	CONCENTRACION (µg/ml)						Pendiente	Intercepto	Correlacion
	2.0	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0			
*A	0.0650	0.1370	0.2760	0.4220	0.5570	0.6970	0.0349	-0.0011	0.9999
Día 1	0.0640	0.1370	0.2730	0.4130	0.5520	0.6890	0.0345	-0.0014	0.9999
	0.0660	0.1400	0.2830	0.4180	0.5610	0.6990	0.0351	-0.0019	0.9999
	Promedio	0.0650	0.1380	0.2773	0.4176	0.5566	0.6950		
% C.V.	1.53	1.25	1.85	1.07	0.81	0.76			
*A	0.0720	0.1440	0.2820	0.4320	0.5610	0.7170	0.0355	0.0006	0.9998
Día 2	0.0720	0.1420	0.2800	0.4160	0.5600	0.6920	0.0345	0.0027	0.9999
	0.0710	0.1400	0.2820	0.4190	0.5630	0.6980	0.0349	0.0016	0.99999
	Promedio	0.0716	0.1420	0.2813	0.4223	0.5613	0.7023		
% C.V.	0.80	1.40	0.41	2.00	0.27	1.85			
*A	0.0630	0.1280	0.2570	0.4010	0.5270	0.6710	0.0336	-0.0063	0.9998
Día 3	0.0640	0.1310	0.2630	0.3930	0.5210	0.6560	0.0328	-0.0017	0.9999
	0.0620	0.1320	0.2640	0.4010	0.5250	0.6850	0.0340	-0.0062	0.9995
	Promedio	0.0630	0.1303	0.2613	0.3983	0.5243	0.6706		
% C.V.	1.58	1.59	1.44	1.15	0.58	2.16			

* A= absorbancia

Linealidad del Método para la Cuantificación
de Albendazol (HCl 0.1N) en el estudio de Disolución.

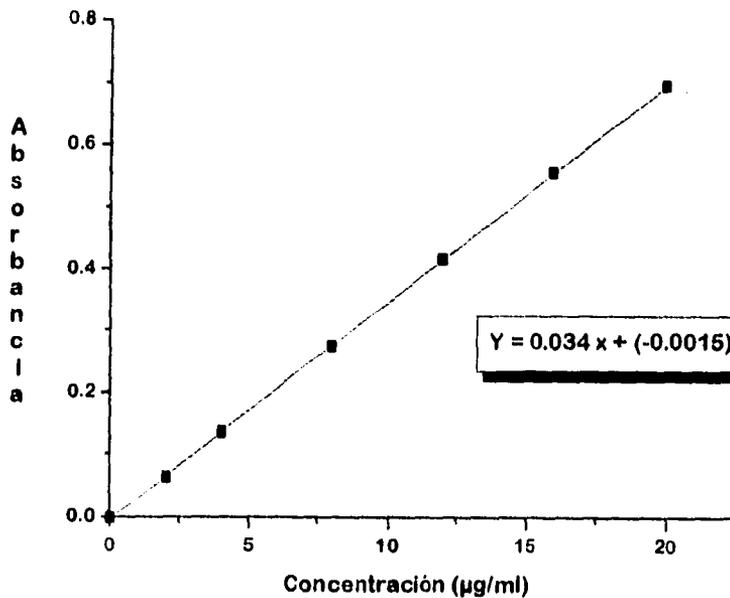


Fig. 4.10. Se muestra la gráfica promedio obtenida en el rango de concentraciones de 2.0 a 20.0 µg/ml.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla 4.6
DATOS DE LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD
DEL METODO ANALITICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION
DEL ALBENDAZOL EN HCl 0.5N

	CONCENTRACION (µg/ml)						Pendiente	Intercepto	Correlación
	2.0	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0			
*A	0.0730	0.1440	0.2850	0.4290	0.5730	0.7180	0.0357	0.0008	0.9999
Día 1	0.0720	0.1460	0.2850	0.4310	0.5800	0.7190	0.0360	-0.0005	0.9999
	0.0710	0.1450	0.2890	0.4400	0.5780	0.7230	0.0362	-0.0004	0.9999
Promedio	0.7200	0.1450	0.2863	0.4333	0.5770	0.7200			
% C.V.	1.38	0.68	0.80	1.35	0.62	0.36			
*A	0.0710	0.1450	0.2930	0.4230	0.5640	0.7270	0.0358	0.0001	0.9996
Día 2	0.0730	0.1430	0.2780	0.4250	0.5720	0.7210	0.0358	-0.0016	0.9998
	0.0720	0.1460	0.2850	0.4310	0.5800	0.7190	0.0360	-0.0005	0.9999
Promedio	0.0720	0.1446	0.2853	0.4263	0.5720	0.7223			
% C.V.	1.38	1.05	2.6	0.97	1.1	0.57			
*A	0.0710	0.1450	0.2930	0.4230	0.5640	0.7220	0.0357	-0.0001	0.9997
Día 3	0.0710	0.1450	0.2930	0.4230	0.5640	0.7270	0.0358	0.0001	0.9996
	0.0730	0.1430	0.2880	0.4250	0.5720	0.7210	0.0358	0.0007	0.9999
Promedio	0.0716	0.1443	0.2913	0.4236	0.5660	0.7233			
% C.V.	1.61	0.80	0.99	0.27	0.81	0.44			

*A= absorbancia

Linealidad del Método para la Cuantificación de Albendazol (HCl 0.5N) en el estudio de Disolución.

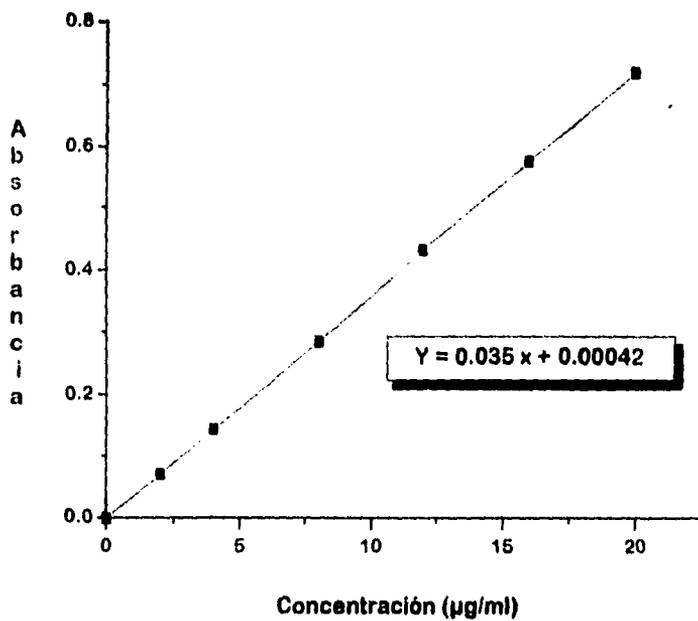


Fig. 4.11. Se muestra la gráfica promedio obtenida en el rango de concentraciones de 2.0 a 20.0 µg/ml.

Tabla 4.7
DATOS DE LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD
DEL METODO ANALITICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION
DEL ALBENDAZOL EN HCl 1.0 N

	CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)						Pendiente	Intercepto	Correlación
	2.0	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0			
*A	0.0730	0.1460	0.2900	0.4400	0.5830	0.7320	0.0366	-0.0010	0.9999
Día 1	0.0730	0.1460	0.2840	0.4350	0.5810	0.7210	0.0361	-0.0004	0.9999
	0.0750	0.1460	0.2850	0.4300	0.5740	0.7140	0.0356	0.0024	0.9999
Promedio	0.0736	0.1460	0.2863	0.4350	0.5793	0.7223			
% C.V.	1.56	0	1.12	1.14	0.81	1.25			
*A	0.0730	0.1460	0.2900	0.4400	0.5830	0.7320	0.0366	0.00106	0.9999
Día 2	0.0740	0.1480	0.2980	0.4440	0.5930	0.7390	0.0369	0.00045	0.9999
	0.0730	0.1460	0.2840	0.4350	0.5810	0.7210	0.0361	0.00045	0.9999
Promedio	0.073	0.1466	0.2906	0.4396	0.5856	0.7306			
% C.V.	0.78	0.78	2.41	1.02	1.09	1.24			
*A	0.0720	0.1440	0.2870	0.4320	0.5610	0.7170	0.0355	0.0006	0.9998
Día 3	0.0730	0.1460	0.2840	0.4350	0.5810	0.7230	0.0362	-0.0003	0.9999
	0.0730	0.1460	0.2900	0.4400	0.5830	0.7220	0.0366	-0.0010	0.9999
Promedio	0.0726	0.1453	0.2853	0.4356	0.5750	0.7240			
% C.V.	0.79	0.79	1.45	0.92	2.1	1.04			

*A= absorbancia

Linealidad del Método para la Cuantificación
de Albendazol (HCl 1.0N) en el estudio de Disolución.

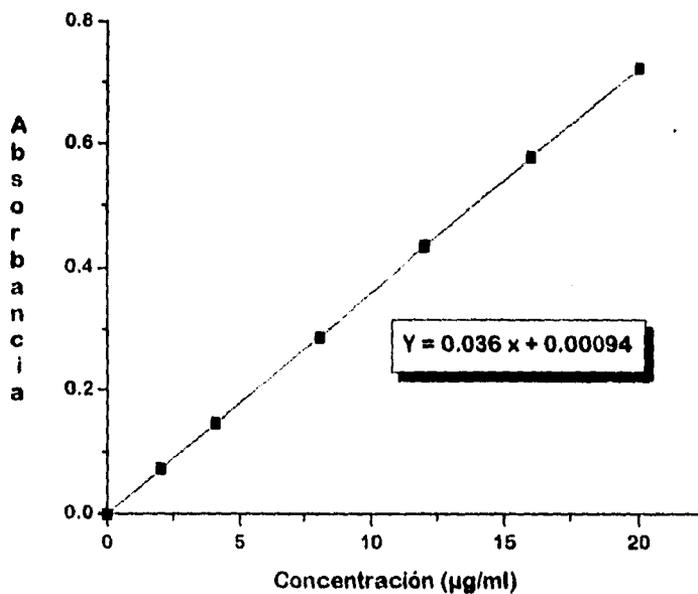


Fig. 4.12. Se muestra la gráfica promedio obtenida en el rango de concentraciones de 2.0 a 20.0 µg/ml.

Tabla 4.8
DATOS DE LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD
DEL METODO ANALITICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION
DEL ALBENDAZOL (FEUM 6a Ed.).

	CONCENTRACION (µg/ml)						Pendiente	Intercepto	Correlación
	2.0	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0			
*A	0.1430	0.2820	0.5560	0.8330	1.0970	1.3730	0.0683	0.00706	0.99997
Día 1	0.1400	0.2750	0.5410	0.8050	1.0880	1.3310	0.0667	0.00669	0.99989
	0.1400	0.2780	0.5480	0.8220	1.0930	1.3470	0.0674	0.00675	0.99993
Promedio	0.1410	0.2783	0.5483	0.8200	1.0926	1.3503			
% C.V.	1.22	1.26	1.36	1.72	0.41	1.56			
*A	0.1400	0.2780	0.5480	0.8220	1.0930	1.3470	0.0674	0.00675	0.99993
Día 2	0.1400	0.2750	0.5410	0.8050	1.0880	1.3310	0.0667	0.00669	0.99989
	0.1390	0.2730	0.5410	0.8340	1.100	1.3700	0.0686	0.00096	0.99993
Promedio	0.1396	0.2753	0.5433	0.8203	1.0936	1.3493			
% C.V.	0.41	0.91	0.74	1.77	0.55	1.45			
*A	0.1440	0.2880	0.5660	0.8480	1.1330	1.4060	0.0702	0.00487	0.99998
Día 3	0.1460	0.2900	0.5660	0.8520	1.1440	1.4150	0.0707	0.00423	0.99996
	0.1450	0.2890	0.5730	0.8510	1.1340	1.4130	0.0704	0.00527	0.99998
Promedio	0.1450	0.2890	0.5683	0.8503	1.1370	1.4113			
% C.V.	0.68	0.34	0.71	0.24	0.53	0.33			

*A= absorbancia

Linealidad del Método para la Cuantificación de Albendazol (según FEUM 6ta.Ed.) en el estudio de disolución

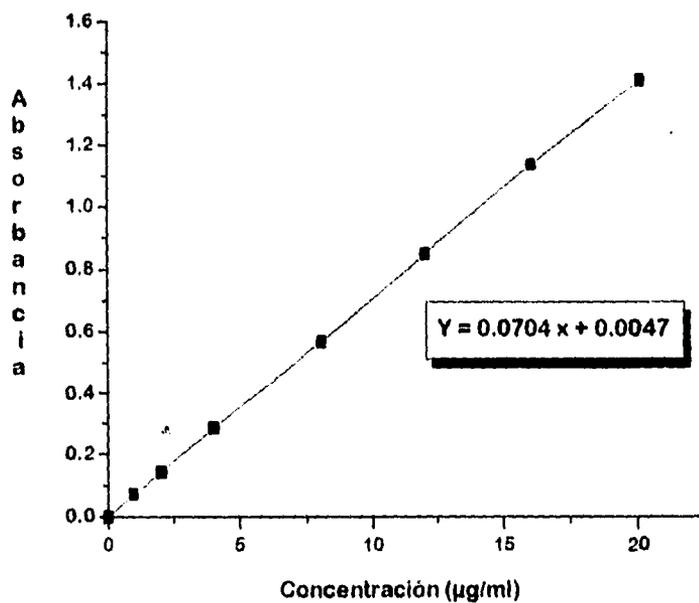


Fig. 4.13. Se muestra la gráfica promedio obtenida en el rango de concentraciones de 2.0 a 20.0 µg/ml.

4.4.1.2. Validación del método analítico para el estudio de disolución de la Cimetidina.

Tabla 4.9
DATOS DE LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD
DEL METODO ANALITICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION
DE LA CIMETIDINA.

	CONCENTRACION (µg/ml)					Pendiente	Intercepto	Correlación
	5.0	10.0	15.0	20.0	25.0			
*A	0.3960	0.7740	1.1380	1.5460	1.8950	0.0754	0.0188	0.9997
Día 1	0.3990	0.7740	1.1320	1.5560	1.8920	0.0753	0.0202	0.9995
	0.3840	0.7710	1.1310	1.4980	1.8510	0.0732	0.0287	0.9998
Promedio	0.3930	0.7730	1.1330	1.5330	1.8790			
% C.V.	2.00	0.22	0.33	2.00	1.30			
*A	0.3520	0.7040	1.0620	1.4510	1.8700	0.0756	-0.0471	0.9992
Día 2	0.3590	0.7140	1.0850	1.4440	1.8010	0.0722	-0.0036	0.9999
	0.3580	0.7240	1.0780	1.4380	1.8350	0.0733	-0.0138	0.9997
Promedio	0.3563	0.7140	1.0750	1.4440	1.8350			
% C.V.	1.06	1.40	1.09	0.45	1.87			
*A	0.3860	0.7670	1.1320	1.5070	1.8880	0.0748	0.0128	0.9999
Día 3	0.3960	0.7740	1.1380	1.5460	1.8950	0.0754	0.0188	0.9997
	0.3990	0.7740	1.1320	1.5560	1.8920	0.0753	0.0202	0.9995
Promedio	0.3936	0.7716	1.1340	1.5360	1.8910			
% C.V.	1.72	0.52	0.30	1.68	0.18			

*A= absorbancia

Linealidad del Método para la Cuantificación de Cimetidina en el estudio de Disolución.

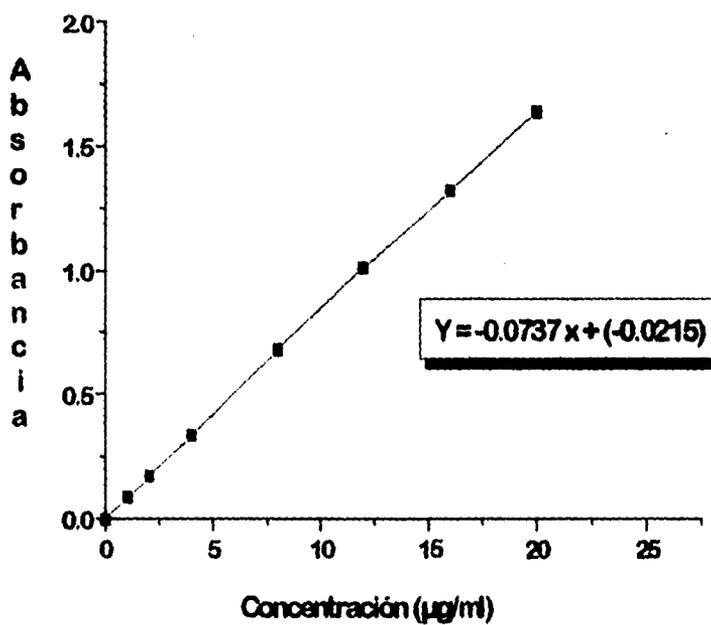


Fig. 4.14. Se muestra la gráfica promedio obtenida en el rango de concentraciones de 5.0 a 25.0 µg/ml.

4.4.1.3. Validación del método analítico para el estudio de disolución de la Glibenclamida.

Tabla 4.10
DATOS DE LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD
DEL METODO ANALITICO EMPLEADO PARA EL ESTUDIO DE
DISOLUCION
DE LA GLIBENCLAMIDA.

	CONCENTRACION (µg/ml)					Pendiente	Intercepto	Correlación
	1.5	3.0	6.0	9.0	12.0			
*A	0.0520	0.1190	0.2410	0.3720	0.4900	0.0417	-0.0083	0.9998
Día 1	0.0590	0.1150	0.2390	0.3690	0.4770	0.0403	-0.0026	0.9995
	0.0590	0.1240	0.2350	0.3570	0.4730	0.0392	0.0022	0.9998
Promedio	0.0566	0.1193	0.2383	0.3660	0.4800			
% C.V.	7.11	3.77	1.28	2.16	1.85			
*A	0.0600	0.1150	0.2310	0.3540	0.4760	0.0397	-0.0031	0.9998
Día 2	0.0590	0.1150	0.2390	0.3690	0.4770	0.0403	-0.0026	0.9995
	0.0590	0.1240	0.2350	0.3570	0.4730	0.0392	0.0022	0.9998
Promedio	0.0593	0.1180	0.2350	0.3600	0.4750			
% C.V.	0.97	4.40	1.70	2.20	0.43			
**A	0.0650	0.1180	0.2430	0.3730	0.4960	0.0414	-0.0022	0.9997
Día 3	0.0660	0.1310	0.2450	0.3740	0.5030	0.0413	0.0030	0.9997
	0.0680	0.1300	0.2440	0.3800	0.5130	0.0422	0.0005	0.9994
Promedio	0.0663	0.1263	0.2440	0.3756	0.5040			
% C.V.	2.30	5.72	0.40	1.00	1.69			

*A= absorbancia

Linealidad del Método para la Cuantificación de Glibenclamida en el estudio de Disolución.

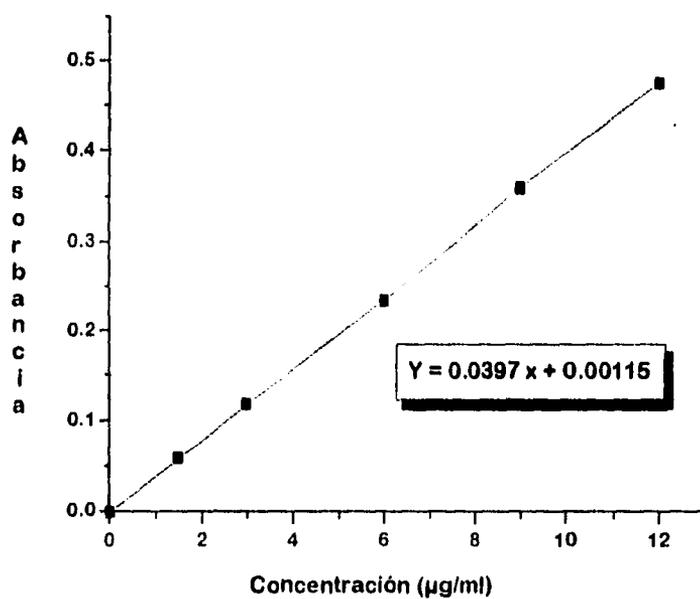


Fig. 4.15. Se muestra la gráfica promedio obtenida en el rango de concentraciones de 1.5 a 12.0 µg/ml.

4.4.1.4. Validación del método analítico para el estudio de disolución de la Isoniazida.

Tabla 4.11
DATOS DE LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD
DEL METODO ANALITICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION
DE LA ISONIAZIDA.

	CONCENTRACION (µg/ml)						Pendiente	Intercepto	Correlación
	2.2	4.4	6.6	8.8	11.0	13.2			
*A	0.0930	0.1840	0.2700	0.3600	0.4400	0.5290	0.0394	0.0088	0.9998
Día 1	0.0930	0.1840	0.2700	0.3590	0.4440	0.5270	0.0394	0.0089	0.9998
	0.0910	0.1800	0.2710	0.3570	0.4440	0.5280	0.0397	0.0055	0.9999
Promedio	0.0923	0.1826	0.2703	0.3586	0.4426	0.5280			
% C.V.	1.25	1.26	0.21	0.42	0.52	0.18			
*A	0.0880	0.1760	0.2680	0.3700	0.4390	0.5250	0.0399	0.0034	0.9989
Día 2	0.0880	0.1830	0.2640	0.3570	0.4370	0.5250	0.0394	0.0050	0.9997
	0.0900	0.1810	0.2690	0.3630	0.4240	0.5280	0.0391	0.0078	0.9986
Promedio	0.0886	0.1800	0.2670	0.3633	0.4333	0.5260			
% C.V.	1.30	2.00	0.99	1.79	1.87	0.32			
*A	0.0930	0.1860	0.2790	0.3700	0.4590	0.5470	0.0412	0.0043	0.9999
Día 3	0.0930	0.1860	0.2770	0.3660	0.4530	0.5420	0.0407	0.0060	0.9999
	0.0930	0.1820	0.2760	0.3570	0.4600	0.5400	0.0409	0.0030	0.9996
Promedio	0.0930	0.1846	0.2773	0.3643	0.4573	0.5430			
% C.V.	0	1.25	0.55	1.82	0.82	0.66			

*A= absorbancia

Linealidad del Método para la Cuantificación de Isoniazida en el estudio de Disolución.

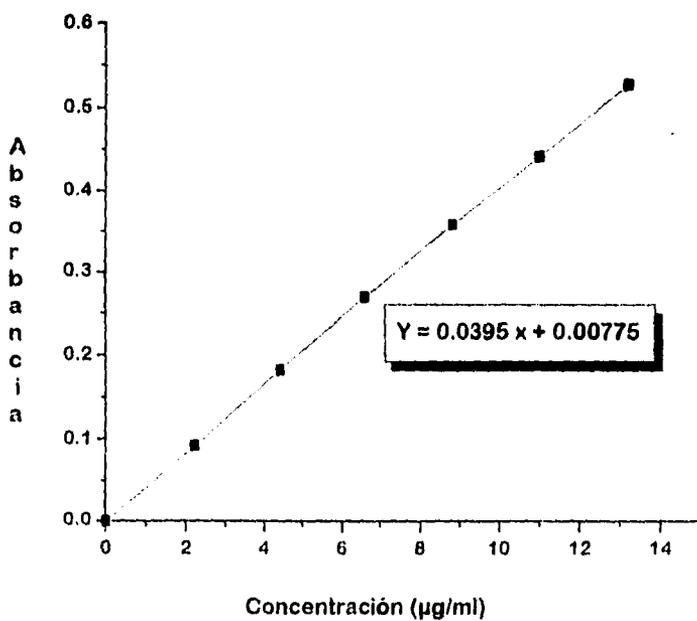


Fig. 4.16. Se muestra la gráfica promedio obtenida en el rango de concentraciones de 2.2 a 13.2 µg/ml.

4.4.1.5. Validación del método analítico para el estudio de disolución del Mebendazol.

Tabla 4.12
DATOS DE LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD
DEL METODO ANALITICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION
DEL MEBENDAZOL EN HCl 0.1 N.

	CONCENTRACION (µg/ml)						Pendiente	Intercepto	Correlación
	2.0	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0			
*A	0.1640	0.3190	0.5510	0.9530	1.2390	1.5060	0.0759	0.0042	0.9998
Día 1	0.1600	0.3130	0.5560	0.9500	1.2290	1.5030	0.0758	0.0022	0.9998
	0.1640	0.3160	0.5540	0.9510	1.2330	1.5010	0.0756	0.0046	0.9998
Promedio	0.1626	0.3160	0.5536	0.9513	1.2336	1.5033			
% C.V.	1.42	0.94	0.45	0.16	0.40	0.16			
*A	0.1100	0.2250	0.4400	0.5690	0.7090	0.8550	0.0422	0.0413	0.9993
Día 2	0.1130	0.2270	0.4400	0.5570	0.7280	0.8560	0.0423	0.0417	0.9993
	0.1115	0.2280	0.4460	0.5590	0.7270	0.8660	0.0426	0.0422	0.9993
Promedio	0.1126	0.2266	0.4420	0.5616	0.7213	0.8590			
% C.V.	2.23	0.67	0.78	1.14	1.48	0.70			
*A	0.1280	0.2570	0.4010	0.5270	0.6710	0.8640	0.0336	0.0063	0.9998
Día 3	0.1310	0.2630	0.3930	0.5210	0.6560	0.8560	0.0328	0.0017	0.99999
	0.1320	0.2640	0.4010	0.5250	0.6850	0.8660	0.0340	-0.0062	0.9995
Promedio	0.1303	0.2613	0.3983	0.5243	0.6706	0.8620			
% C.V.	1.59	1.44	1.15	0.58	2.10	0.61			

*A= absorbancia

Linealidad del Método para la Cuantificación de Mebendazol (HCl 0.1N) en el estudio de Disolución.

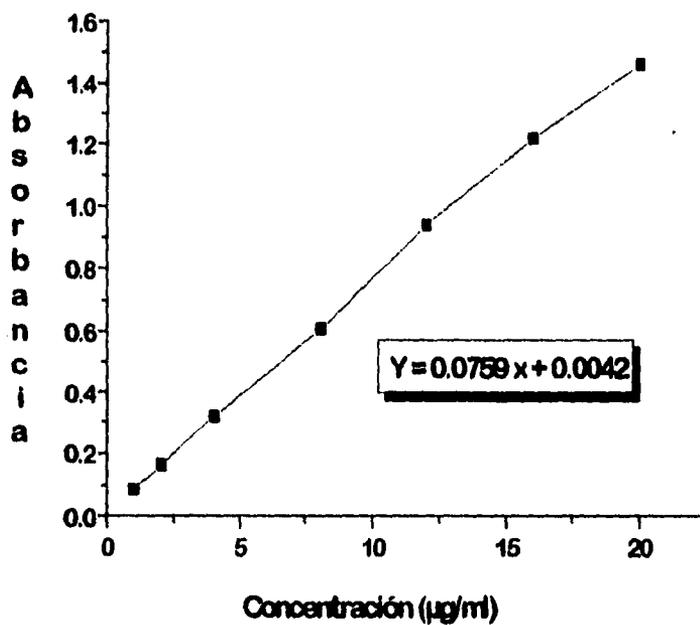


Fig. 4.17. Se muestra la gráfica promedio obtenida en el rango de concentraciones de 2.0 a 20.0 µg/ml.

Tabla 4.13
DATOS DE LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD
DEL METODO ANALITICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION
DEL MEBENDAZOL EN HCl 0.5 N.

	CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)						Pendiente	Intercepto	Correlación
	2.0	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0			
*A	0.1650	0.3210	0.6080	0.9280	1.2420	1.4760	0.0743	0.0202	0.9993
Dia 1	0.1650	0.3310	0.6220	0.9600	1.2040	1.4330	0.0721	0.0360	0.9980
	0.1670	0.3180	0.5980	0.9370	1.2190	1.4880	0.0743	0.0181	0.9996
	Promedio	0.1656	0.3233	0.6093	0.9416	1.2210	1.465		
% C.V.	0.69	2.10	1.90	1.75	1.56	1.90			
*A	0.1730	0.3350	0.6710	0.9930	1.3100	1.5940	0.0786	0.0211	0.9992
Dia 2	0.1730	0.3390	0.6540	0.9950	1.2680	1.5480	0.0774	0.0262	0.9992
	0.1710	0.3340	0.6500	0.9970	1.2620	1.5470	0.0774	0.0240	0.9992
	Promedio	0.1723	0.3360	0.6605	0.9950	1.2800	1.5630		
% C.V.	0.67	0.78	2.20	0.20	2.00	1.71			
*A	0.1670	0.3180	0.5980	0.9370	1.2190	1.4880	0.0743	0.0181	0.9996
Dia 3	0.1650	0.3310	0.6220	0.9600	1.2040	1.4830	0.0738	0.0282	0.9991
	0.1710	0.3340	0.6200	0.9570	1.2420	1.5120	0.0756	0.0228	0.9996
	Promedio	0.1676	0.3276	0.6133	0.9513	1.2210	1.4960		
% C.V.	1.82	2.50	2.00	1.31	1.56	1.22			

*A= absorbancia

Linealidad del Método para la Cuantificación de Mebendazol (HCl 0.5N) en el estudio de Disolución.

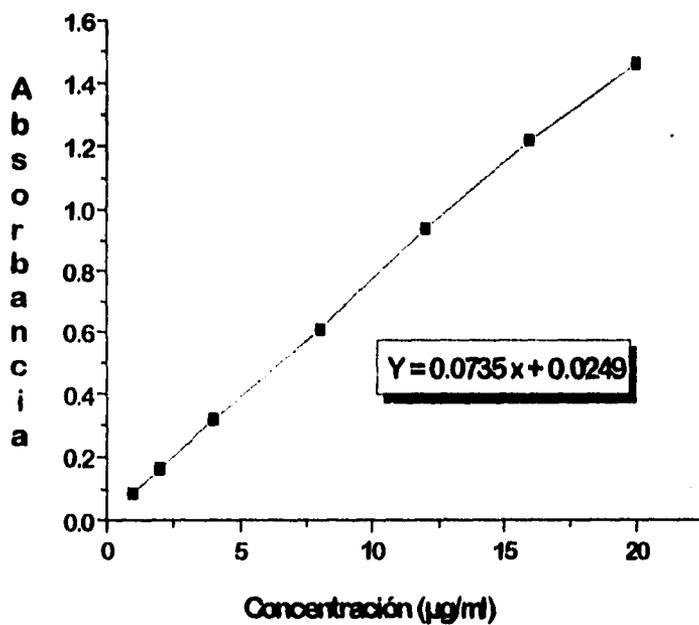


Fig. 4.18. Se muestra la gráfica promedio obtenida en el rango de concentraciones de 2.0 a 20.0 µg/ml.

Tabla 4.14
DATOS DE LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD
DEL METODO ANALITICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION
DEL MEBENDAZOL EN HCl 1.0 N

	CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)						Pendiente	Intercepto	Correlación
	2.0	4.0	8.0	12.0	16.0	20.0			
*A	0.1690	0.3430	0.6970	1.0420	1.4020	1.7450	0.0876	-0.0055	0.9999
Día 1	0.1720	0.3390	0.6950	1.0340	1.3920	1.7300	0.0868	0.0034	0.9999
	0.1680	0.3320	0.6910	1.0230	1.4140	1.7160	0.0869	-0.0073	0.9997
Promedio	0.1696	0.3380	0.6943	1.0330	1.4026	1.7303			
% C.V.	1.22	1.64	0.44	0.92	0.78	0.83			
*A	0.1710	0.3310	0.6830	1.0220	1.3050	1.6470	0.0820	0.1074	0.9996
Día 2	0.1700	0.3350	0.6740	1.0140	1.3330	1.6540	0.0827	0.0075	0.9999
	0.1680	0.3350	0.6830	0.9910	1.3020	1.5930	0.0805	0.0172	0.9995
Promedio	0.1696	0.3336	0.6800	1.0090	1.3133	1.6313			
% C.V.	0.90	0.69	0.76	1.59	1.30	2.0			
*A	0.1700	0.3350	0.6740	1.0140	1.3330	1.6540	0.0827	0.0075	0.9999
Día 3	0.1700	0.3400	0.6830	1.0100	1.3260	1.6150	0.0811	0.0168	0.9996
	0.1710	0.3310	0.6830	1.0220	1.3050	1.6420	0.0820	0.0107	0.9996
Promedio	0.1703	0.3353	0.6800	1.0153	1.3210	1.6386			
% C.V.	0.33	1.34	0.76	0.60	1.10	1.26			

*A= absorbancia

Linealidad del Método para la Cuantificación del Mebendazol (HCl 1.0N) en el estudio de Disolución.

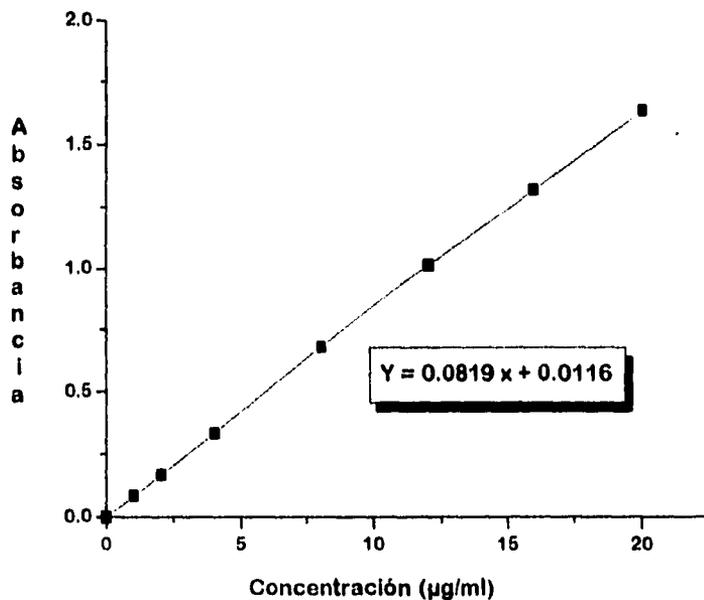


Fig. 4.19. Se muestra la gráfica promedio obtenida en el rango de concentraciones de 2.0 a 20.0 $\mu\text{g/ml}$.

4.4.2. Perfiles de disolución de las materias primas.

4.4.2.1. Perfil de disolución de los lotes de Albendazol y Mebendazol.

En la tabla 4.15 se muestran los valores de porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo, bajo las condiciones descritas en la sección 3.5.1. y 3.5.5.

Tabla 4.15

ESTUDIO DE DISOLUCION COMPARATIVA: VALORES DE PORCENTAJE DISUELTO EN LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO.

PRINCIPIO ACTIVO	MEDIO DE DISOLUCIÓN	% DISUELTO n=6							
		TIEMPO (min.)							
		5	10	20	30	45	60	90	120
Albendazol (LOTE A)	HCl 0.1 N	0.2	0.4	1.2	1.8	2.6	3.4	4.8	6.1
	*HCl 0.1 N	*0.0	*0.0	*0.2	*0.7	*1.6	*1.1	*2.9	*3.7
	HCl 1.0 N	40.9	85.3	91.3	89.3	88.7	88.3	88.1	84.0
Albendazol (LOTE A)	HCl 0.5 N	7.0	29.3	53.8	65.8	72.2	76.4	81.6	82.0
Albendazol (LOTE B)		12.3	31.6	48.6	57.7	65.6	71.0	81.0	81.5
Albendazol (LOTE C)		5.1	18.4	50.6	73.0	83.5	84.4	88.9	89.5
Mebendazol (LOTE A)	HCl 0.1 N	0.0	3.0	7.0	9.8	13.4	13.4	13.8	19.3
Mebendazol (LOTE B)		0.0	0.0	2.4	4.0	7.2	8.4	10.3	12.5
Mebendazol (LOTE A)	HCl 0.5 N	4.9	11.8	19.0	27.5	38.4	45.0	53.5	58.2
Mebendazol (LOTE B)		3.5	10.1	17.5	24.9	31.1	36.5	40.1	45.7
Mebendazol (LOTE A)	HCl 1.0 N	3.6	9.3	18.2	22.8	27.1	30.7	36.1	40.7
Mebendazol (LOTE B)		3.0	7.2	13.3	16.7	20.5	23.6	27.2	32.9

* Estos valores fueron obtenidos del perfil de disolución del Albendazol, según lo indicado en la FEUM. 6a Ed., 1994.

**GRAFICAS DE LOS PERFILES DE DISOLUCION
PARA LAS MATERIAS PRIMAS EN ESTUDIO.**

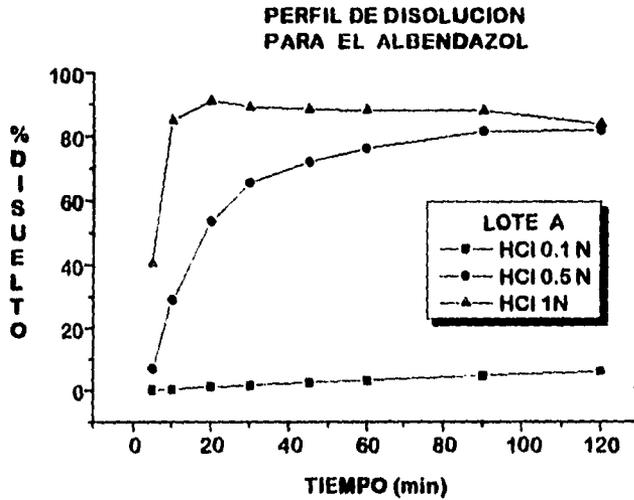


Fig. 4.20. Se muestran los perfiles de disolución para el Albendazol Lote A, en los diferentes medios de disolución.

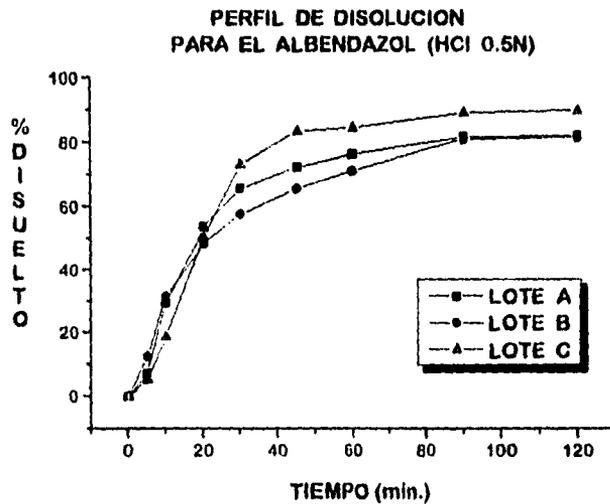


Fig. 4.21. Se muestran los perfiles de disolución de los Lotes A, B, C, en HCl 0.5 N como medio de disolución.

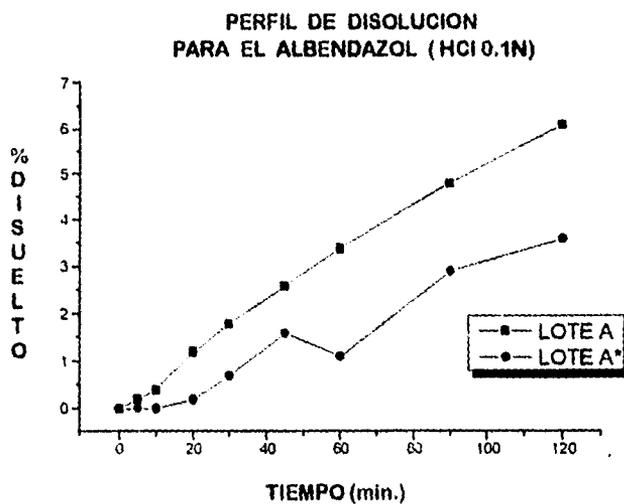


Fig. 4.22. Se muestran los perfiles de disolución del Lote A, en HCl 0.5 N como medio de disolución.

* El perfil de disolución se realizó según la FEUM, 6a Ed.

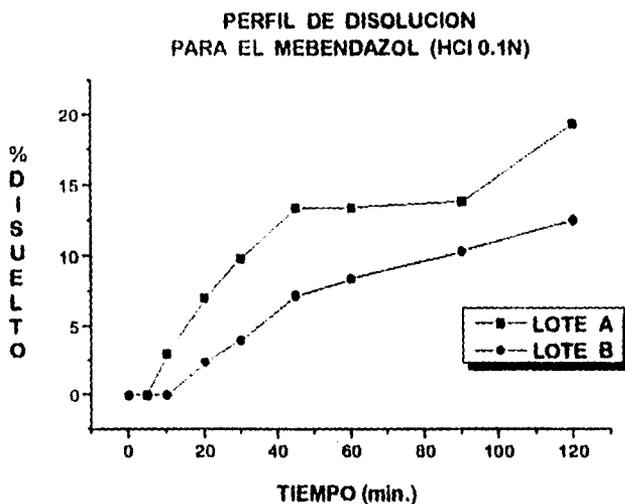


Fig. 4.23. Se muestran los perfiles de disolución para el Mebendazol de los Lotes A y B, en HCl 0.1 N como medio de disolución.

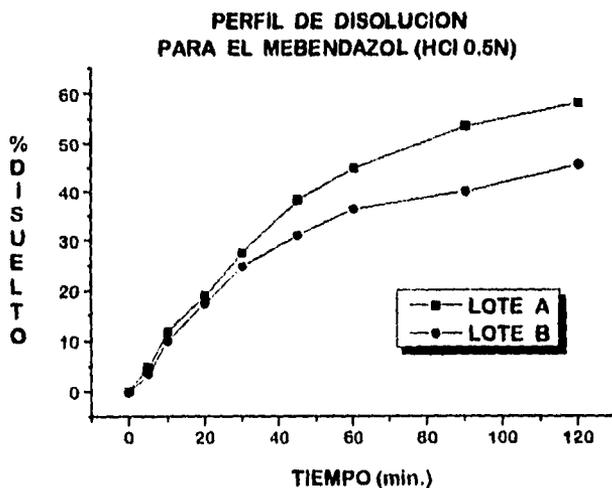


Fig. 4.24. Se muestran los perfiles de disolución para el Mebendazol de los Lotes A y B, en HCl 0.5 N como medio de disolución.

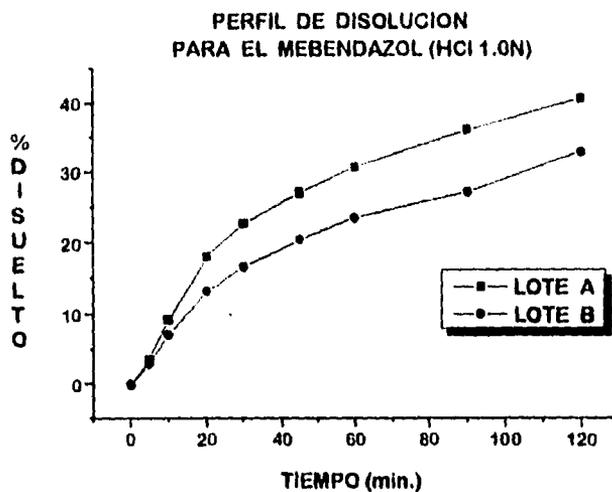


Fig. 4.25. Se muestran los perfiles de disolución para el Mebendazol de los Lotes A y B, en HCl 1.0 N como medio de disolución.

4.4.2.2. Perfil de disolución de los lotes de Cimetidina e Isoniazida.

En la tabla 4.16 se muestran los valores de porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo, bajo las condiciones descritas en la sección 3.5.2. y 3.5.4.

Tabla 4.16

ESTUDIO DE DISOLUCION COMPARATIVA: VALORES DE PORCENTAJE DISUELTO EN LOS DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO.

PRINCIPIO ACTIVO	MEDIO DE DISOLUCIÓN	% DISUELTO n=6							
		TIEMPO (min.)							
		5	10	15	20	30	45	60	90
Cimetidina (LOTE A)	HCl 0.1 N	43.3	75.8	88.9	97.1	96.4	*	99.8	100.8
Cimetidina (LOTE B)		43.9	68.9	86.3	91.2	90.7	*	97.2	96.0
Isoniazida (LOTE A)	HCl 0.1 N	94.4	*	95.9	*	95.2	96.6	94.8	*
Isoniazida (LOTE B)		92.6	*	92.0	*	94.0	83.5	93.6	*

* Estos tiempos no fueron muestreados.

Las gráficas del perfil de disolución para Cimetidina e Isoniazida se muestran en las figuras 4.26-4.27.

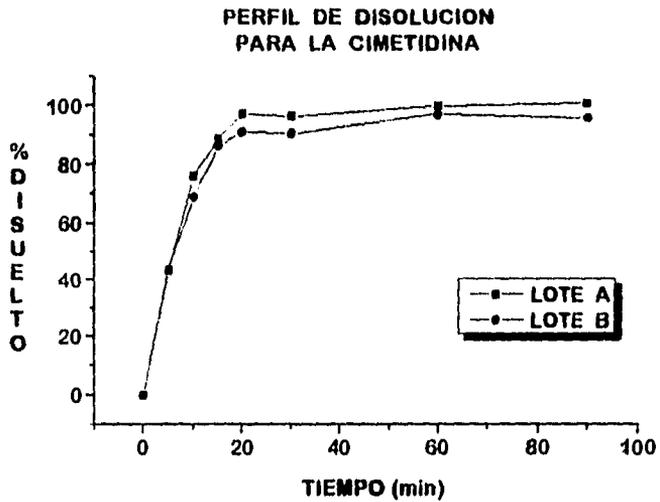


Fig. 4.26. Se muestran los perfiles de disolución para la Cimetidina de los Lotes A y B.

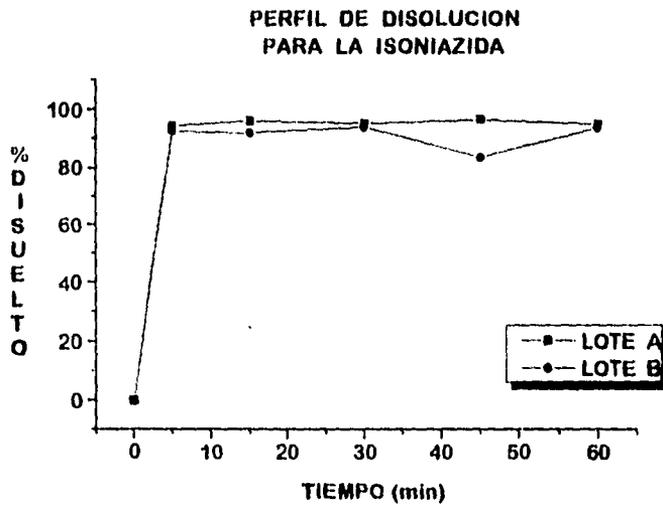


Fig. 4.27. Se muestran los perfiles de disolución para la Isoniazida de los Lotes A y B.

4.4.2.3. Perfil de disolución de los lotes de *Gilbenclamida*.

Para esta materia prima fué difícil obtener un perfil de disolución de acuerdo a lo indicado en la sección 3.5.3, por lo que se procedió a realizar el perfil de disolución únicamente con la materia prima, sin el contenedor secundario (cápsula), utilizando como medio de disolución una solución amortiguadora de fosfato de potasio pH= 7.4 y como otra alternativa una solución amortiguadora de fosfato de sodio pH= 7.4.

4.5. Cinética de disolución.

Estos resultados se muestran en la tabla 4.17, en la que se puede observar que los lotes se ajustan a la cinética de disolución de primer orden.

En base a ello se determinaron las constantes de velocidad de disolución y el tiempo de vida media (en el cual el 50% del fármaco está disuelto), así mismo se calculó el tiempo medio de disolución (TMD) por el método de Yamaoka, válido únicamente para aquellos perfiles en los que se observa mínimo un 63.2% del fármaco disuelto.

El TMD se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{TMD} = \frac{t \left(\frac{dA_{dis}}{dt} \right) dt}{A_{disinf}}$$

En donde:

t=tiempo de muestreo.

A_{dis} =cantidad disuelta a tiempo t.

$A_{dis_{inf}}$ = cantidad disuelta a tiempo infinito.

Tabla 4.17

RESULTADOS DE LOS COEFICIENTES DE CORRELACION Y PENDIENTES PARA CADA UNO DE LOS MODELOS DE DISOLUCION.

MATERIA PRIMA	LOTE	Medio de Disolución.	Primer Orden		Raiz Cúbica		Raiz Cuadrada		Dos Tercios	
			r	m	r	m	r	m	r	m
Albendazol	A	HCl 0.1 N	0.96	-0.10	0.99	0.001	0.99	0.003	0.99	0.001
		HCl 1.0 N	*	*	*	*	*	*	*	*
Albendazol	A	HCl 0.5 N	0.99	-0.05	0.99	0.069	0.99	0.247	0.99	0.721
	B		0.99	-0.04	0.99	0.067	0.99	0.219	0.99	0.640
	C		0.97	-0.05	0.99	0.068	0.99	0.216	0.99	0.610
Mebendazol	A	HCl 0.1 N	0.99	-0.02	0.99	0.005	0.99	0.018	0.99	0.051
	B		0.99	-0.02	0.99	0.003	0.99	0.009	0.99	0.027
Mebendazol	A	HCl 0.5 N	0.99	-0.02	0.99	0.017	0.99	0.051	0.99	0.139
	B		0.99	-0.03	0.99	0.015	0.99	0.047	0.99	0.130
Mebendazol	A	HCl 1.0 N	0.99	-0.02	0.99	0.013	0.99	0.041	0.99	0.114
	B		0.99	-0.01	0.99	0.010	0.99	0.030	0.99	0.085
Cimetidina	A	Agua des.	0.90	-0.10	0.99	0.305	0.99	0.938	0.99	2.652
	B		0.99	-0.15	0.99	0.241	0.99	0.780	0.99	2.308
Isoniazida	A	HCl 0.1 N	**	**	**	**	**	**	**	**
	B		**	**	**	**	**	**	**	**

* A los 20 min. practicamente el 100.0% se disuelve, no se puede apreciar una cinética de disolución por lo que no se pudieron aplicar los modelos de disolución.

** A los 5 min. aproximadamente se disuelve el 100.0%, no se puede apreciar una cinética de disolución, por lo que no se pudo interpretar en los modelos especificados.

Los resultados de las constantes de velocidad de disolución, tiempo de vida medio y TMD se muestran en la tabla 4.18.

Tabla 4.18
PARAMETROS DE DISOLUCION AJUSTANDO LOS DATOS A LA
CINETICA DE PRIMER ORDEN.

MATERIA PRIMA	MEDIO DE DISOLUCION	K(min ⁻¹)	t _{1/2} (min.)	TMD (min.)
Albendazol (LOTE A)	HCl 0.1 N	0.019	36.3	*
	HCl 1.0 N	0.179	3.86	16.4
Albendazol (LOTE A)		0.057	12.0	26.46
Albendazol (LOTE B)	HCl 0.5 N	0.056	12.3	27.7
Albendazol (LOTE C)		0.040	17.0	30.7
Mebendazol (LOTE A)	HCl 0.1 N	0.029	23.2	*
Mebendazol (LOTE B)		0.021	31.6	*
Mebendazol (LOTE A)	HCl 0.5 N	0.024	28.3	*
Mebendazol (LOTE B)		0.030	22.5	*
Mebendazol (LOTE A)	HCl 1.0 N	0.023	29.4	*
Mebendazol (LOTE B)		0.019	36.2	*
Cimetidina (LOTE A)	HCl 0.1 N	0.109	6.3	12.0
Cimetidina (LOTE B)		0.150	4.6	14.2
Isoniazida (LOTE A)	HCl 0.1 N	*	*	7.2
Isoniazida (LOTE B)		*	*	7.0

* No se pueden calcular ya que este es válido para aquellos perfiles en los que se observa mínimo un 63.2% del fármaco disuelto.

V. ANALISIS DE RESULTADOS

En las siguientes tablas se mencionan todos los resultados obtenidos para cada una de las materias primas, para su posterior análisis.

Tabla 5.1
RESULTADOS OBTENIDOS PARA EL ALBENDAZOL

PRUEBA	LOTE A	LOTE B	LOTE C	ESPECIFICACION
Aspecto	Polvo amorfo	Polvo amorfo	Polvo cristalino	Polvo blanco amorfo.
Densidad aparente (g/ml)	0.19	0.2	0.2	*
Densidad real (g/ml)	0.29	0.25	0.25	*
Velocidad de flujo (g/seg)	0.66	0.45	0.66	*
Tamaño de partícula (μ)	10-20 76%	10 73%	10-20 60%	*
Punto de fusión (°C)	214.8	212.7	210.3	208.0 - 210.0
% Pureza DSC	97.2	97.7	95.4	No menor al 98.0%
Valoración (según FEUM 6a Ed.)	97.7	97.0	97.2	98.0 - 101.0
% Disuelto HCl 0.5 N	90 min. 82.0	90 min. 81.5	90 min. 89.5	*

* No tiene especificación.

Tabla 5.2
RESULTADOS OBTENIDOS PARA LA CIMETIDINA

PRUEBA	LOTE A	LOTE B	ESPECIFICACION
Aspecto	Polvo cristalino	Polvo cristalino	Polvo cristalino, inodoro.
Densidad aparente (g/ml)	0.53	0.54	*
Densidad real (g/ml)	0.67	0.66	*
Velocidad de flujo (g/seg)	1.65	1.5	*
Tamaño de partícula (μ)	10-20 37%	10-20 32%	*
Punto de fusión (°C)	142.5	141.9	141.0 - 143.0
% Pureza DSC	97.5	98.4	No menor al 98.0%
Valoración (según FEUM 6a Ed.)	100.3	97.6	99.0 - 101.5
% Disuelto	60 min. 99.8	60 min. 97.2	*

* No tiene especificación.

Tabla 5.3
RESULTADOS OBTENIDOS PARA EL MEBENDAZOL

PRUEBA	LOTE A	LOTE B	ESPECIFICACION
Aspecto	Polvo amarillo amorfo	Polvo amarillo amorfo	Polvo blanco ligeramente amarillo.
Densidad aparente (g/ml)	0.12	0.11	*
Densidad real (g/ml)	0.16	0.17	*
Velocidad de flujo (g/seg)	0.66	1.0	*
Tamaño de partícula (μ)	10-20 63%	10-20 69%	*
Punto de fusión (°C)	242.7	241.3	290.0
% Pureza DSC	97.3	97.4	No menor al 98.0%
Valoración (según FEUM 6a Ed.)	94.1	98.5	98.0 - 102.0
% Disuelto HCl 0.5 N	90 min. 53.5	90 min. 40.1	*

* No tiene especificación.

Tabla 5.4
RESULTADOS OBTENIDOS PARA LA ISONIAZIDA

PRUEBA	LOTE A	LOTE B	ESPECIFICACION
Aspecto	Polvo cristalino	Polvo cristalino	Polvo cristalino incoloro o blanco.
Densidad aparente (g/ml)	0.6	0.6	*
Densidad real (g/ml)	0.75	0.74	*
Velocidad de flujo (g/seg)	1.5	1.2	*
Tamaño de partícula (μ)	20-30 41%	20-30 37%	*
Punto de fusión ($^{\circ}$ C)	172.3	172.2	170.0 - 173.0
% Pureza DSC	99.6	99.8	No menor al 98.0%
Valoración (según FEUM 6a Ed.)	98.7	98.9	98.0 - 101.0
% Disuelto	30 min. 95.2	30 min. 94.0	*

* No tiene especificación.

Tabla 5.5
RESULTADOS OBTENIDOS PARA LA GLIBENCLAMIDA

PRUEBA	LOTE A	LOTE B	ESPECIFICACION
Aspecto	Polvo cristalino	Polvo cristalino	Polvo blanco cristalino.
Densidad aparente (g/ml)	0.50	0.49	*
Densidad real (g/ml)	0.71	0.68	*
Velocidad de flujo (g/seg)	0.57	0.50	*
Tamaño de partícula (μ)	20-30 37%	10-20 34%	*
Punto de fusión (°C)	172.4	172.1	172.0 - 174.0
% Pureza DSC	97.5	98.4	No menor al 98.0%
Valoración (según FEUM 6a Ed.)	94.8	95.3	99.0 - 101.0

* No tiene especificación.

Los resultados del perfil de disolución se analizan posteriormente en la sección 5.5.5.

5.1. Pruebas realizadas.

Este estudio se complementó con estudios de rayos X y espectrofometría de IR, en todos los casos para diferenciar polimorfismo e identificación de los lotes.

Isoniazida.

En las pruebas físicas de los lotes estudiados se obtuvieron resultados constantes (densidad aparente, densidad real y velocidad de flujo), referente al tamaño de partícula no hay mucha variación encontrándose que la mayoría está entre $>20<30\mu$ y $>30<40\mu$. El patrón de difracción de rayos X de Isoniazida Lote A. pureza: 99.03%, revela la existencia de dos fases cristalinas en el mismo lote.

Se observa también la existencia de fenómenos de orientación preferencial en algunos planos del cristal, debido a la variación en el montaje de la muestra y que provocan el aumento de la intensidad de su difracción.

Cimetidina.

En los lotes analizados de Cimetidina se obtuvieron resultados constantes en la densidad aparente y real, velocidad de flujo, y tamaño de partícula, referente a éste último, se encontró que la mayoría esta en el intervalo de $>20<30\mu$ hasta $<10\mu$, en los dos lotes analizados.

El difractograma de la muestra, revela la presencia de Cimetidina cristalina, con hábito monoclinico.

Glibenclamida.

En los lotes analizados también se observaron resultados constantes, en cuanto al tamaño de partícula los intervalos donde se encontró la mayoría estan entre $<10\mu$ a $<30\mu$ en los dos lotes analizados. No se analizó por rayos X por no tener antecedentes de polimorfismo.

Albendazol.

En los tres lotes analizados (A, B y C), A y B presentaron características de polvo amorfo y C características de estado cristalino, los tres lotes no presentaron diferencias en los resultados de densidad aparente y real, en los análisis de velocidad de flujo A y C se obtuvieron los mismos resultados, pero B era diferente. En el análisis de tamaño de partícula los resultados entre los lotes A y C presentaron resultados parecidos, diferentes al lote B, aunque el intervalo total de todos los lotes se encontró entre $<10\mu$ a $<20\mu$.

En el análisis de difracción de rayos X el Lote A y B presentaron picos muy parecidos entre sí, mientras que el Lote C presentó un desplazamiento de los picos y fenómenos de orientación preferencial, por lo que podemos decir que la forma de cristalización del Albendazol para estos Lotes es totalmente diferente, ya que los Lotes A y B son polvos amorfos, y el Lote C presenta una estructura cristalina.

Para corroborar estos resultados se realizaron los espectros de Infrarrojo para cada uno de los Lotes antes mencionados, encontrándose que el Lote C presentó una banda de absorción en 3742 cm^{-1} , un desplazamiento en 1714 cm^{-1} , y una ausencia de bandas en 2910 y 2848 cm^{-1} , dichas diferencias que presentó este lote, se deben a la forma de cristalización del albendazol, sin embargo los tres lotes presentan las mismas bandas en la zona de la huella digital ($1400-450\text{ cm}^{-1}$) por lo que comprobamos que la misma materia prima presenta estructuras cristalinas diferentes.

Mebendazol.

En los lotes analizados A y B se encontraron algunas diferencias en la densidad aparente, densidad real y velocidad de flujo, aunque en el análisis de tamaño de partícula no se encontraron diferencias, los

intervalos de tamaño de partícula están entre $<10\mu$ a $>20<30\mu$ en los dos lotes analizados.

No se realizó análisis de rayos X debido a que no contamos con estándar de referencia con el cual se pudieran comparar los resultados, aunque en la literatura se reporta que este principio activo presenta tres formas polimórficas identificadas como A, B, C.

Los difractogramas y los espectros de I.R. de estas materias primas se muestran en el Apéndice I.

5.2. Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

Los resultados obtenidos por DSC para el Albendazol fueron los siguientes:

El Lote A y B presentaron una pureza del 97.0%, mientras que el Lote C presentó una pureza del 95.4%, los puntos de fusión obtenidos fueron de 214.8, 212.7, 210.3°C respectivamente, dado que el punto de fusión teórico es de 208.0-210.0°C, podemos concluir que dichas variaciones se deben a las diferencias que presentan en su estructura cristalina. De acuerdo a la determinación de pureza y punto de fusión por DSC obtenidos en los termogramas para la Cimetidina, Glibenclamida, Isoniazida, (fig. 4.7-4.8) podemos decir que no existen diferencias significativas en los resultados obtenidos entre lote y lote, para cada materia prima en estudio. Se observó que estas materias primas presentan una pureza en un intervalo de 97.0-99.8%.

En cuanto a su punto de fusión encontramos que dichas materias primas presentan valores muy cercanos a los reportados en la literatura.

En el caso del Mebendazol no existen diferencias significativas en la pureza, 97.3-97.4% para los dos lotes, pero el punto de fusión obtenido experimentalmente se encuentra por debajo del punto de fusión teórico, debido a que este parámetro es influido por el aspecto físico, tamaño de partícula y posible polimorfismo que puede presentar dicha materia prima.

5.3. Valoración.

La valoración de las materias primas se efectuó como se indica en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5a y 6a Ed. a excepción del Albendazol como se indica en la sección 3.4, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.3, de los cuales la Cimetidina Lote A, Isoniazida Lote A y B, y el Mebendazol Lote B cumplen con las especificaciones.

Al comparar estos resultados con los obtenidos por Calorimetría Diferencial de Barrido (tabla 4.4) encontramos que existen diferencias significativas entre ambos métodos siendo este último más sensible y más rápido (aunque no permite analizar materias que sean volátiles).

5.4. Validación de los Métodos analíticos para el estudio de disolución de las materias primas.

Es necesario validar el método analítico que se emplea, con el fin de asegurar la calidad de los resultados que se obtienen en el análisis de las muestras.

La validación de los métodos analíticos utilizados para la cuantificación de cada una de las materias primas en el medio de disolución seleccionado se realizó determinando la linealidad y repetibilidad de cada método.

Linealidad. Para tener la seguridad en la linealidad de los datos, se determinó el coeficiente de correlación, que es una medida de la dependencia lineal de los valores.

Se puede observar en las figuras 4.10-4.19, que los valores de los coeficientes de correlación fueron cercanos a la unidad. Por lo que la linealidad de los métodos fué adecuada.

Repetibilidad. Para evaluar la repetibilidad de los métodos analíticos se determinó el coeficiente de variación, que es una medida de la dispersión del valor central.

En las tablas 4.5-4.14, se puede observar que los coeficientes de variación de los métodos analíticos utilizados se encuentran por abajo del 2.0%, en Glibenclamida y del Mebendazol los coeficientes de variación fueron de 5.7 y 2.5 respectivamente.

En base a las características de linealidad y repetibilidad, se consideró que los métodos eran adecuados para determinar la cantidad de materia prima disuelta en los estudios de disolución.

5.5. Estudios de disolución.

5.5.1. Estudio de disolución para el Albendazol.

Al comparar en la figura 4.20 el perfil de disolución obtenido para el Albendazol (Lote A) en los tres medios de disolución a diferentes concentraciones de ácido clorhídrico, podemos decir que en HCl 0.1N se obtuvo el 6.1% disuelto a los 120 minutos.

En HCl 0.5 N se obtuvieron porcentajes de disolución mayores al 80.0% a partir de los 90 minutos.

En HCl 1.0 N, se presentó un alto porcentaje de disolución, en más del 80.0% a los 45 min.

De acuerdo a los resultados se eligió como medio de disolución al HCl 0.5 N para continuar el estudio de los Lotes B y C (fig. 4.21). Encontrándose que para el Lote A y B presentan porcentajes de disolución mayores al 80.0% a partir de los 90 minutos, mientras que para el Lote C dicho porcentaje se obtiene a partir de los 45 minutos. En la figura 4.22 se observa el perfil de disolución para el Albendazol (Lote A) en HCl 0.1N, los resultados obtenidos de acuerdo a lo indicado en la FEUM 6a. Ed., se compararon con los obtenidos en la figura 4.20 (método obtenido de la referencia 30), observándose diferencias significativas en cuanto a los porcentajes disueltos ya que para la FEUM 6a. Ed. son menores en comparación a los obtenidos por el otro método.

5.5.2. Estudio de disolución para el Mebendazol.

En las figuras 4.23-4.25 se puede observar los resultados obtenidos de porcentaje disuelto para el Mebendazol en los tres medios de disolución anteriormente mencionados. Se realizó la comparación entre ambos lotes de acuerdo al medio de disolución indicado, observándose que en todos los casos el Lote A presenta porcentajes de disolución mayores que el Lote B, siendo estos por encima del 50 % a los 90-120 min. en el medio de disolución HCl 0.5 N.

Es probable que los resultados obtenidos se deban a diferencias en el tamaño de partícula entre ambos lotes y por lo tanto este parámetro repercute en la solubilidad del Mebendazol.

5.5.3. Estudio de disolución para la Cimetidina.

En la figura 4.26 se observan los resultados obtenidos de porcentaje disuelto para ambos lotes de Cimetidina. Cabe mencionar que no se encontraron diferencias significativas entre dichos lotes, obteniéndose porcentajes mayores al 90.0% a partir de los 20 min.

5.5.4. Estudio de disolución para la Isoniazida.

En la figura 4.27 se observan los resultados obtenidos de porcentaje disuelto para ambos lotes de Isoniazida. No se encontraron diferencias significativas entre ambos lotes, obteniéndose porcentajes aproximadamente iguales.

5.5.5. Estudio de disolución para la Glibenclámda.

Al no obtenerse resultados congruentes, se procedió a realizar un barrido durante los tiempos de muestreo, con el fin de monitorear y observar si existía disolución de esta materia prima, se empleo el método II de la FEUM 6a Ed., paletas, a 75 rpm.

Bajo estas condiciones los resultados obtenidos señalan que existen diferencias significativas de acuerdo al medio de disolución, ya que la cantidad de materia prima (5 mg) es muy pequeña, y no alcanza a disolverse completamente en dichos medios.

5.6. Cinética de Disolución.

Todos los lotes se ajustaron a la cinética de primer orden, cinética de dos tercios, raíz cúbica y raíz cuadrada. El valor de las pendientes en cinética de primer orden no muestra grandes diferencias intralotes, no así el resultado de las cinéticas de raíz cúbica que diferencian en la mayoría de las materias primas la cinética de disolución intralotes.

Al aplicar los modelos de disolución a los lotes de Albendazol en el medio de HCl 0.5N se observa que los lotes A y C tienen un comportamiento parecido, no así el lote B.

El valor de TMD y $t_{1/2}$ se calcularon en todos los lotes y no se encontraron diferencias intralotes.

En el caso de los lotes de Isoniazida el TMD fue diferente en cada uno de los lotes.

VI. CONCLUSIONES

1. La técnica de DSC se implementó como un método valioso para el control de calidad de materias primas (Mebendazol, Isoniazida, Cimetidina), determinando mediante ésta: entalpía y temperatura de fusión además de la pureza. Los resultados obtenidos se encuentran dentro de las especificaciones marcadas por la FEUM, 5a y 6a Ed., en algunos casos coinciden con los resultados reportados en el certificado analítico de cada una de estas materias primas.

De acuerdo a los resultados por DSC, proponemos que se incorpore como un control de calidad en la determinación de pureza de materias primas, así como también en la investigación y desarrollo de nuevos productos.

2. Al determinar la velocidad de disolución de formas farmacéuticas sólidas, se deben considerar las pruebas fisicoquímicas realizadas: densidad aparente, densidad real, velocidad de flujo, y tamaño de partícula, así como los procesos involucrados en la disolución de la sustancia pura.

3. Encontramos que el tamaño de partícula es un parámetro que influye tanto en el DSC, como en el estudio de disolución, ya que en el DSC las cinéticas de descomposición de los sólidos dependen muchas veces del tamaño de partícula de la materia prima, cuando una sustancia presenta un fenómeno de polimorfismo puede presentar varios sistemas cristalinos, en función de la temperatura, la presión y las condiciones de conservación.

En el interior de los cristales, las disposiciones moleculares son distintas, de manera que dos polimorfos de un mismo compuesto difieren físicamente tanto como los cristales de dos compuestos distintos en sus puntos de fusión, solubilidad, propiedades ópticas y eléctricas, etc.

4. Las diferencias que existen entre lote y lote para una misma materia prima, pueden deberse a variables que están relacionadas con las características de las materias primas como son el tamaño de partícula, la forma amorfa o cristalina, la forma salina, hidratación, pH, y la solubilidad que estas materias primas presenten en el medio de disolución

5. Al obtener los difractogramas de rayos X para cada una de las materias primas encontramos que las partículas sólidas se pueden presentar en forma cristalina o amorfa según los sistemas cristalográficos establecidos.

Al analizar los sistemas cristalográficos para cada una de las materias primas se encontró que el Albendazol presenta dos sistemas cristalográficos diferentes, el lote A y el lote B insoluble en metanol muestran una forma amorfa, mientras que el lote C soluble en metanol presenta una forma cristalina, por lo que este parámetro hace suponer que las formas amorfas son menos solubles que las cristalinas en el medio de disolución utilizado, y por ello se encuentran diferencias en el estudio de disolución.

6. Se estudiaron tres medios de disolución para el Albendazol y Mebendazol a diferentes concentraciones, encontrando que para ambos casos el medio de disolución más adecuado fue el HCl 0.5 N, en el cual se presentan porcentajes de disolución mayores al 80.0% y 50.0%, a los 45 y 90 minutos respectivamente.

Las diferencias en los porcentajes de disolución para ambas materias primas se deben a que presentan propiedades fisicoquímicas diferentes, y la existencia de diferentes sistemas cristalográficos entre cada uno de los lotes. Se sugiere el análisis de un mayor número de lotes para concluir adecuadamente en su comportamiento cinético de disolución.

7. Para las materias primas Cimetidina e Isoniazida en las cuales no presentan diferencias significativas entre lote y lote, de densidad real, densidad aparente, velocidad de flujo, y tamaño de partícula, los porcentajes de disolución fueron mayores al 90.0% a partir de los 10 min.

8. Para materias primas como la Glibenclamida que tienen una forma cristalina definida se observó que no hay diferencias significativas en cuanto a las pruebas físicas realizadas. Se observó que en el medio de fosfato de potasio monobásico existe una mayor disolución de ésta materia prima, sin embargo los resultados obtenidos no fueron los esperados. Al efectuarse el barrido para los dos medios de disolución antes mencionados (4.4.3), se observó, que se obtienen mejores resultados en el medio de fosfato de potasio monobásico, aunque las absorbancias obtenidas fueron entre 0.04 y 0.016, por lo que para la cuantificación de ésta materia prima el método espectrofotométrico por U.V. es poco sensible.

Se sugiere que la cuantificación de Glibenclamida en el estudio de disolución no se lleve al cabo con un método espectrofotométrico ya que no es sensible, sería más adecuado un método cromatográfico.

9. El análisis realizado ajustando los valores a los modelos de orden cero, primer orden, de raíz cuadrada, raíz cúbica, y de dos tercios demostró que el Albendazol, Mebendazol, Cimetidina, Isoniazida, se ajustan a la cinética de disolución de primer orden, y el modelo de raíz cúbica logra discernir diferencias intralotes.

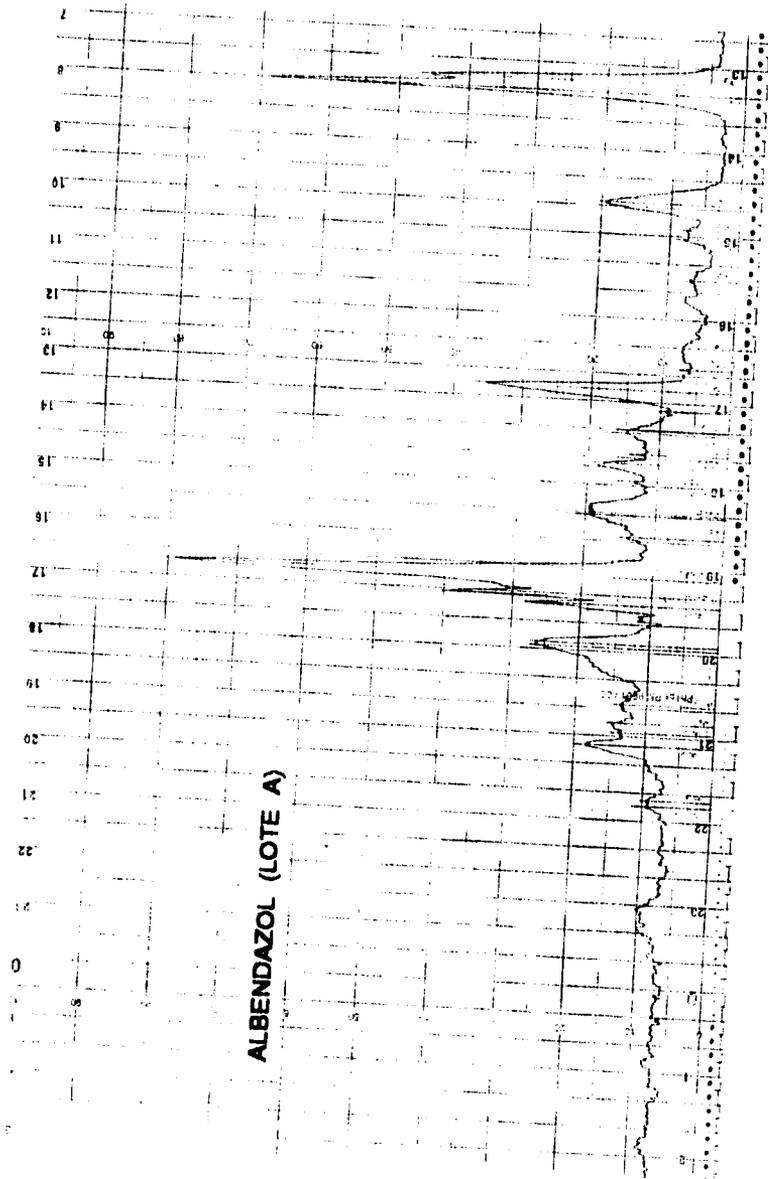
10. Se sugiere como tema de investigación que los estudios de disolución y análisis térmico se realicen posteriormente no solo a la materia prima sino también a la forma farmacéutica, con el fin de observar si hay alguna interacción entre principio activo y excipiente.

APENDICE I

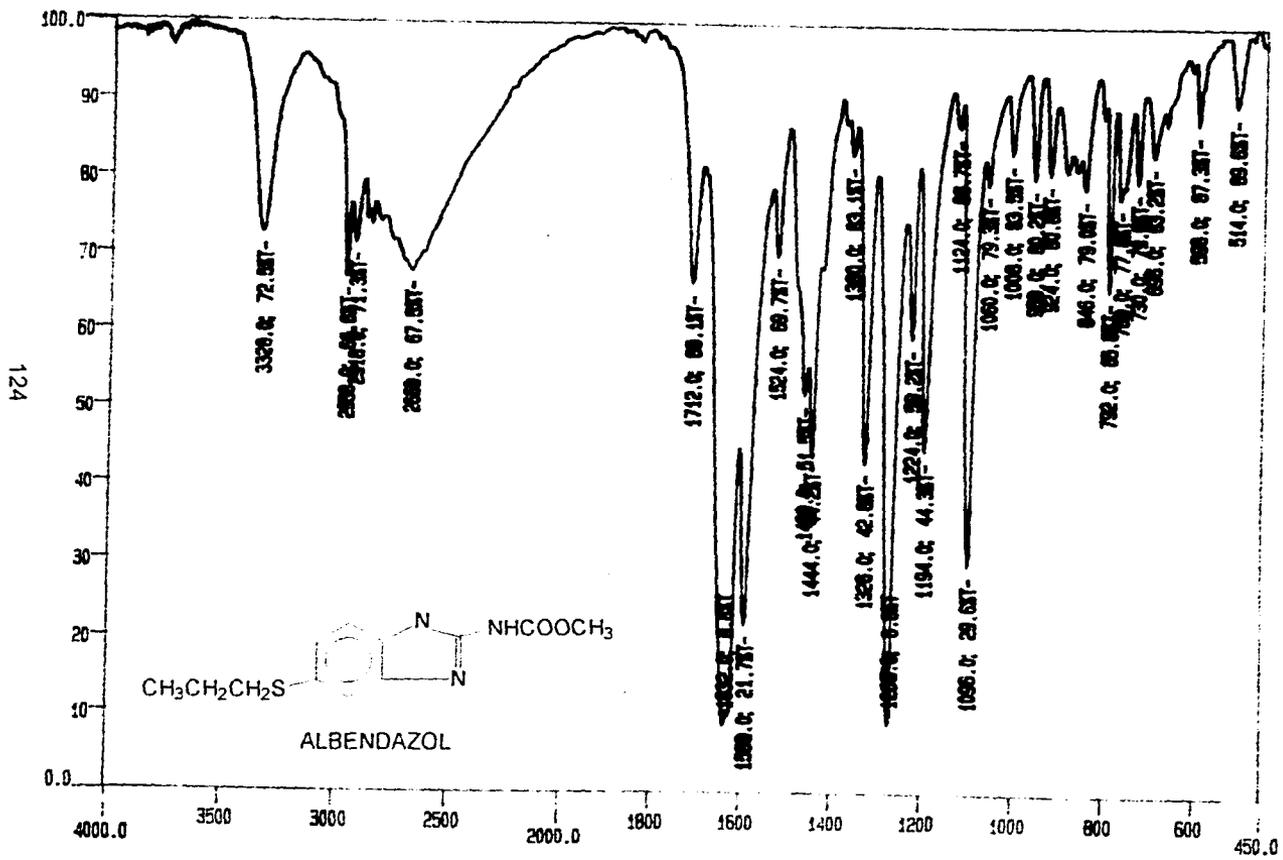
DIFRACTOGRAMA PARA EL ALBENDAZOL.

LOTE A	
2θ	Intensidad del Pico (A°)
7.0	12.6170
7.4	11.9358
11.2	7.8932
12.2	7.2484
12.5	7.0751
14.0	6.3202
17.2	5.1509
18.0	4.9237
19.4	4.5715
19.6	4.5253
20.3	4.3768
20.7	4.2872
20.8	4.2668
21.3	4.1678
22.5	3.9481
23.2	3.8306
24.7	3.6012
25.5	3.4900
25.8	3.4501
26.7	3.3358
26.8	3.3236
29.3	3.0455
29.9	2.9857
30.4	2.9377
30.8	2.9005
32.7	2.7361
32.9	2.7200

DIFRACTOGRAMA PARA EL ALBENDAZOL
(LOTE A)



ALBENDAZOL (LOTE A)

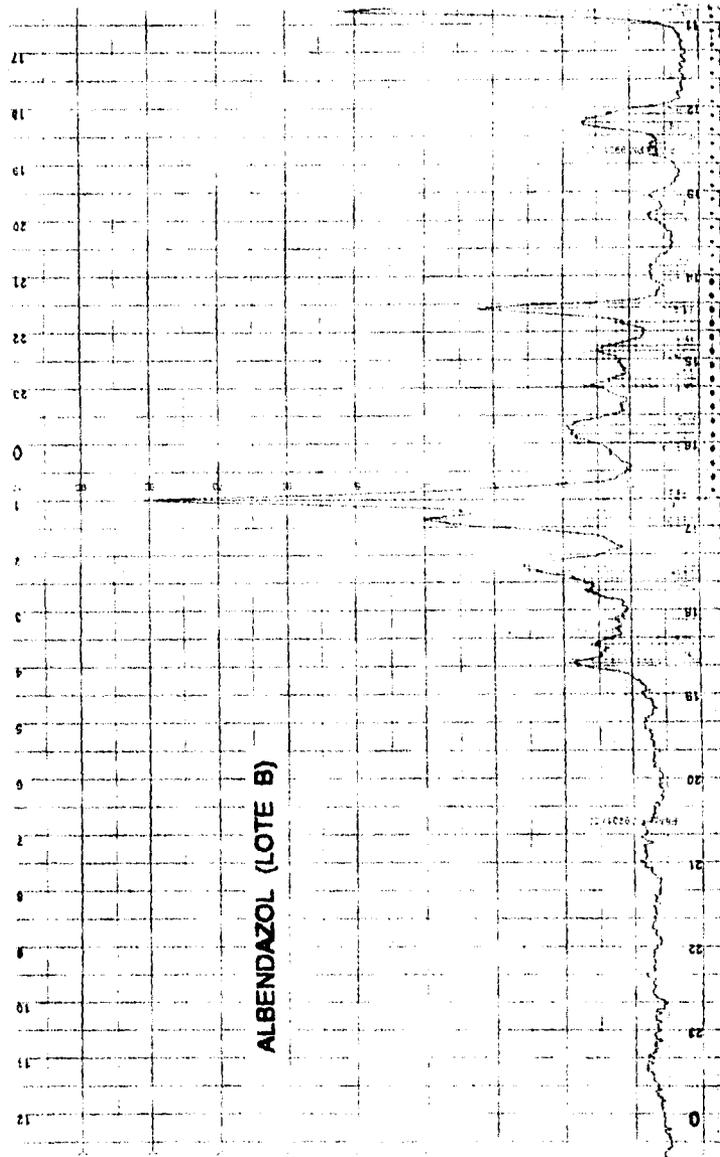


ESPECTRO DE INFRARROJO PARA EL ALBENDAZOL

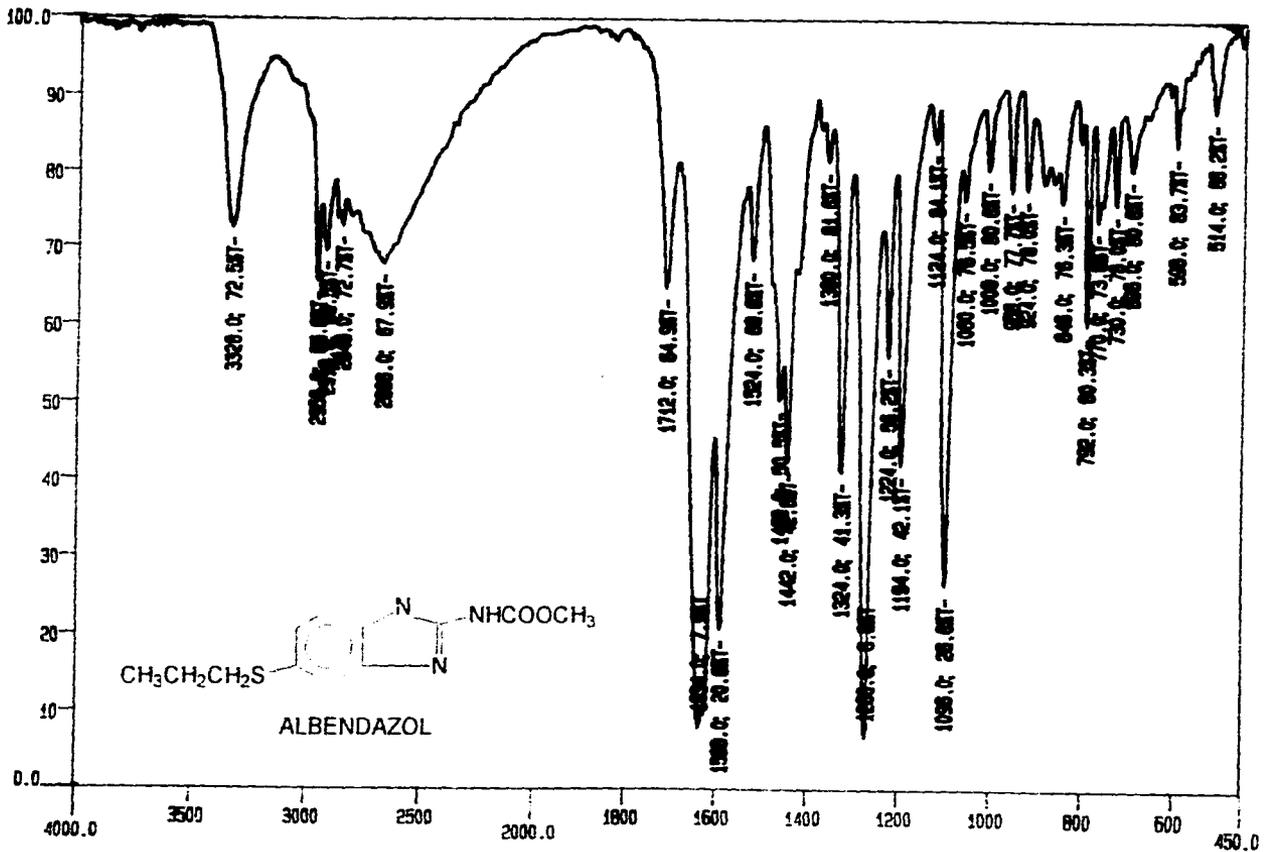
DIFRACTOGRAMA PARA EL ALBENDAZOL

LOTE B	
2 θ	Intensidad del pico (A°)
7.2	12.2669
7.5	11.7769
11.2	7.8932
11.5	7.6880
12.3	7.1897
12.7	6.9641
14.1	6.2756
16.6	5.3357
16.9	5.2417
18.2	4.8701
19.4	4.5715
19.5	4.5482
20.7	4.2872
20.9	4.2466
22.3	3.9831
22.7	3.9138
23.0	3.8634
25.0	3.5587
25.4	3.5035
25.7	3.4633
27.4	3.2522
27.6	3.2291
27.9	3.1950
30.0	3.9760
30.8	3.9005
30.9	2.8913

DIFRACTOGRAMA PARA EL ALBENDAZOL
(LOTE B)



ALBENDAZOL (LOTE B)

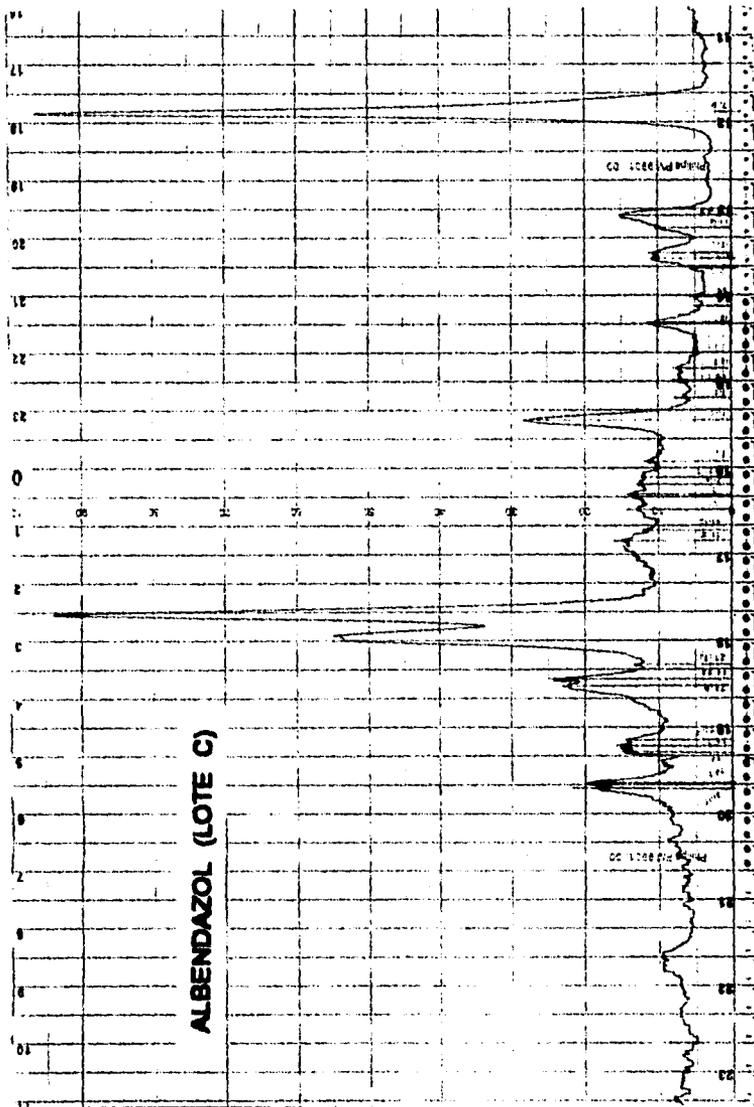


ESPECTRO DE INFRAROJO PARA EL ALBENDAZOL
(LOTE B)

DIFRACTOGRAMA PARA EL ALBENDAZOL

LOTE C	
2θ	Intensidad del pico (A°)
7.6	11.6222
11.2	7.8932
11.6	7.6219
12.5	7.0751
12.7	6.9641
13.0	6.8041
14.0	6.3202
15.0	5.9011
16.5	5.3668
17.0	5.2111
17.5	5.0633
18.3	4.8437
19.7	4.5025
21.3	4.1678
21.6	4.1106
21.9	4.0549
22.4	3.9655
23.1	3.8469
23.5	3.7823
26.1	3.4111
26.8	3.3236
27.8	3.2063
28.3	3.1508
28.6	3.1184
29.4	3.0353
29.7	3.0053
30.0	2.9760
30.9	2.8913
31.1	2.8732

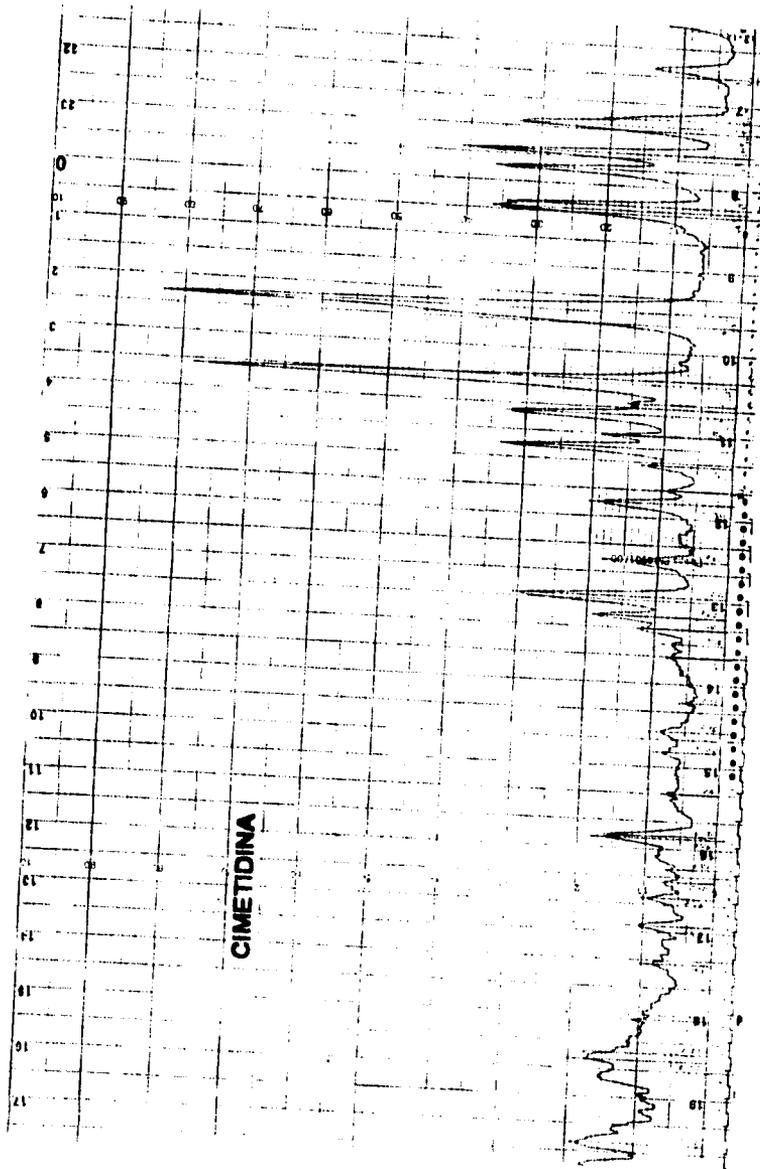
DIFRACTOGRAMA PARA EL ALBENDAZOL
(LOTE C)



DIFRACTOGRAMA PARA LA CIMETIDINA

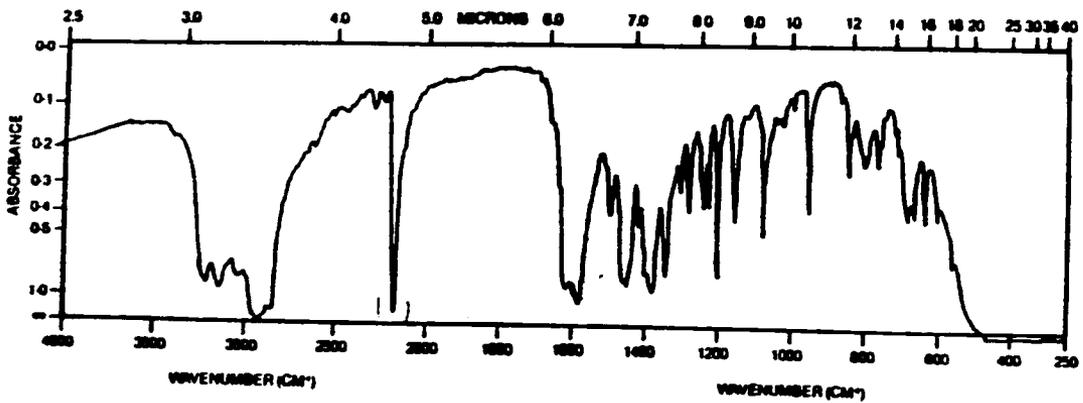
LOTE A			
2 θ	Intensidad del pico (Teórico)	2 θ	Intensidad del pico (Experimental)
1.922	1	9.500	9.0316
1.957	2	13.100	6.7524
2.023	2	14.700	6.0208
2.085	4	16.600	5.3357
2.120	5	16.800	5.2726
2.181	2	17.800	4.9786
2.227	2	18.400	4.8176
2.321	2	19.700	4.5025
2.390	1	19.900	4.4577
2.491	2	23.500	3.7823
2.564	3	26.200	3.3983
2.592	9	26.900	3.3115
2.643	15	27.300	3.2639
2.747	8	28.000	3.1838
2.830	1	28.500	3.1291
2.931	7	29.100	3.0659
2.982	<1	30.000	2.9760
3.0690	4	30.500	2.9283
3.1320	19	32.600	2.7443
3.1750	6	33.900	2.6420
3.2670	14	34.600	2.5901
3.3140	6	35.000	2.5614
3.4190	24	35.600	2.5196
3.7773	100	36.000	2.4925
4.1800	4	37.700	2.3839
4.3200	4	38.700	2.3246
4.5000	39	39.400	2.2849
4.6500	5	41.000	2.1994
4.8100	32	42.500	2.1251
4.9800	24	43.700	2.0695
5.2800	58	44.200	2.0473
5.3500	38	44.800	2.0212
6.0100	32	46.800	1.9794
6.8100	15	50.100	1.8191
12.3000	6	53.700	1.7053
		56.700	1.6220
		58.200	1.5837
		58.800	1.5690
		60.400	1.5312
		61.500	1.5064
		61.600	1.5042
		63.800	1.4575

DIFRACTOGRAMA PARA LA CIMETIDINA



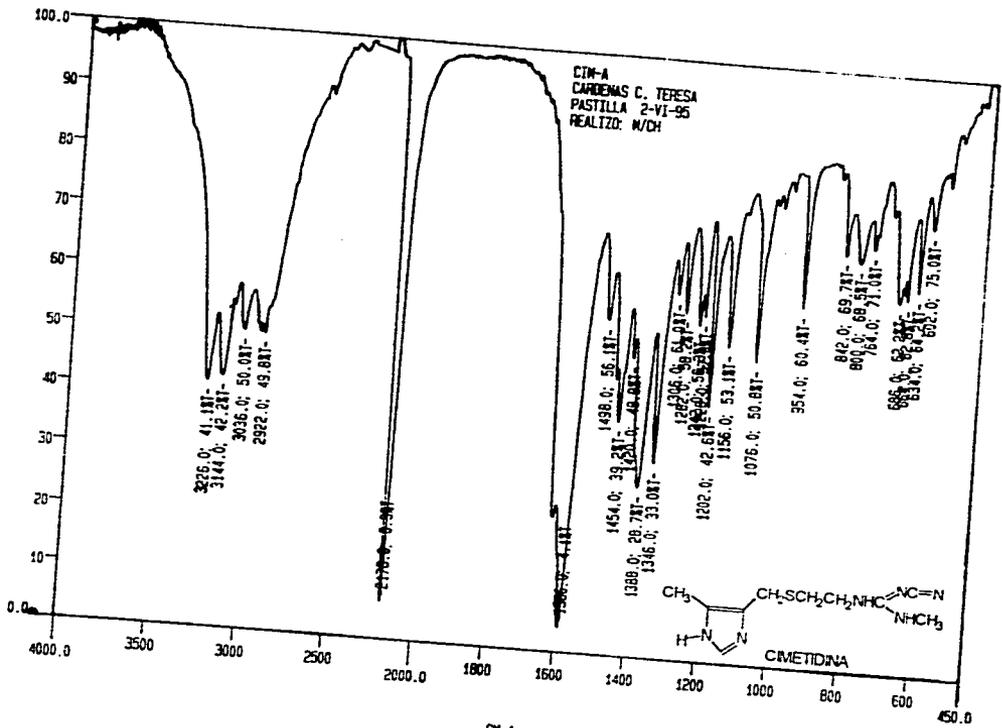
ESPECTRO DE INFRARROJO PARA LA CIMETIDINA
(TEÓRICO)

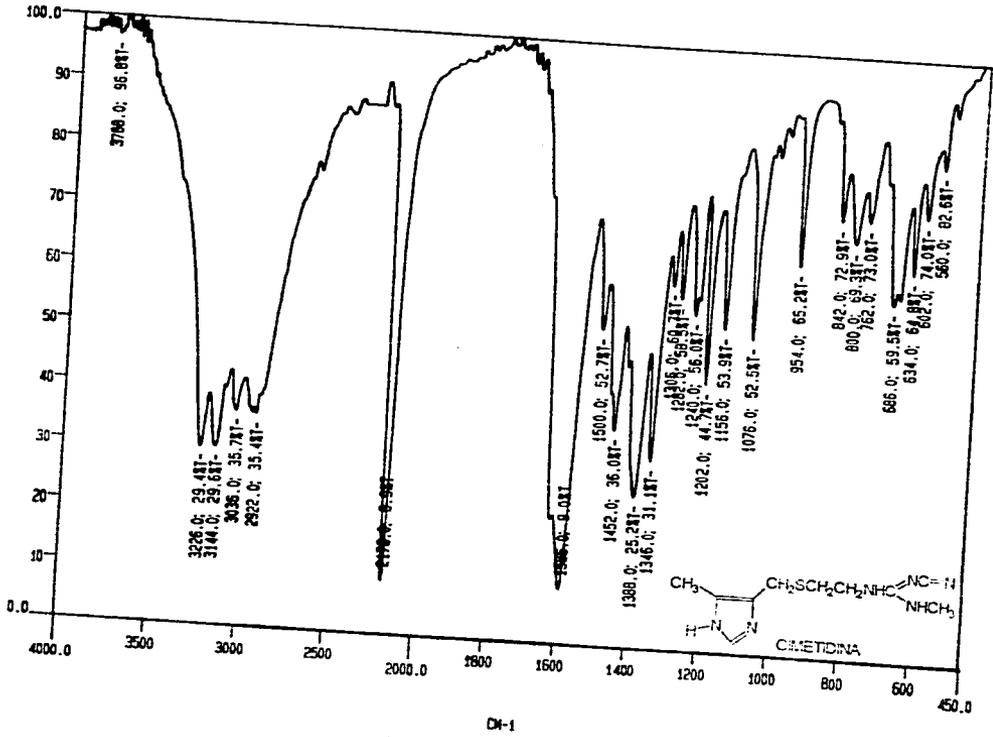
Apéndice I



ESPECTRO DE INFRARROJO PARA LA CIMETIDINA
(LOTE A)

Apéndice I



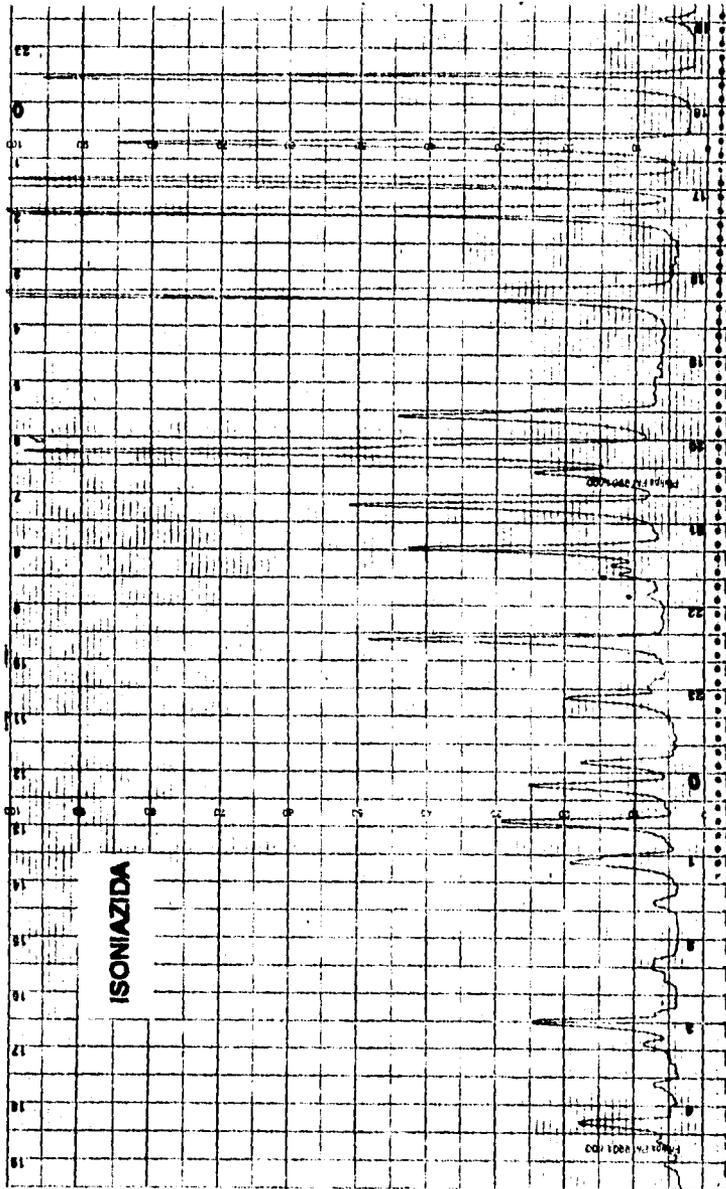


ESPECTRO DE INFRAROJO PARA LA CIMETIDINA
(LOTE B)

DIFRACTOGRAMA PARA LA ISONIAZIDA

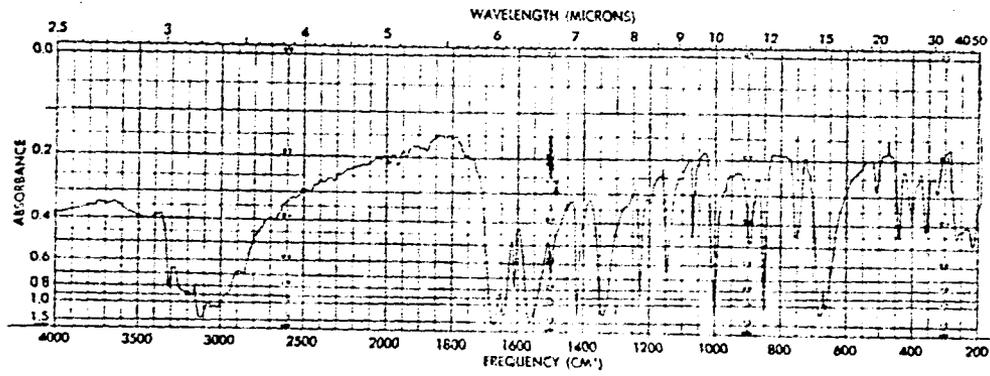
LOTE A			
Distancia Interplanar	Intensidad relativa (Teórico)	2 θ (Experimental)	Intensidad del pico (Experimental)
8.84	0.098	10.00	8.8450
7.30	0.408	12.18	7.2663
6.10	0.398	14.50	6.1085
5.64	0.451	15.80	5.6087
5.25	1.000	16.95	5.2307
4.49	0.050	19.90	4.4615
3.69	0.029	24.30	3.6627
3.51	0.398	25.40	3.5065
3.42	0.102	25.50	3.4930
3.36	0.068	26.30	3.3885
3.27	0.197	27.50	3.2433
3.10	0.235	29.00	3.0789
3.04	0.060	29.60	3.0178
3.01	0.058	30.00	2.9785
2.80	0.170	30.72	2.9103
2.63	0.076	32.30	2.7715
2.47	0.168	33.93	2.6420
2.42	0.113	34.45	2.6033
2.33	0.187	36.70	2.4487
		37.55	2.3952
		38.29	2.3506
		38.90	2.3151
		40.10	2.2485
		40.31	2.2373
		41.68	2.1669
		43.83	2.0655
		44.10	2.0534
		44.55	2.0337
		45.70	1.9852
		46.12	1.9681
		46.90	1.9372
		48.30	1.8842
		49.15	1.8536
		49.65	1.8361
		50.30	1.8139
		50.75	1.7989
		52.30	1.7491
		53.80	1.7039

DIFRACTOGRAMA PARA LA ISONIAZIDA



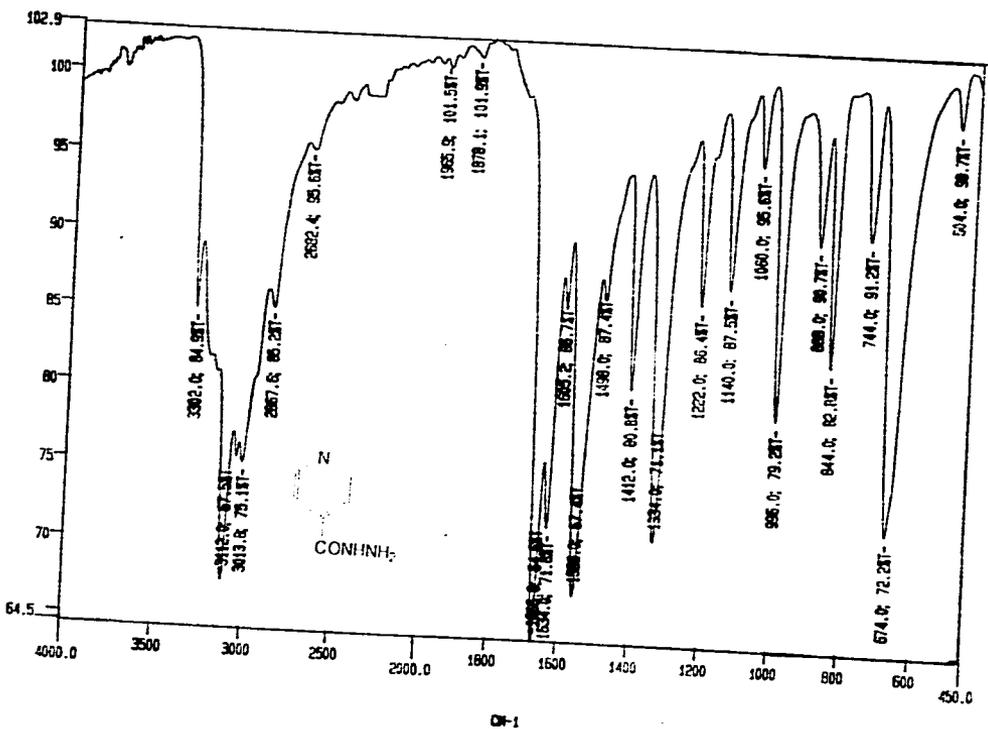
ESPECTRO DE INFRARROJO PARA LA ISONIAZIDA
(TEÓRICO)

Apéndice 1

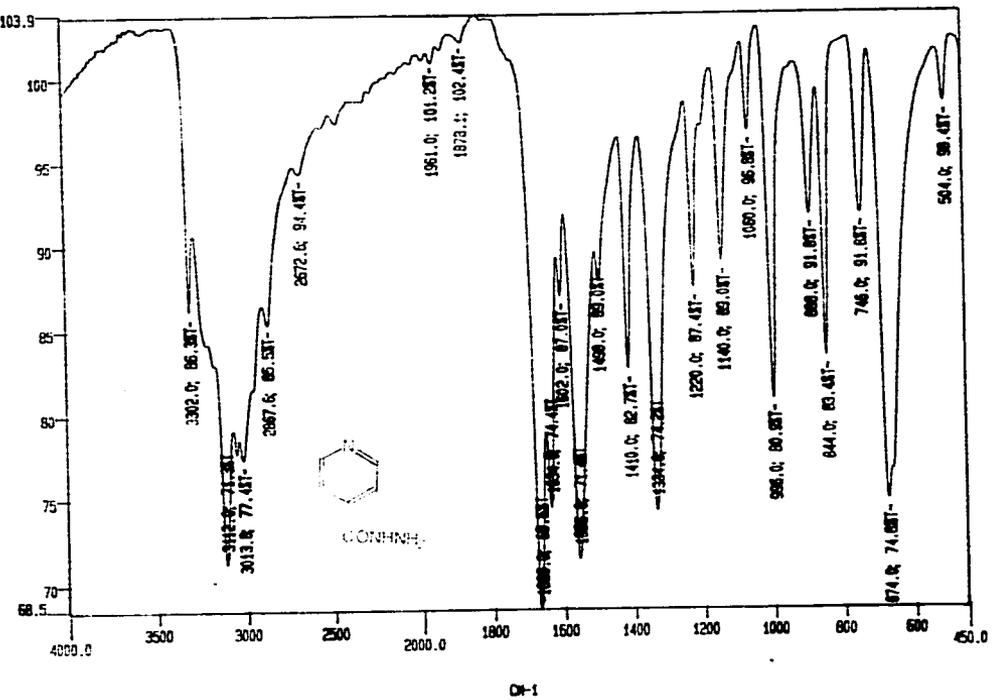


ESPECTRO DE INFRARROJO PARA LA ISONIAZIDA
(LOTE A)

Apéndice 1

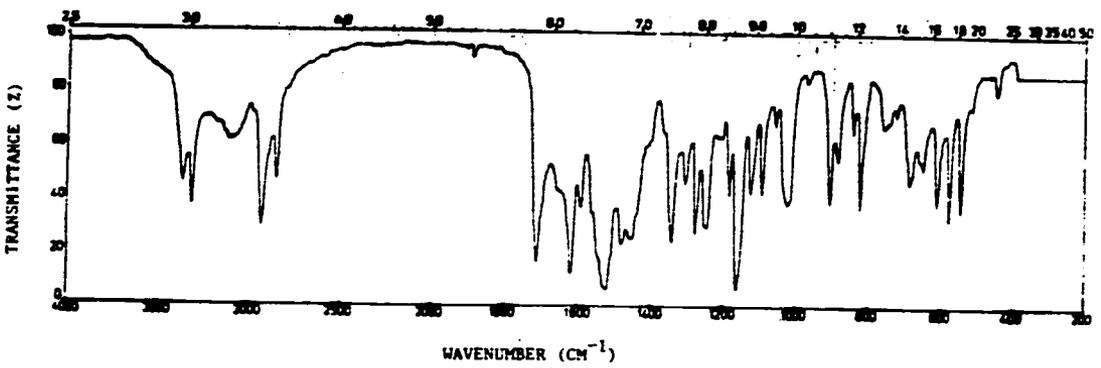


ESPECTRO DE INFRARROJO PARA LA ISONIAZIDA
(LOTE B)



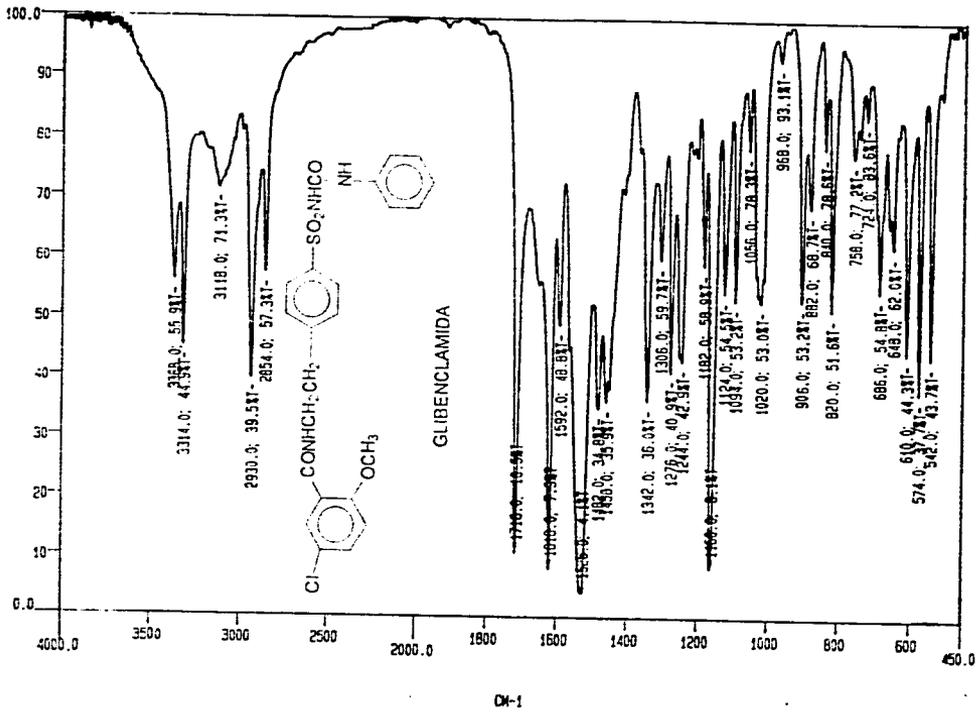
ESPECTRO DE INFRARROJO PARA LA GIBENCCLAMIDA
(TEÓRICO)

Apéndice I



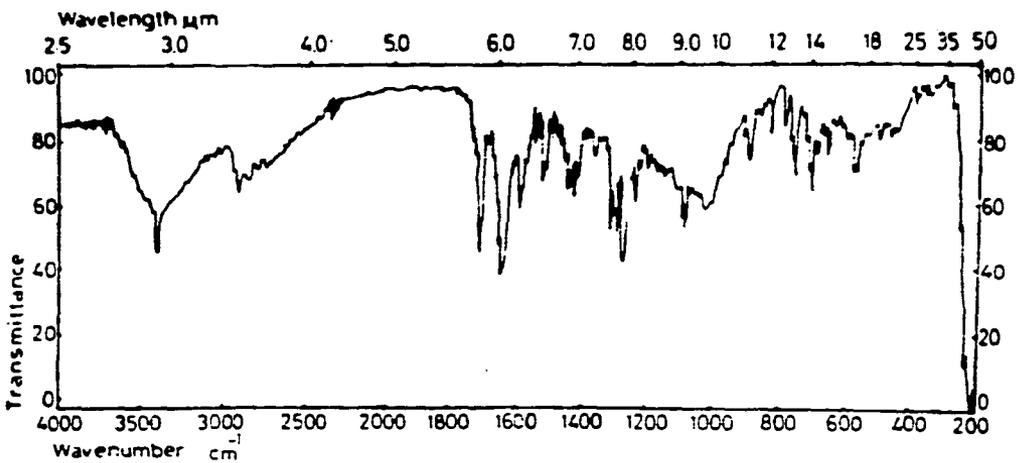
ESPECTRO DE INFRAROJO PARA LA GLIBENCAMIDA
(LOTE A)

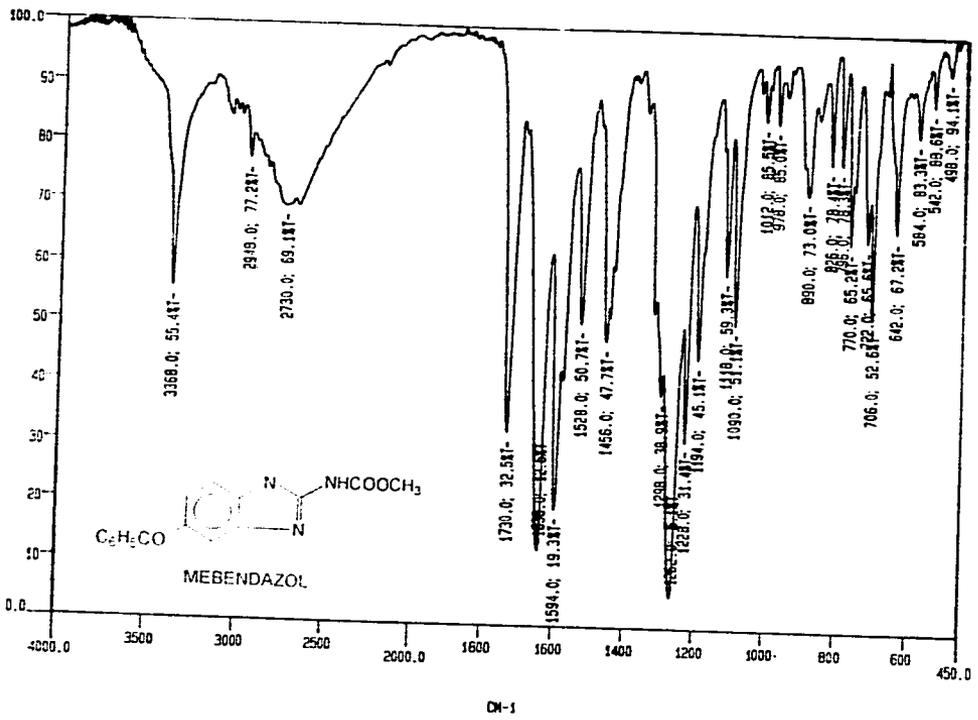
Apéndice I



ESPECTRO DE INFRARROJO PARA EL MEBENDAZOL
(TEÓRICO)

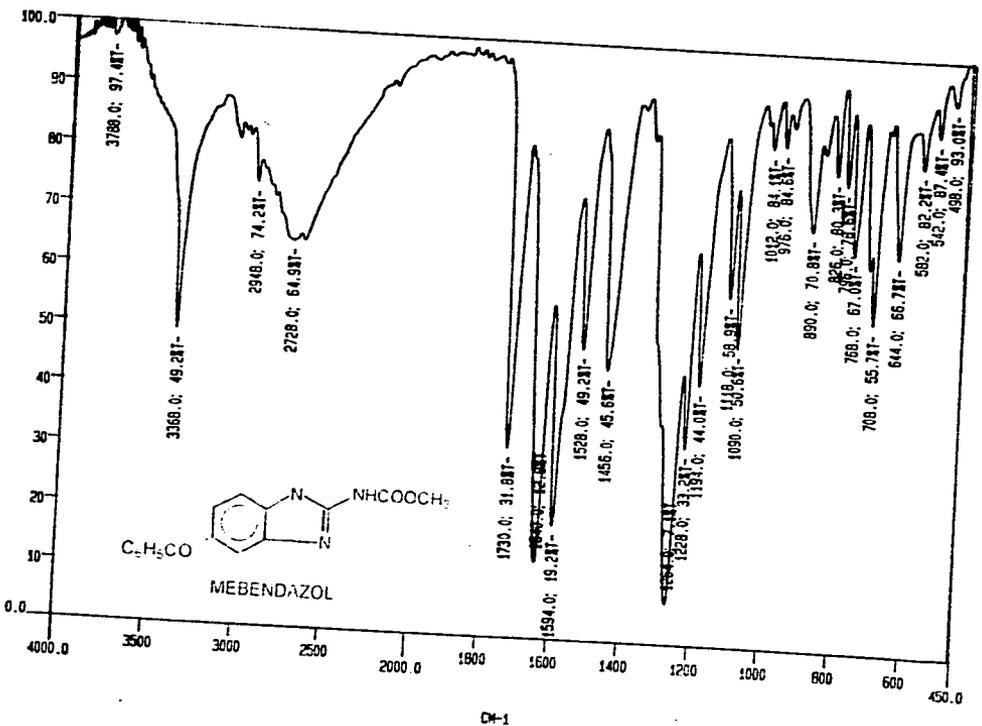
Apéndice I





ESPECTRO DE INFRAROJO PARA EL MEBENDAZOL
(LOTE A)

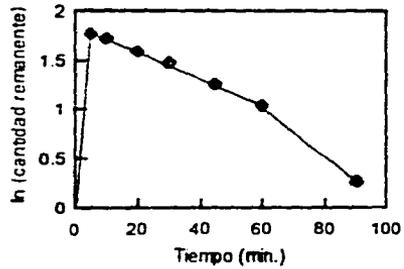
ESPECTRO DE INFRAROJO PARA EL MEBENDAZOL
(LOTE B)



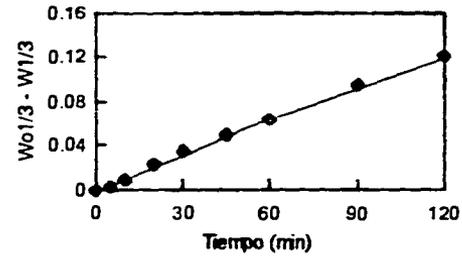
Apéndice II

Gráficas obtenidas de Cinética de Disolución.
Albendazol (HCl 0.1N)
Lote A

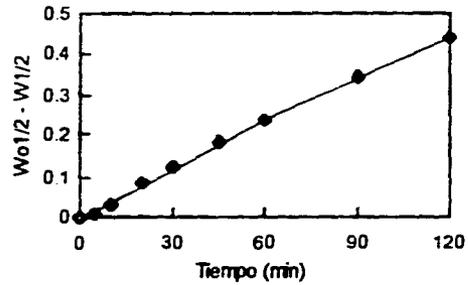
Cinética de primer orden



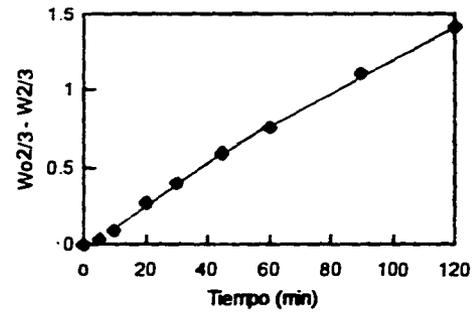
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

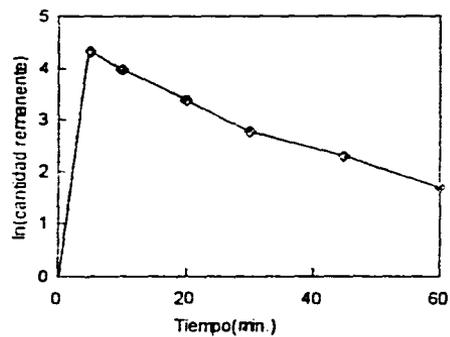


Modelo de dos tercios

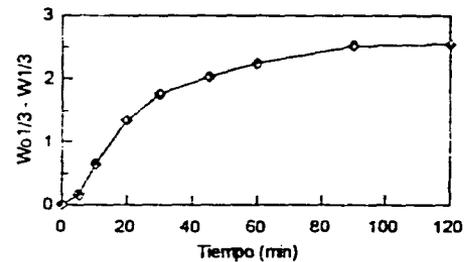


Albendazol (HCl 0.5N)
Lote A

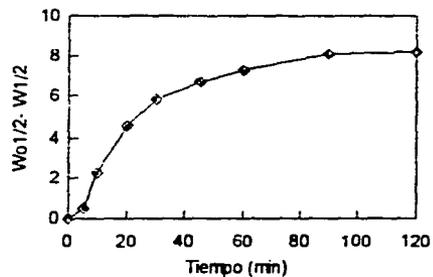
Cinética de primer orden



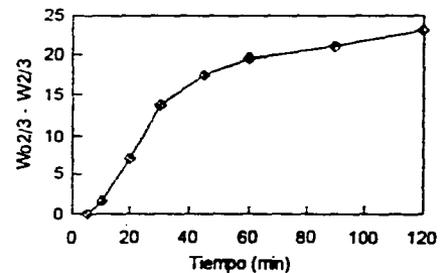
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

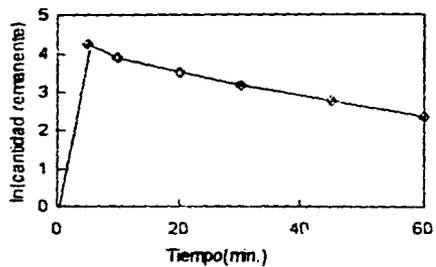


Modelo de los dos tercios

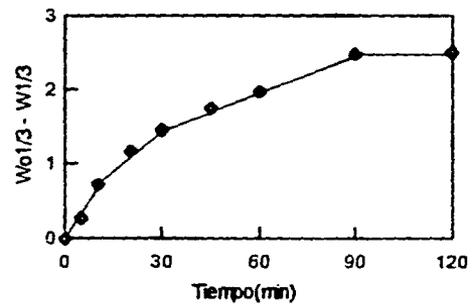


Albendazol (HCl 0.5N)
Lote B

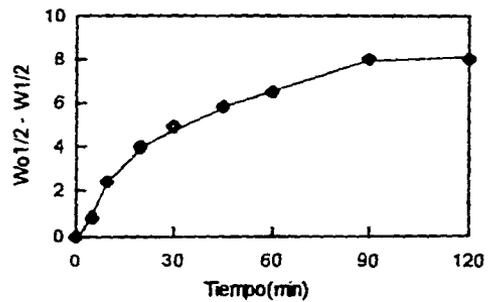
Cinética de primer orden



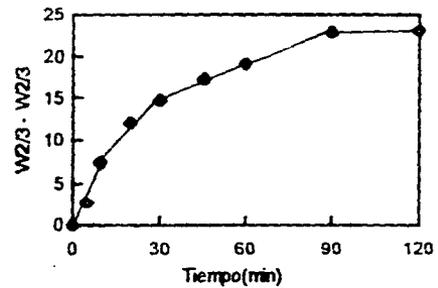
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

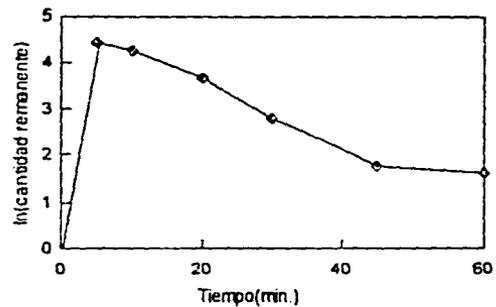


Modelo de dos tercios

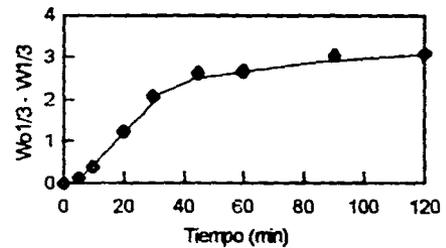


Albendazol (HCl 0.5 N)
Lote C

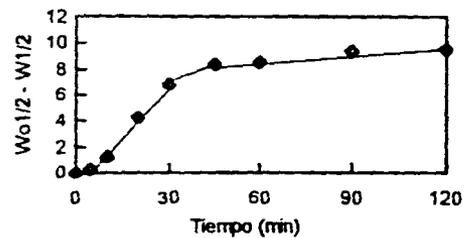
Cinética de primer orden



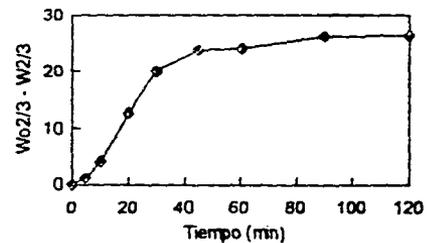
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

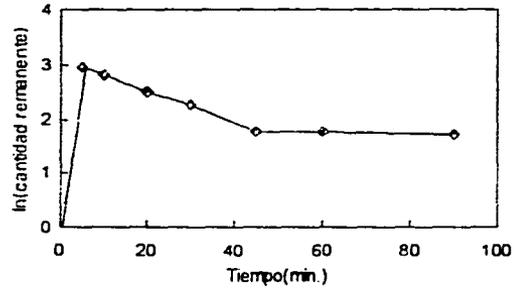


Modelo de los dos tercios

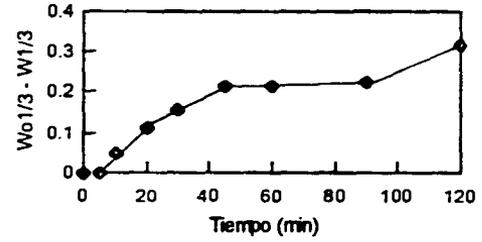


Mebendazol (HCl 0.1N)
Lote A

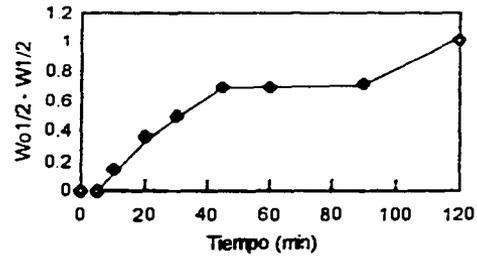
Cinética de primer orden



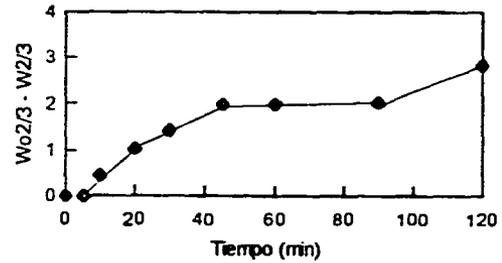
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

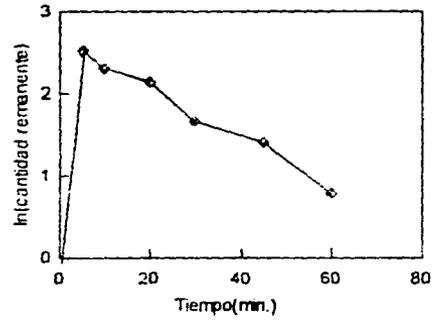


Modelo de los dos tercios

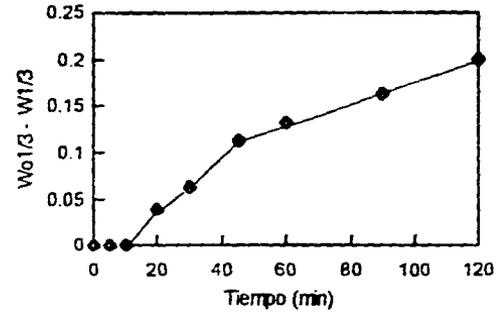


Mebendazol (HCl 0.1N)
Lote B

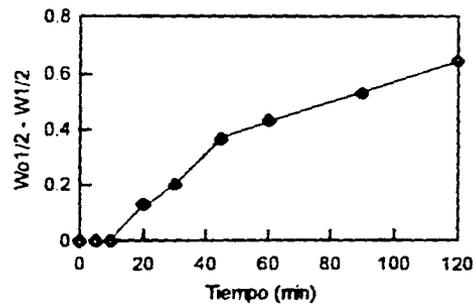
Cinética de primer orden



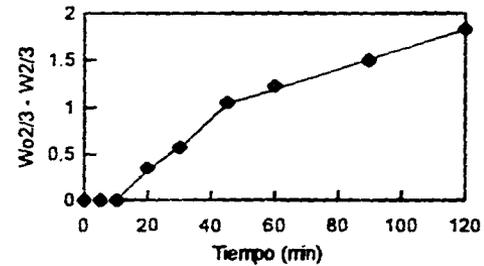
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

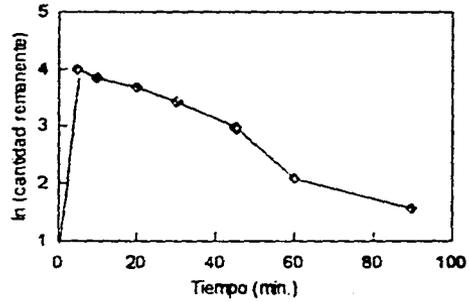


Modelo de los dos tercios

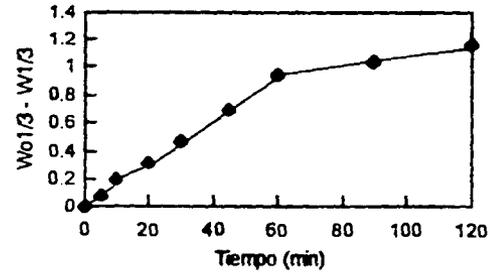


Mebendazol (HCl 0.5N)
Lote A

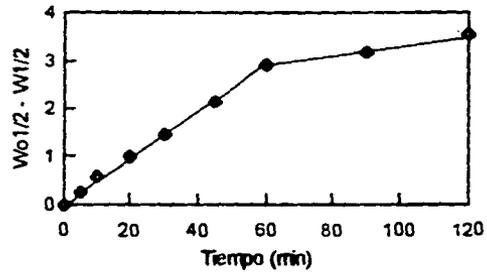
Cinética de primer orden



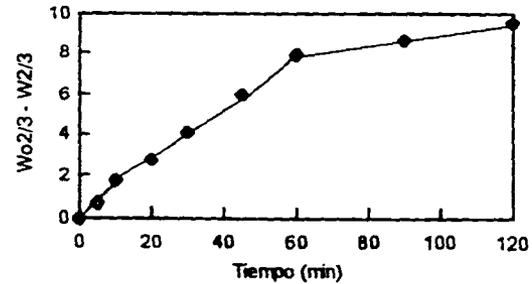
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

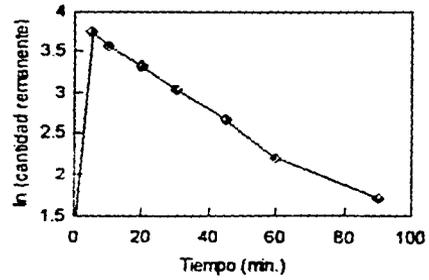


Modelo de los dos tercios

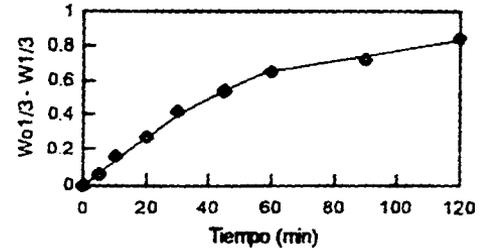


Mebendazol (HCl 0.5N)
Lote B

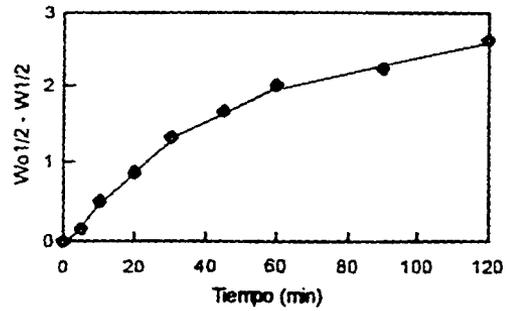
Cinética de primer orden



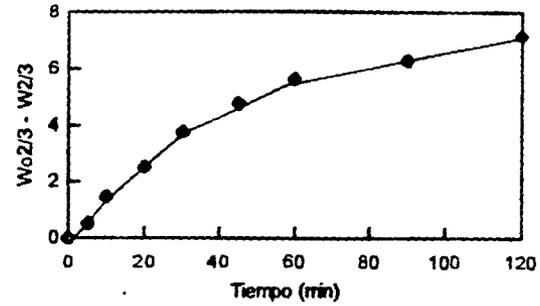
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

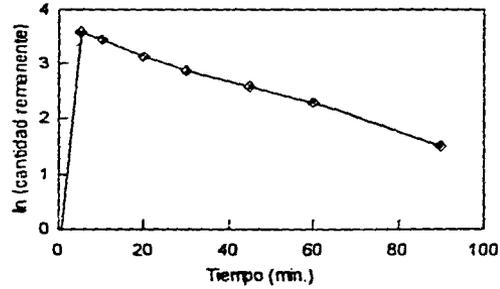


Modelo de los dos tercios

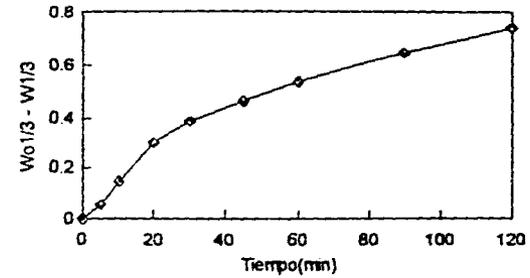


Mebendazol (HCl 1.0N)
Lote A

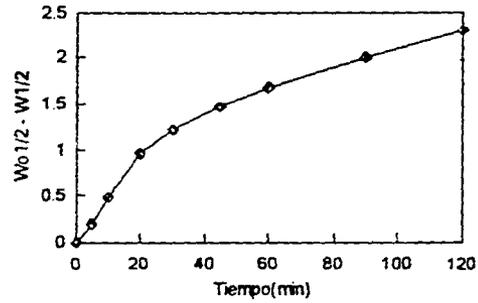
Cinética de primer orden



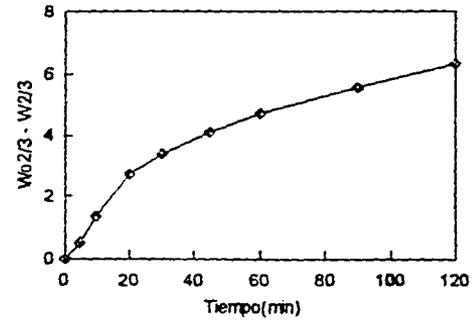
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

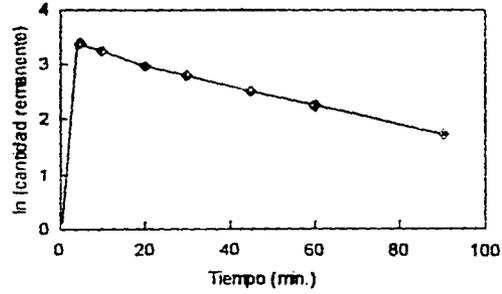


Modelo de dos tercios

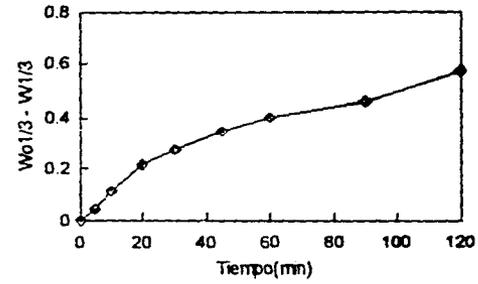


Mebendazol (HCl 1.0N)
Lote B

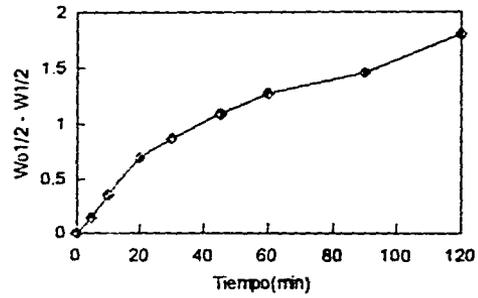
Cinética de primer orden



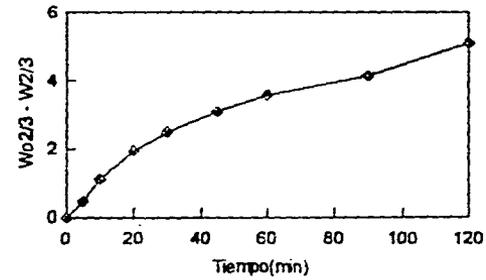
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

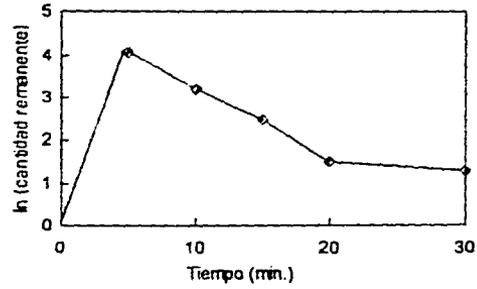


Modelo de dos tercios

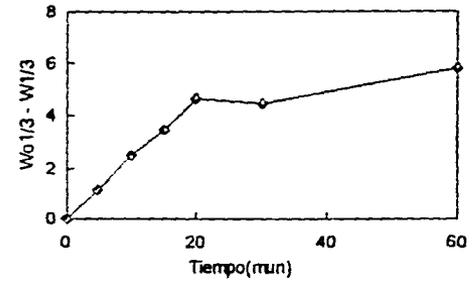


Cimetidina
Lote A

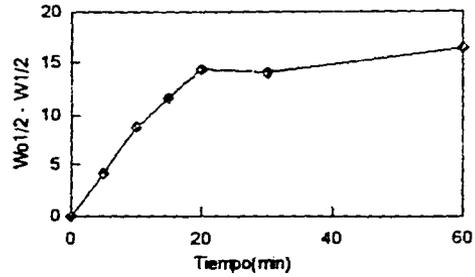
Cinética de primer orden



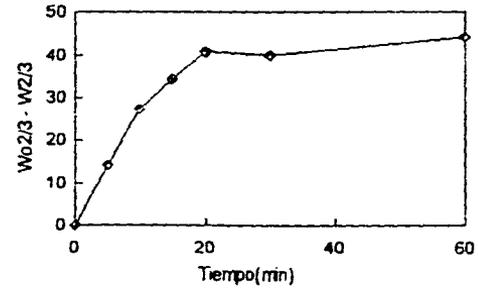
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

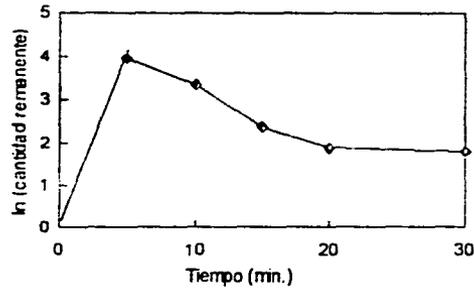


Modelo de dos tercios

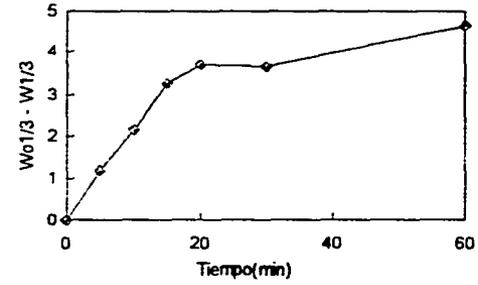


Cimetidina
Lote B

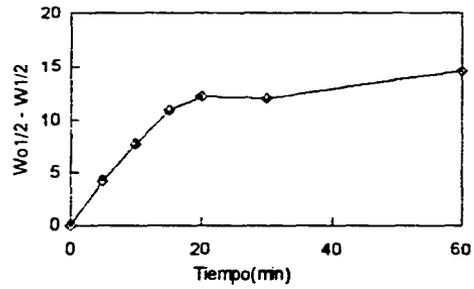
Cinética de primer orden



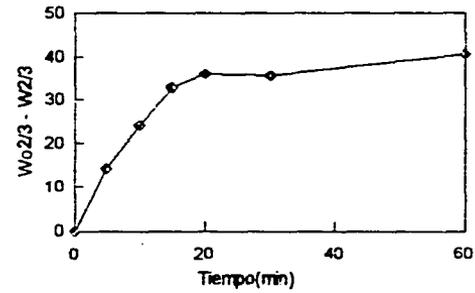
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada



Modelo de dos tercios



BIBLIOGRAFIA

1. Agudelo G., Guerra A., Amezquita M., Levy G., Eficacia clínica del albendazol en niños. Estudio controlado. *Investigación Médica Internacional*. **14**, 20-24, 1987
2. Baranski M.C., Da Silva A.F., Guimaraes L.M., Tratamiento de las helmintiasis intestinales con albendazol, un nuevo antihelmintico del grupo de los benzimidazoles. Estudio doble ciego. *Idem*. pp. 82-89.
3. Barrowman M., Marriner S. and Bogan J., The Fumarate reductase system as a site of anthelmintic attack in *ascaris suum*. *Bioscience reports*. **4**, 879-883, 1984.
4. Barrowman M., Marriner S. and Bogan J., The binding and subsequent inhibition of tubulin polymerization in *ascaris suum* (in vitro) by benzimidazole anthelmintics *Biochemical Pharmacology*., **33**, 3037-3040, 1984.
5. Bavin, P.M.C.; Post, A. and Zarembo, J.E. *Analytical Profiles of Drug Substances*. Vol. **13**. 127-182, U.S.A.; 1984.
6. Botey M.A., La investigación clínica de albendazol en América Latina. *Idem*, pp. 110-113.
7. Boxenbaum, G. H. and Rielgelman, S., Determination of Isoniazid and metabolites in biological fluids. *J. Pharm. Sci.*, **63**, pp. 1191-97.
8. Brewer, A.G., Isoniazid in *floreay*. *Analytical of drugs Substances*. Ed. Academic., N.Y., Vol.2, pp. 186-229, 1974.
9. *British Pharmacopeia*. Impreso en United Kindom, Vol.I y II, pp. 210 y 949, 1988.
10. Brunner, E. y Nerst, W., *Zeit. Phys. Chem.*, **47**. 52, 1904.
11. Brunner, E. and Tolloczko, S., *Zert. Phys. Chem.*, **35**, 283, 1900.
12. Cartensen, , 36-41. J.T.; *Dissolution Technology*, 1a. Edición, Academy of Pharmaceutical Sciences, 1974. pp. 5-8.

13. Clarke's , Isolation and Identification of drugs., 2a.ed., The London Phatmaceutical Press. A.C. MOFFAT, B Pharm., PhD. DSC. FPS, Cchem, FRSC Senior Consulting Editor, pp. 668-689, 1986.
14. Cid Cárcamo, Edison., Cinética de Disolución de los Medicamentos, Serie Química, 1a. Edición, Secretaría General de los Estados Americanos, 1981, pp.8-9, 25-26, 45-47.
15. Corva C., Velho Soli A., Willcox H., Ensayo con Albendazol en el tratamiento de las helmintiasis de los niños., Idem. pp. 75-81.
16. Coura C., Velho Soli A., Dos Santos N., De Castro T., Willcox H. Tratamiento de las helmintiasis intestinales con albendazol, un derivado benzimidazolico nuevo. Estudio doble ciego. Compendium de Investigaciones clínicas latinoamericanas. 1, 67-73, 1981.
17. Covington, Dipalma, Hussar. Drug Facts and Comparisnons. 1a.ed., Editorial Facts and C., U.S.A., pp. 1187-1190, 1984.
18. Cruz L.A., Estudio en la población abierta con Albendazol. Idem, pp99-103.
19. Senobia Rosalia Cruz Lumbreras. Métodos comparativos para determinación de Mebendazol en tabletas, UNAM, Fac. de Química, pp. 1-60, 1983.
20. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas: 37a. Edición, Méx, Ediciones PLM. pp. 78, 101, 105, 141, 201, 258, 277-278, 366, 377-378, 444-445, 598, 1057, 1096, 1989.
21. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 40a. Edición, Méx. Ediciones PLM. pp. 56, 125-126, 339-341, 428, 437-438, 638-639, 752-753, 784, 1017, 1118, 1147-1149 1994.
22. Durant G. J., et.al., J Med. Chem., 20, 901, 1977.
23. Fargetton X., Galtier P. and Delatour P., Sulfoxidation of albendazole by cythochrome P-450 independent monooxygenase from rat liver microsomes. Veterinary Research Communications. 10, 317-324, 1986
24. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Ejemplar 468., 5ta. Edición, pp. 1237-1238, 1283-1285, 1302, 1304, 1988.

25. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6ta. Edición, pp. 455-456, 569-570, 603-604, 632-633, 873-874, 1208-1209, 1227-1228, 1994.
26. García Valdecasas. F. Farmacología, 7a. ed., Librería ESPAX, Barcelona, España, pp. 485-489, 1978.
27. Goodman y Gilman; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8a.ed., Ed. Panamericana, pp. 873-877, 939-946, 1111-1120, 1435-1440. 1989
28. Leticia González Carrillo, Estudio monográfico del Mebendazol, UNAM, Fac. de Química, pp. 2-85, 1980.
29. González D., Soto, M.L., Sánchez, M. Jung H., Estudio de disolución de productos conteniendo albendazol., Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 22, No. 5, Diciembre-Enero, pp. 28-33, 1992.
30. Gong, P., Polytechnic Institute of N.Y. Brooklyn, New York, U.S.A.
31. H. Lechatelier. Bull. Soc. Fr. Miner. Crystalogr. **10**, 204, 1887.
32. Hans R. Held and Landi S. Bindino of toxic metabolites of Isoniazid by aconiazide., J. Pharm., Sci., pp. 420-424, 1980.
33. Herbert A. Lieberman, Lean Lachman, Pharmaceutical Dosage forms, Marcel Dekker Inc. U.S.A., Vol.2, pp. 187-201, 1981.
34. Hixson, A.W. Y Crowell, J.H., Ind. Eng. Chem., **23**, pp 923, 1002, 1931.
35. J. Sandborn, W.; Steven, C. I.; et.al., J. Clin. Pharmacol., **30**, 568-571. 1990.
36. Klaus Florey, Analytical Profiles of Drug Substances. Academic Press Vol.6: pp. 183-253, Vol.10, pp. 338-350, Vol.13; pp.127-182, Vol.16;pp.291-326, 1981.
37. Lachman, Lieberman, Kanig, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third edition, Ed. Lea and Febiger Philadelphia, pp.176-183,221-223, 1986.
38. Levy, G. and Hayes, B., New Engl. J. Med, **262**,1053.1960.
39. López Díaz, Guadalupe Ethel, Tratamiento de la tuberculosis en ganado bovino lechero, utilizando una combinación de Isoniazida, estreptomycin y un compuesto orgánico de yodo, Fac.de Estudios Superiores de Cuautitlan, pp. 1-69, 1987

40. Luz María López Marin, Determinación de Mebendazol en suspensiones, UNAM, Fac. de Química, pp. 1-30, 1988.
41. Lumbreras H., Tello R., Antónez A., Campos M., Guerra H. y Soto. Ensayo terapéutico controlado de albendazol en helmintiasis intestinal. Idem, pp. 104-109.
42. Martín Aguilar Velazquez Velia, Desarrollo y Validación de un método analítico para la cuantificación de Isoniazida en orina por un método espectrofotométrico, UNAM, Fac. de Estudios Superiores de Cuautitlan, pp.1-60, 1992.
43. Martindale, The Extra Pharmacopeia., 27th.ed., Assistant Editor James E. F. Reynolds, The Pharmaceutical Press, London, pp. 1581-1604, 1977.
44. Megumi Shibata, Hiromasa Kokubo, Kazuhiro Marimoto, X-ray Structural Studies and Physicochemical Properties of Cimetidine Polymorphism., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 72, No. 12, December, pp. 1436-1441, 1983.
45. Mendivil Valdespin Patricia, Estudio Bibliográfico de la Cimetidina, antagonistas de receptores H₂ de la histamina, UNAM, Fac. de Química, 1982.
46. Nelson, E., J. Am. Pharm. Assoc. Sci., **46**, 607,1957.
47. Nelson,E., J. Am. Pharm. Assoc. Sci., **48**, 96, 489,1959.
48. Parrot, E., Wruster, D. and Higuchi, T., J. Pharm. Sci., **44**, 269,1955.
49. Penicaut B., Beck C., Maugein Ph., Parish R., Randolph W, Dicuollo C. y Rossignol J., Albendazol Perfil farmacocinético. Compendium de investigaciones clínicas latinoamericanas. **1**, 61-67, 1981.
50. Pharmacopoeia Helvetica, 5th. Ed., Bern, Switzerland,1934.
51. Portilla, Margarita; Rev. Soc. Química de México, **28**, No.3,141-144,1984.
52. Portilla, Margarita; Rev. Soc. Química de México, **21**. No.6, 335-341,1977.
53. Prieto G, Alonso M., Justel A. and Santos L., Tissue levels of albendazole after in vivo intestinal and gastric absorption in rats.. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. **6**, 1059-1063. 1988.

54. Remington's, Pharmaceutical Sciences, 18th., Alonso R. Genaro Marck Publishing Company Easton, Pennsylvania 18042, Cap.88, pp. 1648-1649, 1436-1444, 1615-1853, 1980.
55. Román, Fernando y Garzón, Alfredo; Rev.de la Sociedad Química de México, **25**, No.3, 447-452, 1981.
56. Rosal Hurtado, Guadalupe Fabiola, Estudio comparativo entre los perfiles de disolución de los productos nacionales y el producto innovador conteniendo glibenclamida, UNAM, Facultad de Química, pp. 10, 1994.
57. Rosenberg, H.A., et.al., Am. J. Hosp. Pharm., **37**, 390, 1980
58. Shoeter, L., Am. Pharm. Conf. Industrial Panel on Disintegration vs Dissolution, pp.17, 1967. New York, St. John's Univ; April 25.
59. Souhalli H., Fargetton X., Delatour P. and Batt A., Sulphoxidation of albendazole by the FAD-containing and cytochrome P-450 dependent monooxygenases from pig liver microsomes. *Xenobiotica*, **7**, 1159-1168, 1987.
60. Suzanne Loebli; George Spratto, Ph.D., Estelle Heckheimer, R.N., B.S., M.A.; Manual de Farmacología. Ediciones Orientación S.A. de C.V., Editorial Limusa, México, Capítulo 7, Secc.1. pp. 572-574, 1990.
61. Taylor, D.C; Creswell, P.R. and Bartlett, D.C., *Drug Metab. Disp.*, **6**, 21, 1978.
62. The Pharmaceutical Codex 193, 11a. ed. The Pharmaceutical Press. London, Great Britain, pp. 391, 1979.
63. The United States Pharmacopeia. USP XXII. 22th. Revision; Pharmacopeial Convention, I.N.C., pp. 1578-1579, 1990.
64. USP DI. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España, 677-680, 1272-1278, 1478-1480. 1902-1903, 1989.
65. Veng Pedersen, P. and Miller, R, J. Pharm. Sciences, **69**, 4, 394-398., 1980.
66. USP XXII. The United States Pharmacopeia, The National Formulary 1993.