

300627
22



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS

INCORPORADA A LA U.N.A.M.

CONTROL FARMACEUTICO DE TABLETAS
CALIBRADORAS DESINTEGRANTES DE
PREDNISONA, ELABORADAS EN EL LABORATORIO
DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA UNAM

TESIS DE LICENCIATURA

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MA. DOLORES JARILLO QUIJADA

ASESOR DE TESIS: QFB. MA. LETICIA LINARES ESTUDILLO

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



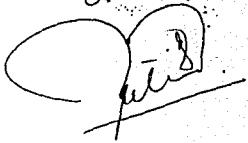
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

oct 10/95
16 Oct



UNIVERSIDAD LA SALLE
ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
INCORPORADA A LA UNAM

16/oct/95
7

CONTROL FARMACEUTICO DE TABLETAS CALIBRADORAS
DESINTEGRANTES DE PREDNISONA, ELABORADAS EN EL
LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA DE LA
UNAM

TESIS DE LICENCIATURA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA



10/oct/95

PRESENTA:



16/oct/95

MA. DOLORES JARILLO QUIJADA

Angelina Pelaez Delas
11 de octubre 1995
MEXICO D.F.

1995.

Jurado asignado para la aprobación del trabajo concluido.

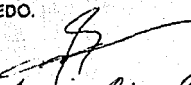
Presidente: QFB. Ma. LETICIA LINARES ESTUDILLO.

Vocal: QFB. JOAQUIN GONZALEZ ROBLEDO.

Secretario: QFB. JOSE LUIS IBARMEA AVILA.

Suplente: QFB. ANGELINA OCHOA ISLAS.

Suplente: QFB. CARLOS MARTINEZ AQUINO.



Angelina Ochoa Islas 26/1/15



Sitio en donde se desarrollo el tema:

Laboratorio de Biotfarmacia.
Departamento de Farmacia.
División de Estudios de Posgrado.
Facultad de Química. UNAM.

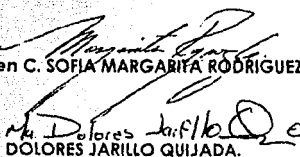


Director de tesis: QFB. Ma. LETICIA LINARES ESTUDILLO.

Asesor externo: M. en C. SOFIA MARGARITA RODRIGUEZ ALVARADO.

Sustentante:

Ma. DOLORES JARILLO QUIJADA.



*A Dios:
Gracias.*

*A mis Padres, Lourdes y Efraín:
A cuyos desvelos, cariño y sacrificios debo y deberé el ser, la
manera de ser, lo que soy y lo que pueda llegar a ser.*

*A mi hermano Alberto:
Porque con tu ejemplo, cariño y confianza, nunca me senti sola.*

*A mis hermannas Lulú:
Porque con cariño soportas mis locuras.*

*A mi hermano César:
Por tu cariño y tus abrazos.*

*A Mónica:
Por tu amistad y por soportar una y mil veces mi mal genio.*

*A Reyna
Cuñis, Gracias por preocuparte por mí.*

*A Osmar:
Por tu sonrisa y Travesuras.*

*A mis tíos Mn. de Jesús y Enrique:
Por confiar en mí.*

*A la Familia López Quijada:
Por su apoyo en uno de los momentos más difíciles de mi carrera.*

*A la Familia Daveno Zapata:
Por brindarme su amistad y su apoyo cuando más lo necesite. .*

*A la Srta. Alicia Jaime
Por hacerme sentir como en mi casa.*

*A Gladis, Manuel, Lalo, Lore, Alis, Pety, Clarita, Lupis,
Magda, Laura, Katin, Elisa, Elsa, Liz, Luis.... y a todos
mis compañeros del laboratorio de Biofarmacia que me brindaron
su amistad y apoyo. Mil Gracias.*

*A Jessy y Danny. Mil Gracias por su amistad, por soportar
mis locuras y mal genio.*

*A todos mis Amigos de Avon Cosmetics.
Gracias por su amistad.*

*Agradezco infinitamente a la M en C Margarita Rodriguez
por su valiosa ayuda para la realización de este trabajo.
Maestra, un millón de Gracias por su paciencia.*

*Agradezco A la QFB Leticia Linares la Amistad y
Apoyo que me brindó cuando más desesperada me encontraba.
Leti, Gracias por comprenderme.*

*Agradezco a las Maestras Helgi Jung, Inés Fuentes y
Margarita Rodriguez por permitirme realizar este trabajo en el
laboratorio de Biofarmacia.*

*A Todos los Maestros de La Universidad La Salle.
Gracias por sus conocimientos.*

INDICE

CAPITULO 1.

1.-	INTRODUCCIÓN.	1
1.1	Objetivo general.	2
1.2	Objetivos particulares.	2

CAPITULO 2.

2.-	GENERALIDADES.	3
2.1	Disolución.	3
2.2	Parámetros biofarmacéuticos.	5
2.3	Cinética de disolución.	6
2.3.1	Procesos de disolución de orden cero.	6
2.3.2	Procesos de disolución de primer orden.	7
2.3.3	Modelo de la raíz cuadrada.	7
2.3.4	Modelo de la raíz cúbica.	8
2.3.5	Modelo de los dos tercios.	9
2.4	Equipo de disolución (Disolutor).	9
2.4.1	Aparato 1 (Canasta).	9
2.4.2	Aparato 2 (Paleas).	10
2.4.3	Aparato 3.	10
2.5	Calibración del equipo de disolución. (Disolutor).	11
2.5.1	Control mecánico.	11
2.5.2	Control químico.	12
2.6	Tabletas calibradoras	14
2.7	Cromatografía	14
2.7.1	Cromatografía de líquidos de alta resolución. (CLAR).	14
2.8	Validación.	16
2.8.1	Definiciones.	16
2.8.1.1	Linealidad.	16
2.8.1.2	Exactitud.	16
2.8.1.3	Precisión.	17
2.8.1.4	Repetibilidad.	17
2.8.1.5	Reproducibilidad.	17
2.8.1.6	Especificidad.	17
2.8.1.7	Tolerancia.	17
2.8.1.8	Estabilidad de la muestra.	17
2.9	Propiedades fisicoquímicas de la Prednisona.	18
2.9.1	Nombre químico.	18
2.9.2	Estructura.	18
2.9.3	Formula condensada.	18
2.9.4	Peso molecular.	18
2.9.5	Descripción.	18
2.9.6	Solubilidad.	18
2.9.7	Obtención.	18
2.9.8	Usos terapéuticos.	19

2.9.9	Toxicidad.	19
2.9.10	Interacciones medicamentosas.	19
2.9.11	Parámetros biofarmacéuticos.	19

CAPITULO 3.

3.-	PARTE EXPERIMENTAL.	20
3.1	Introducción.	20
3.2	Materia prima.	20
3.2.1	Ensayo de identidad.	20
3.3	Tabletas.	21
3.3.1	Ensayo de identidad.	21
3.3.2	Disolución.	21
	3.3.2.1 Método analítico.	21
3.3.3	Valoración.	22
	3.3.3.1 Método analítico.	22
3.3.4	Uniformidad de contenido.	24
3.4	Validación de los métodos analíticos.	24
3.4.1	Disolución.	24
3.4.2	Valoración.	24
3.5	Calibración del equipo de disolución.	26
3.6	Evaluación de las tabletas desarrolladas.	26
3.7	Peso promedio-	26

CAPITULO 4.

4.-	RESULTADOS.	27
4.1	Validación de los métodos analíticos.	27
4.1.1	Disolución.	27
4.1.2	Valoración.	29
4.2	Materia Prima.	34
4.3	Tabletas.	34
4.4	Resultados de la calibración del equipo de disolución.	35
4.5	Evaluación de las tabletas desarrolladas.	35
4.6	Control gráfico del porcentaje (%) disuelto.	38
4.7	Determinación de Prednisona en la prueba de disolución.	44
	4.7.1 Perfiles de disolución.	44
	4.7.1.1 Aparato no. 1 50 rpm.	45
	4.7.1.2 Aparato no. 1 100 rpm.	46
	4.7.1.3 Aparato no. 2 50 rpm.	47
	4.7.1.4 Aparato no. 2 100 rpm.	48
4.8	Cinética de disolución.	49
4.9	Determinación de parámetros cinéticos.	50

CAPITULO 5.

5.-	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	51
5.1	Validación de los métodos analíticos.	51
5.1.1	Disolución.	51
5.1.2	Valoración.	51
5.2	Ensayo de identidad.	52
5.3	Calibración del equipo de disolución.	52
5.4	Evaluación de las tabletas desarrolladas.	53
5.5	Cinética de disolución.	53

CAPITULO 6.

6.-	FORMULAS.	54
6.A	Por ciento disuelto (% dis).	54
6.B	Factor de resolución (R).	54
6.C	Miligramos de Prednisona por tableta (mg/tab).	54
6.D	Factor respuesta (FR).	55
6.E	Por ciento de Prednisona en la tableta (% tab).	55

CAPITULO 7.

7.-	CONCLUSIONES.	56
-----	---------------	----

CAPITULO 8.

8.-	BIBLIOGRAFIA.	57
-----	---------------	----

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

CAPITULO I.

I.- INTRODUCCIÓN.

En la actualidad existe una gran cantidad de medicamentos en el mercado nacional, los cuales es indispensable realizarles una serie de pruebas farmacéuticas para garantizar que estos lleguen a los pacientes en las mejores condiciones de calidad, para así poder ejercer su acción terapéutica para la que fueron destinados.

Una de las pruebas de control de calidad para medicamentos que recibe una atención especial es la *prueba de disolución*, esta prueba de alguna manera garantiza que el principio activo será liberado de la forma farmacéutica y predice su biodisponibilidad cuando existe correlación in vivo - invitro. La prueba de disolución es una prueba simple y barata, comparada con el costo que representa un estudio de bioequivalencia, de tal forma que si se logra establecer una correlación entre ambos estudios para un medicamento dado, un laboratorio puede guiar el desarrollo de la formulación así como evaluar la calidad de tabletas de lote a lote para obtener productos de características biofarmacéuticas adecuadas.

Hasta la fecha la prueba de disolución debe ser optimizada como control de calidad para detectar variaciones de formulación y de manufactura en los procedimientos de fabricación. Dado que la prueba de disolución es empleada mundialmente, ha sido necesario estandarizar ciertos parámetros para garantizar que todos los equipos utilizados para esta prueba proporcionen resultados equiparables y reproducibles de un equipo a otro. (2) (3)

Durante las últimas décadas, los métodos y técnicas usados en el proceso *in vitro*, han evolucionado considerablemente, de tal manera que se utilizan instrumentos altamente sofisticados, completamente automatizados y controlados por microprocesadores.

Aunque la precisa geometría del aparato de disolución (disolutor) y los estrictos límites de tolerancia en su diseño y especificaciones operacionales son la mejor garantía de obtener resultados de disolución reproducibles y significativos, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), recomienda el uso de dos tipos de calibradores en tableta: *desintegrantes de prednisona* y *no desintegrantes de ácido salicílico* (7) , oficiales a partir de 1978 (27) , para verificar el correcto funcionamiento de los equipos de disolución con cada uno de los métodos de prueba.

Las tabletas están disponibles en las instalaciones de la USP en Rockville MD, y contienen instrucciones completas de los límites de disolución permisibles de cada tipo de tableta calibradora.(2)

Por la importancia que tienen este tipo de tabletas calibradoras para la verificación del correcto funcionamiento de un disolutor y, debido a que éstos solamente se pueden obtener importándolos con un alto costo, se ha propuesto el desarrollo de una formulación de tabletas calibradoras desintegrantes de Prednisona.

1.1 Objetivo general.

Esta tesis forma parte de un proyecto realizado conjuntamente entre el laboratorio de Tecnología Farmacéutica y el laboratorio de Biofarmacia de la UNAM. El objetivo general del proyecto es elaborar tabletas calibradoras desintegrantes de Prednisona para uso en los laboratorios Farmacéuticos en México.

Por lo anterior se estableció como objetivo general de ésta tesis la Evaluación de las tabletas calibradoras desintegrantes de Prednisona durante el desarrollo de la formulación, auxiliando al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

1.2 Objetivos particulares.

1.2.1 Calibrar el equipo de disolución de acuerdo con el método establecido por la USP. (10)

1.2.2 Evaluar las tabletas calibradoras desintegrantes de Prednisona a nivel laboratorio de acuerdo con los métodos analíticos establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (6)

1.2.3 Validar el método analítico para la cuantificación de Prednisona en la prueba de disolución de acuerdo con los métodos analíticos establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (16)

1.2.4 Validar el método analítico para la valoración y uniformidad de contenido de Prednisona en tabletas de acuerdo con los métodos analíticos establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (16, 20)

1.2.5 Determinar la cinética de disolución así como los parámetros cinéticos que siguen los perfiles de disolución de las tabletas calibradoras de Prednisona a nivel laboratorio. (29 - 32)

CAPITULO 2

GENERALIDADES

CAPITULO 2.

2.- GENERALIDADES.

2.1 Disolución.

La prueba de disolución es una medida de la velocidad y el grado de disolución de un fármaco en un sistema *in vitro* de prueba. Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución en un medio de disolución adecuado, después de un tiempo determinado de agitación. (1)

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

En sistemas biológicos, la disolución de un fármaco en un medio acuoso, es una condición vital para la posterior absorción sistémica del fármaco. La velocidad con la cual el fármaco se disuelve tras liberarse de su forma farmacéutica, controla la concentración presente en el torrente sanguíneo. Se define como biodisponibilidad (5), la velocidad, el grado y la extensión con la cual un principio activo llega al torrente sanguíneo, lo cual implica que podrá ser distribuido en el organismo para ejercer su actividad.

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

La primera referencia a la disolución es, probablemente, un artículo de Noyes y Whitney (3) en 1897, acerca del rango de solubilidad de sustancias sólidas en su propia solución. Sugieren, que la velocidad de disolución de sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy fina de solución saturada, que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. Esta capa de solución saturada se difunde hacia zonas de menor concentración de fármaco, llevando a cabo la disolución total. Hablan también de una renovación constante de ésta capa de solución saturada dada por el movimiento físico que se puede ejercer en un experimento *in vitro*.

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

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

donde:

dc/dt = Velocidad de disolución del principio activo.

D = Constante de difusión.

A = Área de superficie de la partícula.

C_s = Concentración del principio activo en la solución saturada que existe al rededor de la tableta.

C = Concentración del principio activo en el disolvente.

K = Coeficiente de partición.

h = Espesor de la solución saturada que existe alrededor de la tableta.

La constante de disolución, $(dc/dt) \times (1/A)$, es la cantidad de principio activo disuelto por unidad de área por tiempo.

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

Brunner y Tolloczko (3) en 1900 estudiaron los factores que determinan la constante de velocidad de disolución de un sólido determinado. Entre los factores encontramos el área superficial expuesta al medio de disolución, el tipo y velocidad de agitación y la temperatura del medio. Esto se puede analizar de la siguiente manera:

Si se aumenta la temperatura, aumenta la energía cinética de las moléculas y aumentará por lo tanto la constante de difusión (D).

Por otra parte, un aumento en la agitación del medio de disolución, reducirá el espesor (h), aumentando la velocidad de disolución. Estos investigadores también fueron responsables del primer diseño para un aparato de prueba para la medición de la disolución.

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

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

Dado que esto no ocurría al comparar medicamentos de diferentes casas farmacéuticas, organizaciones gubernamentales de estandarización, nombraron a William Meder (2), del entonces Drug Standar Laboratories, para realizar la selección de un método que estableciera diferentes pruebas que midieran la solución de las tabletas.

Meder finalmente aceptó un método existente y se publicó en el NF XII de 1970. La prueba de disolución fue implementada para cuatro medicamentos en el NF y para

seis medicamentos en la USP XVII (1970). Con el tiempo ésta prueba se extendió a 480 monografías presentes en la USP. (13)

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

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

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

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

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

2.2 Parámetros biofarmacéuticos. (5)

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

La constante de disolución (K_0), que es la cantidad de principio activo disuelto por unidad de tiempo. Dicha constante está afectada por características fisicoquímicas del principio activo, de la formulación, del solvente y del método de disolución. Este término se expresa en unidades de masa / tiempo.

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

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

2.3 Cinética de disolución.

Aun cuando los ensayos de disolución se encuentran ampliamente difundidos, muy pocos investigadores han formulado los principios cinéticos correspondientes. Las condiciones empleadas en estos ensayos originan cinéticas diferentes, según sea la técnica empleada. Por este motivo, analizaremos cada uno de los mecanismos cinéticos con el objeto de establecer algunas constantes y dimensiones.

2.3.1 Procesos de disolución de orden cero. (5)

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

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

donde:

- A = concentración a un tiempo dado.
- K_0 = constante de disolución.

Integrando la ecuación, obtenemos:

$$A = -K_0 t + A_0$$

donde:

- A_0 = cantidad de principio activo al tiempo cero.

Basándose en esta expresión una gráfica de A vs t daría una recta, donde el intercepto sería A_0 y la pendiente de la recta es K_0 .

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

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

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

2.3.2 Procesos de disolución de primer orden. (5)

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

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

donde:

K = constante de primer orden y se expresa en unidades de tiempo. Si ésta ecuación se integra se obtiene:

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

esto se puede expresar también:

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

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

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

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

De ésta ecuación podemos observar que $t_{1/2}$ es una constante, ya que no importa la concentración inicial o una concentración dada en el tiempo. El tiempo requerido para que la concentración disminuya a la mitad (definición de vida media) es una constante.

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

2.3.3 Modelo de la raíz cuadrada. (29), (30), (31)

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 destilado 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. Así se ha podido demostrar que la velocidad de disolución de los comprimidos en los que se ha eliminado el aire de los poros es más elevada que aquellos no sometidos a este tratamiento, debido a un mejor contacto del líquido con la superficie porosa. Este mismo resultado se ha obtenido empleando soluciones con detergente, en las cuales la pequeña tensión interfacial favorece el contacto con la superficie total de los poros, provocando un aumento de la velocidad de disolución.

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, la velocidad de disolución también se ve aumentada. En otros estudios se ha tratado de demostrar el efecto de la porosidad sobre productos liofilizados, en estos

casos se ha encontrado que a causa de la gran superficie creada por el proceso de liofilización, poseen velocidades de disolución enormemente aumentadas.

El efecto de la porosidad en la liberación de fármacos a partir de una matriz insoluble ha sido objeto de estudios por parte de Higuchi y expresada en la ecuación conocida como la ley de la raíz cuadrada. Los autores 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 del medio de disolución.

$$\sqrt{W_0} - \sqrt{W} = k_{1/2} t$$

A partir de la representación gráfica de $\sqrt{W_0} - \sqrt{W}$ contra el tiempo, podemos obtener el valor de la constante de la raíz cuadrada, con dimensiones de $\sqrt{\text{masa}} / \text{tiempo}$.

2.3.4 Modelo de la raíz cúbica. (29), (30), (31), (32)

En 1931, Hixon y Crowell llevaron a cabo extensos estudios sobre la teoría de disolución de sólidos y dedujeron la expresión conocida como la ley de la raíz cúbica, en la cual la velocidad de disolución de un sólido en un líquido esta expresada en función del área superficial y de la concentración.

Los supuestos en los que se basa la ley de la raíz cúbica son:

- 1.- 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.
- 2.- La forma cristalina es esférica a lo largo del proceso de disolución.
- 3.- No es necesario postular ninguna forma geométrica definida para la partícula que se esta disolviendo y no es necesario hacer otra medición que no sea el peso
- 4.- 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.
- 5.- La agitación en los alrededores de la partícula es tan intensa que el líquido no se estanca en esa region. La ley no es aplicable cuando hay agitación.

Partiendo de la ecuación de Noyes y Whitney llegaron a la ecuación final de la ley de la raíz cúbica:

$$\sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W} = k_{1/3} t$$

En esta ecuación W_0 representa el peso original de las partículas, W es el peso de las partículas al tiempo t , $K_{1/3}$ es la 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 $\sqrt[3]{\text{masa}} / \text{tiempo}$.

2.3.5 Modelo de los dos tercios. (29), (30), (31)

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, en resumen, ello asumieron que el espesor de la capa de difusión es directamente proporcional al diámetro de la partícula y que la constante de proporcionalidad es 2; llegando a la ecuación:

$$\sqrt{(Wt)^2} - \sqrt{(W)^2} = k 2/3 t$$

De igual forma, la constante de los dos tercios se obtiene de la pendiente de la gráfica de $\sqrt{(Wt)^2} - \sqrt{(W)^2}$ contra el tiempo, con dimensiones de

$$\sqrt{(\text{masa})^2} / \text{tiempo.}$$

En general el tratamiento de Hixson y Crowell asume que el espesor de la capa de difusión es independiente del diámetro de partícula y predice una relación de raíz cúbica, Niebergall asumió que el espesor de la capa de difusión es proporcional al cuadrado del diámetro de la partícula, resultando en la ley de la raíz cuadrada. Posteriormente Higuchi y Hiestand asume que el tratamiento del espesor de la capa de difusión esta directamente relacionado al diámetro de la partícula, resultando la ley de los dos tercios.

2.4 Equipo de disolución (disolutor). (6)

Consta de un baño de agua, que tenga un ligero movimiento constante y que mantenga la temperatura del medio de disolución a $37 \text{ C}^\circ \pm 0.5^\circ \text{ C}$. Es conveniente que el aparato permita la observación de la muestra. Vaso cilíndrico de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 mm a 175 mm de alto, de 98 mm a 106 mm de diámetro interno, con capacidad para 1000 ml, con una tapa que debe estar ajustada para retardar la evaporación y permita la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra, y debe estar firmemente ajustado y parcialmente sumergido en el baño de agua durante la prueba. El eje transmisor mide de 6.3 a 6.5 o de 9.4 a 10.1 mm de diámetro, de acero inoxidable tipo 316 y debe girar suavemente sin bambolear, esta colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. Regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo a lo indicado para cada producto (generalmente entre 25 y 150 rpm) y con una variación de $\pm 4\%$.

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

2.4.1 Aparato 1 (Canasta). (6)

Consiste de dos partes, la parte superior esta unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable tipo 316 con un orificio de 2 mm de diámetro; se ajusta a la parte inferior por medio de 3 grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, para que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación; generalmente es de acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de $36.8 \text{ mm} \pm 3 \text{ mm}$ de alto por $22.2 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$

de diámetro externo, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de 5.1 mm \pm 0.5 mm de ancho generalmente de malla no. 40. En 1968 es recomendado su uso para determinar disolución en formas sólidas orales. (27)

2.4.2 Aparato 2 (Paletas). (6)

La hélice agitadora es una paleta de 4 mm \pm 1 mm de espesor y de 19 mm \pm 0.5 mm de alto, en forma de sección de un círculo de radio de 41.5mm \pm 1 mm y cuerdas paralelas subtendidas de 42 mm \pm 1mm y de 74 mm a 75 mm, quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de 35.8 mm \pm 1 mm. La cuchilla pasa a través del diámetro del mango de modo que la sección de 42 mm de la misma quede perpendicular al final del mango formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte.

La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla del aparato 1, y el fondo del vaso y la cuchilla de la paleta del aparato 2 se debe mantener constante a 25 mm \pm 2 mm durante la prueba de disolución.

Fue establecido el uso oficial de este aparato en agosto de 1978. (27)

2.4.3 Aparato 3.(6)

Consta de una canasta de seis lubos de material inerte y transparente, cada una de 77.5 mm \pm 2.5 mm de largo, 21.5 mm de diámetro interno y una pared de 2 mm de grosor con los extremos abiertos, los lubos se encuentran sostenidos en posición vertical, por dos placas de plástico transparente de 90 mm de diámetro y 6 mm de espesor con seis perforaciones cada una de 24 mm de diámetro aprox. equidistantes del centro de la placa y espaciadas simétricamente una de la otra. Todas las partes de la canasta están unidas y se mantienen fijas por medio de tres pernos que atraviesan las placas de plástico. Bajo la placa inferior y sujeta a ella se encuentra una malla no. 40 de acero inoxidable. La canasta se une al sistema de ascenso y descenso por medio de una barra metálica que parte del centro de la placa superior.

El aparato se ajusta para que la canasta descienda hasta una distancia de 10 mm \pm 1 mm del fondo del vaso de 1000 ml para el medio de disolución. El vaso se introduce en un baño de agua que permita mantener el medio de disolución a una temperatura de 37°C \pm 2°C. Un dispositivo que sube y baja la canasta en el medio de disolución a lo largo de una distancia de 53 mm a 57 mm, con una frecuencia constante de 29 ciclos a 32 ciclos por minuto.

Este aparato es el mismo que se utiliza para realizar pruebas de desintegración, sólo que para la prueba de disolución se omiten los discos, y se modifica la abertura de las mallas.

Existen más aparatos de prueba los cuales son: (13)

*Aparato de paletas sobre disco que se emplea para la evaluación de productos transdérmicos, ungüentos, emulsiones...

*Aparato cilindro rotatorio, empleado también para el análisis de productos transdérmicos, sin embargo se semeja mas al aparato no. 1 ya que se emplea una canastilla para contener la muestra.

*Aparato de disco reciprocante, se emplea para productos transdérmicos, de perfiles de pH, pequeños volúmenes y formas farmacéuticas sólidas.

*Aparato de flujo a través de una celda, fármacos de baja solubilidad, degradación rápida y estudios donde se involucran cambios de pH.

*Aparato de cilindro recíprocante, empleado para perfiles de pH y para gránulos.

Sin embargo no se profundiza más en estos aparatos ya que no tratan directamente con las tabletas calibradoras desintegrantes de Prednisona y no desintegrantes de Ácido Salicílico.

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

2.5 Calibración del equipo de disolución. (Disolutor).

Una vez comprobadas todas las medidas y especificaciones dadas en la descripción de los aparatos, se debe verificar la calibración de los equipos para garantizar que proporcionan resultados equiparables y reproducibles de un aparato a otro.

Los parámetros a controlar en la calibración se dividieron en dos secciones: el control mecánico y el control químico.

2.5.1 Control mecánico.

El control mecánico del equipo se refiere a la construcción y funcionamiento físico de la unidad de prueba. En la tabla 1 se describen las variables de los parámetros mecánicos y físicos a controlar en el disolutor. (7)

VARIABLE	MAXIMO PERMITIDO	EXCESO COMUNENTE OBSERVADO	EFFECTOS DEL EXCESO	METODOS DE CONTROL
Excentricidad	2 mm 3/4mm óptimo	2-5 mm 0.2 - 0.9 mil.	4 - 8% exceso 5 - 10 mil	Enderezar flechas, usar guías de puntos mas amplios.
Vibración	0.1 mils de mov. del vaso		disuelto	Eliminar fuente de vibración.
Alineamiento	1.5 grados o perpendicular	2 a 7 grados	2 a 25% exceso	Ajustar la alineación en el campo.
Centrado	2 mm	2-6 mm	2 a 13% exceso	Centrar los vasos individualmente.
Velocidad de agitación	4%	10%	lineal	Controlar el sistema y cada vaso.
Gas disuelto	Degasificar	Formación de burbujas	50%	Degasificar el medio.
pH	0.00 de exactitud	0.05	10%	Revisar buffers, calibrar potenciómetro.
Contaminación	ppm	iones, surfactantes	Substancial	Control microbiológico.
Evaporación	Ninguna	2-5%	lineal	Usar tapas para vasos.
Temperatura	0.01 óptimo	1-2%	lineal	Monitorear cada vaso, obtener el equilibrio antes de comenzar.
Patrón de flujo	Sin interferencia	Turbulencia de probes	Substancial	Retirar los muestreadores.
Posición para muestrear	Lo especificado	0.5 cm	Poco efecto	Tener cuidado.
Filtros	No pasa la muestra	Bloqueo	Significante	Usar filtros bidireccionales
Detección	Usar estándares	Inferencia	Considerable	Usar estándar adecuado.
Filtración	Ninguna	Considerable	Significante	Revisar materiales.

Tabla 1: Parámetros mecánicos y físicos a controlar en el disolutor.

2.5.2 Control químico.

Se utilizan con esta finalidad en México Tabletas Calibradores, fabricados en Estados Unidos bajo la supervisión de la Federal and Drug Administration (FDA), utilizando como métodos básicos de disolución los aparatos no. 1 USP/NF (Canasta rotatoria) y aparato no. 2 USP/NF (Paletas), de acuerdo a las condiciones especificadas de operación.

El compendio de la USP/NF especifica la calibración del equipo de disolución empleando tabletas calibradores *desintegrantes de Prednisona y 1^o desintegrantes de Ácido salicílico*.

Los lotes de tabletas son elaborados en secuencia (Lote H, I, J, K...) y tienen fechas específicas de vigencia.

La función que tienen éstas tabletas es verificar que el aparato esté funcionando adecuadamente.

El intervalo de porcentaje que debe ser disuelto a un tiempo determinado se encuentra dado para cada lote producido.

Para cada lote que se desarrolla y vende al mercado, se especifican rangos de porcentos disueltos a un tiempo de 30 minutos, rangos que se presentan en la tabla 2.(8) (9) (10) (11)

LOIE	Aparato 1		Aparato 2		Peso prom.	C.V. %
rpm	50	100	50	100		
Lote H (%) dis (intervalo)	3-21 (18)	30-50 (20)	31-49 (18)	41-64 (23)	239.5 mg	1.13
Lote I (%) dis (intervalo)	7-23 (16)	28-62 (34)	34-54 (20)	50-66 (16)	238.4 mg	0.90
Lote J (%) dis (intervalo)	6-23 (17)	43-63 (20)	46-59 (13)	58-69 (11)	240.9 mg	0.70
Lote K (%) dis (intervalo)	7-20 (13)	36-60 (24)	41-54 (13)	57-66 (9)	237.9 mg	0.90

Tabla 2 : Intervalos de porcentaje disuelto establecidos por la USP para la disolución de tabletas calibradoras de Prednisona en 30 minutos.

Estos intervalos de aceptación están basados en estudios realizados en colaboración entre 20 laboratorios Norteamericanos, conocidos con el nombre de Pharmaceutical Manufacturers Association. Estos laboratorios realizan independientemente cada una de las cuatro pruebas y obtienen un promedio para cada modalidad, determinando así los intervalos presentados con anterioridad.(12)

Como se puede observar en la tabla 2, la disminución del rango no es en la misma proporción, y de lote a lote se observa aumento en el mismo. Podemos concluir con esto que los diferentes laboratorios que realizan la evaluación previa al lanzamiento de las tabletas al mercado, se enfrentan a una serie de errores sistemáticos desconocidos para los laboratorios y que causan que no se puedan disminuir los rangos de tolerancia. Cox y colaboradores (12) . sin embargo, no creen que disminuir el rango sea de utilidad, ya que como se verá mas adelante, las tabletas calibradoras aun, no responden a las expectativas que se tienen para un calibrador.

2.6 *Tabletas calibradoras.*

Una tableta calibradora ideal, debe poder mostrar problemas en el funcionamiento del equipo, velocidad de giro de los ejes, problemas en la verticalidad de los ejes, irregularidades en la curvatura de los vasos etc. Es decir, la tableta no debe dejar a duda el adecuado comportamiento del equipo. Y para estó, se deberá diseñar un calibrador reproducible mundialmente de tal forma que pueda ser ampliamente distribuido y reproducible por varias instituciones.

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

Estudios que han realizado Cox (12) (14) (15) y colaboradores determinan que aún existen limitaciones de las tabletas calibradoras.

Las tabletas calibradoras de Prednisona que se desintegran entre 2 y 3 minutos generan partículas disgregadas que se levantan y circulan por el medio de disolución, generalmente son inmunes a variaciones menores en la verticalidad de los ejes y en la curvatura de los vasos, lo cual es inapropiado para la calibración del equipo. Las tabletas que al desintegrarse en el mismo lapso de tiempo, pero permanecen en el fondo del vaso, son más susceptibles a responder a las variaciones anteriormente mencionadas, así como a diferencias en la cantidad de gas presente en el medio.

Las tabletas de ácido salicílico no desintegrantes, presentan poca respuesta al mal funcionamiento del equipo o al exceso de gas en el medio de disolución.

2.7 *Cromatografía* (16) (17)

La cromatografía es un proceso de migración diferencial en el cual los componentes de una mezcla son transportados por una fase móvil, gas o líquido y retenidos selectivamente por una fase estacionaria que puede ser un líquido o un sólido. Es una técnica que permite separar, aislar e identificar los componentes de una mezcla de compuestos químicos.

2.7.1 *Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).*

El éxito en la aplicación de la CLAR para un compuesto dado depende de la combinación correcta de las condiciones de operación, es decir: el tipo de columna, la fase móvil, la longitud y diámetro de la columna, la velocidad de flujo de la fase móvil, etc.

La migración diferencial en la CLAR es resultado del equilibrio de distribución de los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil. Dichos componentes se separan en la columna y al salir de ésta son conducidos por la fase móvil y en el orden en que emergieron, hacia un detector donde se registran sus concentraciones y sus tiempos de retención. Se requiere que la muestra sea soluble en la fase móvil, y esto hace posible el análisis de compuestos de muy alto peso molecular: orgánicos e inorgánicos, iónicos o covalentes. Claro está que es necesario

encontrar la fase estacionaria adecuada que separe selectivamente los componentes de la muestra, lo cual en teoría siempre es posible, pero en la práctica puede resultar difícil.

El cromatograma resultante muestra cada compuesto que sale de la columna en forma de picos simétricos con un tiempo de retención característico por lo que este tiempo puede emplearse para identificar el compuesto. Este tiempo de retención (t_r) se mide desde el momento de la inyección de la muestra hasta el momento en que aparece el máximo del pico en el cromatograma.

Equipo.

Esencialmente un cromatógrafo de líquidos de alta resolución consta de las siguientes partes:

Sistema de bombeo:

Tiene por objeto impulsar la fase móvil a través de la columna y debe cumplir ciertas especificaciones como reproducibilidad y precisión, manteniendo un flujo constante.

Sistema de inyección:

La adecuada introducción de la muestra en el sistema, es un factor muy importante para obtener una buena resolución en la separación del cromatograma. La manera ideal de introducir o inyectar la muestra, es en forma de "paquete" pequeño ya que esto ayuda en la obtención de picos simétricos y angostos.

Detector.

Puede ser de dos tipos: aquellos que miden alguna propiedad del soluto y la fase móvil como por ejemplo, índice de refracción y aquellos que miden alguna propiedad del soluto únicamente, como absorción al ultravioleta o fluorescencia. La selección del detector estará basada en las propiedades de los solutos que se deseen analizar. Los detectores más empleados son: detector de UV, de índice de refracción, electroquímico, de infrarrojo, de fluorescencia, de radioactividad.

Columna.

La columna es considerada como la parte fundamental de la cromatografía ya que es en ésta, donde se va a llevar a cabo la separación. El material de empaque y las dimensiones de una columna dependerán del tipo de separación que se desee hacer. Las más comunes son las fabricadas con acero inoxidable aunque también las hay de vidrio. La longitud puede ser de 10 cm a 1 m. Al aumentar la longitud aumenta el número de platos teóricos y por lo tanto, se obtiene una mayor resolución aunque en ocasiones es más importante el tipo de empaque y el tamaño de partícula de éste, ya que al elevar el área de superficie del empaque, se aumenta la interacción del soluto con la fase estacionaria.

Algunos de los empaques más empleados en CLAR son:

*-Octadecil-silano enlazado químicamente a sílica porosa o a micropartículas de cerámica de 5 μm a 10 μm de diámetro.

*-Octadecil-silano enlazado químicamente a gel de sílice con una superficie de porosidad controlada y que a su vez ha sido unida a un núcleo sólido esférico de 30 μm a 50 μm de diámetro.

Registrador de señales:

Al emerger un compuesto ya separado en la columna y pasar por el detector, la señal que provoca en éste debe ser registrada por un graficador o un integrador. En el caso del graficador es necesario calcular manualmente el área obtenida para cada pico del cromatograma. El uso de integradores electrónicos evita los errores en la medición de las áreas. Estos integradores registran las señales e imprimen el área de los picos en forma numérica.

2.8 Validación. [19]

La validación del método analítico puede definirse como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. La capacidad se expresa en este caso, en términos de parámetros analíticos. Generalmente incluye una evaluación de la precisión, linealidad, exactitud y especificidad, y proporciona una medida del comportamiento del método.

El proceso de validación de un método en particular esta basado en principios científicos adecuadas y ha sido optimizado para propósitos prácticos de medición.

En la aplicación de los criterios de evaluación de un método analítico prevalecerá ante todo la experiencia y el criterio de la persona que lleve a cabo la validación.

2.8.1 Definiciones.

2.8.1.1 Linealidad:

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

El criterio de aceptación es $CV\% \leq 1.5\%$ y $r = 0.99$, $r^2 = 0.98$. El *intervalo* esta delimitado por las concentraciones comprendidas entre los niveles de concentración superior e inferior de la sustancia (incluyendo estos niveles), el cual se ha demostrado que el método es preciso, exacto y lineal.

2.8.1.2 Exactitud:

Es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el por ciento de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia.

El **por ciento de recobro** para métodos espectrofotométricos es del **97 al 103 %** y **CV% \leq 3%** y para método cromatográfico del **98 al 102 %** y **CV% \leq 2%**.

2.8.1.3 Precisión:

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación.

El criterio de aceptación es **CV% \leq 1.5%**.

2.8.1.4 Repetibilidad:

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

El criterio de aceptación para método espectrofotométrico es **CV% \leq 3%** y para método cromatográfico es **CV% \leq 2%**.

2.8.1.5 Reproducibilidad:

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

2.8.1.6 Especificidad:

Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra. Criterio de aceptación: Confirmar que el método desarrollado es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias presentes.

2.8.1.7 Tolerancia:

Es el grado de reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos por el análisis de la misma muestra bajo modificaciones de las condiciones normales de operación, tales como diferentes temperaturas, lotes de reactivos, columnas, sistemas de elución, tipos de empaque, condiciones ambientales, etc.

2.8.1.8 Estabilidad de la muestra:

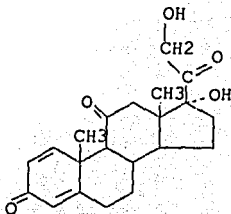
Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración de la sustancia de interés, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas. El criterio de aceptación es verificar que los productos de degradación y/o sustancias relacionadas no interfieran con la cuantificación de la sustancia de interés utilizando el método desarrollado. Ajustar las condiciones de operación para obtener la máxima resolución.

2.9 Propiedades Fisicoquímicas de la Prednisona.

2.9.1 Nombre químico. (21)

17-21 Dihidroxipregna 1, 4 dieno-3, 11, 20 triona.

2.9.2 Estructura. (21)



2.9.3 Fórmula condensada. (21)

C₂₁H₂₆O₅

2.9.4 Peso molecular. (21)

MM 358.433

2.9.5 Descripción. (20) (23) (24)

Esteroides sintético, deriva del ciclopentanoperhidrofenantreno clasificado en el grupo de glucocorticoides. Su actividad glucocorticoide y antiinflamatoria se debe a la hidroxilación en las posiciones 17 y 21 alfa.

Polvo cristalino blanco a casi blanco, inodora y con sabor amargo.

2.9.6 Solubilidad. (20)

Ligeramente soluble en alcohol, cloroformo, dioxano y metanol; poco soluble en agua.

2.9.7 Obtención. (3) (22)

La Prednisona es un corticosteroide sintético preparado microbiológicamente por deshidrogenación de hidrocortiso.

2.9.8 Usos terapéuticos. (24) (25)

Antiinflamatorio, antireumático y antialérgico. Indicada en el tratamiento de enfermedades endocrinas, reumáticas, del colágeno, dermatológicas, alérgicas, oftálmicas, respiratorias, hematológicas y otras que se sabe responden a la terapia con corticosteroides.

2.9.9 Toxicidad. (25) (26)

Las dosis fisiológicas pequeñas usadas como terapia sustitutiva o la terapia de grandes dosis a corto plazo en las situaciones de urgencia rara vez causan efectos colaterales. El tratamiento prolongado puede causar síntomas cushinoides (hiperadrenocorticalismo), y se denomina *síndrome de Cushing iatrogénico* (cara de luna llena) que se caracteriza por redondez de la cara, exceso de grasa en cara, cuello, hombros y abdomen, hirsutismo, pérdida del tejido muscular especialmente en brazo y piernas, úlcera péptica, atrofia suprarrenal; seguida de hiperglucemia y glucosuria, aumento del apéndice y obesidad, hipertensión arterial, ...

Existen también trastornos que se deben a la supresión demasiado rápido del glucocorticoide: Hipoadrenocorticalismo.

Tratamiento para hiperadrenocorticalismo: (25) las manifestaciones ceden rápidamente a interrumpir la administración (desde luego gradualmente) a al disminuir, las dosis de la misma, sin embargo, algunos requieren tratamiento especial mientras que otras no necesitan la suspensión del medicamento.

2.9.10 Interacciones medicamentosas. (25) (26)

Fármacos hipnóticos, antiepilépticos, hipoglucemiantes, diuréticos, hormonas sexuales femeninas, anticoagulantes, analgésicos, antipiréticos, antibióticos.

2.9.11 Parámetros biofarmacéuticos. (5) (26) (28)

La Prednisona se metaboliza en el hígado a Prednisolona, la cual es la forma activa.

Eficiencia oral:	80 +/- 11 %. (a)
Excreción urinaria:	3 +/- 2 %. (b)
Límite en plasma:	75 +/- 2 %. (c)
Clearance:	3.6 +/- 0.8 ml/min Kg. (d)
Vol. distribuido:	0.97 +/- 0.1 % (d)
Vida media:	3.6 +/- 0.4 hrs. (d)

Notas:

(a): Medida con relación a una dosis intravenosa equivalente a prednisolona.

(b): Un 15 +/- 5 % es excretado en forma de Prednisolona.

(c): Al contrario de la prednisolona, no hay dependencia de la concentración.

(d): A menudo se informan los valores cinéticos de la prednisolona, con lo cual produce una conversión recíproca. No obstante los valores que aquí se dan se obtiene por medio de la medición de prednisona después de la administración intravenosa de ésta.

CAPITULO 3
PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO 3.

3.- PARTE EXPERIMENTAL.

3.1 Introducción.

El desarrollo de la parte experimental se divide en:

- 3.2 Materia prima.
- 3.3 Tabletas.
- 3.4 Validación de los métodos analíticos.
- 3.5 Calibración del disolutor.
- 3.6 Evaluación de las tabletas desarrolladas.

3.2 MATERIA PRIMA.

3.2.1 ENSAYO DE IDENTIDAD.(20)

Material y reactivos:

- *-Soporte: Placa cromatografica de 0.25 mm. de espesor Impregnada con una mezcla de Formamida-Acetona (1:9) durante 2 hrs.
- *-Fase móvil: Cloroformo.
- *-Solución de la muestra: Solución al 0.25% m/v de la muestra en una mezcla de Cloroformo-Metanol (9:1).
- *-Solución de referencia. Solución al 0.24% m/v de Sust.ref. de Prednisona en una mezcla de Cloroformo-Metanol (9:1).
- *-Solución reveladora: Solución al 10% v/v de Acido sulfúrico en alcohol.

Procedimiento:

- 1.- Aplicar a la cromatoplaca, por separado 2 mcl de cada una de las soluciones de la muestra y de la referencia, y 2 mcl de una mezcla de volúmenes iguales de la solución de la muestra y de la referencia.
- 2.- Desarrollar el cromatograma en la fase móvil hasta que esta ha avanzado 3/4 partes de la longitud de la placa.
- 3.- Retirar la cromatoplaca, dejar evaporar el disolvente, calentar durante 15 min. a 120° C y rociar la placa caliente con la solución reveladora, calentar 10 min y dejar enfriar.
- 4.- Examinar a la luz del día y bajo lámpara de luz UV (366 nm).

3.3 TABLETAS.

3.3.1 ENSAYO DE IDENTIDAD. (16)

Se realiza el método por cromatografía de líquidos descrito en la valoración. (3.3.3). El tiempo de retención relativo obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, debe corresponder al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.

3.3.2 DISOLUCIÓN. (6)

3.3.2.1 Método analítico.

a) Material, reactivos y condiciones de operación:

- *-Disolutor: Hanson Research SR 6 Flask Dissolution Test Station.
- *-Espectrofotómetro: Beckman DU 68 Spectrophotometer.
- *-Medio de disolución: 900 ml. de agua destilada degasificada para cada vaso.
- *-Temperatura del medio de disolución: $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$.
- *-Aparato: No. 1 y no. 2 de la USP.
- *-Agitación (revoluciones por minuto): 50 y 100 rpm.
- *-Cronómetro.
- *-Jeringas de 5 ml: 12.
- *-48 Pipetas volumétricas de 3 ml.
- *-Papel filtro.
- *-Swinnex adaptados con un muestreador de 9 cm de largo.
- *-48 Tubos de ensayo.
- *-48 Matraces volumétricos de 10 ml.

b) Procedimiento:

- 1.- Verificar la distancia entre el fondo del vaso y la canastilla o el fondo del vaso y la paleta (de acuerdo a la prueba a realizar) que sea de 2.5 cm +/- 2 mm.
- 2.- Accionar el motor a las revoluciones a las que se va a trabajar y verificar si son las correctas con el cronómetro.
- 3.- Llenar cada vaso con los 900 ml de medio de disolución evitando aerar el medio.
- 4.- Colocar una tableta en cada vaso.
- 5.- Retirar 4 ml de muestra filtrada del medio a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min. para el perfil de disolución.
- 6.- Tomar una alícuota de 3 ml de cada muestra tomada y llevar a un volumen de 10 ml con agua destilada.
- 7.- Leer las muestras utilizando una celda de 1 cm y una longitud de onda de máxima absorbanza de 242 nm, empleando agua como blanco. Extrapolar los valores de absorbanza de las muestras a la curva estándar y determinar las concentraciones.

- 8.- Determinar el (%) disuelto. (ver calculos en 6 A)

c) Curva estandar:

- 1.- Pesar con exactitud 25 mg del patrón de ref. Prednisona y colocar en el matraz de 250 ml.
- 2.- Disolver con 5 ml. de etanol, y llevar al aforo con agua destilada y mezclar.
- 3.- Tomar alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5 ml de la solución anterior y transferir cada una a un matraz vol. de 50 ml, llevar al aforo con agua y mezclar.
Nota: Las soluciones anteriores contienen 2, 4, 6, 8, 10 mcg/ml de prednisona respectivamente.
- 4.- Leer la curva patrón a la longitud de onda de máxima absorbancia de 242 nm. Emplear celdas de 1 cm y agua como blanco.

3.3.3 VALORACIÓN. (16) (20)

3.3.3.1 Método analítico.

a) Material, equipo, reactivos y condiciones de operación:

- *Cromatógrafo de líquidos.
- *Sistema de bombeo: Waters Associates, Millipore M 45 Solvent Delivery System.
- *Sistema de inyección: Rheodyne 7125.
- *Detector: Waters Associates, Millipore Lambda-Max Model 481 LC Spectrophotometer.
- *Registrador de señales: Waters Associates, Millipore 475b Data Module.
- *Columna: de 4 mm X 25 cm empacada con micropartículas de sílica porosa o de cerámica de 5 a 10 micras de diámetro recubierta con octadecilsilano.
- *Fase móvil: Agua-Tetrahidrofurano-Metanol (688:250:62) (grado cromatográfico).
- *Velocidad de flujo: 0.5 ml/min
- *Volumen de inyección: 20 µl
- *Patrón interno: Acetanilida.
- *Sustancia de referencia: Prednisona.
- *Solución de patrón interno: Solución de Acetanilida (110 mcg/ml)
- *Solución de referencia: Solución de Prednisona (20 mcg/ml)
- *Patrón de referencia: Solución de Prednisona-Acetanilida (20 mcg/ml:11 mcg/ml)

b) Procedimiento.

- 1.- Pesar con exactitud no menos de 20 tabletas.
- 2.- Calcular su peso promedio.
- 3.- Triturar hasta polvo fino y homogeneizar.
- 4.- Pesar el equivalente a 20 mg de Prednisona
- 5.- Pasar a un matraz volumétrico de 100 ml y agregar 5 ml de agua destilada y someter a ultrasonido durante 5 min.

- 6.- Agregar 50 ml. de metanol y someter a ultrasonido durante 5 min.
- 7.- Aforar con agua destilada.
- 8.- Pasar una alícuota de 5 ml. de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml y agregar 5 ml de la solución de patrón interno y aforar con metanol grado cromatográfico - agua (1:2) y mezclar.
- 9.- Verificar la adecuabilidad del sistema.
 - a.- Inyectar al cromatógrafo, por quintuplicado, volúmenes iguales (20 mcl) del patrón de referencia.
 - b.- Registrar los tiempos de retención de los picos de respuesta.
 - c.- Calcular el coeficiente de variación (**CV%**) el cual no debe ser **mayor del 2 %** y el factor de resolución (**R**) entre Prednisona y Acetanilida (patrón interno) debe ser no **menos de 3** (ver 6 B)
 - d.- Ajustar los parámetros de operación: Fecha, hora de inicio, tipo de recubierta de la columna, tipo de reporte (altura ó área), velocidad de corrida de carta, atenuación (tamaño de los picos), nivel de estabilidad del sistema.
 - e.- Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20 mcl) del patrón de referencia y de la solución de la muestra.
 - f.- A los cromatogramas obtenidos se les mide la altura y el ancho del cromatograma en la base.
 - g.- Calcular los miligramos por tableta de Prednisona presente (mg/tab) (ver 6 C)

c) Solución de referencia:

- 1.- Pesar con exactitud 10 mg de la sustancia de referencia de Prednisona.
 - 2.- Pasar a un matraz vol. de 50 ml, disolver en 2 ml de metanol y llevar al aforo con metanol grado cromatográfico diluido en agua (1:2) y mezclar.
- Nota: Esta solución contiene 200 mcg/ml de Prednisona.

d) Solución de patrón interno:

- 1.- Pesar 11 mg con exactitud de Acetanilida.
 - 2.- Pasar a un matraz vol. de 100 ml, disolver y llevar al aforo con metanol grado cromatográfico y agua (1:2) y mezclar.
- Nota: Esta solución contiene 110 mcg/ml de Acetanilida.

e) Patrón de referencia:

- 1.- Pasar una alícuota de 5 ml de la solución del patrón interno y 5 ml de la solución de referencia a un matraz vol. de 50 ml.
 - 2.- Llevar al aforo con metanol grado cromatográfico- agua (1:2) y mezclar.
- Nota: Esta solución contiene 20 ug/ml de Prednisona y 11 ug/ml de Acetanilida.

3.3.4 Uniformidad de contenido.(16) (20)

Se realiza con el procedimiento descrito en la valoración (3.3.3) para cada una de las 10 tabletas.

3.4 VALIDACION DE LOS METODOS ANALITICOS. (19)

3.4.1 DISOLUCIÓN. (19)

a) Linealidad del sistema:

Se determinó preparando 5 curvas patrón a un intervalo de concentración de 2, 4, 6, 8 y 10 mcg/ml de Prednisona en medio de disolución de acuerdo como se describe en la curva estandar de disolución (3.3.2.1)

b) Repetibilidad del sistema:

Se evaluó determinando el CV(%) a cada nivel de concentración de las curvas utilizadas en linealidad del sistema.

3.4.2 VALORACIÓN (19)

a) Linealidad del sistema y repetibilidad.

Se determina preparando dos curvas patrón a un intervalo de concentración de 5.2, 10.4, 15.6, 20.8 y 26 mcg/ml.

- 1.- Pesar con exactitud 13 mg de patrón de ref de Prednisona.
- 2.- Pasar a un matraz vol. de 50 ml y se disuelve en 2 ml de metanol.
- 3.- Aforar con agua destilada y mezclar.

Nota: Esta solución contiene 260 mcg/ml de Prednisona.

4.- De la solución anterior tomar alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5 ml y colocarlas respectivamente en matraces vol. de 50 ml, adicionar a cada una 5 ml de solución de patrón interno aforar con agua y mezclar.

Nota: Las concentraciones son de 5.2, 10.4, 15.6, 20.8 26 mcg/ml para cada solución respectivamente.

6.- Se inyecta al cromatógrafo por duplicado cada curva.

7.- Se mide la altura de cada cromatograma para calcular el coeficiente de correlación (r) y el coeficiente de variación (CV%).

b) Linealidad del método:

Se determina a partir de placebos adicionados de 5 diferentes cantidades de Prednisona, cada uno de manera independiente.

- 1.- Se pesan con exactitud 10 tabletas placebo.
- 2.- Se calcula el peso promedio.
- 3.- Se trituran las tabletas hasta polvo fino y homogeneizar.
- 4.- Pesar por separado el equivalente de Prednisona correspondientes al 80, 90, 100, 110 y 120 %.

Nota: Las concentraciones son de 16, 18, 20, 22, 24 mcg/ml para cada %.

- 5.- Homogeneizar los polvos de tableta placebo y la Prednisona.
- 6.- Esta mezcla se prepara como se indica en la valoración (3.3.3)
- 7.- Inyectar al cromatógrafo la curva.
- 8.- Calcular las alturas de los cromatogramas y determinar el coeficiente de correlación (r) y el coeficiente de variación (CV%).

c) Precisión del sistema:

Se determina por el análisis sextuplicado de una misma solución estándar. Se inyecta 6 veces la solución patrón de referencia un día y se determina el coeficiente de variación (CV%).

d) Exactitud y repetibilidad:

1.- Se determina de 6 placebos cargados de manera independiente con la concentración de Prednisona al 100 %. Las muestras se preparan como se indica en la valoración (3.3.3)

- 2.- Se inyecta por sextuplicado 20 mcl de la solución de la muestra.
- 3.- Se mide la altura de los cromatogramas para calcular el coeficiente de variación (CV%) ; los miligramos por tableta presentes de principio activo (mg/tab) (ver 4 C) y determinar el porcentaje de Prednisona presente por tableta (% de recobro). (ver 6 E)

Nota: El patrón de referencia se inyecta 5 veces para obtener el factor respuesta (FR) (ver 6 D) y el factor de resolución (R). (ver 6 B)

e) Especificidad:

1.- Con el método propuesto para valoración (3.3.3) se analizan placebos de las tabletas.

2.- Identificar la respuesta del principio activo, y si procede, de los excipientes y de otras sustancias presentes en la formulación. Confirmar si el método desarrollado es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias.

3.5 Calibración del equipo de disolución (disolutor).

El equipo de disolución (disolutor), se calibró mecánicamente al verificar los parámetros detallados en la tabla 1 (2.2.1)

También se calibró el equipo con las tabletas calibradoras desintegrantes de Prednisona y las no desintegrantes de Acido salicílico, para esto nos basamos en lo especificado en la guía que acompaña a cada lote de tabletas calibradoras de la USP.

3.6 Evaluación de las tabletas desarrolladas.

Durante el desarrollo de la formulación en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica UNAM se efectuaron las siguientes pruebas: Dureza, Dimensiones, Friabilidad, Desintegración.

En el Laboratorio de Biofarmacia se llevaron a cabo

Ensayo de identidad de Prednisona.

Peso Promedio.

Prueba de disolución.

Valoración

3.7.- Peso Promedio.

En ésta prueba se realiza en una balanza analítica Sartorius mod. A210p, indicando el promedio del peso de 10 tabletas, y reportando el coeficiente de variación (CV%).

CAPITULO 4

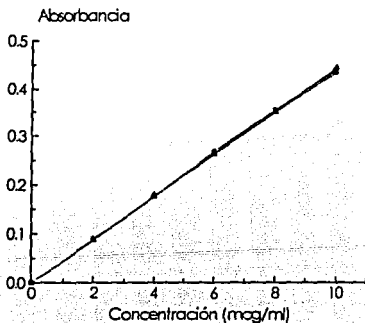
RESULTADOS

CAPITULO 4.**4.- RESULTADOS.****4.1 VALIDACION DE LOS METODOS ANALITICOS.****4.1.1 DISOLUCION.****Linealidad del sistema y repetibilidad.**

En las tablas 3 (fig. 5.1) y 4 (fig. 5.2) se enlistan los resultados obtenidos durante la validación del método analítico para la determinación de Prednisona en la prueba de disolución.

(mcg/ml)	Curva 1 abs.	Curva 2 abs.	Curva 3 abs.	(X) abs.	(CV%)
0	0	0	0	0	0
2	0.090	0.088	0.088	0.0886	1.303
4	0.177	0.177	0.178	0.1773	0.325
6	0.264	0.269	0.262	0.265	1.360
8	0.351	0.355	0.351	0.352	0.655
10	0.436	0.439	0.443	0.439	0.799
a	3.8E-3	1.6E-3	5.0E-4		
b	0.043	0.044	0.0441		
r	0.99998	0.99985	0.99989		

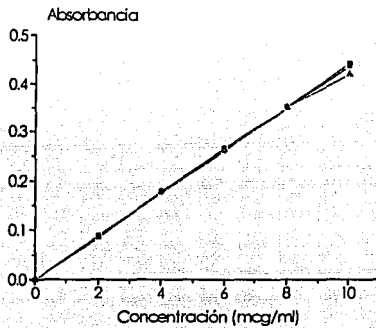
Tabla 3: Resultados de linealidad y repetibilidad (día 1) del método analítico para la determinación de Prednisona en la prueba de disolución.



5.1 Determinación de Prednisona en la prueba de disolución: Día 1 Linealidad.

(mcg/ml)	Curva 1 abs.	Curva 2 abs.	Curva 3 abs.	(X) abs.	(CV%)
0	0	0	0	0	0
2	0.091	0.090	0.089	0.090	1.11
4	0.179	0.175	0.178	0.177	1.176
6	0.268	0.262	0.265	0.265	1.132
8	0.352	0.351	0.352	0.351	0.164
10	0.444	0.436	0.442	0.441	0.692
a	4.7E-3	1.6E-3	1.2E-3		
b	0.0435	0.0436	0.0448		
r	0.99996	0.99997	0.99997		

Tabla 4: Resultados de linealidad y repetibilidad (día 2) del método analítico para la determinación de Prednisona en la prueba de disolución.



5.2 Determinación de Prednisona en la prueba de disolución. Día 2. Linealidad.

4.1.2 VALORACIÓN.

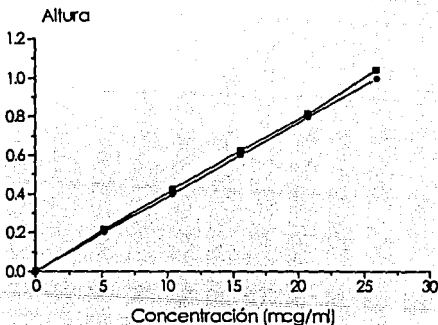
Linealidad del sistema y repetibilidad:

En la tabla 5 (fig. 5.3) y en la tabla 6 (fig. 5.4) se presentan los resultados obtenidos en la validación del método analítico para valoración y uniformidad de contenido de Prednisona en las tabletas.

(mcg/ml)	Curva 1 altura	Curva 2 altura	AP/ASI	(CV%)
0	0	0	0	0
5.2	0.217	0.206	0.211	3.6
10.4	0.422	0.398	0.41	4.1
15.6	0.622	0.599	0.61	2.6
20.8	0.8135	0.799	0.806	1.20
26	1.041	0.995	1.018	3.1
a	0.0113	5.7E-3		
b	0.0392	0.0380		
r	0.9998	0.99997		

Tabla 5: Resultados de linealidad y repetibilidad (día 1) del método analítico para la determinación de Prednisona en las tabletas.

Nota: La altura (AP/ASI) que se maneja es el resultado de la altura del pico de la prednisona (AP) entre la altura del pico del estándar interno (ASI).

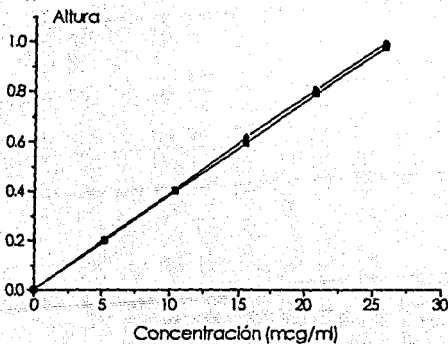


5.3 Determinación de Prednisona en tabletas. Día 1 Linealidad.

(mcg/ml)	Curva 1 altura	Curva 2 altura	AP/ASI	(CV%)
0	0	0	0	0
5.2	0.201	0.206	0.203	1.73
10.4	0.402	0.407	0.404	0.87
15.6	0.596	0.619	0.606	2.41
20.8	0.792	0.806	0.799	1.23
26	0.973	0.9921	0.982	1.36
a	0.0126	0.01473		
b	0.0371	0.0379		
r	0.9998	0.99970		

Tabla 6: Resultados de linealidad y repetibilidad (día2) del método analítico para la determinación de Prednisona en las tabletas.

Nota: La altura (AP/ASI) que se maneja es el resultado de la altura del pico de la prednisona (AP) entre la altura del pico del estándar interno (ASI).



5.4 Determinación de Prednisona en tabletas.

Día 2. Linealidad.

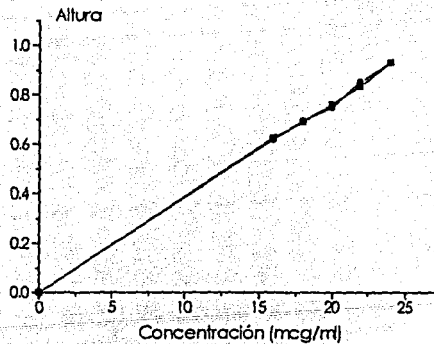
Linealidad del método:

En la tabla 7 (fig. 5.5) se presentan los resultados obtenidos.(3.4.2.2)

(mcg/ml)	Curva 1 altura	Curva 2 altura	AP/ASI	(CV%)
0	0	0	0	0
16	0.625	0.619	0.622	0.68
18	0.690	0.693	0.691	0.30
20	0.758	0.746	0.752	1.12
22	0.835	0.853	0.844	1.50
24	0.931	0.929	0.930	0.15
a	0.0208	0.0143		
b	0.0372	0.0390		
r	0.9936	0.9889		

Tabla 7: Resultados de linealidad del método analítico para la determinación de Prednisona en tabletas.

Nota: La altura (AP/ASI) que se maneja es el resultado de la altura del pico de la prednisona (AP) entre la altura del pico del estándar interno (ASI).



5.5 Determinación de Prednisona en Tabletas Día 1 Linealidad del método.

Precisión del sistema.

Se inyectó 6 veces la solución de referencia un día, en la tabla 8 se enlistan los resultados obtenidos de precisión del sistema del método analítico para la determinación de prednisona en tabletas..

No. de iny.	AP / ASI
1	0.6948
2	0.6915
3	0.6766
4	0.6723
5	0.6937
6	0.6929
(X)	0.6703
SD	6.82E-3
(%) CV	0.9861

Tabla 8: Resultados de precisión del sistema del método analítico para la determinación de prednisona en tabletas.

Exactitud y precisión del método. Día 1

Para evaluar la exactitud se prepararon 6 muestras de placebo cargado de prednisona al 100 % de acuerdo en lo descrito en (3.4.2.4), por el método descrito en la valoración (3.3.3.5.2), y se obtuvieron los resultados que se describen en la tabla 9, para el día 1 y en la tabla 10 para el día 2: en donde se puede observar un (%) de recobro del 101% para el día 1 y 99.75% para el día 2 con un (CV%) de 1.24 y 0.46 para el día 1 y 2 respectivamente.

Muestra	Promedio de AP / ASI	mg/tab	% lab
1	0.75687	51.3	102.6
2	0.7442	50.4	100.9
3	0.7560	51.2	102.5
4	0.7403	50.1	100.2
5	0.7353	49.8	99.7
6	0.7386	50.0	100.1
Promedio	0.7452	50.46	101.0
S.D.	9.14E-3	0.6377	1.2617
(CV%)	1.22	1.23	1.24

Tabla 9: Exactitud del método. Día 1.

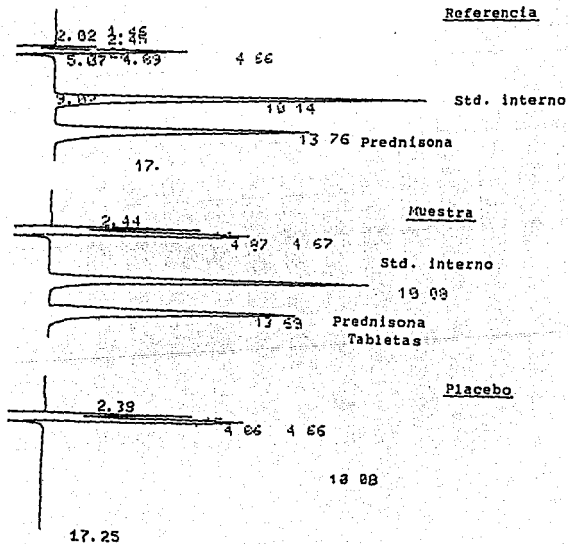
Exactitud y precisión del método. Día 2

Muestra	Promedio de AP/AS1	mg/lab	% lab
1	0.7204	49.9	99.9
2	0.7272	50.2	100.3
3	0.7152	49.5	99.0
4	0.7177	49.7	99.4
5	0.7213	50.0	100.0
6	0.7220	49.9	99.9
Promedio	0.7206	49.86	99.75
S.D.	4.08E-3	0.2420	0.4679
(CV%)	0.567	0.485	0.4691

Tabla 10: Exactitud del método. Día 2.

Especificidad.

Se prepararon las muestras de las tabletas placebo como se indica en la valoración [3.3.3]. El método desarrollado es capaz de cuantificar el principio activo de interés (prednisona) y no existe interferencia de otras sustancias presentes (excipientes) como se puede observar en los siguientes cromatogramas.



4.2 Materia prima.

Ensayo de Identidad.

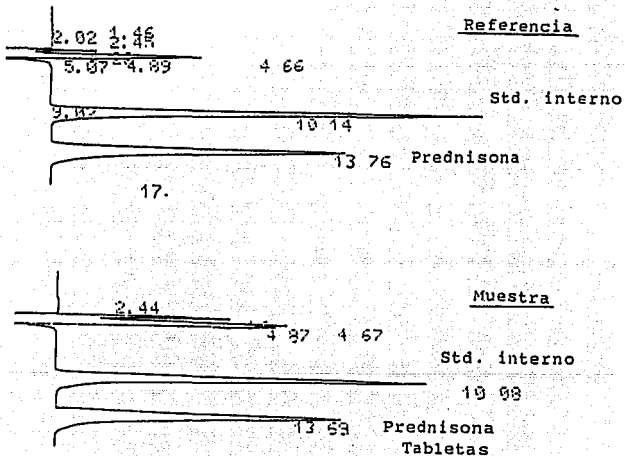
La mancha principal en el cromatograma obtenido con la solución de la muestra, corresponde con el obtenido en el cromatograma de la solución de referencia. La mancha principal en el tercer cromatograma aparece como una mancha compacta.

Los valores de RF son:
 RF referencia: 2.3
 RF problema: 2.4

4.3 Tabletas.

Ensayo de Identidad.

Los tiempos de retención (tr) obtenidos en los cromatogramas de la muestra, son similares a los obtenidos en los cromatogramas de la referencia; como se puede observar en los siguientes cromatogramas.



4.4 Resultados de la calibración del equipo de disolución.

Se calibró el equipo con tabletas desintegrantes de Prednisona USP lote J, y con tabletas no desintegrantes de Acido salicílico USP lote K; así mismo se realizó la calibración mecánica del equipo, estableciendo que los parámetros señalados en la tabla 1 se cumplieran. En las tablas 11 y 12 se reportan los valores obtenidos en la calibración con las tabletas calibradoras de Prednisona lote J y de Acido salicílico lote K respectivamente.

Nota: Todos los valores son en por ciento disuelto a los 30 minutos.

Vaso	Ap 1 50 rpm	Ap 2 50 rpm	Ap 1 100 rpm	Ap 2 100 rpm
(%) Límite USP	6-23	46-59	43-63	58-69
1	19	48	59	59
2	29	50	57	60
3	16	52	56	59
4	25	52	58	ND
5	10	47	55	58
6	14	47	55	59
(%) dis.	19	49	57	58
(%) CV	37.6	4.7	2.8	1.27

Tabla 11: Valores de calibración con tabletas de Prednisona USP lote J; del disolutor utilizado.

Vaso	Ap 1 50 rpm	Ap 2 50 rpm	Ap 1 100 rpm	Ap 2 100 rpm
(%) Límite USP	12-21	13-22	23-29	16-27
1	16	18	25	22
2	15	17	27	21
3	15	18	24	19
4	16	17	25	24
5	15	19	25	18
6	16	19	26	22
(%) dis.	16	18	25	21
(%) CV	3.5	4.9	4.0	10.4

Tabla 12: Valores de calibración con tabletas de Ac. Salicílico USP lote K; del disolutor utilizado.

4.5 Evaluación de las tabletas desarrolladas.

Se evaluaron 19 lotes de tabletas calibradoras de Prednisona a nivel laboratorio.

De las cuatro pruebas de disolución que se realizaron en las tabletas calibradoras (Ap 1, 50 y 100 rpm, Ap 2, 50 y 100 rpm) se consideró como la más crítica la prueba con el aparato 2 a 100 rpm, por lo que esta se realizó a prácticamente todos los lotes de prueba estudiados.

En las tablas 13 a 16 se presentan los resultados de las pruebas de control farmacéutico efectuadas a los lotes estudiados de tabletas. Los valores de tamaño de lote, dureza, friabilidad y desintegración fueron proporcionados por el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Los valores de peso promedio, valoración y el intervalo del

por ciento disuelto se obtuvieron de acuerdo a los lineamientos presentados en 3.6. 3.3.3, y 3.3.2 respectivamente.

LOTE	lote J. USP	lote 1	lote 2	lote 3	lote 4	lote 5
Pruebas						
Tamaño de lote	ND	500 unidades	500 unidades	500 unidades	500 unidades	500 unidades
Peso prom (mg)	240.9	230.6	234.9	229.1	242.6	240.7
(%) CV pp	0.70	5.58	2.94	3.74	0.95	0.67
Dureza (Kp)	ND	ND	ND	ND	ND	28
Friabilidad	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Desinteg.	ND	ND	ND	ND	ND	1 hr.
Valoración (mg/tab)	ND	48.33 (96.6%)	48.79 (97.5%)	49.33 (98.6%)	48.96 (97.9%)	ND
(%) Disuelto 30 minutos						
Aparato 1 50 rpm	14-29 (*)	ND	ND	7-17(*)	21-39(*)	1-2
Aparato 2 50 rpm	47-52(*)	66-86(*)	59-68(*)	27-42(*)	46-63(*)	ND
Aparato 1 100 rpm	55-59(*)	ND	ND	ND	49-59(*)	ND
Aparato 2 100 rpm	58-60(*)	ND	ND	43-50	84-88(*)	ND

Tabla 13: Resultados del control farmacéutico de los lotes de tabletas estudiados.

LOTE	lote 6	lote 7	lote 8	lote 9	lote 10	lote 11
Pruebas						
Tamaño de lote	500 unidades	500 unidades	500 unidades	500 unidades	500 unidades	500 unidades
Peso Prom (mg)	244.1	277.0	242.7	242.9	229.3	238.3
(%) CV pp	1.08	ND	5.00	1.74	4.0	4.6
Dureza (Kp)	8.5	11.5	11.5	9-12	7-9	6-8
Friabilidad	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Desinteg.	ND	ND	ND	8-10 min	0.40-6.45 min	0.40-2.5 min
Valoración (mg/tab)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
(%) Disuelto 30 minutos						
Aparato 1 50 rpm	17-22(*)	ND	30-39	17-32	19-48	36-44
Aparato 2 50 rpm	33-51(*)	ND	47-54	30-51	ND	ND
Aparato 1 100 rpm	45-55(*)	ND	ND	40-52	ND	ND
Aparato 2 100 rpm	54-79(*)	42-73	81-84	77-87	82-96	91-102

Tabla 14: Resultados del control farmacéutico de los lotes de tabletas estudiados.

LOTE	lote 12	lote 13	lote 14	lote 15	lote 16	lote 17
Pruebas						
Tamaño de lote	500 unidades	500 unidades	500 unidades	500 unidades	500 unidades	500 unidades
peso prom (mg)	232.7	237.4	231.7	231.6	239.9	229.9
(%) CV pp	2.5	2.9	2.7	2.6	3.2	3.7
Dureza (Kp)	8	8	8	8	8	8
Friabilidad	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Desintegración	1-1.45 min	(**)	(**)	(**)	(**)	(**)
Valoración	ND	ND	ND	ND	ND	ND
(%) Disuelto 30 minutos						
Aparato 1 50 rpm	27-35	ND	ND	ND	5-9	ND
Aparato 2 50 rpm	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Aparato 1 100 rpm	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Aparato 2 100 rpm	84-90	2-3	4-17	7-44	ND	2-4

Tabla 15: Resultados del control farmacéutico de los lotes de tabletas estudiados.

LOTE	lote 18	lote 19
Pruebas		
Tamaño de lote	500 unidades	500 unidades
peso prom (mg)	228.3	243.0
(%) CV pp	2.9	1.8
Dureza (Kp)	8	8
Friabilidad	ND	ND
Desintegración	(**)	(**)
Valoración	ND	ND
(%) Disuelto 30 minutos		
Aparato 1 50 rpm	ND	ND
Aparato 2 50 rpm	ND	ND
Aparato 1 100 rpm	ND	ND
Aparato 2 100 rpm	0.78-2	3-14

Tabla 16: Resultados del control farmacéutico de los lotes de tabletas estudiados.

Notas: (*) Perfil de disolución.
 ND Dato no disponible.
 pp Peso promedio.
 (**) Las tabletas no desintegrarán.

4.6 Control gráfico del porcentaje (%) disuelto.

En las figuras 1, 2, 3, 4 5 y 6 se representa el control gráfico de los porcentos disueltos obtenidos en la prueba de disolución a los 30 minutos de todos los lotes de tabletas desarrolladas.

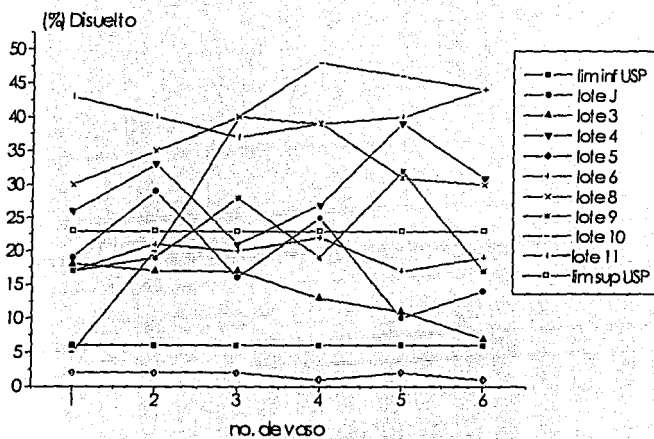


Figura 1.- Control gráfico del (%) disuelto a los 30 min.
Aparato no. 1. 50 rpm.

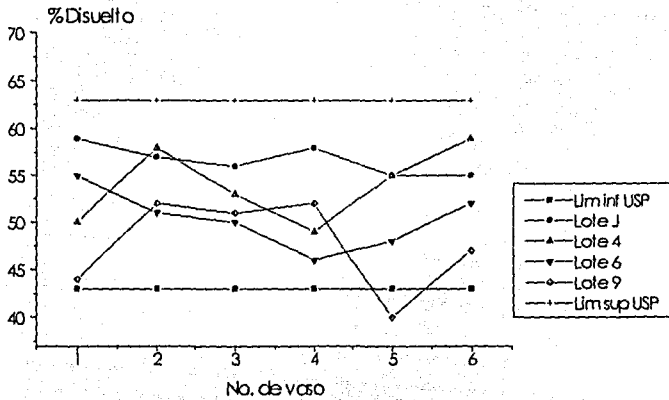


Figura 2.- Control gráfico del (%) disuelto a los 30 min.
Aparato no. 1. 100 rpm.

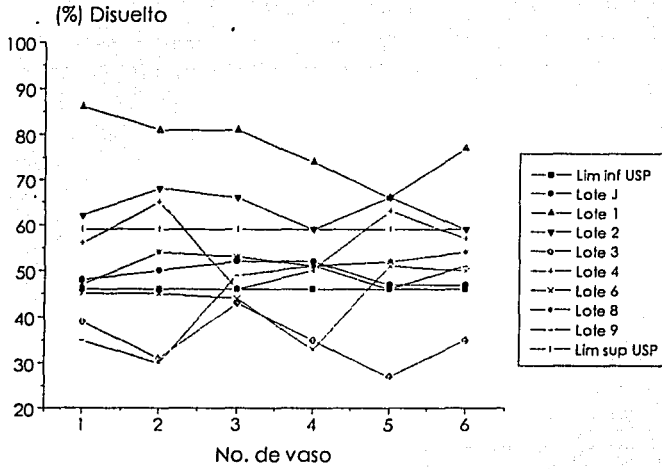


Figura 3.- Control gráfico del (%) disuelto a los 30 min.
Aparato no. 2. 50 rpm.

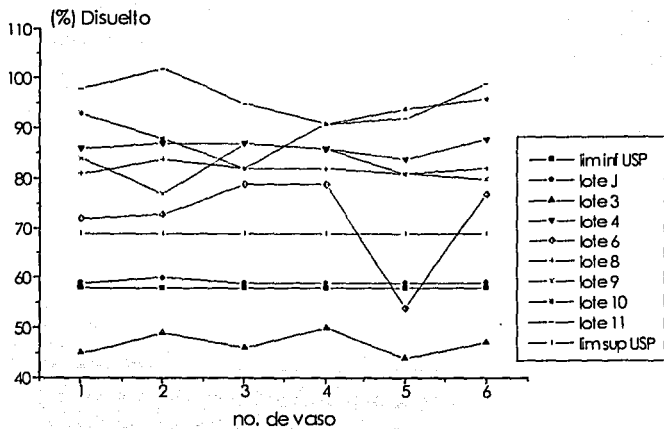


Figura 4.- Control gráfico del (%) disuelto a los 30 min.
Aparato no. 2. 100 rpm.

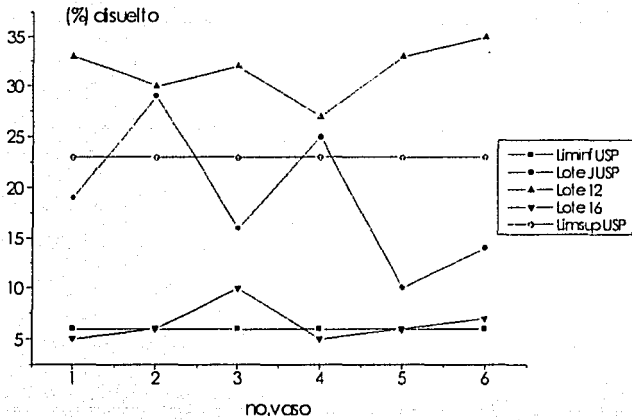


Figura 5.- Control gráfico del (%) disuelto a los 30 min.
Aparato no. 1. 50 rpm.

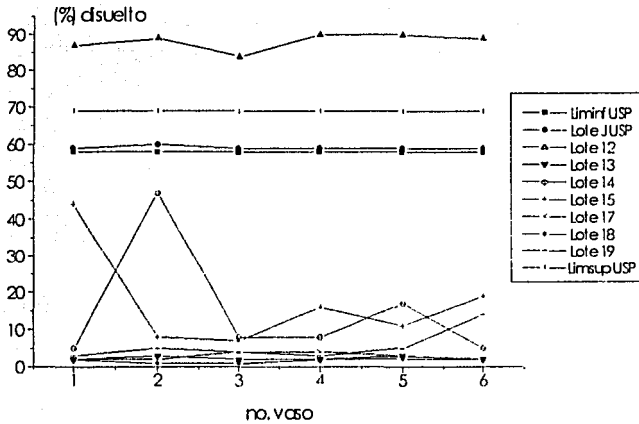


Figura 6.- Control gráfico del (%) disuelto a los 30 min.
 Aparato no. 2. 100 rpm.

4.7.- Resultados de la determinación de Prednisona en la prueba de disolución.

Se evaluarán 19 lotes de tabletas calibradoras de Prednisona a nivel laboratorio.

Se empleó como criterio de aceptación los valores de (%) disuelto para el lote J de calibradores USP de la tabla 2. Este criterio de aceptación se utilizó para todos los lotes que se trabajaron, debido a que fue el lote con el cual se calibró el equipo de disolución antes de iniciar la evaluación de las tabletas calibradoras de Prednisona a nivel laboratorio.

A continuación se en la tabla 17 se enlistan los resultados del promedio (6 vasos) del porcentaje disuelto (% DIS) a los 30 minutos de los lotes de tabletas calibradoras de Prednisona a nivel laboratorio.

Promedio del (%) Disuelto (6 vasos) a los 30 minutos.				
Aparato.	no. 1, 50 rpm (Q= 6 - 23)	no 1, 100 rpm (Q= 46 - 63)	no. 2, 50 rpm (Q= 46 - 59)	no 2, 100 rpm (Q= 58 - 69)
Límite (%) dis. Lote J (USP)				
Lote no.				
J (USP)	19	57	49	59
1	ND	ND	77.5	ND
2	ND	ND	63.5	ND
3	13.8	ND	35.2	46.8
4	29.6	54.0	56.5	86.1
5	1.80	ND	ND	ND
6	18.7	50	44.5	72.63
8	34.1	ND	51.6	82.1
9	22.06	47.59	43.76	82.65
10	34	ND	ND	91
11	41	ND	ND	96
12	32	ND	ND	88
13	ND	ND	ND	2.34
14	ND	ND	ND	14.96
15	ND	ND	ND	17.57
16	6.51	ND	ND	ND
17	ND	ND	ND	2.8
18	ND	ND	ND	1.51
19	ND	ND	ND	5.42

Tabla 17: Resultados promedio (6 vasos) del (%) disuelto a los 30 minutos de tabletas calibradoras de Prednisona a nivel laboratorio.

Nota: ND: No se realizó la prueba.

4.7.1 Perfiles de disolución.

Se elaboraron perfiles de disolución solo para algunos lotes de tabletas calibradoras de Prednisona a nivel laboratorio. De las cuatro pruebas de disolución que se realizaron en las tabletas calibradoras (Ap 1, 50 y 100 rpm, Ap 2, 50 y 100 rpm) se consideró como la más crítica la prueba con el aparato 2 a 100 rpm, por lo que esta se realizó a prácticamente todos los lotes de prueba estudiados.

4.7.1.1 Aparato no. 1 50 rpm (ver fig 7)

En la tabla 18 se enlistan los valores promedio del (%) disuelto para el perfil de disolución en aparato no. 1 a 50 rpm.

Límite (%) dis. Lote J (USP)		(Q= 6 - 23)								
Tiempo minutos	0	5	10	15	30	45	60	90	120	
Lote										
J (USP)	0	Nd	Nd	Nd	19	23	28	34	42	
(%CV)					(36.4)	(20.6)	(12.3)	(7.0)	(8.1)	
3	0	3.9	4.6	6.8	13.8	19.4	26.6	37.5	41.6	
(%CV)		(44.2)	(52.5)	(42)	(30.2)	(30.3)	(19.6)	(14.1)	(26)	
4	0	6.3	10.3	16	29.6	38.9	48.7	58.8	67.6	
(%CV)		(20)	(29.2)	(30.4)	(20.2)	(13.4)	(14)	(9.3)	(4.9)	
4	0	7.5	10.4	11.7	18.7	25.3	30.6	38.2	-	
(%CV)		(23)	(18.4)	(14.5)	(11.7)	(9.52)	(8)	(5.5)	-	

Tabla 18.- Valores promedio del (%) disuelto para el perfil de disolución en aparato no. 1 a 50 rpm.

Nota: Nd: El perfil se inició a los 30 minutos.

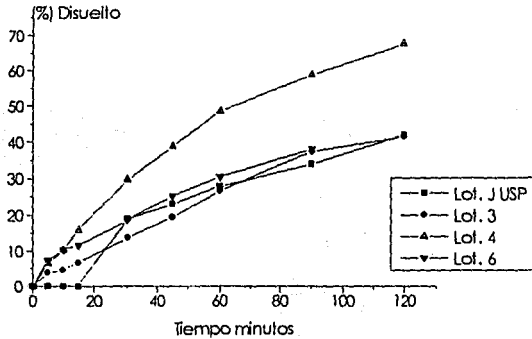


Figura 7.- Perfil de disolución. Aparato no. 1, 50 rpm.

4.7.1.2 Aparato 1 100 rpm(ver fig 8)

En la tabla 19 se enlistan los valores promedio del (%) disuelto para el perfil de disolución en aparato no. 1 a 100 rpm.

Limite (%) dis. Lote J (USP)		(Q= 46 - 63)								
Tiempo minutos	0	5	10	15	30	45	60	90	120	
Lote										
J (USP)	0	24	37	42	57	64	70	82	82	
(%CV)		(11.4)	(5.6)	(5.8)	(2.8)	(3.3)	(4.9)	(10.6)	(10.6)	
4	0	21	32.2	42.9	54.6	63.7	71.2	77.7	82.4	
(%CV)		(21.9)	(11.5)	(3.9)	(7.5)	(3.9)	(5.9)	(3.9)	(4.2)	
6	0	17.55	30	38.95	50	59	64	67.9	74.41	
(%CV)		(14.5)	(7.8)	(4.8)	(7.4)	(3.9)	(7.9)	(8.3)	(4.3)	

Tabla 19.- Valores promedio del (%) disuelto para el perfil de disolución en aparato no. 1 a 100 rpm.

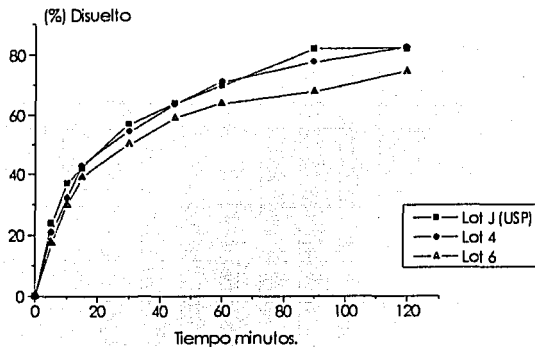


Figura 8.- Perfil de disolución. Aparato no. 1, 100 rpm.

4.7.1.3 Aparato 2 50 rpm (ver fig 9)

En la tabla 20 se enlistan los valores promedio del (%) disuelto para el perfil de disolución en aparato no. 2 a 50 rpm.

Límite (%) dis. Lote J (USP)		(Q= 46 - 59)								
Tiempo minutos	0	5	10	15	30	45	60	90	120	
Lote										
J (USP) (%CV)	0	Nd	Nd	Nd	49 (4.7)	60 (3.8)	71 (2.5)	83 (4.5)	85 (3.2)	
1	0	44 (16.3)	59.8 (12.7)	65.6 (10.1)	77.5 (8.99)	81.9 (8.7)	83.75 (7.6)	87.1 (7.3)	89.3 (7)	
2	0	31.4 (7.8)	46.1 (8.4)	52.6 (7)	63.5 (5.87)	68.4 (4.77)	72.4 (4.5)	77 (5.7)	82.1 (4.4)	
3	0	10.05 (49.1)	18.72 (30.16)	26 (16.5)	35.16 (15.84)	41 (14.63)	46.49 (13.4)	52.8 (11.4)	57.7 (10.4)	
4	0	11.6 (47.6)	23.9 (32.7)	36.8 (24.6)	56.5 (12.8)	66.2 (9.7)	72.3 (9.3)	80.75 (7.7)	86.5 (8.5)	
5	0	8.6 (19.2)	18.5 (19.6)	29.6 (14.7)	44.5 (14.3)	57.7 (7.9)	61.1 (5)	68.1 (4.3)	75.6 (5.9)	

Tabla 20.- Valores promedio del (%) disuelto para el perfil de disolución en aparato no. 2 a 50 rpm.

Note: Nd: El perfil se inició a los 30 minutos.

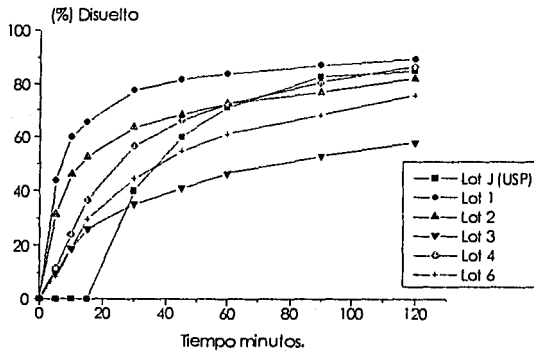


Figura 9.- Perfil de disolución. Aparato no. 2, 50 rpm.

4.7.1.4 Aparato 2 100 rpm (ver fig 10)

En la tabla 21 se enlistan los valores promedio del (%) disuelto para el perfil de disolución en aparato no. 2 a 100 rpm.

Limite (%) dis Lote J (USP)	(Q= 58 - 69)								
Tiempo minutos	0	5	10	15	30	45	60	90	120
Lote									
J (USP) (%C.V)	0	Nd	Nd	Nd	59 (1.2)	70 (1.4)	77 (0.9)	85 (1.2)	91 (0.8)
4 (%C.V)	0	32.7 (15.9)	58.6 (5.6)	70 (3.2)	86.1 (1.5)	93.9 (0.71)	97.4 (1.4)	99.7 (19.2)	101.1 (2.4)
6 (%C.V)	0	31.15 (5.7)	47.75	60.38	72.63 (12.9)	81.7 (11.9)	86.1 (6.3)	87.4 (5.4)	94.84 (60.9)

Tabla 21.- Valores promedio del (%) disuelto para el perfil de disolución en aparato no. 2 a 100 rpm.

Nota: Nd: El perfil se inició a los 30 minutos.

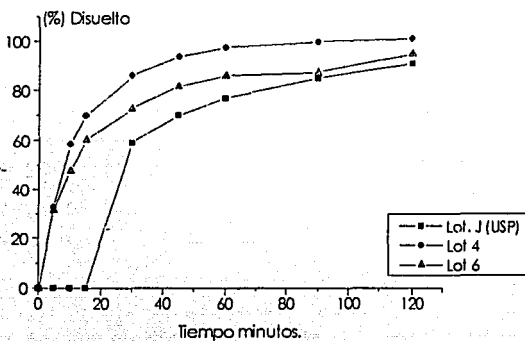


Figura 10.- Perfil de disolución. Aparato no. 2. 100 rpm.

4.8 Cinética de disolución.

Al analizar la definición de un proceso de orden cero y de primer orden, observamos que en los perfiles de disolución obtenidos, la cantidad de principio activo disminuye a una velocidad proporcional a la cantidad de principio activo remanente, por lo que el proceso observado es de primer orden.

En la tabla 22 se anexan los coeficientes de regresión obtenido por mínimos cuadrados para corroborar el hecho de que estamos tratando con un proceso de primer orden

Lote	Aparato no.	rpm	Orden cero (% rem)	Primer orden (% rem)	Raíz cuadrada	Raíz cubica	Raíz 2/3
J. USP	1	50	0.9977	0.9978	0.9977	0.9977	0.9947
J. USP	2	50	0.9865	0.9962	0.9865	0.9467	0.9952
J. USP	1	100	0.9635	0.9866	0.9101	0.9220	0.9555
J. USP	2	100	0.9691	0.9983	0.9691	0.9663	0.9800
1	2	50	0.9212	0.9560	0.8084	0.8394	0.9494
2	2	50	0.9640	0.9783	0.8485	0.8742	0.9541
3	2	50	0.9578	0.9861	0.9449	0.9459	0.9902
3	1	50	0.9988	0.9993	0.9986	0.9986	0.9843
4	1	50	0.9813	0.9959	0.9945	0.9945	0.9979
4	1	100	0.9645	0.9870	0.9261	0.9292	0.9929
4	2	50	0.9690	0.9899	0.9694	0.9860	0.9702
4	2	100	0.9111	0.9778	0.9079	0.9079	0.9595
6	1	50	0.9924	0.9973	0.9893	0.9893	0.9964
6	1	100	0.9529	0.9811	0.9309	0.9361	0.9579
6	2	50	0.9747	0.9913	0.9755	0.9755	0.9792
6	2	100	0.9377	0.9857	0.9036	0.9036	0.9751

Tabla 22: Coeficientes de correlación de los perfiles de disolución obtenidos por mínimos cuadrados

4.9 Determinación de parámetros cinéticos.

Los perfiles de disolución, se ajustaron a un modelo de cinética de disolución de primer orden.

A continuación en la tabla 23 se presentan los parámetros cinéticos calculados para el promedio de los seis vasos analizados en cada experimento.

Lote	Aparato no.	rpm	Constante de disolución (%/min) (K _o)	Concentración real al tiempo cero (A _o) (%)	Coefficiente de regresión (r)
J. USP	1	50	-0.0037	88.12	0.9978
J. USP	2	50	-0.0034	65.85	0.9962
J. USP	1	100	-0.0163	74.94	0.9866
J. USP	2	100	-0.0164	50.71	0.9983
1	2	50	-0.0215	52.05	0.9560
2	2	50	-0.0094	55.69	0.9783
3	2	50	-0.0052	89.07	0.9861
3	1	50	-0.0053	98.80	0.9993
4	1	50	-0.0093	93.44	0.9959
4	1	100	-0.0112	75.92	0.9870
4	2	50	-0.0141	89.02	0.9899
4	2	100	-0.0569	60.01	0.9778
6	1	50	-0.0048	93.13	0.9973
6	1	100	-0.0145	78.27	0.9811
6	2	50	-0.0173	92.26	0.9913
6	2	100	-0.0315	70.13	0.9857

Tabla 23: Parámetros cinéticos de primer orden para los perfiles de disolución realizados.

CAPITULO 5

DISCUSION DE RESULTADOS

CAPITULO 5.

5.- DISCUSION DE RESULTADOS.

5.1 VALIDACION DE LOS METODOS ANALITICOS.

5.1.1 DISOLUCION.

Linealidad.

En las tablas 3 y 4 se establece que el método analítico es lineal en el intervalo de 0 a 10 mcg/ml, encontrándose los coeficientes de correlación (r) de la curva patrón en el intervalo de 0.9998 a 0.9999.

Repetibilidad.

Como se puede observar en las tablas 3 y 4 los coeficientes de variación (%CV) obtenidos en los 2 días son menores a 2%, (este valor se estableció para la validación de métodos espectrofotométricos), por lo tanto se puede decir que el método analítico es repetible.

5.1.2 VALORACION.

Linealidad.

En las tablas 5 y 6 se establece que el método analítico es lineal en el intervalo de 0 a 26 mcg/ml, encontrándose el coeficiente de correlación (r) de la curva patrón en el intervalo de 0.9997 a 0.9999.

Repetibilidad.

En las tablas 5 y 6 se observa que los coeficientes de variación en los dos días son menores al 3% (valor establecido para la validación de métodos cromatográficos), por lo tanto se puede decir que el método es repetible.

Linealidad del método.

En la tabla 7 se observa que el método analítico es lineal en el intervalo de 0 a 24 mcg/ml, encontrándose el coeficiente de correlación (r) dentro del criterio de aceptación.

Repetibilidad.

En la tabla 7 se observa que el coeficiente de variación en un sólo día es menor de 3 % (valor establecido para la validación de métodos cromatográficos), por lo tanto se puede decir que el método es repetible.

Precisión del sistema.

En la tabla 8 se observa que los coeficientes de variación de las inyecciones por sextuplicado es menor al 1.5%, demostrando que el sistema es preciso.

Exactitud y repetibilidad del método.

En las tablas 9 y 10 se establece que el método analítico es exacto ya que se obtuvo un porcentaje de recobro de 99.75 % a 101 %; los cuales entran dentro de los criterios de aceptación para métodos cromatográficos. Y también resultó ser repetible ya que los coeficientes de variación son menores del 2 %.

5.2 *Ensayo de identidad.*

Los métodos desarrollados son capaces de determinar cualitativamente el principio activo de interés (prednisona) tanto en materia prima como presente en tabletas.

5.3 *Calibración del equipo de disolución.*

En las pruebas de disolución a los 30 minutos de el aparato 1 a 100 rpm y aparato 2 a 50 rpm y 100 rpm todos los vasos se encuentran dentro de el intervalo establecido, por lo que quedaron calibrados según las tabletas calibradoras de Prednisona USP lote J. En la prueba de disolución del aparato 1 a 50 rpm sólo un vaso mostró resultados diferentes que se debieron a errores de dilución.

Así mismo, se calibró el disolutor con tabletas calibradoras de Acido salicílico USP lote K, los resultados fueron satisfactorios.

El disolutor empleado para evaluar los lotes de tabletas desarrollados en el laboratorio de tecnología farmacéutica quedó calibrado para la evaluación de perfiles de disolución del estudio.

5.4 *Evaluación de las tabletas desarrolladas.*

Se elaboraron 19 lotes preliminares y se evaluaron en base a perfiles de disolución en las cuatro modalidades de la prueba de disolución (especificadas en la guía de cada lote de tabletas calibradoras USP).

No se realizaron perfiles de disolución para todas las pruebas, ya que el objetivo principal de las tabletas calibradoras es de pasar la prueba a los 30 minutos. Por tal razón, se vela que, si en condiciones drásticas aprobaban, como lo son las pruebas con aparato 1 a 50 rpm y aparato 2 a 100 rpm, se realizaba el control que fallaban, si no, se procedía a evaluar otro lote de tabletas.

En las tablas 13 a 16 se encuentran los resultados del control farmacéutico de los lotes de tabletas estudiados.

El coeficiente de variación para el peso promedio entre lote y lote es muy grande.

Se trabajaron diferentes valores de dureza entre lote y lote lo que originó diferentes tiempos de desintegración.

La valoración solo se realizó a 4 de los 19 lotes de tabletas, y se observa de que de los 4 solo el lote 3 entra dentro de el criterio de aceptación (98% a 102%).

En las figuras 1 a 6 se representa el control gráfico de los porcentos disueltos obtenidos en la prueba de disolución a los 30 minutos de todos los lotes de tabletas desarrolladas, dentro del límite inferior y límite superior (Indicados por las tabletas calibradoras de Prednisona USP lote J los lotes):

En el aparato 1 a 50 rpm entran dentro de los límites: lote J (USP), lote 3 y lote 6,

En el aparato 1 a 100 rpm entran dentro de los límites: lote J (USP), lote 4, lote 6, y lote 9.

En el aparato 2 a 50 rpm entran dentro de los límites: lote J (USP), lote 8.

En el aparato 2 a 100 rpm entra dentro de los límites: lote J (USP).

Esto representa la gran variabilidad existente entre cada lote desarrollado.

5.5 *Cinética de disolución*

Se observa que en los perfiles de disolución realizados, la cantidad de principio activo disminuye a una velocidad proporcional a la cantidad de principio activo remanente, por lo que el proceso observado es de primer orden. Como se puede observar en la tabla 22.

CAPITULO 6

FORMULAS

CAPITULO 6.

6.- FORMULAS.

A continuación se enlistan las formulas para calcular los diferentes parámetros expresados en la parte experimental.

6.A.- Por ciento disuelto (% dis).

$$(\%) \text{ dis} = (C) + (P) + (d) \cdot (Vv/1000) + (100\%/50)$$

Donde:

- (%) dis = Por ciento disuelto.
- C = Concentración de Prednisona en la muestra.
- P = Pureza del estandar (1,0178).
- d = Dilución de la muestra.
- Vv = Volumen del medio de disolución.
- 50 = Miligramos teoricos de Prednisona presente en la tab.

6.B.- Factor de resolución (R).

$$R = \frac{V_2 - V_1}{1/2 (W_1 + W_2)}$$

Donde:

- R = Factor de resolución.
- V1 = Tiempo std interno.
- V2 = Tiempo Prednisona.
- W1 = Ancho en la base std interno.
- W2 = Ancho en la base Prednisona.

6.C.- Miligramos de Prednisona por tableta: (mg/tab).

$$\text{mg/tab} = \frac{[\%AP] \cdot (mg \text{ SI}) \cdot \frac{A_{di} \text{ SI}}{V_{a} \text{ SI}} \cdot \left[\frac{1}{FR} \right] \cdot \left[\frac{V_{a} \text{ M}}{A_{di} \text{ M}} \right] \cdot [PPT]}{[\%ASI] \cdot [V_{a} \text{ SI}]}$$

Donde:

- mg/tab = miligramos de Prednisona por tableta.
- %AM = % altura de la Muestra.
- %ASI = % altura del std interno.
- mgSI = miligramos del std interno.
- V_a SI = Volumen de aforo del std interno.
- A_{di} SI = Alicuota del std interno para dilución.
- V_a SI = Volumen de aforo para alicuota del std interno.
- FR = Factor de respuesta.
- mg M = miligramos de la muestra.
- V_a M = Volumen de aforo de la muestra.

$A_{dil\ SI}$ = Alicuota de la muestra para dilución.
 $V_{a\ SI}$ = Volumen de aforo para alicuota de la muestra.
 PPT = Peso promedio de una tableta.

6.D.- Factor respuesta (FR).

$$FR = \frac{\left\{ \frac{\%AP}{\%ASi} \right\}}{\left\{ \frac{mg\ SI}{V_{aforo\ SI}} \right\}} \times \frac{\left\{ \frac{\Delta_{dil\ SI}}{V_{a\ SI}} \right\}}{\left\{ \frac{V_{aforo\ P}}{mg\ P} \right\}} \times \frac{V_{a\ P}}{A_{dil\ P}}$$

Donde:

FR = Factor respuesta.
 $\%AP$ = % altura de Prednisona.
 $\%ASi$ = % altura del sid interno.
 $mg\ SI$ = miligramos del sid interno.
 $V_{aforo\ SI}$ = Volumen de aforo del sid interno.
 $A_{dil\ SI}$ = Alicuota del sid interno para dilución.
 $V_{a\ SI}$ = Volumen de aforo para alicuota del sid interno.
 $V_{aforo\ P}$ = Volumen de aforo de Prednisona.
 $mg\ P$ = miligramos de Prednisona.
 $V_{a\ P}$ = Volumen de aforo para alicuota de Prednisona.
 $A_{dil\ P}$ = Alicuota de Prednisona para dilución.

6.E.- Por ciento de Prednisona por tableta (% tab).

$$(\%) \text{ tab} = \frac{[mg/tab]}{50} \times \frac{[100]}{[50]}$$

Donde:

$(\%) \text{ tab}$ = Por ciento de Prednisona por tableta.
 mg/tab = miligramos de Prednisona por tableta.
 50 = miligramos teoricos de Prednisona presente en la tableta.

CAPITULO 7

CONCLUSIONES

CAPITULO 7.-

7.- CONCLUSIONES.

1.- El disolutor empleado para evaluar los lotes de tabletas desarrollados en el Lab. de Tec. Farmacéutica se calibró obteniendo resultados satisfactorios y por lo tanto fue empleado para el estudio.

2.- El método analítico empleado para la cuantificación de Prednisona en la prueba de disolución resultó ser lineal, preciso y repetible, puede por lo tanto ser utilizado satisfactoriamente para determinar Prednisona en las cuatro modalidades de prueba empleadas para calibrar el equipo de disolución (disolutor) con tabletas desintegrantes de Prednisona.

3.- El método analítico empleado para valoración y uniformidad de contenido de Prednisona en tabletas, resultó también lineal, preciso específico y repetible, puede por lo tanto ser utilizado satisfactoriamente para la valoración y uniformidad de contenido de Prednisona presente en las tabletas.

4.- Los lotes de tabletas calibradoras de Prednisona elaboradas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la UNAM, mostraron gran variabilidad en los resultados de el control farmacéutico que fue establecido para poder ser aprobadas, el cual se realizó paralelamente a los perfiles de disolución.

5.- Se determinó que el proceso de disolución de los perfiles de disolución realizados de tabletas calibradoras de Prednisona es de primer orden, mostrando una gran variabilidad entre lote y lote, debido a al tamaño de los lotes que fueron de 500 unidades. Se recomienda al Lab. de Tec. Farmacéutica elaborar lotes de tabletas de mayor tamaño en los cuales sea posible llevar un control más estricto de las variables de proceso, para con esto disminuir esta variabilidad.

6.- Se sugiere evaluar las tabletas en disolutores calibrados de diferentes instituciones acreditadas con la finalidad de corroborar los datos obtenidos de los lotes de tabletas calibradoras de Prednisona ya aprobadas, dicha evaluación permitiría determinar intervalos de trabajo para las tabletas calibradoras desintegrantes de Prednisona elaboradas en el Lab. de Tec. Farmacéutica de la UNAM.

7.- Se recomienda establecer parámetros de error conocidos en equipos de disolución, como bamboleo en los ejes, velocidad de agitación, gas disuelto en el medio, excentricidad de las flechas, vibración etc. y verificar si las tabletas calibradoras de Prednisona tienen la sensibilidad de percibir cuantitativamente los errores establecidos en dicho estudio. Así mismo sería conveniente comparar los resultados obtenidos bajo las mismas condiciones de error, empleando como calibradores, tabletas calibradoras desintegrantes de Prednisona USP.

CAPITULO 8

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO 8.

8.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 6a. edición. 1994 pp 121.
- 2.- Hanson, W., Handbook of Dissolution Testing 2nd edition. Revised Aster Publishing Corporation., Eugene, Oregon 1991 pp 71, Chapter 1, 2, 3, 5, 6.
- 3.- Remington's Pharmaceutical Sciences Mack Publishing company 18th edition. Easton, Pennsylvania 1990, Chapter 31. pp 589 - 602, 598-616, Chapter 50, pp 967-968.
- 4.- US Pharmacopeia National Formulary, USP XXII. NF XVII 1990 twinbrook parkway, Rockville, MD.
- 5.- Sargel, I., Yu, A. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics., Appleton & Lange 3rd edition 1993, USA.
- 6.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6a. edición 1994 pp 113-117, 121-124, 1352, 1353.
- 7.- Abdou, H., Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence. Mack Publishing Company First edition, Easton Pennsylvania 1989, pp 122.
- 8.- The United States Pharmacopeial Convention, Inc USP Dissolution Calibrator., Desintegrating Type. Prednisone Tablets, 50 mg. Lot H.
- 9.- The United States Pharmacopeial Convention, Inc USP Dissolution Calibrator., Desintegrating Type. Prednisone Tablets, 50 mg. Lot I.
- 10.- The United States Pharmacopeial Convention, Inc USP Dissolution Calibrator., Desintegrating Type. Prednisone Tablets, 50 mg. Lot J.
- 11.- The United States Pharmacopeial Convention, Inc USP Dissolution Calibrator., Desintegrating Type. Prednisone Tablets, 50 mg. Lot K.
- 12.- Cox, D., Furman, W., Systematic Error Associated with apparatus 2 of the USP Dissolution Test III: Limitations of calibrators and the USP suitability test. Journal of Pharmaceutical Sciences /vol 72, no. 8, August 1983 pp 910-913.
- 13.- Hanson, William Dissolution: Past, Present & Future. Talk Originally delivered to FDA Workshop Cincinnati, Ohio, April 14, 1992, Hanson Research Corporation.

- 14.- Cox, D., Furman, W., Systematic Error Associated with apparatus 2 of the USP Dissolution Test I: Effects of Physical Alignment of Dissolution Apparatus. *Journal of Pharmaceutical Sciences* /vol 71, no. 4, April 1982 pp 451-452.
- 15.- Cox, D., Furman, W., Systematic Error Associated with apparatus 2 of the USP Dissolution Test II: Effects of Deviations in Vessel Curvature from that of a sphere. *Journal of Pharmaceutical Sciences* /vol 71, no. 4, April 1982 pp 395-399.
- 16.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6a. edición 1994 pp 101-112, 1352-1353.
- 17.- Mc Nair, H., Esquivel, B., Cromatografía líquida de Alta Presión 2a. edición, Department of Chemistry Virginia Polytechnic Institute an State University Blacksburg Virginia 1980 pp 1-15.
- 18.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6a. edición 1994 pp 143-147.
- 19.- Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud., SSA., Comité de Validación de Métodos analíticos., Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México, AC., Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica. México 1992 pp 1-10.
- 20.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5a. edición 1988 pp 832-833, 1410-1412.
- 21.- Hill, R., Kirk, D., Dictionary of Steroids Chemical Data, Structures and Bibliographies. Chapman & Hall Ltd. First edition Cambridge Great Britain 1991 pp 728.
- 22.- The Merk Index an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals., eleventh edition, Rahway NJ USA 1989 pp 1223-1224.
- 23.- Modern Drug Encyclopedia and therapeutic Index, York Medical Books, sixteenth edition NY USA 1981 pp 37-39.
- 24.- Bevan, J., Fundamentos de Farmacología. Harla 2a. edición. México 1982 pp 468-476.
- 25.- Litter, M., Farmacología Experimental y clínica. El ateneo 7a. edición México 1988 pp 1105-1130
- 26.- Loebel, S., Spratto, G., Manual de Farmacología. Limusa vol. 3 México 1990 pp 598-616.
- 27.- Cohen, J., Hubert, B., The Development of USP Dissolution and Drug Release Standards. *Pharmaceutical Research*, Vol 7, no. 10, 1990, pp 983-984.
- 28.- Goodman, A., Roll, W., Las bases farmacológicas de la terapéutica. Panamericana, 8 edición, México 1991, pp 1648.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Bibliografía

- 29.- 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.
- 30.- Cartensen, J. T.; Dissolution Technology, 1a. edición, Academy of Pharmaceutical Sciences, 1974, pp 5-8, 36-41.
- 31.- Román, F; Garzón, A.; Rev. de la Sociedad Química de México, 25, no. 3, pp 447-452, 1981.
- 32.- Bavin, P.M.G.; Post, A. and Zarembo, J; E; Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 13, USA 1984, pp 127-182.