



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

109
RECEBIDO
FACULTAD DE QUIMICA
20/11/95

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES SUPLENTORES
FAC. DE QUIMICA

**INFLUENCIA DE LA FILTRACION EN EL PERFIL
DE DISOLUCION DE FORMAS FARMACEUTICAS
SOLIDAS. (ESTUDIO II)**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

CESAR FELIX SANCHEZ PEREZ



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.

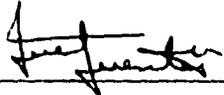
JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Prof. INES FUENTES NORIEGA
VOCAL: Prof. MARIA TERESA BUENTELLO RODRIGUEZ
SECRETARIO: Prof. MARIA CRISTINA ENRIQUEZ MENDOZA
1er.SUPLENTE: Prof. CONSUELO ARELLANO ROJAS
2do.SUPLENTE: Prof. SOFIA MARGARITA RODRIGUEZ ALVARADO

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIO DE BIOFARMACIA DEL DEPARTAMENTO DE
FARMACIA DE LA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
FACULTAD DE QUIMICA. U.N.A.M.

ASESOR DEL TEMA: *M. EN C. INES FUENTES NORIEGA*



SUSTENTANTE: *CESAR FELIX SANCHEZ PEREZ*



FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A MI PADRE:

De quien conservo gratos recuerdos y a quien agradezco inmensamente todo su apoyo y acertados consejos en los momentos críticos de mi vida.

Con cariño, respeto y admiración.

A MI MADRE:

Quien con vehemencia ha luchado para apoyarme y orientarme en los momentos más difíciles. Con mucho cariño dedico este trabajo

Gracias por tan acertados consejos.

A MI HERMANO:

Con cariño y aprecio por su apoyo espontáneo e incondicional.

ALA M. en C. INES FUENTES NORIEGA:

Con gran estimación e infinito agradecimiento por la confianza depositada en mí para la realización de este trabajo, así como por su importante colaboración y gran apoyo incondicional.

ALA Q.F.R. M. TERESA BUENTELLO R.:

Por las valiosas aportaciones y el total apoyo prestado para la culminación de este trabajo de tesis.

ALA Q.F.R. M. CRISTINA ENRIQUEZ MENDOZA

Por su desinteresado apoyo y gran colaboración que hicieron posible la elaboración de este trabajo.

FALLA DE ORIGEN

A LA M. en C. HELGI JUNG:

Por todas las facilidades prestadas para hacer posible la presente tesis.

A LA M. en C. MARGARITA RODRIGUEZ:

Por su apoyo sugerencias y facilidades prestadas durante la elaboración de esta tesis.

AL ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS:

Con gran admiración y respeto por brindarme su confianza, apoyo y amistad.

AL ING. JOSE LUIS GARCIA:

Con gran agradecimiento y estimación por la confianza depositada en mi al haberme dado la oportunidad de iniciarme como profesional dentro de Schering Plough. MIL GRACIAS.

ALDR. FAUSTO GARCIA:

En reconocimiento a su labor humana y a su incansable lucha por procurar la salud.

GRACIAS POR TODO.

FALLA DE ORIGEN

A TETE:

Por su valiosa y desinteresada ayuda que hicieron posible este trabajo.

MUCHAS GRACIAS.

A MIS AMIGOS:

HOMERO y GABRIEL que me brindaron su desinteresada amistad en todo momento.

FALLA DE ORIGEN

INDICE GENERAL

CAPITULO		PAG.
I	INTRODUCCION	1
II	GENERALIDADES	
	- <i>Monografía de la Alfa-Metildopa</i>	2
	- <i>Monografía de la Glibenclamida</i>	5
	- <i>Monografía del Ibuprofén</i>	8
	- <i>Monografía de la Nitrofurantoína</i>	11
	- <i>Métodos para la prueba de disolución</i>	14
	- <i>Interpretación de la prueba de disolución</i>	18
	- <i>Limitaciones de los métodos oficiales</i>	19
	- <i>Factores que afectan la prueba de disolución</i>	20
III	PARTE EXPERIMENTAL	
	- <i>Selección de fármacos</i>	27
	- <i>Pruebas de control de calidad</i>	28
	- <i>Dureza</i>	28
	- <i>Friabilidad</i>	28
	- <i>Tiempo de desintegración</i>	29
	- <i>Variación de peso</i>	29
	- <i>Uniformidad de contenido</i>	30
	- <i>Valoración</i>	30

IV	RESULTADOS	35
V	ANALISIS DE RESULTADOS	65
VI	CONCLUSIONES	71
VII	BIBLIOGRAFIA	73
	APENDICE	77

INDICE DE GRAFICAS

NUMERO		PAG.
I	<i>Disolución de Alfa-Metildopa (Donación)</i>	57
II	<i>Disolución de Alfa-Metildopa (Farmacia)</i>	58
III	<i>Disolución de Glibenclamida (Donación)</i>	59
IV	<i>Disolución de Glibenclamida (Farmacia)</i>	60
V	<i>Disolución de Ibuprofén (Donación)</i>	61
VI	<i>Disolución de Ibuprofén (Farmacia)</i>	62
VII	<i>Disolución de Nitrofurantoina (Donación)</i>	63
VIII	<i>Disolución de Nitrofurantoina (Farmacia)</i>	64

INDICE DE TABLAS

NUMERO		PAG.
I	<i>Metodología de disolución</i>	39
II	<i>Curva de calibración para la cuantificación del porcentaje disuelto de los fármacos en estudio</i>	40
III	<i>Resultados de las pruebas de control de calidad de los lotes de Alfa-metildopa</i>	42
IV	<i>Resultados de las pruebas de control de calidad de los lotes de Glibenclamida.</i>	43
V	<i>Resultados de las pruebas de control de calidad de los lotes de Ibuprofén</i>	44
VI	<i>Resultados de las pruebas de control de calidad de los lotes de Nitrofurantoína.</i>	45
VII	<i>Resultados de las pruebas de control de calidad efectuadas a los productos en estudios</i>	46
VIII	<i>Validación del método analítico para la cuantificación de Alfa-metildopa</i>	47

IX	<i>Validación del método analítico para la cuantificación de Glibenclamida</i>	48
X	<i>Validación del método analítico para la cuantificación de Ibuprofén</i>	49
XI	<i>Validación del método analítico para la cuantificación de Nitrofurantoína (Donación)</i>	60
XII	<i>Validación del método analítico para cuantificación de Nitrofurantoína (Farmacia)</i>	51
XIII	<i>Constantes de velocidad de disolución, t_{50}, TMD</i>	52
XIV	<i>Análisis de varianza de una vía para el porcentaje disuelto de la Alfa-Metildopa a los 10 y 20 minutos</i>	53
XV	<i>Análisis de varianza de una vía para el porcentaje disuelto de Glibenclamida a los 5, 30, y 120 minutos</i>	54
XVI	<i>Análisis de varianza de una vía para el porcentaje disuelto de Ibuprofén a los 5, 30 y 60 minutos</i>	55
XVII	<i>Análisis de varianza de una vía para el porcentaje disuelto de Nitrofurantoína a los 60 y 120 minutos</i>	56
XVIII	<i>Porcentaje disuelto de Alfa-Metilpa</i>	77

XIX	<i>Porcentaje disuelto de Glibenclamida</i>	78
XX	<i>Porcentaje disuelto de Ibuprofén</i>	79
XXI	<i>Porcentaje disuelto de Nitrofurantoina</i>	80

CAPITULO I.

INTRODUCCION

La prueba de disolución ha llegado a ser muy aceptada como un método para controlar la calidad de los productos farmacéuticos y por consecuencia en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Americana y Europea existen requerimientos que establecen la prueba de disolución para los productos farmacéuticos como tabletas, grageas y cápsulas.

En 1970, solamente 12 monografías indicaban especificaciones para la prueba de disolución, sin embargo a consecuencia del gran interés por el tema, esta prueba ha estado implementándose para muchos fármacos; y en estos la USP XXII cuenta con 462 monografías en las que la prueba de disolución está incluida, y ha llegado a aceptarse en gran medida, como un estándar regulatorio del fármaco ya que es útil en el monitoreo de control de calidad de la producción, y en el establecimiento de nuevas formulaciones que permitan una mayor biodisponibilidad biológica.

Existen diversos factores que pueden alterar en menor o mayor grado los resultados de una prueba de disolución, uno de los factores que puede influir mucho en la prueba de disolución y sobre todo en un perfil de disolución, es el proceso de filtración, en el cual se utilizan hasta ahora diferentes tamaños de poro para realizarla.

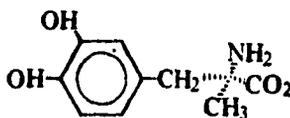
El objetivo de este trabajo es determinar la influencia de la filtración sobre el perfil de disolución de formas farmacéuticas sólidas tales como alfa-metildopa, glibenclamida, ibuprofén, y nitrofurantoína, al utilizar tres diferentes tipos de filtros.

CAPITULO II.

GENERALIDADES

MONOGRAFIAS

ALFA-METILDOPA



FORMULA CONDENSADA: $C_{10}H_{13}NO_4$

Descripción:

Cristales incoloros blancos o amarillentos con punto de fusión de 310 °C.

Solubilidad:

La alfa-metildopa es muy soluble en solución 3N de ácido clorhídrico; poco soluble en alcohol y en agua; prácticamente insoluble en éter.⁽⁸⁾

Estabilidad:

Es muy inestable en soluciones acuosas. Es altamente higroscópica por lo que se debe almacenar en recipientes herméticos y protegidos de la luz.⁽²³⁾

Usos:

Es un antihipertensivo que deprime la actividad del sistema nervioso simpático. Se usa en casos de hipertensión moderada o severa; es particularmente útil en pacientes con deterioro de la función renal y en casos de hipertensión refractaria complicada con paro cardíaco.

Su acción se produce de forma lenta, aproximadamente de 6 a 12hrs. después de la administración oral, y de 4 a 6hrs. después de la administración intravenosa. Los efectos totales del fármaco se hacen evidentes de 1 a 4 días después de una administración continuada. Es posible que se desarrolle tolerancia después del tratamiento prolongado (generalmente entre 2 y 3 meses).

Reacciones adversas:

Los efectos más comunes que se pueden presentar al administrar la alfa-metildopa son: efectos psíquicos, depresión, náuseas, diarrea, sequedad de la boca, constipación, fiebres, inflamación de las glándulas salivales, pancreatitis, así como síntomas auditivos, insuficiencia cardíaca, daño hepático entre otros.⁽²¹⁾

Contraindicaciones:

Debe ser administrado con precaución a pacientes con problemas hepáticos.

Farmacocinética:

La metildopa se absorbe de forma incompleta en el tracto gastrointestinal.

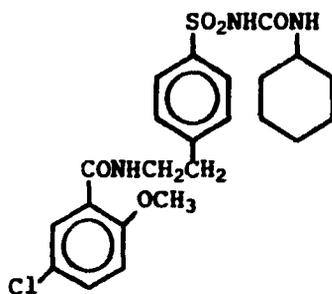
La unión a proteínas es mínima y se excreta por el riñón. es capaz de cruzar la barrera placentaria y presentarse en pequeñas cantidades en la leche materna. (21)

Dosificación:

Adultos: Dosis inicial 250mg por vía oral de 2 a 3 veces al día, en las primeras 48 horas; se deberá de aumentar de acuerdo con las circunstancias cada dos días. La dosis de mantenimiento es de 500mg a 2g diarios en 2 a 4 dosis repetidas, la dosis diaria máxima recomendada es de 3g via oral, y de 500mg a 1g cada 6hrs. por vía intraperitoneal.

Niños: Dosis inicial de 10mg/kg/día vía oral en 2 a 3 dosis divididas ó 20 a 40mg/kg/día por vía i.v. repetida en cuatro dosis. La dosis máxima diaria es de 65mg/kg.

GLIBENCLAMIDA



FORMULA CONDENSADA: $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

Descripción:

Polvo cristalino blanco prácticamente inodoro e insípido.

Solubilidad:

Prácticamente insoluble en agua y éter ^(4, 8, 23), soluble en 330 partes de alcohol ⁽¹⁷⁾ y 36 de cloroformo, así como en 250 partes de alcohol metílico. ⁽⁹⁾

Forma sales solubles en agua al combinarse con hidróxidos alcalinos. Su solubilidad a 25 °C en solución acuosa es de 18.8mg/ml en amortiguador de fosfatos 0.066M, pH 7.39 y 768mg/ml en solución amortiguadora de boratos 0.066M, pH 9.53. ⁽⁹⁾

Usos:

La glibenclamida es un hipoglucemiante oral utilizado en la diabetes que se presenta en la madurez (después de los 40 años) y cuando se requieren de 20 unidades diarias de insulina.⁽²⁰⁾

Reacciones adversas:^(20, 22)

La glibenclamida produce trastornos gastrointestinales relacionados con la dosis que se caracterizan por anorexia, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, malestar epigástrico, diarrea. Estos efectos gastrointestinales adversos desaparecen cuando la dosis es disminuida.⁽¹⁰⁾

Otros efectos colaterales que ocasionalmente se presentan son: discracias sanguíneas, hipoglicemia, disfunción hepática, debilidad, fatiga, mareos, vértigo, confusión entre otras.

Contraindicaciones:^(20, 22)

Diabetes complicada con accesos recurrentes de cetoacidosis o coma, diabetes juvenil, diabetes lábil, trastornos endocrinos renales o hepáticos, embarazo, traumatismo severo, infecciones, fiebre.

Debe usarse con precaución en pacientes con desnutrición, ya que pueden presentar recaídas con el uso de sulfonilureas. No está indicado en pacientes

diabéticos que pueden ser controlados únicamente con la dieta.

Farmacocinética:

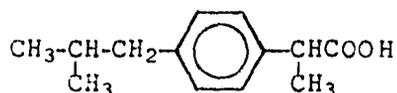
La glibenclamida es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal y está extensamente unida a proteínas plasmáticas.

La vida media de la glibenclamida es de aproximadamente 10hrs. Se metaboliza casi completamente en el hígado; el principal metabolito es débilmente activo. Aproximadamente el 50% de la dosis se excreta en la orina y el 50% restante se elimina por vía biliar en las heces.

Dosificación: ⁽⁷⁾

La dosis diaria puede variar de 2.5mg a 15 o 20mg. La dosis máxima en una toma es de 2 tabletas de 5mg. Las tabletas deben ser ingeridas antes de los alimentos.

IBUPROFEN



FORMULA CONDENSADA: $C_{13}H_{18}O_2$

Descripción:

Polvo o cristales blancos con ligero olor característico. Debe almacenarse en envases herméticamente cerrados. Su punto de fusión es de 75-77 °C.

Solubilidad:⁽²¹⁾

Prácticamente insoluble en agua, soluble en dos partes de éter, 1.5 partes de alcohol, 1.5 partes de acetona y en 1 de cloroformo, soluble en soluciones alcalinas y de carbonatos.

Usos:

El ibuprofén es un analgésico, anti-inflamatorio y antipirético que inhibe la síntesis de prostaglandinas. Util para disminuir el dolor en condiciones tales como dismenorrea, dolor post-operatorio, migraña, osteoartritis y artritis reumatoide juvenil.^(10, 7)

Reacciones adversas:

Los efectos más comunes, son trastornos de tipo gastrointestinal tales como úlcera péptica,⁽²¹⁾ náuseas, malestar epigástrico, hemorragia oculta, trastornos visuales, insomnio, depresión, insuficiencia renal reversible y prurito.⁽⁷⁾

Contraindicaciones:

El ibuprofén está contraindicado en pacientes asmáticos con pólipos nasales; debe emplearse con precaución en trastornos gastrointestinales; hipersensibilidad a otros anti-inflamatorios no corticoesteroides incluyendo aspirina, mal hepático o renal, en descompensación cardiaca o anomalías intrínsecas de la coagulación.

Debe de ingerirse leche o alimentos para reducir los efectos secundarios gastrointestinales.⁽⁷⁾

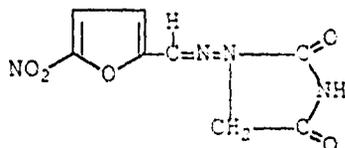
Farmacocinética:

El ibuprofén se absorbe de manera incompleta en el tracto gastrointestinal, y las concentraciones plasmáticas son perceptibles 2hrs, después de su administración. Se encuentra unido extensamente a proteínas plasmáticas; su vida media es de aproximadamente 2hrs. Se excreta rápidamente en la orina principalmente como metabolito y sus conjugados. Cerca del 1% se excreta inalterado en la orina y aproximadamente el 14% se encuentra conjugado.⁽²¹⁾

Dosificación:

En casos de dolor leve a moderado, dismenorrea primaria, artritis, gota o dolor después de una extracción dental, se recomienda para adultos; de 200 a 800mg vía oral de 3 a 4 veces al día sin exceder de 3.2g/día.

NITROFURANTOINA



FORMULA CONDENSADA: $C_8 H_6 N_4 O_5$

Descripción:⁽¹⁷⁾

Cristales o polvo fino de color amarillo limón, prácticamente inodoro y de sabor amargo. Su punto de fusión es de 270-272 °C.

Solubilidad:⁽²¹⁾

Una parte de nitrofurantoina es soluble en 5000 partes de agua, en 2000 partes de alcohol, en 200 partes de acetona, y en 16 partes de dimetilformamida.

Usos:

La nitrofurantoina es un fármaco bacteriostático y bactericida que se utiliza para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias secundarias contra cepas sensibles de E. coli, enterococos, Staphylococcus aureus. No indicado para el tratamiento de infecciones complicadas con

abscesos periféricos o de la corteza renal y ciertas cepas sensibles a Klebsiella, Enterobacter y Proteus.

Reacciones adversas:

La nitrofurantoina puede causar anorexia, vómito, dolor de cabeza, alopecia transitoria y con menor frecuencia dolor abdominal y diarrea, neuropatía periférica, mareo, somnolencia, anemia hemolítica en personas con deficiencia genética de glucosas-6-fosfato deshidrogenasa^(8, 21) y daño renal.

Contraindicaciones:

La nitrofurantoina está contraindicada en pacientes con anuria, oliguria, deterioro acentuado de la función renal, así como en pacientes embarazadas a término y en niños recién nacidos (menores de un mes).⁽⁷⁾

Farmacocinética:

Es absorbida completamente en el tracto gastrointestinal; una vez en la circulación sanguínea, la nitrofurantoina es rápidamente distribuida en la mayor parte de los fluidos corporales,⁽¹⁷⁾ el 60% se encuentra unida a las proteínas plasmáticas.

La absorción de la nitrofurantoina depende del tamaño de partícula; por lo que el uso de cristales largos puede minimizar sus efectos adversos.

El tiempo de vida media es de 20min., La nitrofurantoína cruza la placenta; bajas concentraciones aparecen en la circulación fetal y se ha detectado en la leche materna. Aproximadamente el 40% se excreta rápidamente en la orina, mediante un proceso que involucra filtración glomerular y secreción tubular activa.^(17, 21)

Deficiencia:

Debe de administrarse junto con los alimentos para mejorar su absorción y en ciertos pacientes aumentar su tolerancia.

Adultos: 50 a 100mg 4 veces al día.

Niños: 5 a 7mg/kg de peso por 24hrs. dividiendo la dosis total en cuatro tomas.

FALLA DE ORIGEN

MÉTODOS PARA LA PRUEBA DE DISOLUCION

Se han reportado numerosos métodos para la determinación de la velocidad de disolución, los cuales involucran el concepto de una interfase renovable líquido-sólido, entre la forma farmacéutica y el medio de disolución. Métodos como el de paletas, canastillas, flujo continuo, etc. son algunos de los métodos oficialmente aceptados.^(11, 13)

En el presente trabajo se presta especial atención al método de *canastillas* así como al de *paletas* dado que son los dos métodos más ampliamente utilizados en la industria farmacéutica, por lo que se describirán con detalle.

METODO DE CANASTILLAS ROTATORIAS.⁽⁴⁾

Aceptado en 1970, el método de canastillas rotatorias fue el primer método oficial⁽¹³⁾. Básicamente consiste de un motor, un elemento de agitación formado de dos componentes, un varilla de agitación de 1 pulgada de diámetro por 1 3/8 pulg. de altura y una canastilla de malla de alambre del número 40 ambos de acero inoxidable 316 o equivalente. La canastilla junto con la varilla de agitación rotan a una velocidad constante de entre 26 a 150rpm.; consta también de un vaso de vidrio o de otro material inerte y transparente. El vaso tiene que estar parcialmente inmerso en un baño de agua de tamaño apropiado, que permita mantener la temperatura dentro del vaso a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. El agua del baño deberá tener un movimiento suave y constante durante toda la prueba. Ninguna parte del equipo ni del sitio donde se encuentra instalado éste, deberá contribuir con movimientos vibratorios superiores a los debidos al suave movimiento de agitación

producidos por el elemento de agitación.⁽³⁾El vaso es cilíndrico y posee un fondo hemisférico; tiene una altura de 160 a 175 mm y un diámetro interno de 98 a 160 mm, y una capacidad nominal de 1000ml, se puede hacer uso de una cubierta adecuada en la parte superior del vaso para retardar la evaporación.

La varilla de agitación se coloca de tal forma que exista entre ésta y la circunferencia que forman las paredes del vaso un radio de 25 ± 2 mm, asimismo debe rotar suavemente y sin bamboleo significativo. Debe de usarse un dispositivo para controlar la velocidad de rotación, la cual se especifica en la monografía individual y que debe mantenerse dentro de un $\pm 4\%$

La unidad de dosificación se coloca dentro de una canastilla seca al comienzo de cada prueba. La distancia entre la base de la canastilla y el fondo interno del vaso debe ser de 25 ± 2 mm durante toda la prueba.

A éste método en la actualidad se le conoce como aparato número uno y se ilustra en la figura No.1.

METODO DE PALETAS.

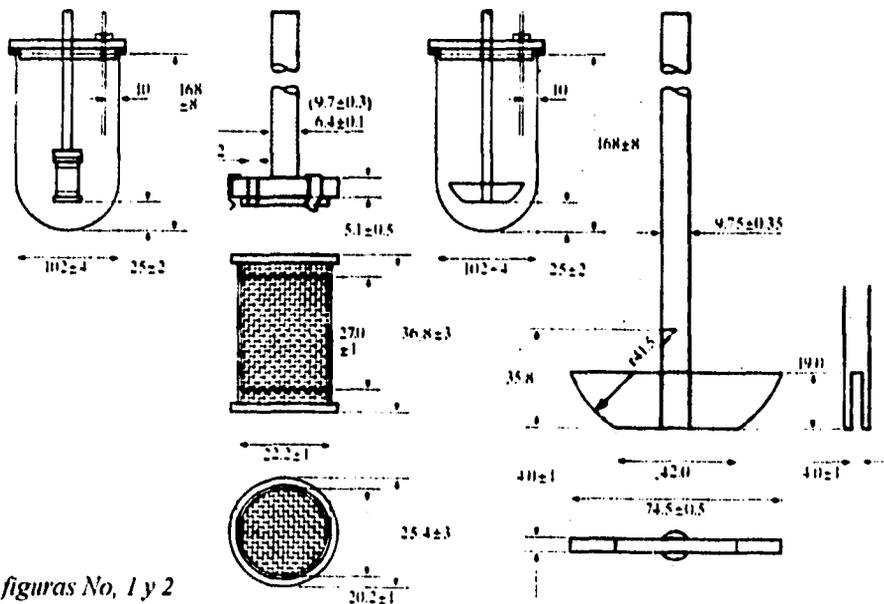
El método de paletas fue originalmente desarrollado por Poole (1969) y fue refinado por científicos del Centro para el Análisis de Drogas, formalmente conocido como NCDA.

Este método utiliza el mismo juego de piezas que el aparato número uno excepto la canastilla, que es substituida por una paleta formada por una hoja unida a un varilla de agitación que

son utilizados como elemento de agitación. La varilla de agitación se coloca de tal forma que exista entre ésta y la circunferencia que forman las paredes del vaso un radio de 25 ± 2 mm; ésta varilla debe rotar suavemente y sin bamboleo significativo. Las especificaciones de la paleta se muestran en la figura No.2.

La distancia entre el borde inferior de la hoja y el fondo interno del vaso es de 25 ± 2 mm, y debe de mantenerse constante durante toda la prueba. La hoja y parte del varilla de agitación puede estar cubierto con un material inerte.

La unidad de dosificación se coloca en el fondo del vaso antes de iniciar la rotación de la paleta. Una pequeña pieza de material no reactivo tal como un trozo de alambre de acero inoxidable es útil para mantener la unidad de dosificación en el fondo del vaso en el caso de que ésta flote.



figuras No. 1 y 2
Dimensiones en mm.

CALIBRACION DEL APARATO DE DISOLUCION. ^(8, 13)

Individualmente se prueba una tableta calibradora de disolución USP del tipo desintegrante, y una tableta calibradora de disolución USP del tipo no desintegrante (prednisona y ácido salicílico), de acuerdo a los condiciones de operación especificadas. El aparato está en condiciones de ser usado si los resultados obtenidos están dentro de un intervalo determinado en el certificado para cada calibrador en el aparato a probar.⁽¹⁶⁾

MEDIO DE DISOLUCION.

El medio de disolución utilizado será el mencionado en cada monografía individual. Si el medio de disolución es una solución amortiguadora se deberá ajustar la solución para mantener el pH de ésta, dentro de 0.05 unidades del pH especificado en la monografía individual.

Los gases disueltos pueden causar burbujas que alteran los resultados de la prueba, por lo cual deben evitarse.

TIEMPO.

Cuando en la monografía individual se especifica un solo tiempo, la prueba puede ser concluida en un corto período de tiempo si se conocen las exigencias para la cantidad mínima disuelta. Si se especifican dos o más tiempos las muestras se retirarán únicamente a determinados tiempos con una tolerancia de $\pm 2\%$.⁽¹⁾

TOMA DE LA MUESTRA. ^(13, 23)

En la USP/NF se especifica que la muestra debe ser tomada a la mitad de la distancia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o paleta y a no menos de un centímetro de la pared del vaso; la alicuota debe filtrarse inmediatamente. El filtro utilizado debe ser inerte, sin causar absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe de contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no interferir con los procedimientos analíticos prescritos, con un tamaño de poro nominal no mayor de una micra ⁽²³⁾.

INTERPRETACION. ⁽⁸⁾

A menos que la monografía del producto correspondiente indique una especificación especial, se realizará la prueba con 6 muestras y ninguno de los resultados individuales será menor que $Q + 5\%$.

Si esto no se cumple, repetir la prueba con 6 unidades adicionales y el promedio de los 12 resultados debe ser igual o mayor de Q y ninguno de los resultados será menor de $Q - 15\%$. Si esto no se cumple, probar doce muestras más y el promedio de las 24 determinaciones debe ser igual o mayor que Q y no más de dos de las muestras tendrán resultado menor de $Q - 15\%$ y ninguna determinación será menor de $Q - 25\%$. Siendo Q la cantidad de ingrediente activo disuelto, indicado para cada producto, expresado en porcentaje de la cantidad etiquetada; 5, 15 y 25 son los resultados en porcentaje de la cantidad etiquetada.

LIMITACIÓN DE LOS MÉTODOS OFICIALES.⁽¹³⁾

El método de canastillas es probablemente el procedimiento más ampliamente utilizado. Este tiene la ventaja de confinar a la forma farmacéutica sólida en una área limitada mientras la mantiene inmersa en el medio de disolución; esto es esencial para una mejor reproducibilidad ya que proporciona una interfase sólido/líquido consistente. Es muy conveniente también para cápsulas ya que estas tienden a flotar, minimizando el área expuesta al medio de disolución. Sin embargo su principal desventaja es la ocasional obstrucción de la malla metálica de la canastilla, por partículas de goma u otras partículas extrañas, así como la alta sensibilidad del aparato a vibraciones externas, bamboleo, alineación geométrica, y punto de muestreo no definido.

Algunas de las variaciones permitidas en el método de canastillas rotatorias contemplan el uso de canastillas cubiertas con una delgada capa de oro, para evitar la rápida corrosión de la malla de acero inoxidable causada por la presencia de ácido clorhídrico, y el uso de canastillas de malla de mayor abertura para evitar los problemas de la obstrucción.

La introducción del método de paletas soluciona muchos de los problemas del método de canastillas, pero lleva a algunos otros. El más común es la tendencia de algunas tabletas y cápsulas a flotar. El método es también altamente sensible a algunos ligeros cambios en la orientación de la paleta. Para proteger la paleta de la corrosión las hojas son generalmente cubiertas con material de teflón.

FACTORES QUE AFECTAN LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN

En ensayos in vitro, la velocidad de liberación de un fármaco de una forma farmacéutica, está influenciada generalmente por las condiciones de la prueba. Las variables involucradas son diversas y a continuación se mencionan las más importantes.

VARIABLES INHERENTES AL APARATO

VELOCIDAD DE AGITACION.^(1, 12)

Existe una relación entre la intensidad de agitación y la velocidad de disolución, la cual varía de acuerdo al tipo de agitación empleada, la forma y diseño del agitador, del grado de flujo laminar y la turbulencia en el sistema, así como de las propiedades fisicoquímicas del sólido. Al emplear un elemento de agitación, la velocidad de agitación genera un flujo que continuamente renueva la interfase líquido/sólido entre el disolvente y la forma farmacéutica. Con el fin de prevenir turbulencia y mantener un flujo laminar reproducible necesario para obtener resultados precisos; es imprescindible mantener un nivel bajo de agitación.⁽¹⁴⁾ En estudios recientes de disolución⁽¹⁾ se ha encontrado que una alta velocidad de agitación puede arrojar resultados erróneos; ésta es la razón por la que los métodos oficiales se llevan a cabo a relativa baja velocidad. Para el método de canastillas generalmente se utiliza una velocidad de agitación de 100 rpm., mientras que para el método de paletas se recomienda una velocidad de agitación de entre 50 y 100 rpm. especificándose una tolerancia de $\pm 4\%$.

GEOMETRIA DEL APARATO DE AGITACION.

La geometría del aparato se refiere a la posición exacta de varios componentes con respecto a otros. Esto incluye la alineación y centrado del aparato de agitación.

EXCENRICIDAD DEL AGITADOR.⁽¹³⁾

Teóricamente la canastilla al rotar imparte un suave movimiento al medio de disolución, la paleta está diseñada para crear un movimiento del fluido en el vaso, por lo que es de esperarse que la excentricidad de uno u otro mecanismo altere el patrón de movimiento del fluido, y por consecuencia cambiará la velocidad de disolución.

La USP/NF establece que el eje del mecanismo de agitación no deberá desviarse más de 2.0mm del eje del vaso, es decir, la excentricidad permitida es de $\pm 2.0\text{mm}$, y el máximo ángulo de inclinación permisible para la varilla de agitación es de aproximadamente 0.76 grados, valores mayores a éstos pueden conducir a errores significativos.

VIBRACION EXTERNA.

La vibración representa energía y cuando la vibración externa se presenta en un sistema de disolución, ésta se suma a la energía producida por el aparato de agitación produciendo variaciones en los resultados de la prueba de disolución. Ningún sistema de disolución está libre de vibración, por lo que es

necesario reducir las fuentes externas de vibración a un nivel que no produzca una variación significativa en los resultados de la prueba. Es recomendable reducir la vibración externa de tal forma que el desplazamiento horizontal de los vasos que contienen el medio de disolución sea menor a 0.1mm (aprox. 0.025mm), ya que cuando se excede este límite se produce un incremento entre 5 y 10% en los resultados de la prueba de disolución. Un monitoreo adecuado de los niveles de vibración en los sistemas de disolución puede llevarse a cabo utilizando medidores de vibración comerciales.

FUENTES DE VIBRACION.

Todos los equipos de laboratorio que contribuyen a la vibración deben ser monitoreados y controlados. Esto incluye campanas extractoras de humos, centrifugas, sistemas de aire acondicionado, ventiladores, refrigeradores, etc.

La fuente más común de vibración en los aparatos de disolución es el circulador para el baño de agua; este problema se presenta principalmente en los equipos de disolución más económicos. Los disolutores que cuentan con circuladores de tanque de burbujas, presentan menos vibración, son mas eficientes y pueden mantener homogénea la temperatura del baño de agua, con una mínima diferencia de ± 0.1 °C en cualquier punto del baño.

Las fuentes locales de vibración pueden ser reducidas colocando el baño de agua sobre un tapete de poliuretano, una cama de arena o un bloque de plomo.

FILTROS.⁽²⁾

El dispositivo de filtración puede constituir una fuente de error, ya que en ocasiones éste puede obstruirse si el tamaño de poro no es el adecuado para el fármaco en estudio; además de que las partículas que se fijan sobre el filtro no se disuelven en las mismas condiciones que las que permanecen en el medio de disolución

VARIABLES INHERENTES AL MEDIO DE DISOLUCION.

GAS DISUELTO.⁽¹³⁾

Los líquidos se encuentran en equilibrio con el gas de su entorno en la interfase gas-líquido. A una temperatura y presión dadas, una porción del gas está disuelto en el líquido; esta cantidad de gas disuelto disminuye sustancialmente cuando se incrementa la temperatura, pero existe una sobresaturación en la fase gaseosa. Esta sobresaturación se acumula como pequeñas burbujas en el medio de disolución. La liberación de este gas durante la prueba de disolución altera los resultados.

La apariencia plateada que ocasionalmente aparece en el interior del vaso, la varilla de agitación y la canastilla o paleta es una advertencia de la presencia de gases disueltos en el medio de disolución; esta apariencia plateada se debe a burbujas microscópicas de gas o aire, las cuales probablemente interfieren con la dinámica del fluido y/o el área de la interfase sólido-líquido, así como con los patrones de flujo. Este problema puede ser eliminado si la concentración de gases disueltos se mantiene abajo

del nivel de saturación (aprox. 5% abajo del nivel de saturación); lo cual puede lograrse desgasificando el medio de disolución por medio de vacío antes de adicionarlo a los vasos o calentándolo hasta 40 °C y haciendo funcionar el aparato de agitación hasta que la temperatura descienda a 37 °C.

VOLUMEN DEL MEDIO DE DISOLUCION.

Es fundamental que el volumen del medio de disolución se mantenga constante. El factor de corrección para el volumen perdido debe ser menor de 25% del total del volumen del medio de disolución. En las pruebas de disolución de preparaciones de liberación prolongada el volumen de las muestras extraídas puede exceder este límite, por lo que es necesario reemplazar el volumen extraído con medio de disolución a la misma temperatura.

La cantidad de líquido perdido por evaporación debe ser controlado, las cubiertas de los vasos retardan la evaporación pero actúan como condensadores acumulando considerable cantidad del medio lo que puede introducir errores en un rango del 2%.

pH DEL MEDIO DE DISOLUCION.

Generalmente la composición del medio de disolución se especifica en la monografía individual, si no es así, el requerimiento general es agua destilada la cual ha de tener un pH de 6.0, un pH de 6.6 si es deionizada, o de 7.2 si es agua destilada deairada por ebullición.⁽¹³⁾

Se espera variación en la velocidad de disolución de fármacos cuya solubilidad varía con el pH.⁽⁶⁾ así para ácidos débiles la velocidad de disolución se incrementa con el aumento del pH, mientras que para bases débiles, la velocidad de disolución se incrementa con la disminución del pH.⁽¹⁾

TEMPERATURA. ^(1, 5, 13)

Por lo general la solubilidad de una forma de dosificación varía linealmente con la temperatura, los efectos de la variación de la temperatura dependerán de las curvas temperatura/solubilidad características del principio activo así como la de los excipientes y aglutinantes.

La variación en los resultados dependiendo de la forma farmacéutica puede diferir ampliamente; se han observado diferencias hasta de un 5% por cada grado centígrado de variación de la temperatura. aún con una diferencia de ± 0.5 grados centígrados que es el límite permitido, pueden presentarse variaciones considerables para algunas formas farmacéuticas.

PATRONES DE FLUJO.

El patrón de flujo del medio de disolución en los aparatos 1 y 2 puede ser alterado por la intrusión de termómetros, muestreadores y por la adición de medio de disolución a los vasos, especialmente cuando la temperatura del medio adicionado difiere a la del medio en los vasos.

ABSORCION.

La experiencia ha mostrado que los ingredientes activos pueden absorberse excesivamente en ciertos materiales, especialmente en algunos plásticos usados en aparatos de disolución así como en algunos filtros y tubos de plástico flexibles de los muestreadores. Para reducir al mínimo se recomienda utilizar sistemas de polifluorocarbono, vidrio y acero inoxidable tipo 316.⁽¹³⁾

CAPITULO III.

PARTE EXPERIMENTAL

SELECCION DE FARMACOS.

Para el desarrollo del presente trabajo se estudiaron un total de 8 lotes de tabletas, de los cuales, 2 lotes corresponden a Alfa-Metildopa; 2 a Glibenclamida; 2 a Ibuprofén; y 2 a Nitrofurantoina. De los lotes estudiados uno fue adquirido en la farmacia y otro fue donación de los laboratorios fabricantes.

EQUIPO Y MATERIALES.

- Para la realización de este estudio se utilizó un disolutor Hanson-Research (Mod. SR6)
- Los siguientes tres tipos de filtros se utilizaron en la prueba de disolución:

<i>Tipo de filtro</i>	<i>Diámetro de poro (μm)</i>
Membrana Millipore	0.45
Filtro de teflón	≤ 10
Papel Whatman No. 1	11

La prueba de disolución para cada uno de los fármacos estudiados se realizó de acuerdo a lo especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5a. edición; así como la British Pharmacopoeia según el caso.

PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Las pruebas de control de calidad realizadas a cada uno de los lotes fueron:

- Dureza
- Friabilidad
- Tiempo de desintegración
- Uniformidad de las unidades de dosificación por los métodos de uniformidad de contenido y variación de peso.
- Valoración

DUREZA.⁽¹⁹⁾

Se realizó en 10 unidades de dosificación; proponiéndose como límite de 4 a 10 kg. La determinación se realizó en un durímetro marca "Shleuniger".

FRIABILIDAD.⁽¹⁸⁾

Para tabletas convencionales la pérdida en cuanto a peso debe ser no mayor del 1%, siendo ésta generalmente aceptable.⁽¹⁸⁾

La prueba se efectuó en 10 unidades de dosificación, de acuerdo a las indicaciones de Lachman.⁽¹⁸⁾

La prueba se realizó en un friabilizador marca "Elecsa".
Mod. DSE 30.

TIEMPO DE DESINTEGRACION:

Es el tiempo requerido para que las tabletas se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba, cuando mucho, un residuo en forma de masa suave sin núcleo palpablemente duro.⁽⁸⁾

Para ésta prueba se utilizó un desintegrador marca "Elecsa" Mod.DSE 30, empleando como medio de prueba, agua destilada a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

La prueba se realizó con 6 tabletas, de acuerdo a la FEUM.

El tiempo de desintegración para algunas formas farmacéuticas sólidas se especifica en su correspondiente monografía.

VARIACION DE PESO:⁽⁸⁾

Pesar individualmente 20 tabletas y calcular el peso promedio, con el resultado de la valoración del ingrediente activo de acuerdo a lo indicado en la monografía individual, calcular el contenido del principio activo en cada una de las 20 unidades. (La Farmacopea indica realizar la prueba en 10 unidades).

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:⁽⁸⁾

Analizar 10 unidades individualmente como se indica en la valoración en la monografía individual. La cantidad de principio activo de cada una de las tabletas deberá estar en el rango de 85.0-115.0% de la cantidad especificada en el marbete, y la desviación estándar relativa deberá ser menor o igual al 6.0%. (La Farmacopea indica efectuar la determinación por uno de los métodos, en el presente trabajo se realizaron los dos, para asegurar la homogeneidad en contenido de las tabletas.)

VALORACION:

En los diagramas I a IV, se resume la metodología utilizada para la cuantificación de los principios activos a partir de su forma farmacéutica.

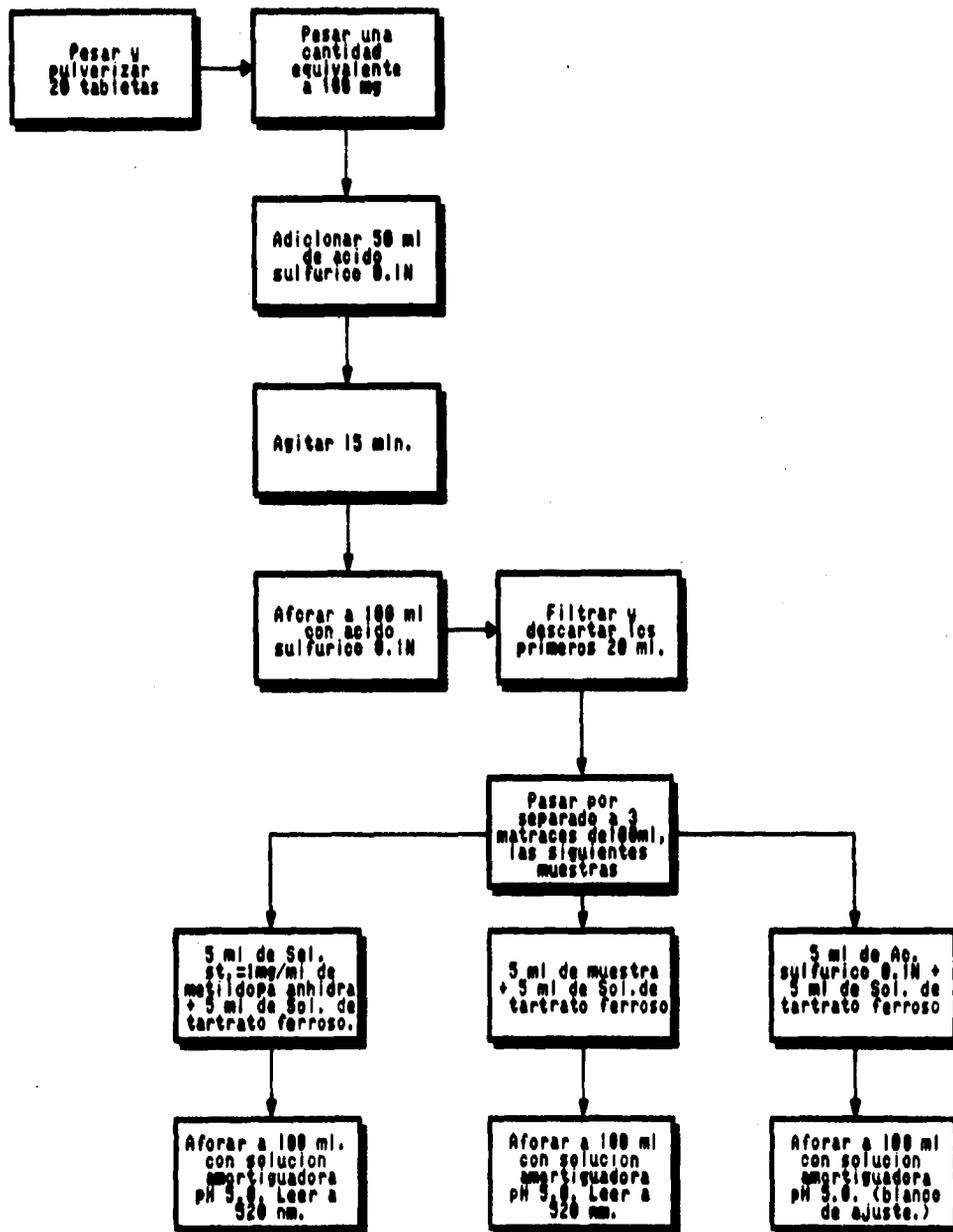
Se calcularon las siguientes constantes: K_{dis} , $t_{1/2}$, y TMD., de acuerdo a las siguientes fórmulas:

$$k_{dis} = 0.693 \div t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = 0.693 \div k_{dis}$$

$$TMD = (t \times A_{dis}) \div A_{dis \infty}$$

DIAGRAMA NO. I
VALORACION DE ALFA-METILDOPA.



**DIAGRAMA NO. II
VALORACION DE GLIBENCLAMIDA.**

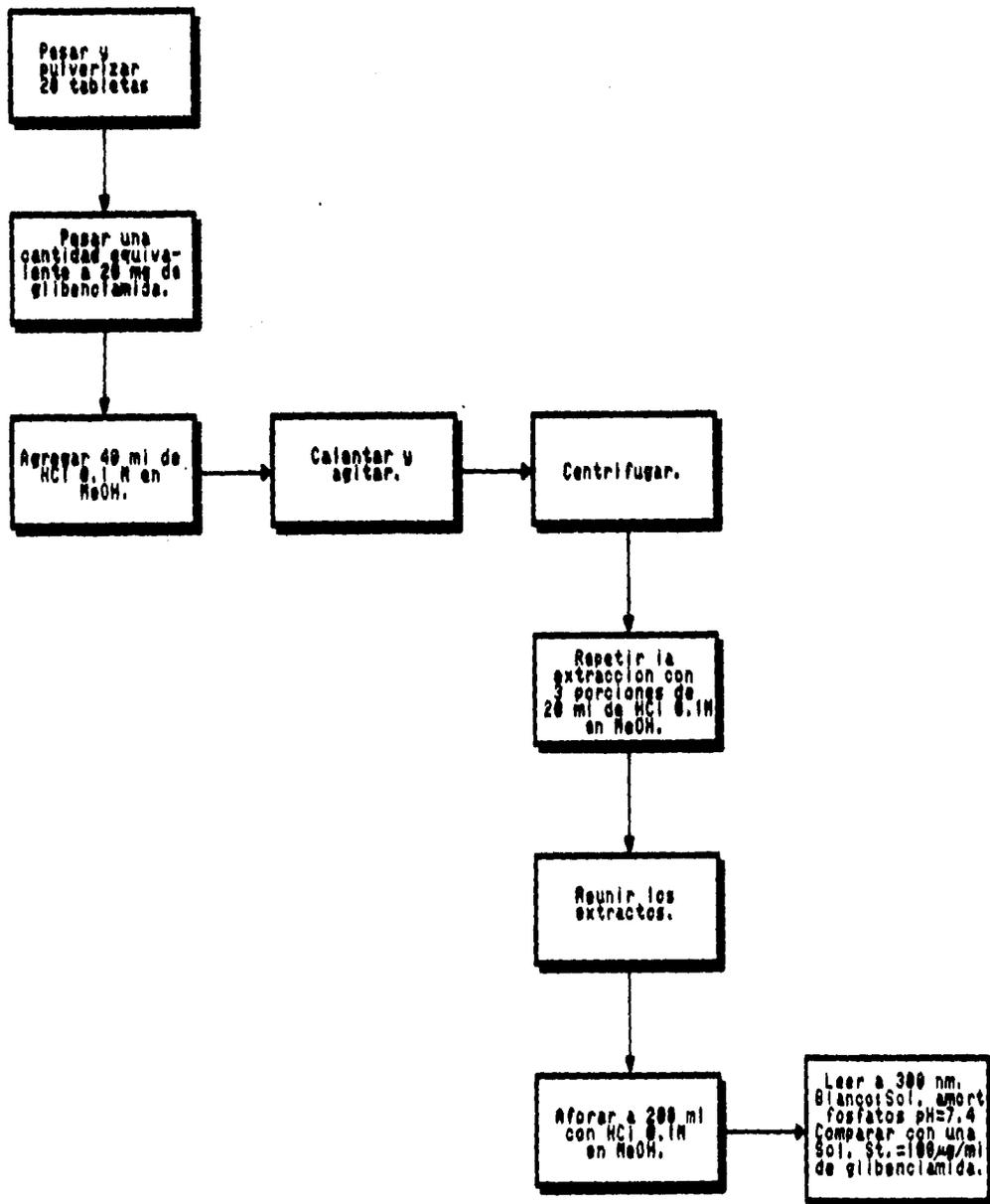


DIAGRAMA NO. III
VALORACION DE IBUPROFEN.

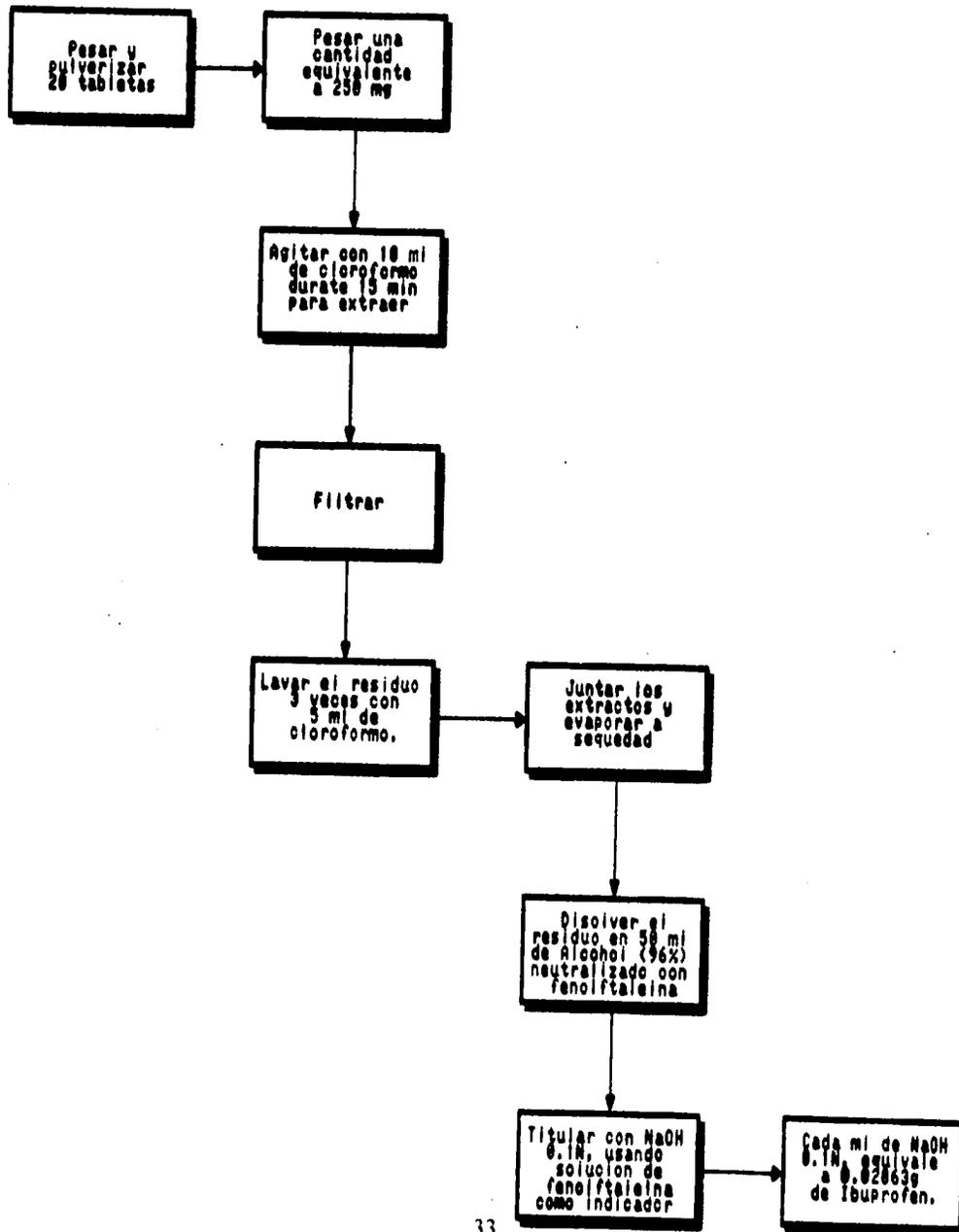
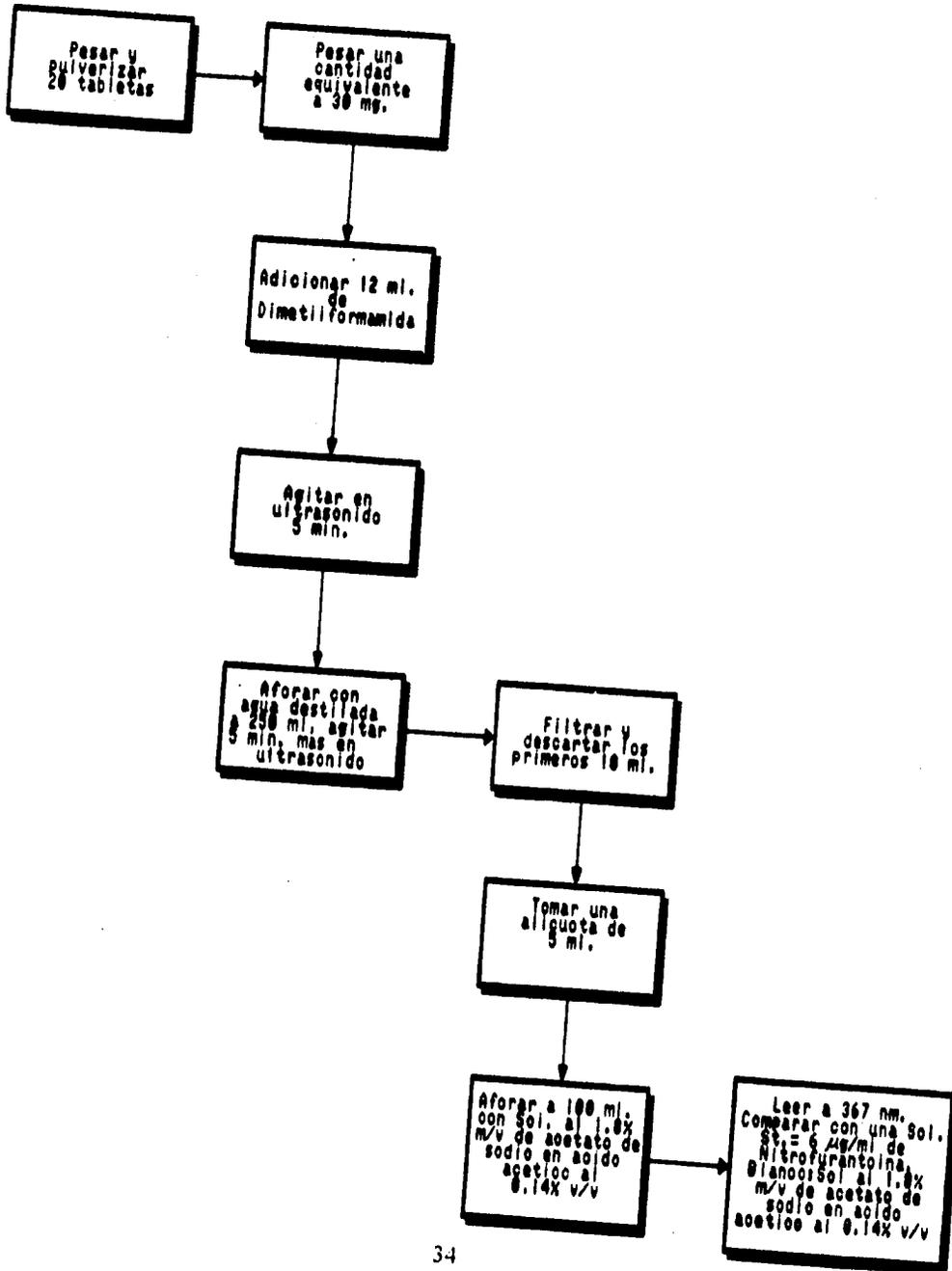


DIAGRAMA NO. IV
VALORACION DE NITROFURANTOINA.



CAPITULO IV.

RESULTADOS

VALIDACION DE LOS METODOS ANALITICOS EN CUANTO A LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION

Antes de iniciar con el estudio, se validaron los métodos analíticos para cuantificar los fármacos bajo estudio en sus correspondientes medios de disolución. Para cada uno se evaluó la linealidad y repetibilidad, como a continuación se indica:

LINEARIDAD:

Para determinar si la relación entre concentración y absorbancia era lineal, se realizaron 3 curvas de calibración a concentraciones diferentes para cada fármaco.

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

REPETIBILIDAD:

Para determinar la repetibilidad del método analítico, se prepararon 3 curvas de calibración para cada fármaco, en el mismo día y bajo condiciones idénticas de operación.

APARATOS:

Disolutor Hanson-Research (Modelo SR6)
Espectrofómetro Beckman UV-VIS (Modelo DU-68)
Balanza Analítica Sartorius (Modelo A 210 P)
Potenciómetro Conductronic pH 10

SUSTANCIAS DE REFERENCIA:

Alfa-Metildopa, sustancia de referencia secundaria
100.1% pureza
Glibenclamida, sustancia de referencia secundaria 100.1%
pureza
Ibuprofén, sustancia de referencia secundaria 91.9%
pureza
Nitrofurantoina, sustancia de referencia secundaria
99.8% pureza

REACTIVOS:

Fosfato monobásico de potasio.	(Mallinckrodt R.A.)
Hidróxido de sodio (lentejas).	(Mallinckrodt R.A.)
Acetato de sodio trihidratado.	(Merck)
Acido clorhídrico concentrado.	(J.T. Baker. S.A.)
Acido acético glacial.	(J.T. Baker. S.A.)
Acido sulfúrico.	(Merck)
Etanol.	(J.T. Baker. S.A.)
Cloroformo.	(J.T. Baker. S.A.)
Acetona.	(Mallinckrodt R.A.)
Hidróxido de amonio.	(Mallinckrodt R.A.)

Sulfato ferroso.	(J.T. Baker. S.A.)
Tartrato de sodio y potasio.	(J.T. Baker. S.A.)
Fenoltaleina.	(Merck)
Bifalato de potasio.	(J.T. Baker. S.A.)
Acetato de amonio.	(J.T. Baker. S.A.)
Dimetilformamida.	(J.T. Baker. S.A.)

PREPARACION DE LOS MEDIOS DE DISOLUCION

Acido Clorhídrico 0.1N:

Medir 8.6ml de HCl concentrado y aforar a 1000ml con agua destilada.

Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 7.2:

Colocar 50ml de solución 0.2M de fosfato monobásico en un matraz volumétrico de 200ml, adicionar 34.7ml de NaOH 0.2M y llevar al aforo con agua destilada, ajustar el pH con NaOH o ácido fosfórico 0.2M según sea el caso.

Solución Amortiguadora de fosfato de sodio pH 7.4:

Pesar 6.81g de fosfato monobásico de sodio (anhidro) y disolver con agua destilada en un matraz volumétrico de 1000ml, aforar y ajustar el pH con solución 0.2M de NaOH o ácido fosfórico 0.2M.

TABLA No. I

METODOLOGIA DE DISOLUCION							
FARMACO	APARATO (*)	MEDIO DE DISOLUCION	VOLUMEN (ml)	rpm	TIEMPO DE Q (min)	Q %	LONG. DE ONDA (nm)
Alfa-metildopa	2	HCL 0.1N	900	50	30	80	280
Glibenclamida	2	SOL. AMORTIG. FOSFATO DE SODIO pH 7.4	900	75	**	**	227
Ibuprofén	1	SOL. AMORTIG. FOSFATO DE SODIO pH 7.2	900	150	30	70	221
Nitrofurantoína	1	SOL. AMORTIG. FOSFATO DE SODIO pH 7.2	900	100	60 120	25 85	375

(*) 1 CANASTILLAS, 2 PALETAS

(**) Método propuesto por el Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e.v.

TABLA No. II

**CURVAS DE CALIBRACION PARA LA CUANTIFICACION DEL
PORCENTAJE DISUELTO**

FARMACO	CONCENTRACIONES ($\mu\text{g/ml}$)	LONGITUD DE ONDA (nm)
Alfa-Metildopa	20.0, 30.0, 40.0, 50.1, 60.1	280
Glibenclamida	1.5, 3.0, 6.0, 9.0, 12.0	227
Ibuprofén	4.6, 9.2, 13.8, 18.4, 23.0	221
Nitrofurantoina (Donacion)	6.3, 12.5, 18.8, 25.1, 31.3	375
Nitrofurantoina (Farmacia)	0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0	375

En las tablas No.III a VI, se presentan los resultados correspondientes a los controles de calidad para cada uno de los fármacos bajo estudio.

En la tabla No.VII se presentan los resultados de las pruebas de dureza, friabilidad y desintegración de los lotes en estudio.

En las tablas No.VIII a XII, se presentan los resultados de la validación de los métodos analíticos, empleados para evaluar el perfil de disolución de los fármacos estudiados.

En las tabla No.XIII se muestran los valores de las siguientes constantes: K_{dis} (min^{-1}), $t_{1/2}$ y TMD., para cada forma farmacéutica y cada perfil de disolución.

En las tablas No.XIV a XVII se muestran los valores de F calculados y teóricos obtenidos en la prueba de ANADEVA para cada lote de los fármacos estudiados.

En las gráficas No.I a VIII, se muestran los perfiles de disolución obtenidos para cada uno de los fármacos al utilizar tres diferentes tipos de filtros.

TABLA No. III**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE
LOS LOTES DE METILDOPA**

FARMACO		METILDOPA (DONACION)	METILDOPA (FARMACIA)	ESPECIFICACION FEUM. 5a.ED %
VALORACION	%	112.03	110.02	90.0-110.0
VARIACION DE PESO	\bar{x}	113.16	109.93	85.0-115.0
	D.E.R. (%)	0.37	0.17	≤ 6.0
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	\bar{x}	108.42	108.39	85.0-115.0
	D.E.R. (%)	1.55	0.28	≤ 6.0

TABLA NO. IV

**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE
LOS LOTES DE GLIBENCLAMIDA**

FARMACO		<i>GLIBENCLAMIDA (DONACION)</i>	<i>GLIBENCLAMIDA (FARMACIA)</i>	<i>ESPECIFICACION FEUM. 5a.ED %</i>
VALORACION	%	99.80	104.40	90.0-110.0
VARIACION DE PESO	\bar{X}	99.78	104.41	85.0-115.0
	D.E.R. (%)	0.43	0.51	≤6.0
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	\bar{X}	100.40	110.64	85.0-115.0
	D.E.R. (%)	2.35	2.18	≤6.0

TABLA No.V

**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE
LOS LOTES DE IBUPROFEN**

<i>FARMACO</i>		<i>IBUPROFEN (DONACION)</i>	<i>IBUPROFEN (FARMACIA)</i>	<i>ESPECIFICACION BRITISH PHARM. %</i>
VALORACION	%	94.75	94.00	95.0-105.0
VARIACION DE PESO	\bar{X}	94.79	93.99	85.0-115.0
	D.E.R. (%)	0.36	0.27	≤ 6.0
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	\bar{X}	77.48	86.00	85.0-115.0
	D.E.R. (%)	4.24	0.78	≤ 6.0

TABLA No.VI

**RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE
LOS LOTES DE NITROFURANTOINA**

<i>FARMACO</i>		<i>NITROFURANTOINA (DONACION)</i>	<i>NITROFURANTOINA (FARMACIA)</i>	<i>ESPECIFICACION FEUM. 5a.ED %</i>
VALORACION	%	105.11	100.42	90.0-110.0
VARIACION DE PESO	\bar{x}	87.59	100.40	85.0-115.0
	D.E.R. (%)	1.20	0.33	≤6.0
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	\bar{x}	99.65	99.43	85.0-115.0
	D.E.R. (%)	1.12	0.69	≤6.0

TABLA No. VII

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD EFECTUADAS A LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO.

PRUEBA FARMACO	DUREZA kg.	FRIABILIDAD C.V. %	TIEMPO DE DESINTEGRACION SEG.
ALFA-METILDOPA (DONACION)	14.9*	0.12	162
ALFA-METILDOPA (FARMACIA)	16.8*	0.13	136
GLIBENCLAMIDA (DONACION)	5.7	0.36	76
GLIBENCLAMIDA (FARMACIA)	14.3*	0.31	260
NITROFURANTOINA (DONACION)	3.4*	0.17	**
NITROFURANTOINA (FARMACIA)	4.5	0.50	**

* No cumple

** No se realizó.

ESPECIFICACIONES :

FEUM 5a. ED. (8)

B.P. (4)

LACHMAN. (18)

TABLA No. VIII

**VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA
CUANTIFICACION DE ALFAMETILDOPA EN HCL 0.1N PARA LA
PRUEBA DE DISOLUCION**

$\mu\text{g/ml}$	20.0	30.0	40.0	50.1	60.1	r	b	m
<i>Abs.</i>								
1er. día	0.239 0.241 0.238	0.358 0.355 0.358	0.475 0.476 0.473	0.593 0.595 0.593	0.712 0.711 0.710	0.9999 0.9999 0.9999	0.003 0.004 0.003	0.011 0.011 0.011
\bar{X} %C.V.	0.239 0.638	0.357 0.485	0.475 0.321	0.594 0.194	0.711 0.140	0.9999	0.003	0.012
2o. día	0.240 0.237 0.243	0.362 0.355 0.358	0.480 0.473 0.478	0.605 0.590 0.591	0.721 0.709 0.710	0.9999 0.9999 0.9996	-0.000 0.001 0.009	0.012 0.012 0.012
\bar{X} %C.V.	0.240 1.250	0.358 0.980	0.477 0.755	0.595 1.408	0.713 0.933	0.9998	0.003	0.012

TABLA No. IX

**VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA
CUANTIFICACION DE GLIBENCLAMIDA EN SOL DE PO4 pH 7.4
PARA LA PRUEBA DE DISOLUCION**

$\mu\text{g/ml}$	1.5	3.0	6.0	9.0	12.0	r	b	m
Abs.								
1er. día	0.077 0.077 0.078	0.149 0.148 0.153	0.302 0.307 0.305	0.443 0.445 0.447	0.597 0.600 0.594	0.9999 0.9997 0.9997	0.049 0.050 0.049	0.002 0.002 0.006
\bar{X} %C.V.	0.077 0.747	0.150 1.764	0.305 0.826	0.445 0.449	0.597 0.503	0.9998	0.049	0.003
2o. día	0.076 0.077 0.077	0.147 0.149 0.150	0.296 0.295 0.294	0.445 0.447 0.446	0.594 0.594 0.592	0.9999 0.9999 0.9999	0.000 0.001 0.002	0.049 0.049 0.049
\bar{X} %C.V.	0.077 0.753	0.149 0.839	0.259 0.277	0.446 0.183	0.593 0.195	0.9999	0.001	0.049

TABLA No. X

**VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA
CUANTIFICACION DE IBUPROFEN EN SOL. DE PO4
PARA LA PRUEBA DE DISOLUCION**

$\mu\text{g/ml}$	4.60	9.19	13.78	18.38	23.0	r	b	m
Abs.								
1er. día	0.259	0.513	0.755	1.030	1.300	0.9997	-0.009	0.057
	0.259	0.513	0.759	1.032	1.299	0.9998	0.008	0.057
	0.253	0.504	0.772	1.017	1.290	0.9998	0.009	0.056
\bar{X} %C.V.	0.084	0.510	0.762	1.026	1.296	0.9997	0.003	0.057
	1.348	1.019	0.952	0.794	0.425			
2o. día	0.256	0.504	0.772	1.026	1.301	0.9998	-0.012	0.057
	0.253	0.501	0.771	1.022	1.296	0.9998	-0.013	0.057
	0.255	0.506	0.775	1.050	1.305	0.9995	-0.019	0.058
\bar{X} %C.V.	0.255	0.504	0.773	1.033	1.301	0.9997	0.015	0.057
	0.600	0.500	0.269	1.466	0.347			

TABLA No. XI

**VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA
CUANTIFICACION DE NITROFURANTOINA EN SOL. PO₄ pH 7.2
PARA LA PRUEBA DE DISOLUCION (DONACION)**

$\mu\text{g/ml}$	6.30	12.50	18.80	25.10	31.30	r	b	m
Abs.								
1er. día	0.406	0.776	1.133	1.495	1.842	0.9999	0.053	0.057
	0.398	0.772	1.138	1.502	1.858	0.9999	0.039	0.058
	0.387	0.754	1.144	1.483	1.842	0.9997	0.030	0.058
\bar{X} %C.V.	0.397	0.767	1.138	1.493	1.847	0.9998	0.041	0.058
	2.403	1.527	0.484	0.643	0.500			
2o. día	0.381	0.753	1.142	1.480	1.842	0.9997	0.025	0.058
	0.382	0.754	1.131	1.476	1.858	0.9998	0.018	0.059
	0.393	0.764	1.139	1.499	1.850	0.9999	0.034	0.058
\bar{X} %C.V.	0.385	0.757	1.137	1.485	1.850	0.9998	0.026	0.058
	1.728	0.804	0.465	0.827	0.432			

TABLA No.XII

**VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA
CUANTIFICACION DE NITROFURANTOINA EN SOL. PO4 pH 7.2
PARA LA PRUEBA DE DISOLUCION (FARMACIA)**

$\mu\text{g/ml}$	0.50	1.00	2.00	4.00	6.00	r	b	m
<i>Abs.</i>								
1er. día	0.038	0.076	0.152	0.295	0.448	0.9999	0.002	0.074
	0.037	0.077	0.154	0.301	0.451	0.9999	0.002	0.075
	0.037	0.074	0.154	0.303	0.447	0.9998	0.001	0.075
\bar{X}	0.037	0.076	0.153	0.300	0.449	0.9998	0.002	0.075
%C.V.	1.546	2.019	0.753	1.389	0.464			
2o. día	0.038	0.075	0.155	0.305	0.450	0.9999	0.002	0.075
	0.038	0.076	0.155	0.298	0.447	0.9999	0.003	0.074
	0.037	0.077	0.152	0.300	0.458	0.9998	-0.001	0.076
\bar{X}	0.038	0.076	0.154	0.301	0.452	0.9998	0.001	0.075
%C.V.	1.533	1.316	1.125	1.198	1.259			

TABLA No. XIII

CONSTANTES DE VELOCIDAD DE DISOLUCION, TIEMPO DE VIDA MEDIA Y TIEMPO MEDIO DE DISOLUCION DE LOS PRODUCTOS ESTUDIADOS.

FARMACO	TIPO DE FILTRO	K dis (min-1)	t ½ (min)	TMD (min)
Alfa- Metildopa (DONACION)	P.W.	0.1112	6.18	9.49
	M.M.	0.1672	4.14	7.48
	F.T.	0.3113	3.27	7.24
Alfa- Metildopa (FARMACIA)	P.W.	0.2890	2.39	7.02
	M.M.	0.3340	2.07	7.47
	F.T.	0.2298	3.01	7.89
Glibenclamida (DONACION)	P.W.	0.0267	25.95	35.26
	M.M.	0.0340	20.34	*
	F.T.	0.0301	23.02	36.82
Glibenclamida (FARMACIA)	P.W.	0.0229	30.20	*
	M.M.	0.0213	32.48	*
	F.T.	0.0262	26.40	*
Ibuprofén (DONACION)	P.W.	0.1050	6.60	*
	M.M.	0.0991	6.99	*
	F.T.	0.1535	4.51	*
Ibuprofén (FARMACIA)	P.W.	0.0888	7.80	*
	M.M.	0.0596	11.62	*
	F.T.	0.0953	7.27	*
Nitrofurantoina (DONACION)	P.W.	0.1520	45.59	*
	M.M.	0.0307	22.52	*
	F.T.	0.0235	29.40	*
Nitrofurantoina (FARMACIA)	P.W.	0.0257	26.92	*
	M.M.	0.0198	34.87	*
	F.T.	0.0205	33.65	*

P.W. = PAPEL WHATMAN

M.M. = MIEMBRANA MILLIPORE

F.T. = FILTRO DE TEFLON

* No se realizó por presentar menos del 75% disuelto

TABLA No. XIV**ANALISIS DE VARIANZA DE UNA VIA PARA EL PORCIENTO
DISUELTO DE ALFAMETILDOPA A LOS 10 Y 20 MINUTOS.**

FARMACO	GRADOS DE LIBERTAD	F CALCULADA (10 min)	F CALCULADA (20 min)	F TEORICA P < 0.005
Alfa- Metildopa (DONACION)	2 15	0.9420	0.3928	3.6800
Alfa- Metildopa (FARMACIA)	2 15	0.5860	2.3918	3.6800

TABLA No. XV

**ANALISIS DE VARIANZA DE UNA VIA PARA EL PORCIENTO
DISUELTO DE GLIBENCLAMIDA A 5, 30 Y 120 MINUTOS.**

FARMACO	GRADOS DE LIBERTAD	F CALCULADA (5 min)	F CALCULADA (30 min)	F CALCULADA (120 min)	F TEORICA P < 0.005
Glibenclamida (DONACION)	2 15	218.8720	34.9237	218.7496	3.6800
Glibenclamida (FARMACIA)	2 15	16.9214	2.6278	16.5273	3.6800

TABLA No. XVI

**ANALISIS DE VARIANZA DE UNA VIA PARA EL PORCIENTO
DISUELTO DE IBUPROFEN A LOS 5, 30 Y 60 MINUTOS.**

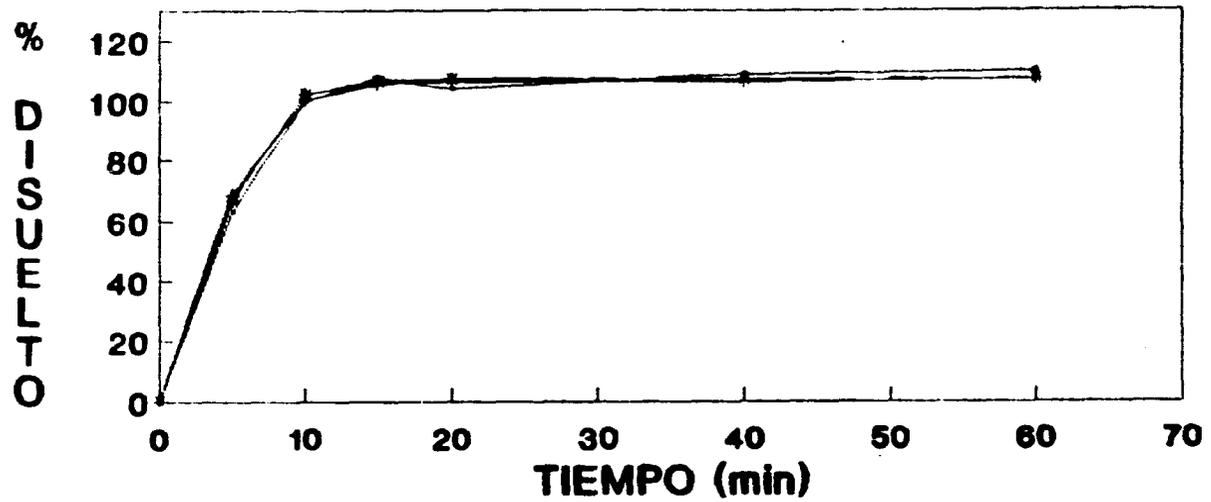
FARMACO	GRADOS DE LIBERTAD	F CALCULADA (5 min)	F CALCULADA (30 min)	F CALCULADA (60 min)	F TEORICA P < 0.005
Ibuprofén (DONACION)	2 15	0.8184	1.7391	4.3520	3.6800
Ibuprofén (FARMACIA)	2 15	1.4555	0.1734	0.9953	3.6800

TABLA No. XVII

**ANALISIS DE VARIANZA DE UNA VIA PARA EL PORCIENTO
DISUELTO DE NITROFURANTOINA A LOS 60 Y 120 MINUTOS.**

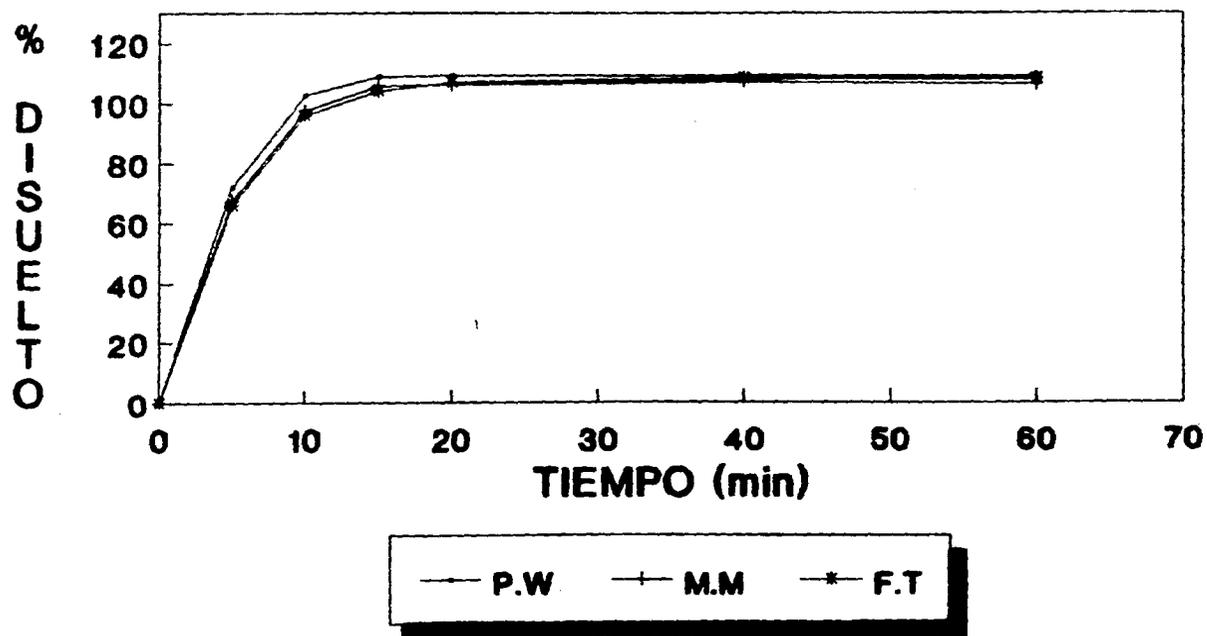
FARMACO	GRADOS DE LIBERTAD	F CALCULADA (60 min)	F CALCULADA (120 min)	F TEORICA P < 0.005
Nitrofurantoina (DONACION)	2 15	54.9825	53.2404	3.6800
Nitrofurantoina (FARMACIA)	2 15	10.4629	13.1287	3.6800

GRAFICA No.1 METILDOPA (DONACION)

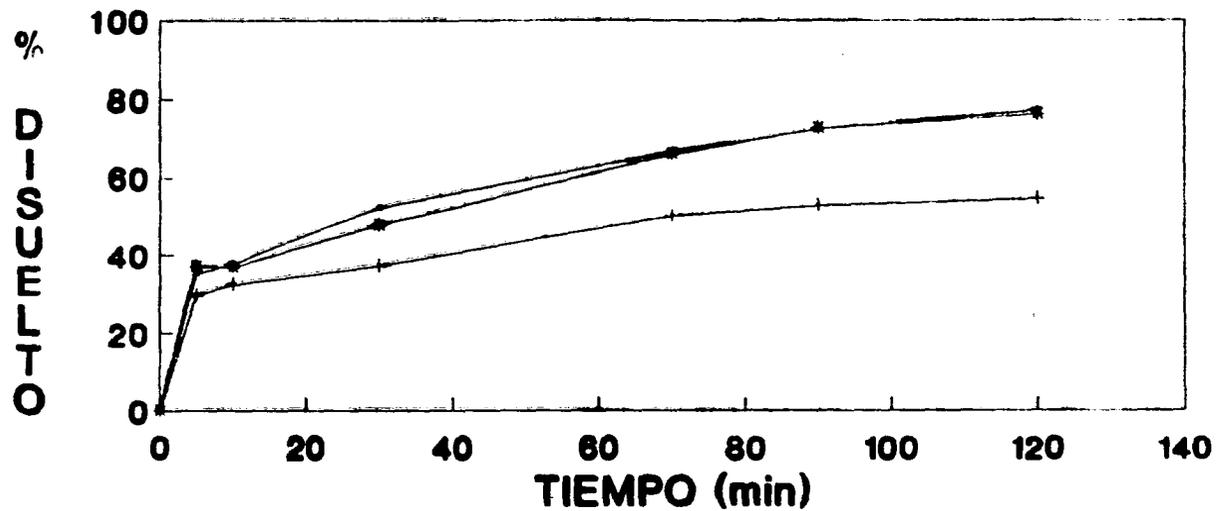


—●— P.W —+— M.M —*— F.T

GRAFICA No.II METILDOPA (FARMACIA)

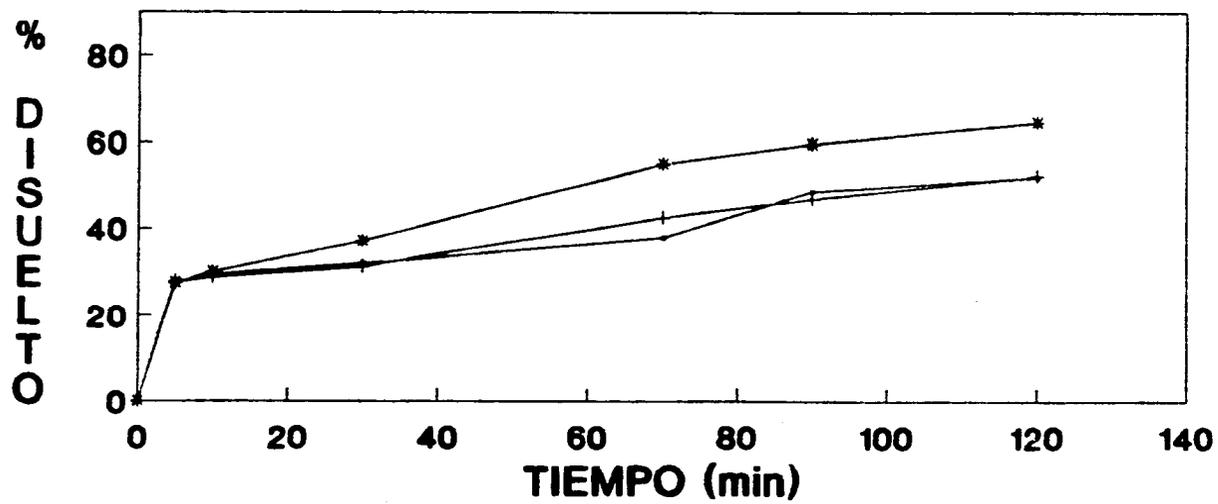


GRAFICA No.III
GLIBENCLAMIDA
(DONACION)



— P.W — M.M — F.T

GRAFICA No.IV
GLIBENCLAMIDA
(FARMACIA)

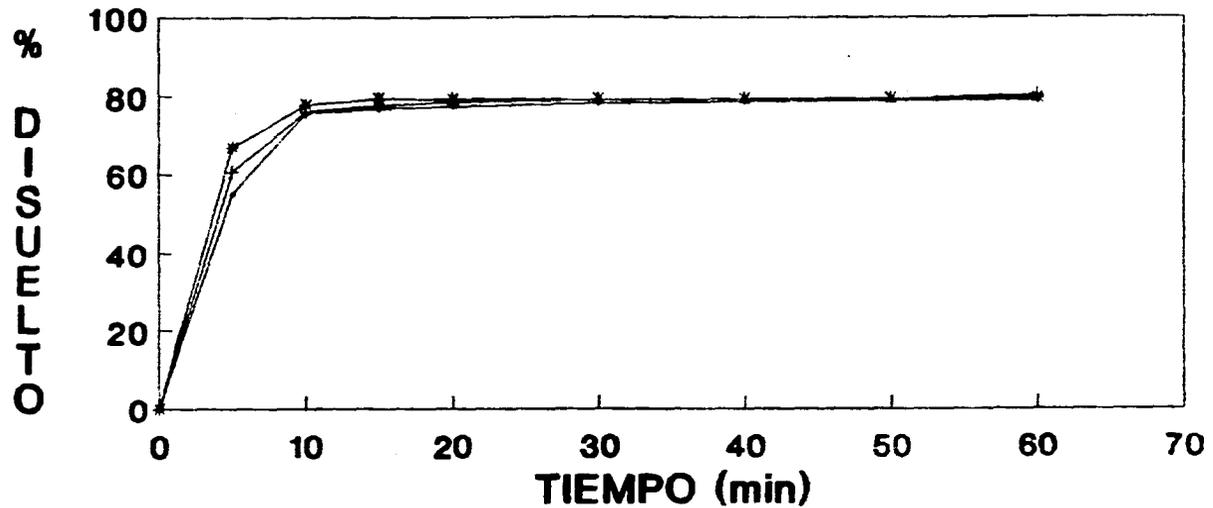


— P.W — M.M — F.T

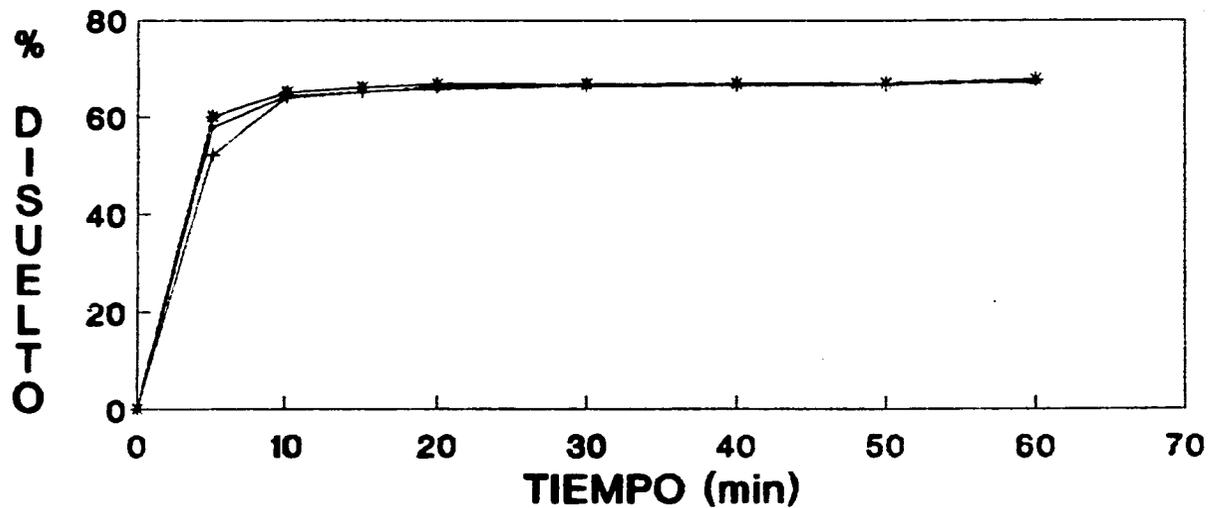
60

Resultados

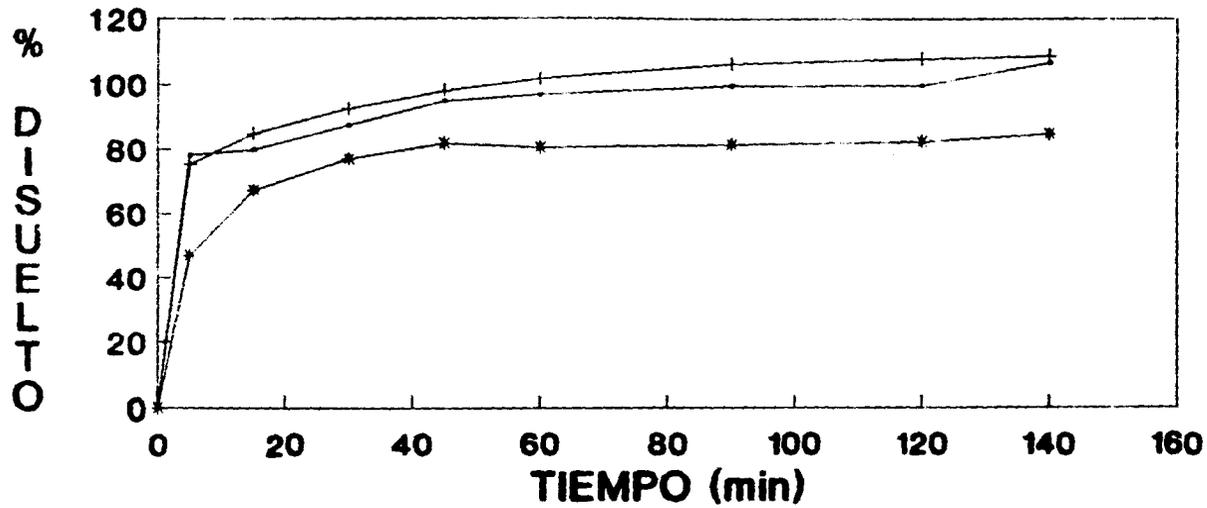
GRAFICA NO. V
IBUPROFEN
(DONACION)



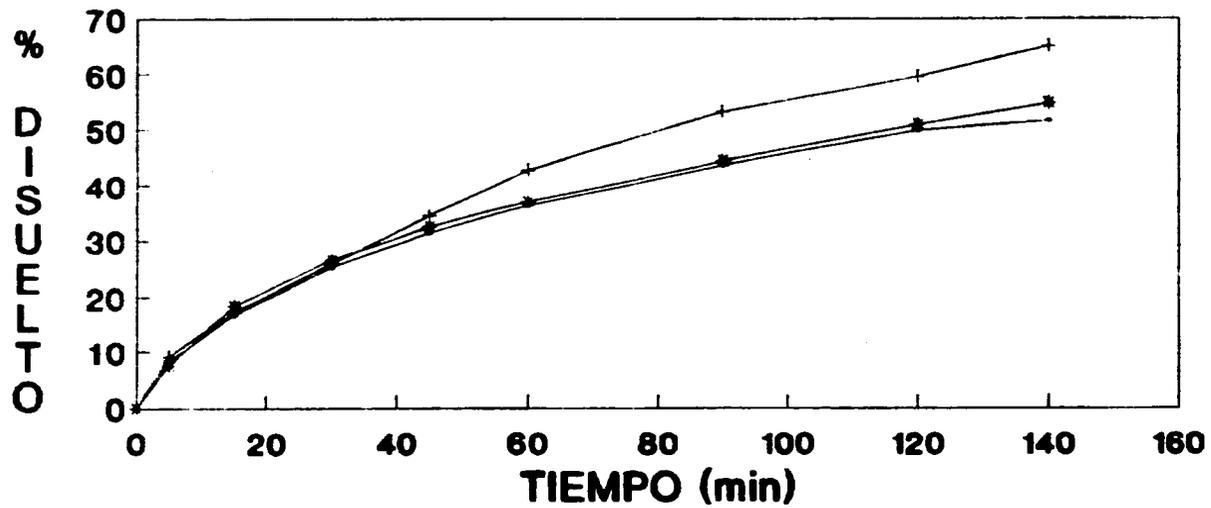
GRAFICA No. VI IBUPROFEN (FARMACIA)



GRAFICA No. VII
NITROFURANTOINA
(DONACION)



GRAFICA No. VIII
NITROFURANTOINA
(FARMACIA)



CAPITULO V.

ANALISIS DE RESULTADOS

A continuación se analizarán los resultados obtenidos para cada uno de los fármacos estudiados.

ALFA-METILDOPA.

Para las tabletas conteniendo Alfa-Metildopa, los límites de la FEUM, 5a. ed. especifican para la prueba de valoración un 90.0-110.0% de lo indicado en el marbete, para las pruebas de uniformidad de las unidades de dosificación en los métodos de uniformidad de contenido y variación de peso, el límite es de 85.0-115.0% (para cada una de las tabletas), así como una D.E.R. $\leq 6.0\%$, por lo que se puede observar (tabla No.III) que el lote donado no cumple con lo especificado farmacopeicamente para la valoración, mientras que el lote adquirido en la farmacia se encuentra en el límite superior especificado. en cuanto a los resultados obtenidos para las otras dos pruebas realizadas, ambos lotes cumplen con las especificaciones establecidas.

El método utilizado para la cuantificación de Alfa-Metildopa en HCl 0.1N para la prueba de disolución, fue lineal y reproducible en el intervalo de concentraciones comprendido entre 20 y 60.1 $\mu\text{g/ml}$ ($r=0.9999$), y un coeficiente de variación para la reproducibilidad de (c.v.< 2%) para cada una de las concentraciones trabajadas (tabla No.VIII); deduciéndose que el método es seguro y confiable para los estudios de disolución.

Los resultados de friabilidad y tiempo de desintegración obtenidos para ambos lotes, cumplen con las especificaciones, mientras que ninguno de los dos lotes cumple con las especificaciones para la prueba de friabilidad (tabla No.VII)

En cuanto a los resultados obtenidos para la prueba de disolución de los dos lotes de Alfa-Metildopa (gráfica No.I y II), se puede observar que ambos lotes cumplen con la prueba de disolución (tabla No.XVIII).

Para determinar la influencia de los filtros en el perfil de disolución de las tabletas de Alfa-Metildopa se aplicó la prueba de ANADEVA a los 10 y 20 minutos a ambos lotes (tabla No.XIV); encontrándose que no existen diferencias significativas en ningún caso entre los perfiles de disolución (gráficas No.I y II) cuando se utilizan tres diferentes tipos de filtros, sin embargo, si existen diferencias significativas entre los perfiles de disolución del lote donado y el obtenido en el mercado.(tabla No.XVIII)

GLIBENCLAMIDA.

Las especificaciones para las pruebas de control de calidad efectuadas a las tabletas de Glibenclamida (FEUM 5a. ed.) son: para la valoración del principio activo 90.0-110.0% de la cantidad etiquetada en el marbete; y para las pruebas de uniformidad de las unidades de dosificación en ambos métodos: uniformidad de contenido y variación de peso, un límite de 85.0-115.0% como máximo, con una D.E.R. $\leq 6.0\%$; por lo que se puede observar (tabla No.IV) que los dos lotes estudiados cumplen con las especificaciones de ambas pruebas.

La validación del método analítico utilizado para la cuantificación de Glibenclamida en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, mostró linealidad en el intervalo de concentraciones de 1.5 a 12.0µg/ml (tabla No.II) con un coeficiente de correlación ($r = 0.9999$) y un coeficiente de variación (c.v.< 2%) (tabla No.IX)

De los lotes estudiados, el lote donado cumple con los límites establecidos para la prueba de dureza, friabilidad y desintegración; no siendo el caso para el lote proveniente de la farmacia que no cumple con los límites de dureza (tabla No.VII).

El método propuesto para la prueba de disolución de las tabletas de Glibenclamida (tabla No.I) es similar al propuesto para la disolución de las tabletas de Tolbutamida en la USP XXII; sin embargo, al no tener referencia de Q se consideró que debería disolverse un 75% a los 30 minutos y un 80% a los 45 minutos, según lo especificado para un método en general.

Se encontró que ninguno de los dos lotes trabajados cumple con los límites propuestos para la prueba de disolución (tabla No.XIV).

Para determinar si existía influencia de los filtros utilizados en el perfil de disolución de las tabletas de Glibenclamida, se aplicó el ANADEVA a los 5, 30 y 120 minutos (tabla No.XV), con lo que se puede observar que a los 5 y 120 minutos existen diferencias significativas (gráficas No.III y IV) entre los perfiles de disolución para el lote donado, así como para el adquirido en la farmacia; mientras que a los 30 minutos se observa una diferencia significativa entre los perfiles para el lote donado, y ninguna entre los perfiles de disolución para el lote obtenido del comercio. Se aprecia de igual manera que

existen diferencias significativas entre los perfiles de disolución de ambos lotes.

IBUPROFEN.

Las pruebas de control de calidad efectuadas para las tabletas de Ibuprofén, establecidas por la British Pharm. especifican para la valoración del principio activo, no menos del 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad especificada en el marbete; para las pruebas de uniformidad de las unidades de dosificación, en los métodos de uniformidad de contenido y variación de peso, un límite de 85.0-115.0%. Estas normas establecidas, no fueron del todo cumplidas por los dos lotes de tabletas de ibuprofén estudiados, ya que en la prueba de valoración ambos lotes estuvieron por abajo del límite especificado (tabla No.V); en la prueba de variación de peso ambos lotes cumplieron con la especificación, sin embargo en la prueba de uniformidad de contenido solo el lote adquirido en la farmacia cumple con lo especificado y no así el lote por donación, el cual está por debajo de los límites especificados.

El método analítico para cuantificar Ibuprofén en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 para la prueba de disolución (tabla No.II) fue lineal y reproducible en el intervalo de concentraciones de 4.6 a 23.0µg/ml ya que se obtuvo un coeficiente de correlación de ($r= 0.9997$) y un coeficiente de variación de (c.v. < 2%) que demuestra la reproducibilidad del método (tabla No.X).

Los resultados obtenidos en la prueba de disolución para ambos lotes de tabletas de Ibuprofén (gráficas No V y VI), muestran un comportamiento similar entre sí a los 5 y 30 minutos

a los que no se presenta influencia de los filtros sobre el perfil de disolución; no obstante a los 60 minutos se observa una diferencia significativa en el lote donado, pero no en el lote comercial. Es evidente también que existen diferencias en los perfiles entre lote y lote.

Ambos perfiles de disolución muestran que el lote donado cumple con lo especificado para la prueba de disolución, mientras que el lote adquirido en la farmacia no cumple con las especificaciones farmacopéicas (tabla No.XIX).

NITROFURANTOINA.

La FEUM 5a. ed. especifica para las tabletas de Nitrofurantoina un límite en la prueba de valoración del principio activo, de 90.0-110.0% de la cantidad especificada en el marbete; para las pruebas de uniformidad de las unidades de dosificación: uniformidad de contenido y variación de peso, un límite de 85.0-115.0% con una D.E.R. $\leq 6.0\%$. Estos requerimientos farmacopéicos fueron cumplidos (tabla No.VI) para los dos lotes estudiados.

Los métodos analíticos para la cuantificación de Nitrofurantoina en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 fueron lineales en los intervalos de concentraciones trabajadas (tabla No.II) de 6.3 a 31.3 $\mu\text{g/ml}$ para el lote donado y de 0.5 a 6.0 $\mu\text{g/ml}$ para el lote adquirido en la farmacia, obteniéndose un coeficiente de correlación ($r = 0.9998$) y un coeficiente de variación (c.v. $< 2\%$) en ambos métodos (tablas No.XI y XII).

Los dos lotes estudiados cumplieron con las especificaciones para la prueba de friabilidad, pero no cumplieron con las especificaciones para la prueba de dureza ya que únicamente el lote del comercio cumple con éstas (tabla No.VII).

Los perfiles de disolución obtenidos (gráficas No. VII y VIII) para los diferentes filtros y lotes, muestran que existe una gran diferencia entre los perfiles para un mismo lote cuando se utilizan filtros diferentes, así como grandes diferencias entre los perfiles de disolución de ambos lotes; esto se comprobó con la prueba de ANADEVA realizada a los 60 y 120 minutos para los dos lotes (tabla No.XVII). Los resultados obtenidos del análisis de varianza realizado muestran diferencias significativas entre los perfiles de disolución para un mismo lote y entre los perfiles de disolución del lote donado con respecto al comercial.

CAPITULO VI.

CONCLUSIONES

De las pruebas de control de calidad efectuadas a ambos lotes de los diferentes fármacos estudiados, se encontró que las especificaciones para la prueba de valoración no son cumplidas por ninguno de los dos lotes de Ibuprofén, ni por lote de alfa-Metildopa adquirido en la farmacia; mientras que todos los demás lotes de los productos farmacéuticos trabajados cumplen con las especificaciones.

Las especificaciones farmacopéicas para la prueba de uniformidad de contenido son cubiertas por todos los lotes del total de fármacos estudiados, excepto para el lote de Ibuprofén adquirido por donación.

La totalidad de los lotes involucrados en el presente estudio, satisfacen los requerimientos farmacopéicos para la prueba de variación de peso.

Los resultados para la prueba de friabilidad para cada uno de los lotes, son satisfactorios ya que cumplen cabalmente con los parámetros especificados; sin embargo en los resultados de la prueba de dureza, se puede observar que solo dos lotes del total de los estudiados cumplen con los límites; siendo éstos, el de Glibenclamida de donación y el de Nitrofurantoina adquirido en la farmacia. El resto de los lotes trabajados excepto los 2 de Ibuprofén (a los que no se les realizó la prueba de dureza por ser grageas), no cumplen con los límites establecidos en la literatura.

Los métodos analíticos utilizados para las pruebas de disolución de los fármacos en estudio, fueron en todos los casos lineales y reproducibles en el intervalo de concentraciones trabajadas, por lo que se consideraron apropiados para la determinación del porcentaje disuelto de cada principio activo.

Al efectuar los estudios de disolución para comparar los perfiles obtenidos al utilizar los tres diferentes tipos de filtros; se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en los dos lotes de Glibenclamida como en los de Nitrofurantoina; y no se encontraron diferencias significativas en los lotes de Alfa-Metildopa e Ibuprofén. Se puede observar también que existen diferencias estadísticamente significativas entre los perfiles de disolución de los lotes que se obtuvieron por donación y los adquiridos en el comercio (aún cuando ambos lotes de cada fármaco son del mismo fabricante); ésta diferencia es evidente en todos los fármacos estudiados, y puede atribuirse al proceso de elaboración y/o a la formulación de cada lote.

En el presente trabajo, se pudo observar influencia de los filtros utilizados sobre los perfiles de disolución de algunos de los medicamentos estudiados (Glibenclamida y Nitrofurantoina); curiosamente los fármacos que presentan estas diferencias también presentan problemas de solubilidad, por lo que posiblemente otros fármacos con problemas de solubilidad presentarán igualmente diferencias en sus perfiles de disolución al emplear diferentes tipos de filtros.

Se recomienda implementar éste tipo de estudio para otros fármacos, especialmente para aquellos con problemas de solubilidad, con el fin de determinar si existe relación entre la naturaleza del fármaco y el tipo de filtro utilizado

CAPITULO VII.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abdou, Hamed M., Phd. Dissolution Bioavailability & Bioequivalence. Mack Printing Publishing Company, Easton Pennsylvania 1989, pags. 58-66, 455-466.

- 2.- Aiache J.M., J. pH. Devissagnet & P.M. Guyot-Hermann. Biofarmacia. Manual Moderno. México 2a. Ed. (1982). pags. 334-337.

- 3.- Beyer, W. and Smith D, Unexpected Variable in the USP-NF Rotating Basket Dissolution Test., b,d., 60, 496., 1971

- 4.- British Pharmacopoeia. impreso en United Kindom Vol. I y Vol. II, 1988, pags. 210 y 949.

- 5.- Carstensen, J, Kathari, R, Prasad, V, and Sheridan, J, Time and Temperature Dependence of Desintegration and Correlation Between Dissolution and Desintegration Rate Constants., J. Pharm. Sci, 69, 290. ,1980.

6. Connors, Amidon, Kennon. Chemical stability of Pharmaceutical. Willey-Intercience., 1979, pages 163-167.

7. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas., 37a. ed. México ediciones PLM (1989). pags. 277-279.

8. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Ejemplar 468 Quinta edición (1988). pags. 105, 1237, 1238, 1318-1320, 1360-1361.

9. Feldman. Jerome M., M.D Glyburide: A Second-generation Sulfonylurea Hipoglycemic Agent. Volume 5, Number 2, March-April 1985, pages 43-62.

10. Goodman and Gillmans The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press, 8a.Ed., 1990., pages 660-665, 789-791, 1061.

11. Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products. Joint report of Section for control Laboratories and Section of Industrial Pharmacists of the F.I.P, pages 90-105.

12. Hamlin, W. Nelson, E, Ballard, B, and Wagner, J, Loss of Sensitivity in Distinguishing Real Differences in Dissolution Rates Due to Increasing Intensity of Agitation., J. Pharm Sci., 51, 432., 1962.

13. Hanson W. Handbook of Dissolution Testing; Aster Publishing Corporation (1990)

14. Hardwidge, E.A.; A.C. Sarapu, and W.C. Laughlin; Testing Systems, Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 67, No. 12, December 1978, pages 1732-1735.

15. Jordan L. Cohen, Bárbara B. Hubbert, Lewis J. Leeson; The Development of USP Dissolution and Drug Release Standards. Pharmaceutical Research, Volume 7, No. 10, 1990, pages 983-987.
16. Katzung; Farmacología Clínica y Básica. Interamericana., 1987, pág. 585.
17. Klaus Florey, Analytical Profiles of Drug Substances. Academic Press, Vol. V, y Vol. X, pages 348-368 y 338-350.
18. Leon Lachman, Ph.D., Herbert A. Lieberman, Ph.D., Joseph L. Kanig, Ph.D. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third Edition. Lea & Feiber, Philadelphia, 1986, pages 296-302.
19. Remington; Anderson, Bendush, Chase, Gennard, Gibson, Martin, Granberg; Remington Pharmaceutical Science. Mack Publishing Co. Fifteenth Edition, 1975, pages 2178-2188.
20. Suzanne Loebl; Goerge Spratto, Ph.D., Estelle Heckheimer, R.N., B.S., M.A., Manual de Farmacología. Ediciones Orientación S.A. de C.V., Editorial Limusa, México, 1990. Capítulo 7, Sección 1, páginas 572-574.
21. The Extra Pharmacopoeia: Martindale., London, Ed. The Pharmaceutical Press, 29th. Edition, 1989, pages 21, 22, 272-274, 389, 487-490.
22. The Pharmaceutical Codex. 11th. Edition. Ed. The Pharmaceutical Press London, 1979, page 391.

23. The United States Pharmacopoeia. USP XXII. 22th. Revision., Washington, D.C. USA: United States Pharmacopoeia Convention, Inc., 1990, pages 682, 1578-1579.

24. The United States Pharmacopeial Convention. Inc., Pharmacopeial Forum in Process of Revision, July-Aug. 1991, pages 2222-2226.

APENDICE.

TABLA No. XVIII

% DE DISUELTO OBTENIDO EN LOS PERFILES DE DISOLUCION DE ALFA-METILDOPA						
DONACION				FARMACIA		
TIEMPO (min)	P.W.	M.M.	F.T.	P.W.	M.M.	F.T.
0	0	0	0	0	0	0
5	63.47	68.80	67.05	72.07	67.35	66.27
10	100.24	100.41	102.41	102.74	97.81	96.30
15	107.52	105.85	106.61	108.98	105.75	104.22
20	104.25	106.56	107.23	109.35	106.46	106.99
40	108.96	106.65	107.25	109.10	107.12	108.20
60	109.99	107.39	107.47	108.76	106.43	108.12
Q = 80% 20 min						

P.W. = PAPEL WHATMAN
M.M. = MEMBRANA MILLIPORE
F.T. = FILTRO DE TEFLON

TABLA No. XIX

% DE DISUELTO OBTENIDO EN LOS PERFILES DE DISOLUCION DE GLIBENCLAMIDA						
DONACION				FARMACIA		
TIEMPO (min)	P.W.	M.M.	F.T.	P.W.	M.M.	F.T.
0	0	0	0	0	0	0
5	35.20	20.40	37.18	27.91	27.85	27.65
10	37.80	32.35	36.91	29.34	28.91	29.86
30	52.41	37.08	47.93	31.87	31.24	37.08
70	66.47	49.90	65.88	38.01	42.66	55.32
90	72.27	52.84	72.37	48.66	46.91	59.63
120	77.02	54.62	75.93	52.21	52.45	64.58
Q = NO ESPECIFICADA						

P.W. = PAPEL WHATMAN
M.M. = MEMBRANA MILLIPORE
F.T. = FILTRO DE TEFLON

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA No. XX

% DE DISUELTTO OBTENIDO EN LOS PERFILES DE DISOLUCION DE IBUPROFEN						
DONACION				FARMACIA		
TIEMPO (min)	P.W.	M.M.	F.T.	P.W.	M.M.	F.T.
0	0	0	0	0	0	0
5	55.18	60.64	66.99	57.81	52.58	60.08
10	75.80	76.15	77.98	64.33	63.98	65.10
15	77.00	77.60	79.41	65.35	65.21	66.12
20	77.51	78.80	79.21	65.78	66.20	66.78
30	78.33	79.20	79.29	66.48	66.49	66.73
40	78.76	79.36	79.38	66.86	66.67	66.89
50	78.85	79.37	79.39	66.93	66.67	66.93
60	78.96	80.23	79.51	67.06	67.40	67.62
Q = 70% 30 min.						

P.W. = PAPEL WHATMAN
M.M. = MEMBRANA MILLIPORE
F.T. = FILTRO DE TEFLON

TABLA No. XXI

% DE DISUELTO OBTENIDO EN LOS PERFILES DE DISOLUCION DE NITROFURANTOINA						
DONACION				FARMACIA		
TIEMPO (min.)	P.W.	M.M.	F.T.	P.W.	M.M.	F.T.
0	0	0	0	0	0	0
5	78.11	75.14	46.98	8.20	9.12	7.57
15	79.69	84.71	67.06	16.83	17.29	18.46
30	87.33	92.30	76.82	25.34	25.93	26.58
45	94.65	97.56	81.64	31.40	34.39	32.47
60	96.55	101.44	80.29	36.33	42.86	36.96
90	99.24	105.94	81.16	43.83	53.33	44.43
120	99.43	107.42	82.03	49.92	59.51	50.97
140	106.10	108.37	84.38	51.62	65.07	54.73
Q = 25% 60 min.; Q = 85 120 min.						

P.W. = PAPEL WHATMAN

M.M. = MEMBRANA MILLIPORE

F.T. = FILTRO DE TEFLON