

21  
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EVALUACION DEL PERFIL DE DISOLUCION  
DE DISTINTAS FORMAS FARMACEUTICAS  
UTILIZANDO DIFERENTES METODOS DE  
MUESTREO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

RAFAEL DE LEON CAMACHO



MEXICO, D. F.

1999



EXAMENES DE TITULACION  
FAC. DE QUIMICA

271748

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

PASINACIION

DISCONTINUA.

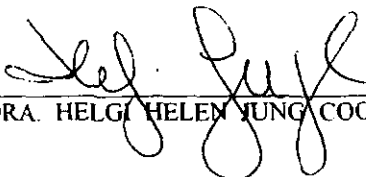
**JURADO ASIGNADO:**

PRESIDENTE: M en C. INES FUENTES NORIEGA.  
VOCAL: DRA. HELGI HELEN JUNG COOK  
SECRETARIO: M en C. SOFIA MARGARITA RODRIGUEZ ALVARADO  
1<sup>er</sup> SUPLENTE: M en C. LAURO MISAEL DEL RIVERO RAMIREZ  
2<sup>o</sup> SUPLENTE: M en C MANUEL MORALES HERNANDEZ

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

LABORATORIO 112-113 (BIOFARMACIA), EDIFICIO "E"  
FACULTAD DE QUIMICA, UNAM.

**ASESOR DEL TEMA:**

  
DRA. HELGI HELEN JUNG COOK

**SUSTENTANTE:**

  
RAFAEL DE LEON CAMACHO

---

A DIOS:

Gracias por darme el precioso regalo de la vida, por guiarme e iluminarme en todo este camino recorrido, y por acompañarme siempre en mi corazón y en mis pensamientos.

**A MI MADRE SUSANA CAMACHO FLORES:**

Gracias por estar a mi lado siempre, especialmente en los momentos mas difíciles.  
Gracias por tu apoyo infinito y por la confianza que siempre depositas en mi.  
Gracias por inculcarme los valores que desde niño rigen mi vida, por enseñarme a conocer a Dios y por tu cariño que es lo mas valioso.  
Aquí esta el resultado de nuestros esfuerzos, como lo queríamos.  
¡GRACIAS!

A NICTE ZAZIL:

Te agradezco de manera especial tu valiosa ayuda, tu compañía tu cariño, y el que en todos los momentos desde que nos conocimos me impulsa a seguir adelante, no importando los obstáculos.

A MI FAMILIA:

Les agradezco su ayuda, ya que de una u otra manera, Cada uno me ha ayudado a querer conseguir Lo mas rápido posible las metas planteadas

A LA MAESTRA HELGI:

Gracias por su ayuda, su comprensión, su confianza, y sobre todo por su paciencia, ya que sin todo esto, este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por compartir un pedacito de sus conocimientos conmigo, pero mas que los conocimientos, por enseñarme el lado humano de una persona, ¡nunca cambie!

---

GRACIAS:

A todos mis compañeros de la facultad, a mis compañeros de primer semestre, especialmente a Marco, Carlos, Edgar, José Antonio, Ismael, José Carlos, ya que siempre Encontre el apoyo que se necesita de ellos en los momentos difíciles de la carrera y la convivencia que hace que la escuela parezca algo extraordinario.

GRACIAS:

A mis compañeros del laboratorio de biofarmacia, a la maestra Inés,  
A la maestra Margarita, a Manuel, y a Misael por su valiosa ayuda para la realización de este trabajo.

GRACIAS:

A la UNAM, a la facultad y a mis maestros, que depositaron en mi su  
Granito de arena para mi formación profesional.  
A las Interleucinas y a los entrenadores por los momentos  
Tan hermosos que convivimos, ¡nunca olvidare esa etapa!

## INDICE GENERAL

<b>Indice de figuras.....</b>	<b>I</b>
<b>Indice de tablas.....</b>	<b>II</b>
<b>1.- INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>2.- GENERALIDADES.....</b>	<b>3</b>
2.1.- Utilidad y aplicaciones de la prueba de disolución para formas sólidas.....	5
2.2.- Teorías de la disolución.....	6
2.3.- Cinéticas de disolución.....	9
2.3.1.- Disolución de orden cero.....	9
2.3.2.- Disolución de primer orden.....	11
2.3.3.- Modelo de la raíz cuadrada.....	12
2.3.4.- Modelo de la raíz cúbica.....	13
2.3.5.- Modelo de los dos tercios.....	14
2.3.6.- Tiempo medio de disolución.....	15
2.4.- Factores que afectan la velocidad de disolución.....	16
2.4.1.- Factores relativos a la forma farmacéutica.....	17
2.4.1.1.- Solubilidad.....	17
2.4.1.2.- Impurezas.....	17
2.4.1.3.- Naturaleza química del sólido.....	18
2.4.1.4.- Polimorfismo.....	18
2.4.1.5.- Condiciones Sink.....	18
2.4.1.6.- Tamaño de partícula.....	19
2.4.1.7.- Porosidad.....	19

2.4.2.-Factores relativos a la manufactura/desarrollo de la forma farmacéutica.....	20
2.4.2.1.- Factores relativos a la formulación.....	20
2.4.2.2.- Manufactura.....	21
2.4.2.3.- Método de granulación.....	21
2.4.2.4.- Efectos de la fuerza de compresión.....	21
2.4.2.5.- Adsorción.....	22
2.4.3.- Factores relacionados con el equipo de disolución.....	22
2.4.3.1.- Diseño y geometría de los equipos.....	22
2.4.4.- Factores relativos al medio de disolución.....	23
2.4.4.1.- Agitación.....	23
2.4.4.2.- Temperatura.....	23
2.4.4.3.- Composición del medio.....	24
2.4.4.3.1.- Viscosidad.....	24
2.4.4.3.2.- pH del medio de disolución.....	24
2.4.4.3.3.- Tensión superficial.....	24
2.4.4.3.4.- Presencia de sales.....	25
2.4.4.3.5.- Gases disueltos.....	25
2.4.5.- Factores ambientales.....	26
2.4.5.1.- Almacenaje y empaque.....	26
2.5.- Equipos de disolución oficiales.....	26
2.6.- Calibración de un equipo disolutor y validación de métodos de análisis.....	30
2.7.- Monografía del fármaco estudiado.....	32



---

3.- PARTE EXPERIMENTAL.....	37
3.1.- Selección de medicamentos.....	37
3.2.- Material y equipo.....	38
3.2.1.- Material y reactivos.....	38
3.2.2.- Equipo.....	38
3.3.- Control de calidad de los medicamentos.....	39
3.3.1.- Ensayos de identidad.....	39
3.3.2.- Dureza.....	39
3.3.3.- Friabilidad.....	39
3.3.4.- Variación de peso.....	40
3.3.5.- Uniformidad de dosis.....	40
3.3.6.- Tiempo de desintegración.....	40
3.3.6.1.- Tabletas.....	40
3.3.6.2.- Cápsulas.....	40
3.3.6.3.- Grageas con capa entérica.....	41
3.3.7.- Valoración del principio activo.....	41
3.4.- Estudio de disolución.....	44
3.4.1.- Validación del método analítico para la cuantificación de AAS en los medios de disolución.....	44
3.4.1.1.- Linealidad.....	44
3.4.1.2.- Repetibilidad.....	45
3.4.1.3.- Interferencia del blanco.....	45
3.4.1.4.- Porcentaje de recuperación del filtro.....	45
3.4.1.5.- Interferencia de los excipientes.....	45

---

3.4.2.- Perfiles de disolución.....	46
3.5.- Análisis de Mauger y Chilko.....	50
4.- RESULTADOS.....	51
4.1.- Identidad.....	51
4.2.- Dureza, friabilidad, variación de peso y desintegración.....	52
4.3.- Valoración de AAS y uniformidad de contenido.....	53
4.4.- Validación del método analítico.....	54
4.4.1.- Linearidad y repetibilidad.....	54
4.4.2.- Interferencia ocasionada por el blanco y porcentaje de recuperación del filtro.....	57
4.4.3.- Interferencia de los excipientes.....	57
4.5.- Perfiles de disolución.....	58
4.6.- Cinéticas de disolución.....	63
4.6.1.- Tiempos medios de disolución.....	64
5.- ANALISIS DE RESULTADOS.....	65
5.1.- Control de calidad de los medicamentos.....	65
5.2.- Estudio de disolución.....	66
5.2.1.- Validación del método analítico para la cuantificación de AAS en los diferentes medios de disolución.....	66
5.2.2.- Estudios de disolución utilizando el método USP XXIII.....	67
5.2.3.- Estudio de disolución utilizando el método "pool" y su comparación con el método USP XXIII.....	69
5.2.4.- Tiempos medios de disolución.....	70
5.2.5.- Cinética de disolución.....	70

5.3. - Análisis de Mauger.....	72
6.- CONCLUSIONES.....	74
7.- BIBLIOGRAFIA.....	75

INDICE DE FIGURAS

Fig.	Pág.
1.- Procesos que ocurren cuando una forma farmacéutica sólida es expuesta a fluidos en condiciones in vivo - in vitro.....	4
2.- Diagrama de flujo para la cuantificación de AAS en tabletas.....	41
3.- Diagrama de flujo para la cuantificación de AAS en grageas.....	42
4.- Diagrama de flujo para la cuantificación de AAS en cápsulas.....	43
5.- Preparación de la curva de calibración de AAS en buffer de acetatos pH 4.5, HCl 0.1 N y buffer de fosfatos pH 6.8.....	44
6.- Diagrama de flujo del estudio de disolución de tabletas de AAS.....	47
7.- Diagrama de flujo para el estudio de disolución de grageas y cápsulas de AAS.....	48
8.- Curva patrón de AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	54
9.- Curva patrón de AAS en fluido gástrico simulado.....	55
10.- Curva patrón de AAS en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	56
11.- Perfiles de disolución obtenidos para los productos AP-1 y AP-2 por ambos métodos de disolución.....	58
12.- Perfiles de disolución de los productos AD-1 y AD-2 en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	59
13.- Perfiles de disolución de los productos ECO-1 y ECO-2 en fluido gástrico simulado y después de 120 min en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	60
14.- Perfiles de disolución de los productos ASA-1 y ASA-2 en fluido gástrico simulado.....	61
15.- Perfil de disolución del producto AD1- en fluido gástrico simulado.....	62
16.- Perfil de disolución de ASA-1 en sol. amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	62

## INDICE DE TABLAS

Tabla:	Pág.
1.- Presentaciones seleccionadas de formas farmacéuticas con AAS.....	37
2.- Condiciones en los estudios de disolución.....	49
3.- Resultados de ensayos de identidad.....	51
4.- Resultados de dureza.....	52
5.- Resultados de friabilidad.....	52
6.- Resultados obtenidos en la variación de peso de los productos bajo estudio.....	52
7.- Valores de tiempo de desintegración de los productos conteniendo AAS.....	53
8.- Resultados de valoración de los 8 productos bajo estudio.....	53
9.- Resultados de uniformidad de contenido.....	53
10.- Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	54
11.- Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de AAS en fluido gástrico simulado.....	55
12.- Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.....	56
13.- Resultados del barrido espectrofotométrico del blanco.....	57
14.- Porcentajes de recuperación del filtro empleado.....	57
15.- Perfiles de disolución obtenidos para los productos AP-1 y AP-2 en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5.....	58
16.- Perfiles de disolución obtenidos para los productos AD-1 y AD-2 por ambos métodos de disolución.....	59

---

17.-	Perfiles de disolución obtenidos para los productos ECO-1 y ECO-2.....	60
18.-	Perfiles de disolución obtenidos para los productos ASA-1 y ASA-2 por ambos métodos de disolución.....	61
19.-	Perfil de disolución del producto AD-1 por ambos métodos de disolución.....	62
20.-	Perfil de disolución obtenido para el producto ASA-1.....	62
21.-	Cinética de disolución para los productos bajo estudio.....	63
22.-	Tiempos medios de disolución.....	64
23.-	Constantes de disolución y $t_{1/2}$ de los productos estudiados.....	71
24.-	Resultados de la prueba de F1 y F2 del análisis de Mauger y Chilko.....	72
25.-	Resultados de la prueba de F2 del análisis de Mauger y Chilko para ambos métodos de muestreo.....	73



## 1.- INTRODUCCION.



## I. INTRODUCCION.

El estudio de disolución es una parte importante del control de calidad de todas aquellas formas farmacéuticas sólidas en donde el principio activo requiera solubilizarse antes de llegar a la circulación sistémica, para con ello garantizar una buena absorción, evitar problemas de biodisponibilidad, y así obtener el efecto farmacológico deseado.

En el 5º suplemento de la U.S.P. XXIII se hace mención por primera vez de un método de disolución conocido como método de "pool" en el cual, la innovación principal consiste en reunir en un solo recipiente las muestras de los seis vasos del disolutor para obtener una mezcla de muestras a cada uno de los tiempos especificados, lo anterior representa ventajas considerables con respecto al método tradicional de disolución, ya que al trabajar una sola muestra en lugar de las seis, se realiza un solo análisis, con lo que se ahorra tiempo y uso del equipo, se consume solamente 1/6 parte de reactivos y se usa menos material de laboratorio.

Aunque en el 5º suplemento de la U.S.P. XXIII se hace mención del método de "pool", no se hace referencia para su aplicación a las monografías respectivas, por lo que en la actualidad no se cuenta con información suficiente acerca de la confiabilidad de esta propuesta. Con base en lo anterior se llevó a cabo el presente estudio cuyo objetivo fue comparar los perfiles de disolución obtenidos al utilizar el método de muestreo tradicional y el método de "pool", con el fin de determinar si el método de "pool" puede ser aplicado a productos conteniendo Acido acetilsalicílico.





Para llevar a cabo el estudio se eligieron tres formas farmacéuticas sólidas (tabletas, grageas y cápsulas) conteniendo el mismo principio activo para determinar si hay diferencias significativas entre ambos métodos, que pudieran ser atribuibles a la forma farmacéutica.



## 2.- GENERALIDADES.



## II. GENERALIDADES.

Para ejercer su efecto terapéutico, un fármaco debe llegar en su forma activa a su sitio de acción en las concentraciones adecuadas, lo cual implica varios fenómenos previos, que dependen tanto del sistema biológico en donde actúan, como de la forma farmacéutica que se emplea para su administración y sus propiedades fisicoquímicas. La biodisponibilidad es uno de los pasos más importantes, ya que indica el grado o la medida en que un fármaco llega a la circulación sistémica y la velocidad a la cual esto sucede.

La absorción del fármaco depende de su solubilidad, es bien sabido que los fármacos que se administran en solución acuosa se absorben más rápidamente que los que se administran en solución oleosa o suspensión y estos a su vez que los administrados en forma sólida, el cual debe primero disolverse para continuar con la cadena de eventos subsecuentes destinados a su absorción, por lo que la velocidad de disolución es el factor crítico o limitante para este tipo de medicamentos.

Para evaluar la importancia de la disolución en la absorción del Acido acetilsalicílico, se ha calculado que 600 mg del fármaco, disueltos en 500 mL de fluido intestinal en un segmento de 100 cm de intestino, serán absorbidos en un 85% en 2 minutos, por lo tanto, la disolución es el paso limitante en la disponibilidad de este fármaco.<sup>18</sup>





La velocidad de disolución se define como la cantidad de fármaco que entra en solución por unidad de tiempo, bajo condiciones estandarizadas, lo cual está influenciado por diferentes procesos fisicoquímicos, como son las características de humectación de la forma farmacéutica sólida, la capacidad de penetración del medio de disolución en la forma farmacéutica, el proceso de hinchazón, desintegración y disgregación.<sup>1,5</sup> En la figura 1 se muestran los mecanismos involucrados en los procesos que ocurren cuando se administra una forma farmacéutica sólida o cuando se exponen estas a fluidos en condiciones in vitro.

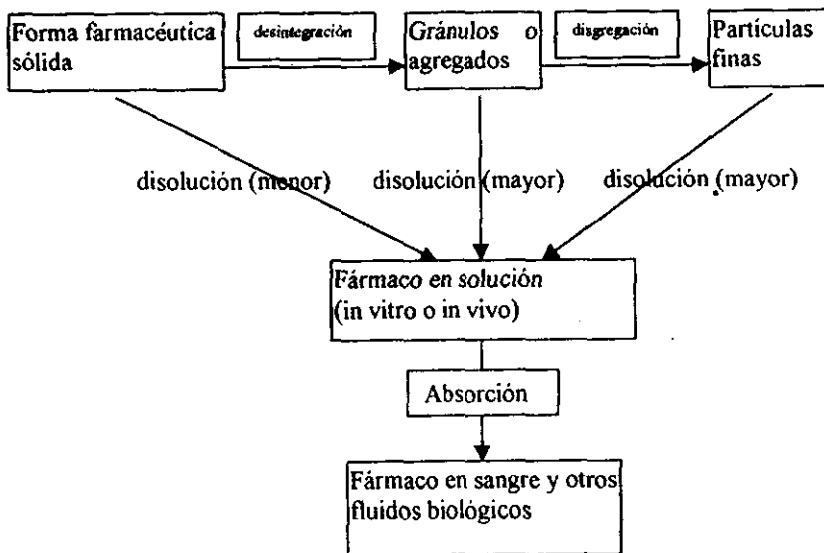


Fig. 1. Procesos que ocurren cuando una forma farmacéutica sólida es expuesta a fluidos en condiciones in vivo - in vitro



## 2.1 UTILIDAD Y APLICACIONES DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN PARA FORMAS SÓLIDAS.

La prueba de disolución es un requerimiento clave para el desarrollo, registro y control de calidad de las formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica. La prueba de disolución es útil para:

⇒ El desarrollo y optimización del proceso / formulación.

Con ella se puede determinar si existen interferencias de los excipientes o del proceso de manufactura y en su caso aplicar las medidas correctivas pertinentes.

⇒ Vigilar el desempeño del proceso de manufactura.

La prueba de disolución es una parte muy importante en las pruebas de control de calidad, y las desviaciones en las especificaciones de disolución pueden emitir alertas de calidad para detectar el punto del proceso en donde se está presentando una desviación.

⇒ Minimizar el riesgo de bioinequivalencia entre lote y lote.

Los perfiles de disolución obtenidos durante la etapa de desarrollo del medicamento son de gran utilidad para establecer una correlación de parámetros de disolución in vitro con resultados de biodisponibilidad, y en su caso para poder establecer la bioequivalencia entre lote y lote.



- Obtener la aprobación reglamentaria de formas sólidas orales

La prueba de disolución es un indicador efectivo de las buenas prácticas de manufactura, y en su momento, comprueba si el proceso o la materia prima presentan desviaciones con respecto a las especificaciones de disolución. Las pruebas de disolución farmacopeicas son claras con respecto al porcentaje de disolución a un tiempo dado para cada monografía. Con un control de calidad adecuado, un control en el

desarrollo y manufactura de un medicamento, una optimización del proceso y los estudios de bioequivalencia correspondientes, se tienen elementos para poder obtener la aprobación reglamentaria en base a un control de calidad para suministrar y mantener en la forma farmacéutica, los rasgos deseados y las propiedades características de identidad, pureza, uniformidad, estabilidad y biodisponibilidad, dentro de los límites establecidos, de modo tal que todos los lotes de producción cumplan con las normas legales.<sup>7,12,13,27</sup>

## 2.2 TEORIAS DE LA DISOLUCION

En lo que se refiere a la disolución, existen varias teorías que tratan de explicar el fenómeno de disolución, apoyadas en sus respectivos modelos.

La primera referencia sobre la disolución es el modelo de difusión de Fick en 1855,<sup>6</sup> donde plantea que el proceso de disolución involucra dos pasos, en el primero, se forma una interfase del soluto en solución con el soluto en forma sólida, por lo que se forma una solución saturada del mismo y en el segundo, se lleva a cabo la difusión al seno de la solución. El primer paso es muy rápido en comparación con el segundo, por lo que la difusión es el paso limitante en el proceso de disolución.





En 1897, Noyes y Whitney<sup>1</sup> estudiaron la disolución de ácido benzoico y cloruro de plomo en agua, y basados en la ley de difusión de Fick, establecieron una ecuación fundamental para explicar sus resultados, en donde sugieren que la velocidad de disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. La ecuación que describe el modelo postulado por Noyes-Whitney es la siguiente:

$$\frac{dc}{dt} = K (C_s - C_t)$$

En donde:

$\frac{dc}{dt}$  = Velocidad de disolución.

K = Constante de disolución

C<sub>s</sub> = Concentración de saturación.

C<sub>t</sub> = Concentración a un tiempo determinado.

Esta teoría ha servido como base para el desarrollo de otras teorías que explican el fenómeno de disolución:

En 1904 Nernst enunció la teoría de la película de difusión, en donde propone que existe una delgada capa líquida de longitud *h* alrededor de la partícula, en la cual la velocidad en dirección *x* (perpendicular a la superficie del sólido) es insignificante; a distancias mayores de *h*, existe un rápido movimiento del solvente y debido a esto, no existe un gradiente de concentración en esta región, por lo tanto la velocidad de disolución está determinada por un movimiento de difusión de las moléculas en la capa líquida.<sup>1,20,21.</sup>



**Brunner** incorporó a su modelo la primera ley de difusión de Fick y la ecuación de Noyes y Whitney con la inclusión del área  $S$ , e introdujo el coeficiente de difusión  $D$ , la delgada película de difusión  $h$  y el volumen del medio de disolución  $v$ .

$$\frac{dc}{dt} = k_2 \frac{DS}{vh} (C_s - C_t)$$

En donde la constante de proporcionalidad  $K_2$  es conocida como la constante de velocidad de disolución intrínseca y se define como la velocidad de disolución de sustancias puras bajo condiciones constantes de área superficial, y es característica para cada sustancia.<sup>1,5,21.</sup>

En 1951 **Danckwerts** propuso un nuevo modelo para el proceso de disolución, diferente del modelo tradicional de la película alrededor de la partícula. Su teoría se basó en los trabajos de Hibbie acerca de la disolución de gases en líquidos, y asume que existe un equilibrio sólido-solución en la interfase alrededor de la partícula y que el transporte de masa es el paso lento en el proceso de disolución.

El modelo visualiza capa muy delgada de interfase, con una concentración  $C_A$ , menor a la de saturación, la cual es expuesta de manera constante a paquetes de medio fresco, con una concentración mucho menor que  $C_A$ , los cuales continuamente exponen nuevas áreas del sólido y regresan al seno de la solución, de esta manera, la superficie del sólido continuamente se reemplaza por medio fresco.<sup>1,18.</sup>

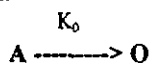




## 2.3 CINÉTICAS DE DISOLUCIÓN.

### 2.3.1. DISOLUCIÓN DE ORDEN CERO<sup>1,5</sup>.

Este orden de reacción se puede observar en los casos en los que se disuelve una pequeña cantidad de producto sólido en un gran volumen de disolvente. En un sistema así, la cantidad de sólido es pequeña en relación al volumen total del líquido de disolución, y se describe con el siguiente esquema:



en el cual A representa la cantidad de fármaco agregado inicialmente al medio de disolución, Q es la cantidad de fármaco en solución y  $K_0$  la constante de velocidad de orden cero.

En este modelo, la velocidad con la que el sólido se disuelve es constante con el tiempo e independiente de la concentración del soluto.

La cantidad total del fármaco disuelto a tiempo infinito es  $Q_\infty$  y corresponde teóricamente a la cantidad de A agregada inicialmente al medio de disolución. Sin embargo, no siempre  $Q_\infty$  es igual a A, ya que cuando se trata de una forma farmacéutica pueden ocurrir dos situaciones:

- 1.- El principio activo no es cedido completamente a la solución por existir cierto grado de retención por parte de los excipientes.
- 2.- Si bien se conoce la cantidad teórica que lleva la forma farmacéutica, esta puede presentar variaciones propias de la manufactura o de otras variables.



A pesar de que estas fluctuaciones no suelen ser de importancia, si pueden influir en los resultados, particularmente si se desea determinar con precisión los parámetros de disolución.

En los estudios de cinética de disolución de formas farmacéuticas sólidas, *frecuentemente se encuentra que el principio activo no se disuelve completamente en el medio de disolución.* Una forma de resolver este inconveniente es tomar  $Q_{\infty}$  como la cantidad máxima de fármaco que es capaz de disolverse en el medio de disolución.

La ecuación que describe la cinética de disolución de orden cero es:

$$A = A_0 - K_0 t$$

En donde:

A = cantidad de principio activo a un tiempo dado

$A_0$  = dosis de principio activo.

$K_0$  = constante de disolución

t = tiempo

Los resultados se grafican como por ciento del fármaco no disuelto (A) y se representan en función del tiempo (t), en donde a partir de la pendiente negativa se obtiene el valor de la constante de disolución de orden cero, cuyas dimensiones son masa/tiempo.



Además de  $K_0$ , otro parámetro importante es la vida media de disolución ( $t_{1/2}$ ), que indica el tiempo al cual el 50% del fármaco se encuentra disuelto y se calcula por medio de la ecuación:

$$T_{1/2} = 0.5 C_0 / K$$

### 2.3.2. DISOLUCION DE PRIMER ORDEN.<sup>1,5</sup>

En los procesos que siguen la cinética de disolución de primer orden, a medida que el fármaco en estado sólido va disminuyendo, la solución se va enriqueciendo con el soluto, por lo que la velocidad de disolución se encuentra en función de la concentración del fármaco disuelto. La ecuación que describe la cinética de disolución de primer orden es:

$$A = A_0 e^{-K_1 t}$$

Donde  $A$  es la cantidad de fármaco no disuelto a tiempo  $t$ ,  $A_0$  es la cantidad de fármaco agregado inicialmente y  $K_1$  es la constante de velocidad de disolución.

Para obtener los parámetros de disolución de primer orden, se lineariza la ecuación, obteniéndose:

$$\ln A = \ln A_0 - K_1 t$$

Así, al graficar la cantidad remanente por disolver ( $\ln A$ ) contra el tiempo, se obtiene una recta cuya pendiente es igual a  $-K_1$ ; es decir, la constante de velocidad de primer orden presenta dimensiones de  $1/\text{tiempo}$ , y el tiempo de vida media se obtiene a partir de la ecuación:

$$t_{1/2} = (\ln 2) / K_1$$



### 2.3.3 MODELO DE LA RAIZ CUADRADA.<sup>1,2,26</sup>

La influencia de la superficie creada por los poros en una masa cristalina ha sido estudiada siguiendo la velocidad de disolución de comprimidos de ácido benzoico en agua destilada a la que se le ha agregado un agente tensoactivo, 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 extraído el aire de los poros es mas 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 de agentes tensoactivos, en las cuales, la disminución de la tensión interfacial favorece el contacto con la superficie total de los poros, provocando un aumento en la velocidad de disolución.

En el caso de los productos sólidos obtenidos por granulación u otros procedimientos en los cuales se obtienen grandes superficies a causa de la porosidad del material, la velocidad de difusión también se ve aumentada.

En otros estudios se ha tratado de demostrar el efecto de la porosidad sobre los productos liofilizados, en estos casos se ha encontrado que a causa de la gran superficie creada por el proceso de liofilización, las velocidades de disolución se ven enormemente aumentadas.



El efecto de la porosidad en la liberación de fármacos a partir de una matriz insoluble ha sido objeto de estudio por parte de Higuchi, el cual asumió que el espesor de la capa de difusión  $K$  es proporcional a la raíz cuadrada del diámetro del volumen medio de disolución. La ecuación que describe este proceso se representa mediante la ley de la raíz cuadrada.

$$(W_0)^{1/2} - (W)^{1/2} = K_{1/2}t$$

A partir de la representación gráfica de  $(W_0)^{1/2} - (W)^{1/2}$  contra el tiempo, se obtiene el valor de la constante de la raíz cuadrada, con sus respectivas unidades de  $(\text{masa})^{1/2} / \text{tiempo}$ .

### 2.3.4 MODELO DE LA RAIZ CUBICA<sup>1,2,26</sup>.

En 1931, Hixson 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 se expresa en función del área superficial y de la concentración.

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

- ⇒ 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.



- ⇒ Las diferencias en la velocidad de disolución en las diferentes caras de la partícula son insignificantes puesto que todas las caras participan para proporcionar una velocidad promedio.
- ⇒ La agitación en los alrededores de la partícula es tan intensa que el líquido no se estanca en esa región. La ley no es aplicable cuando no hay agitación.

Partiendo de la ecuación de Noyes - Whitney llegaron a la ecuación de la raíz cúbica:

$$(W_0)^{1/3} - (W)^{1/3} = K_{1/3}t$$

En esta ecuación  $W_0$  representa el peso original de las partículas,  $W$  es el peso de las partículas a un tiempo  $t$  y  $K_{1/3}$  es la constante de velocidad de disolución. Al graficar  $(W_0)^{1/3} - (W)^{1/3}$  respecto al tiempo, se obtiene la constante de la raíz cúbica a partir de la pendiente, en sus respectivas unidades:  $(\text{masa})^{1/3} / \text{tiempo}$ .

### 2.3.5 MODELO DE LOS DOS TERCIOS<sup>1,5,21</sup>.

Higuchi y Hiestand desarrollaron ecuaciones de disolución bajo condiciones sink, (la concentración del soluto en solución no es mayor del 10% de su solubilidad máxima) para partículas esféricas donde la velocidad de difusión es controlada bajo la teoría de Nernst, y en resumen, 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;

$$(W_0)^{2/3} - (W)^{2/3} = K_{2/3}t$$



De la misma manera, la constante de los dos tercios se obtiene a partir de la pendiente de la gráfica de  $(W_0)^{2/3} - (W)^{2/3}$  contra el tiempo, siendo sus respectivas dimensiones  $(\text{masa})^{2/3} / \text{tiempo}$ .

Resumiendo, Hixson y Crowell asumen 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 asumen que el espesor de la capa de difusión esta directamente relacionado al diámetro de la partícula, resultando en la ley de los dos tercios.

### 2.3.6 TIEMPO MEDIO DE DISOLUCION (TMD).<sup>1,5</sup>

El tiempo medio de disolución es el tiempo en que tarda en disolverse el 63.2 % del fármaco, y para poder aplicar este método se debe disolver mínimo un 80 % del fármaco.

Se calcula por medio de la siguiente ecuación:

$$TMD = \frac{\sum t \Delta Adis}{Adis\infty}$$

En donde:

t = tiempo de muestreo

$\Delta Adis$  = diferencia de la cantidad disuelta entre dos tiempos de muestreo.

$Adis\infty$  = cantidad disuelta a tiempo infinito.





## 2.4 FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION.

La disolución se inicia desde que la forma farmacéutica se encuentra en el medio de disolución, pasando primero por el proceso de desintegración, con el subsecuente rompimiento de la unidad para formar gránulos, que después se disgregan para formar partículas finas. La disolución termina cuando el principio activo se encuentra en solución.

Las propiedades fisicoquímicas de la sustancia son de gran importancia para poder controlar la velocidad de disolución de una forma farmacéutica, las ecuaciones descritas anteriormente muestran que la solubilidad acuosa de la sustancia es el principal factor que determina la velocidad de disolución. En la actualidad, algunos estudios muestran que los datos de solubilidad de una sustancia se aumenta al reducir su tamaño de partícula, por lo que, al reducir el tamaño de partícula se pueden lograr mejores resultados de disolución. La cristalinidad, estado amorfo, estado de hidratación y estructuras polimórficas influyen también en la disolución. La influencia de la formulación y el proceso de elaboración sobre la velocidad de disolución y biodisponibilidad de los principios activos se encuentra bien documentada, y la magnitud e importancia de estos efectos debe determinarse individualmente para cada producto.<sup>1,2,18,26.</sup>





Existen factores que pueden alterar la velocidad de disolución de las distintas formas farmacéuticas, los cuales pueden clasificarse de acuerdo a su naturaleza:

- I.- Factores fisicoquímicos de la forma farmacéutica.
- II.- Factores relacionados con la manufactura/desarrollo de la forma farmacéutica.
- III.- Factores relacionados con el equipo de disolución.
- IV.- Factores relativos al medio de disolución.
- V.- Factores ambientales.

#### **2.4.1 FACTORES RELATIVOS A LA FORMA FARMACEUTICA.<sup>1,18,20.</sup>**

##### **2.4.1.1 SOLUBILIDAD**

La solubilidad es un parámetro termodinámico que representa la concentración de la solución de un fármaco en equilibrio con el soluto. Según la ecuación de Noyes - Whitney, la solubilidad de una sustancia representa el factor mas importante en la velocidad de disolución. La ecuación correspondiente se presentó en el capítulo de modelos de disolución, y se observa que si la superficie del sólido permanece constante durante todo el proceso, la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad.

##### **2.4.1.2 IMPUREZAS**

Las trazas de impurezas, no detectables por los métodos químicos ordinarios, que en general son aceptados por las farmacopeas, pueden inhibir la velocidad de disolución.



### 2.4.1.3 NATURALEZA QUIMICA DEL SOLIDO.

Si se considera como solvente al agua, esta constituye un medio ideal para la disociación en iones, respecto a aquellas sustancias que contienen a la vez una parte polar y una no polar, su solubilidad en agua depende de la relación entre cada uno de estos grupos. De este modo, la presencia de grupos polares capaces de formar puentes de hidrógeno, permite explicar la solubilidad de las sustancias en agua, siempre que el número de estos grupos sean prioritarios en la molécula.

### 2.4.1.4 POLIMORFISMO

Es la propiedad de algunas sustancias sólidas de cristalizar en mas de una estructura. Esta particularidad se presenta cuando las condiciones de preparación sufren alteraciones. Así, es posible obtener una forma polimorfa por cambios en el disolvente, o bien variaciones en las temperaturas de cristalización. Mullins y Macek demostraron que la novobiocina amorfa posee mayor solubilidad y mayor velocidad de disolución que la forma cristalina; los estudios de niveles sanguíneos confirmaron tales hallazgos donde después de la administración de la forma amorfa los niveles fueron 3-4 veces mas elevados en comparación con la administración de la forma cristalina.

### 2.4.1.5 CONDICIONES SINK

El término de condiciones sink se originó a partir de que se comprendió que la concentración del fármaco a ambos lados de la capa epitelial de la pared del intestino se aproxima al equilibrio en corto tiempo.



Con el fin de simular la condición sink que existe *in vivo*, se hacen las pruebas de disolución *in vitro* utilizando un gran volumen de medio o un aparato de disolución que permita reponer el medio de disolución constantemente a una velocidad especificada, con el fin de que la concentración máxima del soluto disuelto no llega a ser mas del 10% de su solubilidad máxima.

#### 2.4.1.6 TAMAÑO DE PARTICULA

El tamaño de partícula es inversamente proporcional a la velocidad de disolución, ya que a menor tamaño de partícula, aumenta el área superficial de las partículas que intervienen en el proceso, y las velocidades de disolución mas altas pueden lograrse a través de la reducción del tamaño de partícula. Este efecto ha sido apoyado por la velocidad de disolución superior después de someter a micronización ciertos fármacos poco solubles. La micronización aumenta la superficie expuesta al medio de disolución y por lo tanto su velocidad de disolución.

#### 2.4.1.7 POROSIDAD

La influencia de la superficie creada por los poros en una masa cristalina ha sido estudiada siguiendo la velocidad de disolución de comprimidos de ácido benzoico en agua destilada, a la que se agregó un agente tensoactivo, y de comprimidos a los cuales se les extrajo el aire de los poros mediante la aplicación de vacío, demostrándose que la velocidad de disolución de los comprimidos en los cuales se ha eliminado el aire de los poros es más elevada que en aquellos no sometidos a este tratamiento, debido a que el disolvente presenta un mejor contacto con la superficie porosa.



Este mismo resultado se ha obtenido empleando soluciones de detergentes, en los cuales la pequeña tensión interfacial favorece el contacto con la superficie total de los poros, provocando un aumento en la velocidad de disolución.

## **2.4.2 FACTORES RELATIVOS A LA MANUFACTURA / DESARROLLO DE LA FORMA FARMACEUTICA.** <sup>1,5,18,22,26</sup>

### **2.4.2.1 FACTORES RELATIVOS A LA FORMULACION**

La formulación de una forma farmacéutica puede alterar significativamente la disolución. La concentración y tipo de excipientes utilizados en la elaboración de una forma farmacéutica como aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, pueden aumentar o disminuir el porcentaje de disolución de un producto. Los factores que intervienen en el proceso de elaboración de una forma farmacéutica influyen sobre la disolución de los ingredientes activos, como el método de granulación, el tamaño de partícula, contenido de humedad y fuerza de compresión utilizada en el proceso de tableteo.

Se ha demostrado que la velocidad de disolución de un fármaco puro se altera *significativamente* por la presencia de excipientes durante el proceso de manufactura de formas farmacéuticas sólidas. <sup>22,30</sup>

En algunos casos, los estudios mostraron que malas formulaciones de tabletas y cápsulas ocasionaron una disminución marcada de la biodisponibilidad, y por lo tanto, una disminución en la respuesta terapéutica.



#### 2.4.2.2 MANUFACTURA

La multiplicidad de factores de proceso usados para hacer tabletas influyen grandemente sobre la velocidad de disolución de los componentes activos. El contenido de humedad y la edad de los gránulos, así como la fuerza de compresión usada para hacer las tabletas, contribuyen a las características de velocidad de disolución del producto final.

#### 2.4.2.3 METODO DE GRANULACION.

Los estudios han demostrado que el proceso de granulación aumenta la velocidad de disolución de fármacos poco solubles en agua. El uso de diluyentes como el almidón, lactosa secada por rociado y celulosa microcristalina, tienden a aumentar la hidrofiliidad de los componentes activos y aumentar sus características de disolución.

#### 2.4.2.4 EFECTOS DE LA FUERZA DE COMPRESION

Higuchi (1953) señaló la gran influencia de la fuerza de compresión empleada en el proceso de fabricación de tabletas, sobre la densidad aparente, porosidad, dureza, tiempo de desintegración y tamaño primario de partícula promedio de las tabletas comprimidas.

La relación entre el incremento de superficie por el efecto de compresión y el efecto inhibitor debido al aumento en la unión de partículas ocasiona un aumento en la densidad y en la dureza, pero en consecuencia, se disminuye la penetrabilidad del solvente y la velocidad de disolución. La alta compresión también puede inhibir la humidificación de la tableta debido a la formación de una capa sellante por parte del lubricante bajo la alta presión y temperatura que usualmente acompaña a una gran fuerza de compresión.



#### 2.4.2.5 ADSORCION.

Los principios activos pueden ser adsorbidos en ciertos materiales como algunos plásticos usados en aparatos de disolución, y en algunos filtros. En algunos equipos automáticos, la nitroglicerina y el diazepam se adsorbieron hasta un 10% en los tubos de plástico. Los filtros deben ser de material inerte, no debe adsorberse el principio activo y debe tener un tamaño de poro de 1 micra o menos.<sup>4,7,23.</sup>

### 2.4.3 FACTORES RELACIONADOS CON EL EQUIPO DE DISOLUCION.<sup>1,4,7,12,13,20,27.</sup>

#### 2.4.3.1 DISEÑO Y GEOMETRIA DE LOS EQUIPOS

Los avances en investigación de liberación de fármacos y el énfasis sobre el efecto terapéutico por medio de pruebas in vitro han hecho que la prueba de disolución tenga mas utilidad, ya que se puede controlar la producción de un producto. Para la determinación de la velocidad de disolución intrínseca, varios investigadores desarrollaron equipos y métodos que se han transformado en equipos sofisticados y totalmente automatizados.

La mayoría de los métodos oficiales construyen sus equipos de la misma manera, sus principales componentes son: contenedores, agitadores, controles de temperatura y sistemas de detección analítica. El diseño y la geometría de los equipos ha estado cambiando con el tiempo y se pueden clasificar de acuerdo a la hidrodinamia asociada al equipo; se reconocen 2 categorías principales: los métodos de vaso, sistemas cerrados y los sistemas de flujo continuo de compartimentos abiertos, siendo los aparatos de canasta (I) y paletas (II) los mas utilizados.



Respecto a la geometría de estos 2 últimos aparatos, la desviación que presenten los parámetros a calibrar, afectan los valores de porcentaje disuelto originales, los parámetros son:

PARAMETRO	% DE VARIACION.
- Horizontalidad del equipo	-25 a +2
- Centrado de los vasos	-13 a +2
- Alineamiento y excentricidad	- 8 a +4
- Vibración	-10 a +5
- Agitación.	+/- 10

#### 2.4.4 FACTORES RELATIVOS AL MEDIO DE DISOLUCION.<sup>1,12,13,18,23,27.</sup>

##### 2.4.4.1 AGITACION.

La disolución de un sólido está controlada por la difusión de moléculas que va soltando la superficie sólida, y para acelerar este proceso se agita el medio de disolución. La relación entre la intensidad de agitación y la velocidad de disolución varía considerablemente de acuerdo con el tipo de agitación que se usa, el grado de flujo laminar y la turbulencia que hay en el sistema, la forma y el diseño del agitador. En la prueba de disolución hay una tolerancia de +/- 4% en la velocidad de agitación.

##### 2.4.4.2 TEMPERATURA

Dado que la solubilidad es dependiente de la temperatura, se debe mantener un control cuidadoso, dentro de un rango de +/- 0.5 ya que a mayor temperatura, mayor solubilidad, para aquellos fármacos cuya disolución es un proceso endotérmico.



### 2.4.4.3 COMPOSICION DEL MEDIO

#### 2.4.4.3.1 VISCOSIDAD

El coeficiente de difusión, y por lo tanto, la *movilidad de las partículas* disueltas a través de la capa de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad del medio, por lo que si se cuenta con una solución viscosa, esta afectará negativamente la velocidad de disolución.

#### 2.4.4.3.2 pH DEL MEDIO DE DISOLUCION.

El pH del medio de disolución es muy importante en el desarrollo de una prueba de disolución, ya que dependiendo del  $pK_a$  del soluto, el pH determinará la carga de la molécula en la solución. La estabilidad del medicamento en medios de disolución puede limitar el rango de pH, que se debe de mantener en  $\pm 0.05$ .

Algunos autores han sugerido que el comportamiento de la disolución como una función de los parámetros clave, debe caracterizarse "topográficamente", esto es, con gráficas de % disuelto vs pH de los medios vs tiempo, que se usan para seleccionar las regiones críticas de pH para un posterior desarrollo.

#### 2.4.4.3.3 TENSION SUPERFICIAL

La tensión superficial favorece la velocidad de disolución y la velocidad de liberación de la forma farmacéutica sólida, ya que los tensoactivos y los agentes humidificantes reducen el ángulo de contacto y por lo tanto aumentan el proceso de penetración de la matriz por parte del medio de disolución.





En general, un ángulo de contacto de mas de  $90^\circ$  indica escasa humectación, y la incorporación de un agente tensoactivo, ya sea en la formulación o en el medio de disolución reduce el ángulo de contacto y aumenta la disolución.

#### 2.4.4.3.4 PRESENCIA DE SALES

El producto de solubilidad  $pK_s$  permite calcular la solubilidad de otra sal cuando se agrega un electrolito extraño al disolvente.

La adición de una sal que posea un ion común tiene por efecto reducir la solubilidad de un electrolito a menos que forme un complejo de mayor solubilidad, y por el contrario, la adición de una sal que no posee ningún ion común con el electrolito débilmente soluble, aumenta la solubilidad, pues ella reduce el coeficiente de actividad.

#### 2.4.4.3.5 GASES DISUELTOS.

La cantidad de gas disuelta en equilibrio con el líquido disminuye la temperatura, y el aire disuelto en los medios puede formar burbujas que a su vez pueden recubrir la forma farmacéutica. Este recubrimiento puede afectar la disolución, alterando la liberación del principio activo, por lo que es muy importante deaerear el medio de disolución, ya sea con filtración a vacío, burbujeo con Helio, agua caliente colocada a vacío con o sin sonicación, y el uso de un dispositivo dosificador de un medio comercialmente disponible.



## 2.4.5 FACTORES AMBIENTALES.

### 2.4.5.1 ALMACENAJE Y EMPAQUE

La temperatura y la humedad son factores importantes en el almacenaje y empaque, ya que estas condiciones pueden alterar el contenido de humedad permisible para el fármaco, o bien sensibilizar la afinidad por la humedad de los excipientes, alterando con ello el proceso de disolución.<sup>1,2,3,16.</sup>

## 2.5 EQUIPOS DE DISOLUCION OFICIALES<sup>10,11,12,16,20,21,23,27.</sup>

Los equipos de disolución se clasifican en: oficiales y no oficiales; dentro de los oficiales, se encuentran clasificados de acuerdo a su hidrodinamia en los de vaso cubierto y los de celda de flujo continuo.

Un equipo debe reunir los siguientes requisitos básicos:

- Su diseño y funcionamiento debe permitir la producción en serie con altos estándares de calidad.
- Debe permitir obtener resultados exactos y precisos para los productos bajo estudio.
- Debe de estar fabricado con materiales resistentes y estables, que no reaccionen con el medio para no crear interferencias.
- Debe ser susceptible de automatización y tener un precio accesible.



Existen a la fecha siete aparatos oficialmente reconocidos por la U.S.P.

1. Canastilla giratoria.
2. Paletas.
3. Cilindro recíprocante
4. Celda de flujo continuo.
5. Paleta sobre disco.
6. Cilindro giratorio.
7. Disco recíproco.

Los equipos mas utilizados son el de canastilla y el de paletas.

#### CANASTILLA GIRATORIA (EQUIPO 1)

##### VENTAJAS:

- ⇒ La forma farmacéutica se mantiene en un área limitada e inmersa totalmente en el medio de disolución, lo cual es esencial para el intercambio sólido-liquido para obtener resultados veraces y reproducibles.
- ⇒ Es útil en tabletas o cápsulas que tienden a flotar.
- ⇒ Se cuenta con calibradores USP para este equipo.
- ⇒ Pueden efectuarse estudios de formas farmacéuticas de liberación sostenida.
- ⇒ Es útil en el estudio de mecanismos de liberación de fármacos en matrices poliméricas.
- ⇒ Fácil de usar.
- ⇒ Poca interferencia mecánica de la forma farmacéutica.
- ⇒ Control de temperatura



- ⇒ El sitio de muestreo está definido.
- ⇒ Se puede automatizar.

#### DESVENTAJAS:

- ⇒ Algunas formas farmacéuticas pueden producir gránulos o agregados que pueden obstruir la malla alterando los resultados.
- ⇒ Las partículas que han logrado pasar la malla tienden a agruparse en el perímetro de la canastilla, lo que altera el patrón de flujo y el área de intercambio sólido-líquido.
- ⇒ El material de las canastillas puede ser atacado por ácido clorhídrico 1N.
- ⇒ Se puede formar una cámara de aire en la parte superior de la canastilla.
- ⇒ La diferencia en tamaños de varilla (que sostiene a la canastilla) ocasiona resultados poco reproducibles.
- ⇒ No presenta buena inspección visual para observar el proceso de disolución de la forma farmacéutica.
- ⇒ El aire disuelto en el medio de disolución, provoca que las burbujas que se forman, tiendan a rodear la canastilla impidiendo que el medio de disolución esté en contacto con la forma farmacéutica.

#### EQUIPO DE PALETAS (EQUIPO 2 )

##### VENTAJAS:

- ⇒ El material de las paletas es inerte, por lo que no presenta problemas de interferencia con los métodos analíticos.



- ⇒ Presenta buena inspección visual para observar el proceso de disolución.
- ⇒ Es útil para varios tipos de formas farmacéuticas como son: cápsulas, tabletas y suspensiones orales.
- ⇒ Se cuenta con calibradores tipo desintegrante.
- ⇒ Fácil de usar y facilidad para colocar las muestras.
- ⇒ Poca interferencia mecánica de la forma farmacéutica.
- ⇒ Facilidad en el control de temperatura.
- ⇒ Sitio de muestreo definido.

#### DESVENTAJAS:

- ⇒ La distribución del fármaco no es uniforme a bajas velocidades.
- ⇒ En ocasiones se requiere de sustitución del medio de disolución, lo cual requiere un factor de corrección para las determinaciones de concentración.
- ⇒ La alineación, centrado de los vasos, desviaciones en la curvatura de los vasos y las vibraciones ocasionan errores significativos.
- ⇒ Algunas cápsulas y tabletas tienden a flotar, variando los resultados.
- ⇒ Una pequeña variación en la geometría o en la continuidad provocaría patrones de flujo distintos al normal.
- ⇒ Se crea un depósito de partículas en el fondo del vaso, que se encuentran expuestas a un patrón de flujo diferente.



## 2.6 CALIBRACION DE UN EQUIPO DISOLUTOR Y VALIDACION DE METODOS DE ANALISIS <sup>6,7,12,23,26,27</sup>

Debido a la gran cantidad de factores que pueden afectar los resultados de la prueba de disolución, es necesario llevar a cabo un procedimiento para regular y controlar estos parámetros regulables por el analista, como los referentes al medio de disolución, al equipo disolutor, a los dispositivos empleados y una validación al método analítico.

Para la calibración de un sistema de disolución se siguen los procedimientos establecidos en la USP, las Buenas Prácticas de Manufactura recomiendan que la calibración se realice cada 6 meses o cuando el aparato sufra cambios en su entorno.

Los parámetros a considerar en un sistema de disolución incluye una inspección visual general en donde se detecta la limpieza del equipo, las grietas, roturas, o cualquier otra condición que pueda impedir homogeneidad en el medio o en el patrón en el flujo.

La inspección del equipo de disolución se refiere básicamente a la geometría del mismo, así como al nivel del baño de disolución, la vibración externa, y una inspección al sistema de agitación, en donde se debe de verificar el centrado y la verticalidad de los vástagos que sostienen las canastillas o paletas, la medición de la altura de la canastilla o paleta con respecto al fondo del vaso y la velocidad de agitación (r.p.m), que debe de coincidir con la que marca el equipo disolutor. La temperatura del medio de disolución y del baño se debe de tomar con un termómetro previamente calibrado.



La calibración y validación del entorno incluye el conocimiento de las propiedades físicas y químicas del fármaco, así como una evaluación del método de cuantificación, que en el caso del UV-vis requiere una validación frecuente para asegurar que no hay desviación provocada por interferencias espectrales. Una vez calibrado el equipo UV, se realizan curvas de calibración en diferentes días para obtener la precisión, exactitud y linealidad del método cuantitativo.

El tratamiento del medio antes de la cuantificación incluye una filtración, por lo que se tiene que asegurar que el filtro no retenga parte del fármaco disuelto, esto consiste en evaluar el porcentaje de recuperación del filtro, tomando una muestra de 5 mL y filtrándola. Para determinar el volumen del filtrado que debe descargarse antes del análisis, se determina la concentración del principio activo en la solución no filtrada, así como en cada alícuota filtrada de 5 mL.

Una validación preliminar incluye también una desviación de placebo, donde se demuestra la especificidad gráficamente al sobreponer los cromatogramas representativos o los espectros UV de una solución blanco, una solución filtrada de placebo, un estándar, y una muestra de disolución filtrada o recuperada (fármaco en presencia del placebo). La ausencia de un pico de interferencia en el cromatograma de placebo o la falta de absorbancia del placebo en la longitud de onda analítica, demuestra especificidad.



Para la cuantificación del AAS, se han utilizado longitudes de onda del UV obtenidas mediante métodos espectroscópicos de segunda derivada, que se ha comparado con otros métodos como colorimetría, espectroscopía de fluorescencia y HPLC, en donde se ha evaluado la linealidad, sensibilidad y reproducibilidad de estos métodos. El método de la segunda derivada es adecuado en cuanto a linealidad, sensibilidad y reproducibilidad (diferentes días), aparte de ser conveniente para el análisis rutinario de ácido acetilsalicílico.<sup>25</sup>

El método de espectrofotometría derivativa presenta diferentes ventajas, entre las que se encuentran una determinación precisa de  $\lambda_{\text{máx}}$ , una determinación cuantitativa, aún en presencia de turbidez, y una separación cuantitativa de picos de absorción traslapados. Ha sido utilizado exitosamente en el análisis de diferentes formas farmacéuticas y para la determinación de fármacos solos o en mezclas.<sup>29</sup>

## 2.7 MONOGRAFIA DEL FARMACO ESTUDIADO

El ácido acetilsalicílico es un agente antipirético, antiinflamatorio y analgésico, se utiliza en el tratamiento de dolores de poca intensidad, de origen difuso como cefaleas, mialgias y artralgias en particular, también disminuye la temperatura corporal elevada, con un efecto antipirético rápido y efectivo.<sup>8,14,19</sup>

### Nombre Genérico:

Aspirina.

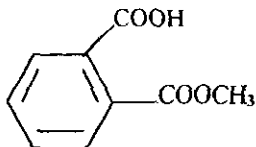




Fórmula condensada:



Fórmula desarrollada:



Peso molecular:

180.2

Descripción:

Cristales incoloros o polvo blanco cristalino, inodoro o casi inodoro, pero irritante a la nariz, su pKa es de 3.5. En contacto con el aire húmedo se degrada a ácido salicílico y ácido acético; en solución acuosa su pH de máxima estabilidad es de 2 a 3. En suspensiones acuosas se descompone apreciablemente después de 5 días. Es fácilmente soluble en alcohol, soluble en cloroformo y éter y ligeramente soluble en agua.<sup>4,7,24,27.</sup>

Propiedades farmacológicas:

Los salicilatos se emplean como analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios y como antiagregante plaquetario.<sup>8,14.</sup>



Usos:

El ácido acetilsalicílico es recomendado en dolores leves a moderados, cefaleas, dolores dentales, musculoesqueléticos, no reumáticos y reumáticos, dismenorreas, y como profiláctico de la agregación plaquetaria en ataques isquémicos y tromboembolismo cerebral; en tromboembolismo posquirúrgico y en los infartos o reinfaros al miocardio.<sup>14,19,28.</sup>

Efectos colaterales y reacciones adversas:

A dosis normales, se puede presentar dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómito.

En dosis elevadas, puede causar úlcera gástrica y aún hemorragias, manifestándose por pérdida de sangre en las heces, puede ocasionar también daño renal y/o hepático. En niños se puede presentar Síndrome de Reye por sobreexposición a los salicilatos.. Puede ocasionar anemia por deficiencia de hierro, disminuir la vida del eritrocito y la de concentración de hierro plasmático.<sup>14,19,28.</sup>

Interacciones:

El ácido acetilsalicílico potencia el efecto de anticoagulantes orales, heparina, agentes trombolíticos y el de hipoglucemiantes orales. Disminuye el efecto de la espirolactona y el de medicamentos uricosúricos y puede aumentar el riesgo de toxicidad por metotrexato, zidovudina, vancomicina o tetraciclinas.<sup>14,28.</sup>

Farmacocinética:

Los salicilatos ingeridos por vía oral, se absorben rápidamente en el estómago, pero *principalmente en el intestino delgado superior*. La concentración plasmática se alcanza en menos de 30 minutos, alcanza un valor máximo en 2 horas y luego hay un descenso. Después de su absorción, el salicilato se distribuye en casi todos los tejidos del organismo y en casi todos los líquidos intercelulares, principalmente por procesos pasivos dependientes del pH. Los salicilatos se excretan principalmente por el riñón, en la orina los principales productos de excreción son ácido salicílico libre (10%), ácido salicílico (75%), y glucurónidos de salicílico fenólico (10%).

La vida media plasmática de la aspirina es aproximadamente de 15 minutos; la del salicilato 2 a 3 horas en dosis pequeñas y aproximadamente 12 horas con dosis antiinflamatorias usuales. La vida media del salicilato puede ser de hasta 15 a 30 horas con altas dosis o cuando hay una intoxicación. Esta eliminación depende de la dosis se debe a la limitada capacidad del hígado para formar ácido salicílico y glucurónido fenólico.<sup>8,19,28</sup>

Presentaciones:

- Tabletas 500 mg
- Cápsulas 500 mg
- Grageas 650 mg.



### Estudios de Disolución:

La importancia de los estudios de disolución para productos comerciales conteniendo AAS, lo reporta L. Nikolic y colaboradores en 1994, en un estudio en el que se evaluaron 34 lotes provenientes de 13 marcas comerciales, encontrándose que en las pruebas de control de calidad todas las marcas y lotes cumplieron con las especificaciones, pero en lo referente a los estudios de disolución, solamente el 41.93% de los lotes estudiados cumplieron con las especificaciones de la USP. En este estudio también se encontraron problemas relacionados con la bioequivalencia.<sup>17</sup> S. Gordon evaluó el comportamiento in vitro y su correlación in vivo de cuatro productos comerciales de ácido acetilsalicílico encontrando que el producto que no cumplió con la disolución, no cumplió con las especificaciones de bioequivalencia.<sup>9</sup>



### 3.- PARTE EXPERIMENTAL.



### III. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS.

Para el estudio se seleccionaron 4 productos conteniendo Acido acetilsalicílico como único principio activo.

Se adquirieron 2 lotes de cada uno de los productos y se les asignó una clave, la cual se presenta en la tabla 1.

TABLA 1. Presentaciones seleccionadas de formas farmacéuticas con AAS.

FORMA FARMACEUTICA	DOSIS	IDENTIFICACION DEL PRODUCTO	TIPO DE LIBERACION.
TABLETAS	500 mg	AP-1	INMEDIATA
TABLETAS	500 mg	AP-2	INMEDIATA
TABLETAS	500 mg	AD-1	INMEDIATA
TABLETAS	500 mg	AD-2	INMEDIATA
GRAGEAS	650 mg	ECO-1	RETARDADA
GRAGEAS	650 mg	ECO-2	RETARDADA
CAPSULAS	500 mg	ASA-1	RETARDADA
CAPSULAS	500 mg	ASA-2	RETARDADA



### 3.2. MATERIAL Y EQUIPO.

#### 3.2.1. MATERIAL Y REACTIVOS.

- Estandar secundario de Acido Acetilsalicilico, (materia prima valorada 96.0%)
- NaOH 0.1, 1 y 2 N.
- AcOH glacial
- AcONa. 3H<sub>2</sub>O
- EtOH
- HCl 0.1 N
- Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.12H<sub>2</sub>O
- FeCl<sub>3</sub>
- Muestreadores Millipore de 9.0 cm de longitud
- Swinnex Millipore de 25 mm de diámetro.
- Filtro Whatmann No 42.

#### 3.2.2. EQUIPO

- Balanza analítica SARTORIUS Mod A210
- Baño de ultrasonido METTLER ELECTRONICS
- Desintegrador ELECSA Mod DSE 30
- Disolutor VANKEL Mod VK7000
- Durómetro SCHELEUNINGER Mod 2E1106
- Espectrofotómetro SHIMADZU UV/VIS 1601
- Friabilizador ELECSA Mod DSE30



### 3.3.- CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS:

Las pruebas de control de calidad que se realizaron fueron las siguientes:

1. Ensayos de identidad
2. Dureza
3. Friabilidad
4. Variación de peso
5. Uniformidad de dosis
6. Tiempo de desintegración
7. Valoración del principio activo

#### 3.3.1. ENSAYOS DE IDENTIDAD

Se realizó la identificación del principio activo por medio de reacciones coloridas o bien por espectros de absorción del I.R o U.V.

#### 3.3.2. DUREZA.<sup>20</sup>

Se realizó con un durómetro Scheleunger Mod. 2E1106, obteniendo el promedio de las determinaciones de dureza de 10 tabletas. Esta prueba nos permite conocer la resistencia de la tableta al agrietamiento o ruptura.

#### 3.3.3.-FRIABILIDAD<sup>20,27</sup>.

Se realizó en un friabilizador Elecsa Mod DSE30 con 10 unidades. Sirve para determinar la capacidad que tienen las tabletas de resistir las fuerzas tangenciales sin perder parte de su composición por formación de polvos, despostillamiento, ruptura o laminado.





### 3.3.4.-VARIACION DE PESO<sup>27</sup>

Se determinó pesando 20 unidades individualmente y se determinó la media y la desviación estándar de acuerdo al procedimiento de la U.S.P XXIII

### 3.3.5.-UNIFORMIDAD DE DOSIS.<sup>7,27.</sup>

Se realizó por el método de variación de masa, ya que los productos contienen mas de 50 mg de principio activo, y este constituye el 50% o más de la masa total de la unidad.

### 3.3.6.-TIEMPO DE DESINTEGRACION.<sup>3,27.</sup>

Se realizó en un desintegrador Elecsa DSE 30, y es el tiempo necesario para que las tabletas, grageas o cápsulas se desintegren y quede sobre la malla del aparato un residuo de masa suave, sin un núcleo palpablemente duro. La Metodología utilizada fue la siguiente:

#### 3.3.6.1. TABLETAS.

En cada uno de los seis cilindros, se depositó una tableta, se colocó el disco y se puso el aparato en movimiento, usando como líquido de inmersión agua destilada a 37°C +/- 2 °C, a una frecuencia de 32 ciclos por minuto. Después de 30 minutos se elevó la canastilla para separarla del líquido de inmersión y se observaron las tabletas.

#### 3.3.6.2. CAPSULAS

Se aplicó la prueba para tabletas omitiendo el uso de discos. Colocando en su lugar un tamiz de alambre removible en la parte superior de la canastilla. A los 30 minutos se elevó el cilindro y se observaron las cápsulas.



### 3.3.6.3. GRAGEAS CON CAPA ENTERICA.

En cada tubo de la canastilla se colocó una gragea y se sumergió en agua durante 5 minutos, posteriormente se transfirieron las grageas a un medio de jugo gástrico simulado a 37°C; transcurridos 30 minutos, se observó si no mostraban evidencia de desintegración. Se reemplazó el jugo gástrico simulado por jugo intestinal simulado a 37 +/- 2 °C. y se observaron en un lapso de una hora.

### 3.3.7.-VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO.<sup>7,27</sup>

Se llevó a cabo de acuerdo a la USP XXIII, el procedimiento se describe en los esquemas de las figuras 2,3 y 4 para tabletas, grageas y cápsulas respectivamente.

Fig. 2. Diagrama de flujo para la cuantificación de AAS en tabletas.

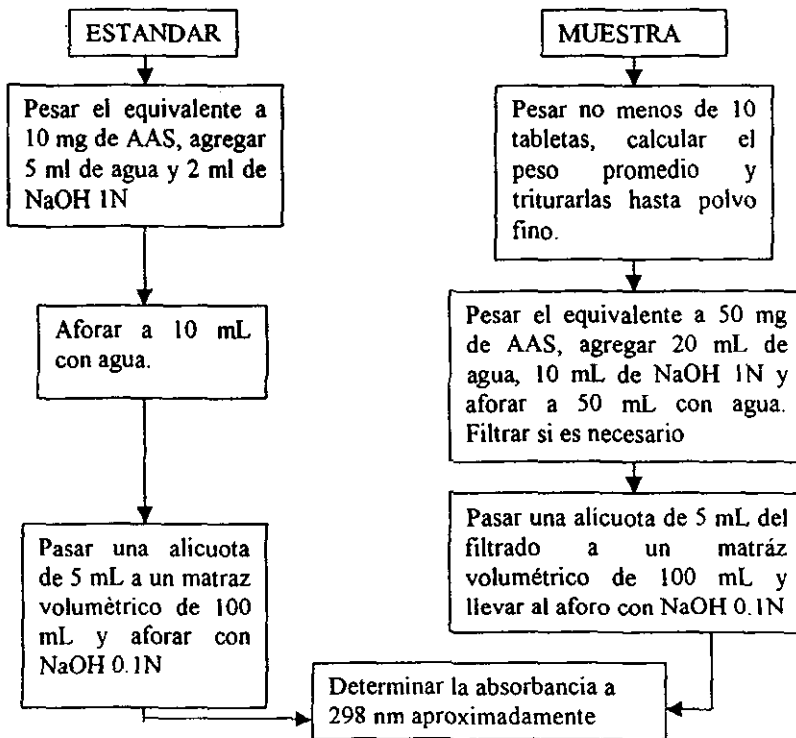




Fig. 3.- Diagrama de flujo para la cuantificación de AAS en grageas.

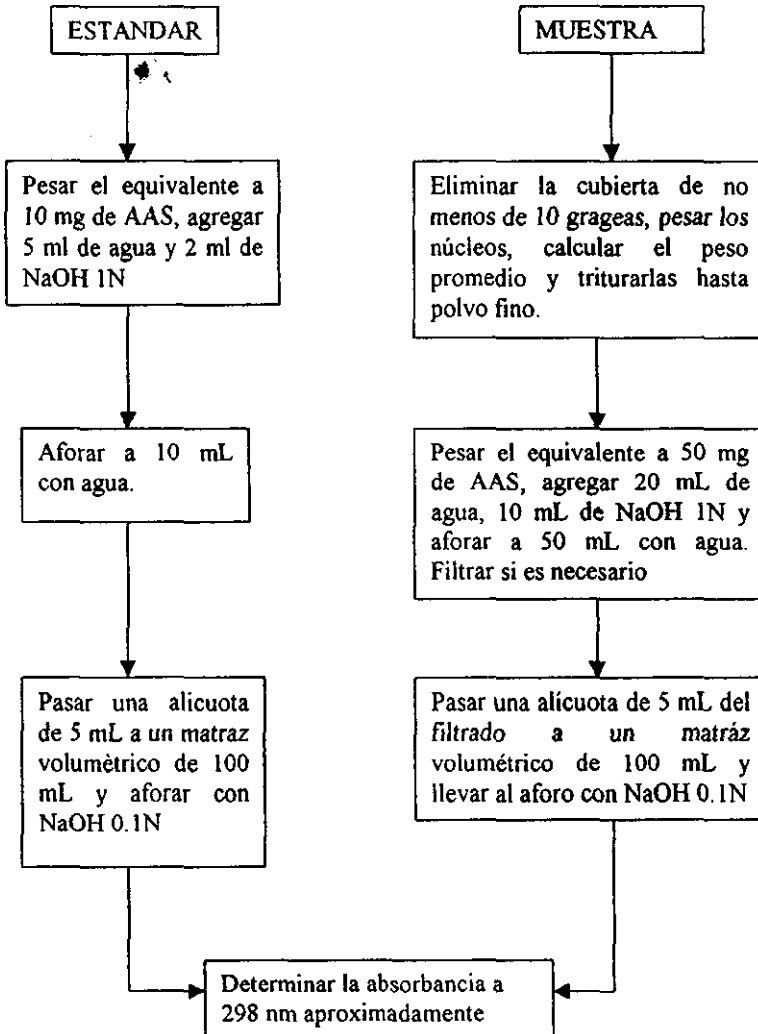
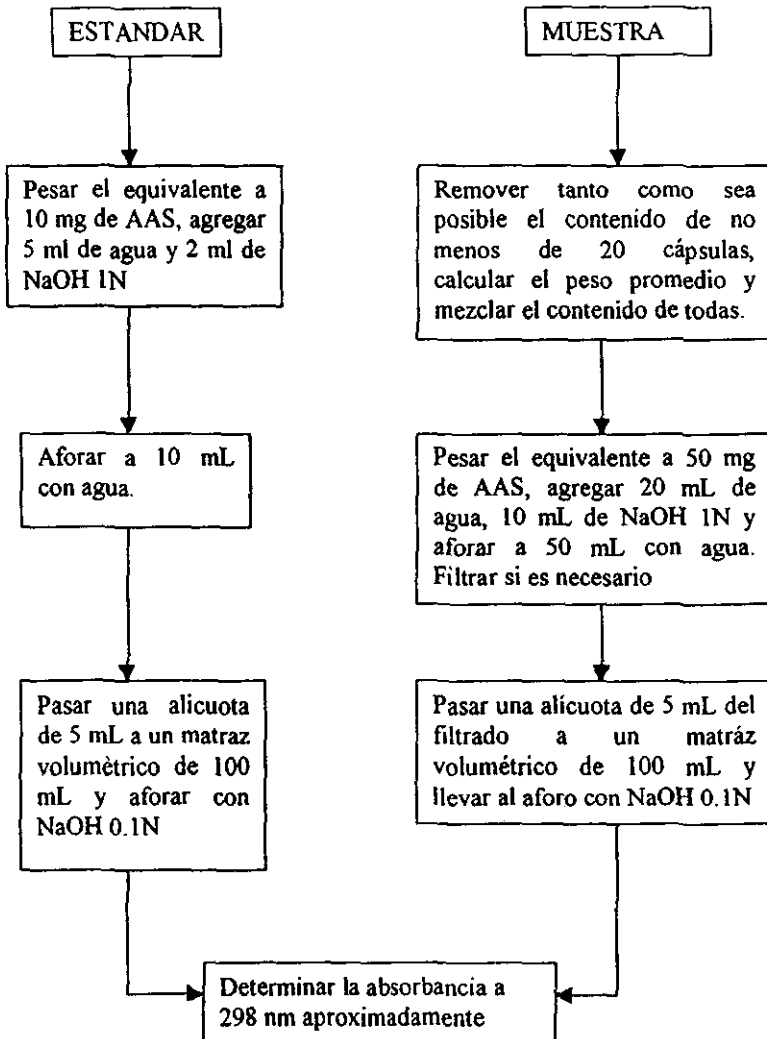




Fig. 4.- Diagrama de flujo para cuantificación de AAS en cápsulas.





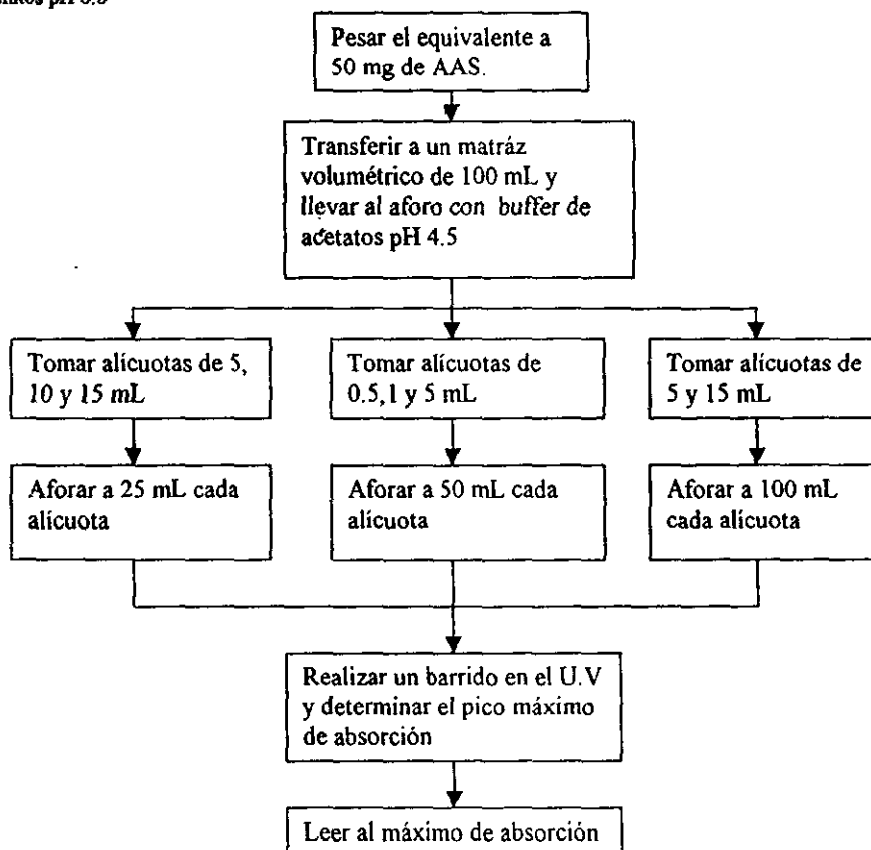
### 3.4.- ESTUDIO DE DISOLUCION.

#### 3.4.1.-VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE AAS EN LOS MEDIOS DE DISOLUCION.

##### 3.4.1.1.- LINEARIDAD.

La linealidad del método en los diferentes métodos de disolución se determinó preparando curvas patron de AAS en el rango de 25 a 500  $\mu\text{g/mL}$ . En la figura 5 se esquematiza la metodología utilizada.

Fig. 5.- Preparación de la curva de calibración de AAS en buffer de acetatos pH 4.5, HCl 0.1 N y buffer de fosfatos pH 6.8





#### 3.4.1.2.- REPETIBILIDAD.

Para la repetibilidad se prepararon tres curvas patrón en diferentes días, en el rango de concentración de 25 a 500  $\mu\text{g/mL}$ , los cuales se cuantificaron espectrofotométricamente a las longitudes de onda de máxima absorción obtenidas previamente.

#### 3.4.1.3.- INTERFERENCIA DEL BLANCO.

También se validó la interferencia o ruido del blanco, realizando un barrido en la región del U.V (200-310 nm) y determinando si existen ruidos en la zona a la cual se va a trabajar con la muestra.

#### 3.4.1.4.- PORCENTAJE DE RECUPERACION DEL FILTRO.

Así mismo se evaluó la interferencia del filtro en la disolución para lo cual se determinó la absorbancia de la muestra a la longitud de onda de máxima absorción, a una concentración de 500  $\mu\text{g/mL}$ , posteriormente se filtró la muestra y se determinó nuevamente la absorbancia, de la diferencia obtenida se calculó el porcentaje de recuperación del filtro.

#### 3.4.1.5.- INTERFERENCIA DE LOS EXCIPIENTES.

Para determinar la interferencia de los excipientes se determinó la absorbancia del estandar a una concentración de 500  $\mu\text{g/mL}$  de AAS. Posteriormente se molieron 10 tabletas y se tomó una cantidad equivalente a 50 mg de AAS y se aforó a 100 mL con el medio de disolución para obtener una concentración final de 500  $\mu\text{g/mL}$  de AAS.



Se compararon los espectros obtenidos, principalmente en la zona de trabajo, y se determinó estadísticamente la diferencia entre las absorbancias del fármaco puro y del fármaco contenido en los productos.

### 3.4.2- PERFILES DE DISOLUCIÓN.

Los estudios de disolución se llevaron a cabo de acuerdo a lo indicado en las figuras 6 y 7 para tabletas, grageas y cápsulas respectivamente, las condiciones de operación fueron las especificadas por la USP XXIII.

Para comparar los dos métodos, se tomaron las muestras a los tiempos especificados y cada muestra se dividió en 2 alícuotas, una de ellas se analizó de acuerdo al método tradicional, mientras que la otra, (de 0.5 mL) se reunió con las demás alícuotas del mismo volumen,

Las muestras se analizaron espectrofotométricamente a la longitud de onda indicada en las tablas 10 a 12. Los resultados se interpolaron en las curvas de calibración correspondientes a cada medio de disolución. Para el análisis de las muestras se efectuaron diluciones 1:10 con el medio de disolución cuando así se requería



Fig. 6.- Diagrama de flujo del estudio de disolución de tabletas de AAS

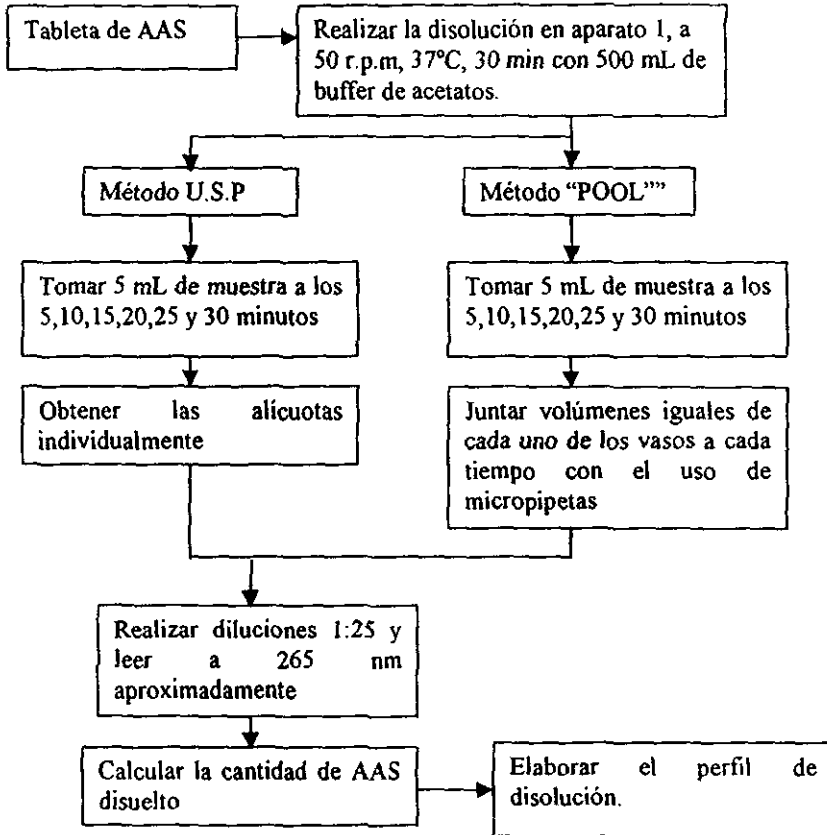
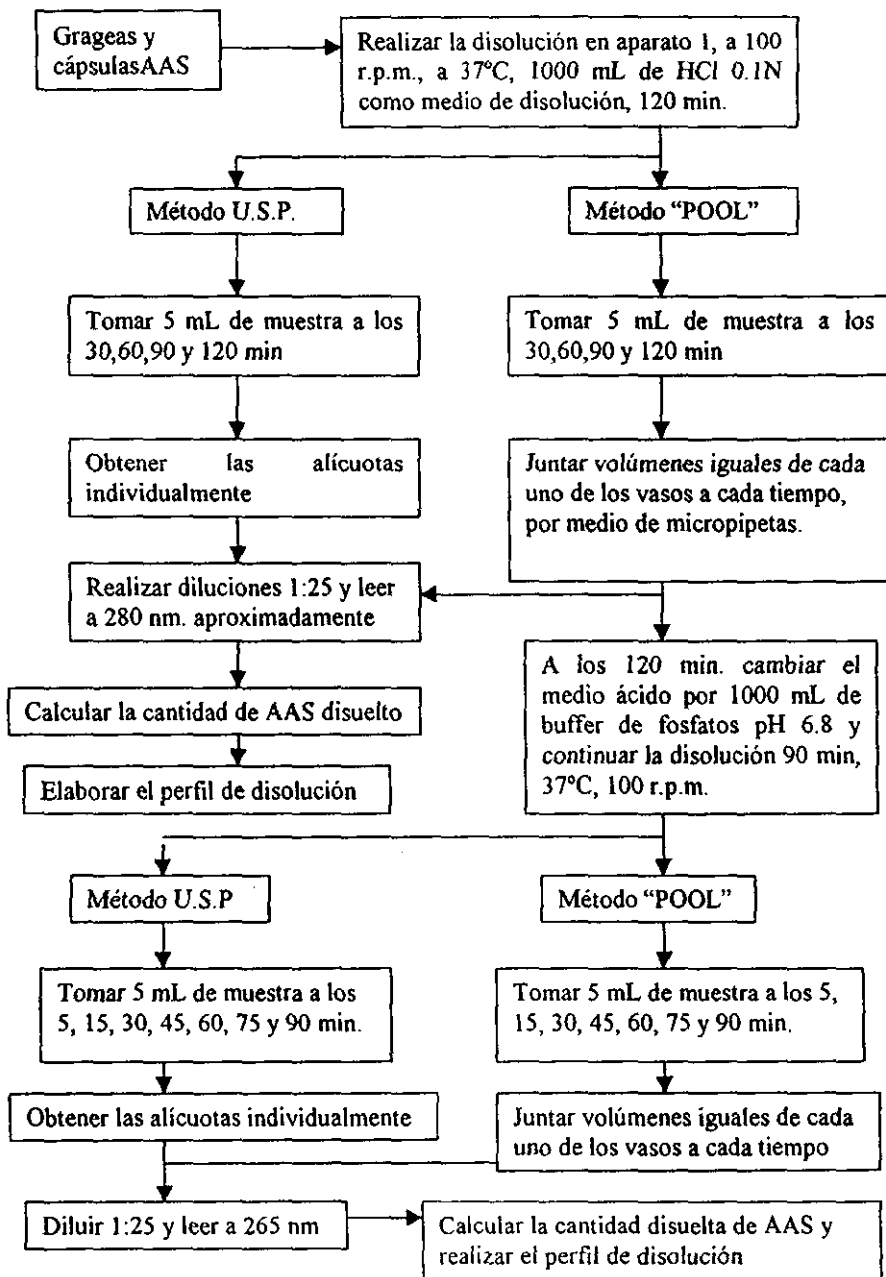






Fig. 7.- Diagrama de flujo para el estudio de disolución de grageas y cápsulas de AAS.





Las condiciones bajo las cuales se realizaron los perfiles de disolución, tanto para el método tradicional de disolución, como para el método "pool", se describen en la tabla 2.

TABLA 2.- Condiciones en los estudios de disolución.

CONDICIONES	TABLETAS	GRAGEAS	CAPSULAS
MEDIO DE DISOLUCION	BUFFER ACETATOS Ph 4.5	ACIDO: HCl 0.1 N ALCALINO: BUFFER FOSFATOS pH= 6.8	ACIDO: HCl 0.1 N ALCALINO: BUFFER FOSFATOS pH= 6.8
TEMPERATURA (°C)	37 +/- 0.5	37 +/- 0.5	37 +/- 0.5
VELOCIDAD DE AGITACION (r.p.m)	50	100	100
APARATO	I	I	I
ESPECIFICACION	Q = 80% T= 30 min	MEDIO ACIDO: Q < 10. MEDIO ALCALINO: Q = 75	MEDIO ACIDO: Q < 10. MEDIO ALCALINO: Q = 75
VOLUMEN DEL MEDIO (mL)	500	1000	1000

3.5.-ANÁLISIS DE MAUGER<sup>21</sup>.

Con el fin de determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos métodos, se llevó a cabo el análisis de Mauger, determinando el valor de forma (F1) y el factor de similitud (F2).

Para F1 se utiliza la siguiente ecuación:

$$F1 = \frac{\sum_{t=1}^n (Rt - Tt)}{\sum_{t=1}^n Rt} \times 100$$

Existe similitud si los valores de F1 se encuentran entre 0 y 15.

Para F2 se utiliza la siguiente ecuación:

$$F2 = 50 \log \left\{ \left( 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right)^{-0.5} \times 100 \right\}$$

En donde:

n = Número de muestras

Rt = Valor promedio a cada tiempo del producto de referencia.

Tt = Valor promedio a cada tiempo del producto de prueba.

Si  $F2 > 50$  los productos son similares.



## 4.- RESULTADOS.



## IV.-RESULTADOS

## 4.1.- IDENTIDAD

Los resultados obtenidos en los ensayos de identidad se presentan en la tabla 3:

TABLA 3.- Resultados de ensayos de identidad

PRODUCTO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
AP-1	EL ESPECTRO DE ABSORCION DE LA MUESTRA EN EL U.V DEBE CORRESPONDER CON EL DE LA SOLUCION DE REFERENCIA	CUMPLE
AP-2	EL ESPECTRO DE ABSORCION DE LA MUESTRA EN EL U.V DEBE CORRESPONDER CON EL DE LA SOLUCION DE REFERENCIA	CUMPLE
AD-1	EL ESPECTRO DE ABSORCION DE LA MUESTRA EN EL U.V DEBE CORRESPONDER CON EL DE LA SOLUCION DE REFERENCIA	CUMPLE
AD-2	EL ESPECTRO DE ABSORCION DE LA MUESTRA EN EL U.V DEBE CORRESPONDER CON EL DE LA SOLUCION DE REFERENCIA	CUMPLE
ECO-1	SE PRODUCE UN COLOR ROJO-VIOLETA	CUMPLE
ECO-2	SE PRODUCE UN COLOR ROJO-VIOLETA	CUMPLE
ASA-1	SE PRODUCE UN COLOR ROJO-VIOLETA	CUMPLE
ASA-2	SE PRODUCE UN COLOR ROJO-VIOLETA	CUMPLE



#### 4.2.-DUREZA, FRIABILIDAD, VARIACION DE PESO Y DESINTEGRACION.

En las tablas 4,5,6 y 7 se presentan los resultados obtenidos para las pruebas de dureza, friabilidad, variación de peso y desintegración respectivamente.

TABLA 4.- Resultados de dureza

PRODUCTO	ESPECIFICACION	RESULTADO	$\sigma$	C.V.
AP-1	4 – 10 Kg	6.87 Kg	0.8354	12.2
AP-2	4 – 10 Kg	7.51 Kg	0.9712	12.9
AD-1	4 – 10 Kg	6.60 Kg	0.8844	13.4
AD-2	4 – 10 Kg	7.60 Kg	0.8705	11.4
ECO-1(núcleos)	4 – 10 Kg	6.60 Kg	0.4701	7.1
ECO-2(núcleos)	4 – 10 Kg	6.74 Kg	0.5168	7.7
ASA-1	N/A	N/A	N/A	N/A
ASA-2	N/A	N/A	N/A	N/A

TABLA 5.- Resultados de friabilidad.

PRODUCTO.	ESPECIFICACION	RESULTADO (%)
AP-1	< 1 %	0.8
AP-2	< 1 %	0.9
AD-1	< 1 %	0.2
AD-2	< 1 %	0.2
ECO-1(núcleos)	< 1 %	9.0
ECO-2(núcleos)	< 1 %	8.1
ASA-1	N/A	N/A
ASA-2	N/A	N/A

TABLA 6.- Resultados obtenidos en la variación de peso de los productos bajo estudio.

PRODUCTO.	RESULTADO (g)	$\sigma$	C.V.
AP-1	0.6051	0.0042	0.7
AP-2	0.6046	0.0029	0.5
AD-1	0.6021	0.0059	1.0
AD-2	0.6020	0.0051	0.8
ECO-1	0.7141	0.0021	0.3
ECO-2	0.7160	0.0028	0.4
ASA-1	0.5246	0.0329	6.3
ASA-2	0.5585	0.0146	2.6



TABLA 7.- Valores obtenidos de tiempo de desintegración de los productos conteniendo AAS.

PRODUCTO.	TIEMPO DE DESINTEGRACION.
AP-1	8 seg.
AP-2	7 seg.
AD-1	8 seg.
AD-2	10 seg.
ECO-1	SR jugo gástrico simulado: No se desintegra en 30 min. SR jugo intestinal: 31 min. 29 seg.
ECO-2	SR jugo gástrico simulado: no se desintegra en 30 min. SR jugo intestinal: 31 min. 20 seg.
ASA-1	1 min. 29 seg.
ASA-2	1 min. 20 seg.

#### 4.3-VALORACION DE AAS Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

En la tabla 8 Y 9 se presentan los resultados obtenidos para las valoraciones obtenidas y para la uniformidad de contenido respectivamente:

TABLA 8.- Resultados de valoración de los 8 productos bajo estudio.

PRODUCTO.	ESPECIFICACION (%)	RESULTADO (%)
AP-1	95.0 – 105.0	97.8
AP-2	95.0 – 105.0	101.0
AD-1	95.0 – 105.0	55.8
AD-2	95.0 – 105.0	69.0
ECO-1	95.0 – 105.0	96.6
ECO-2	95.0 – 105.0	95.5
ASA-1	93.0 – 107.0	96.7
ASA-2	93.0 – 107.0	96.8

TABLA 9.- Resultados de Uniformidad de contenido

PRODUCTO.	% P.A.(x)	$\sigma$	DER (%)	RESULTADO
AP-1	97.8	0.30658	0.3	CUMPLE
AP-2	101.0	0.2536	0.2	CUMPLE
AD-1	NO SE REALIZO			
AD-2	NO SE REALIZO			
ECO-1	97.2	0.8108	0.8	CUMPLE
ECO-2	94.9	1.3142	1.4	CUMPLE
ASA-1	97.0	6.0845	5.6	CUMPLE
ASA-2	97.3	2.5590	2.6	CUMPLE



#### 4.4.-VALIDACION DEL METODO ANALITICO.

##### 4.4.1.- LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD

En la tabla 10,11 Y 12 y en las figuras 8,9 y 10 se presentan los resultados de linealidad y repetibilidad del método analítico.

Tabla 10, Figura 8.- Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 a  $\lambda=268$  nm.

CONCENTRACION ( $\mu\text{g/mL}$ )	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	MEDIA	D.S	C.V
25	0.131	0.128	0.127	0.129	0.00208	1.6
50	0.213	0.214	0.215	0.214	0.001	0.5
75	0.296	0.294	0.299	0.296	0.00252	0.8
100	0.379	0.381	0.383	0.381	0.002	0.5
200	0.714	0.716	0.718	0.716	0.002	0.3
300	1.047	1.056	1.063	1.055	0.00802	0.8
500	1.699	1.729	1.738	1.722	0.02042	1.2
B	0.0492	0.0434	0.0438	0.0455		
M	0.0033	0.0034	0.0034	0.0034		
R	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000		

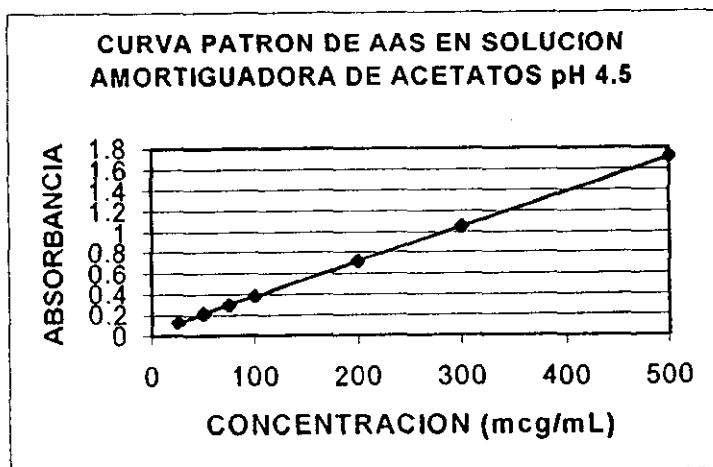




TABLA 11, Figura 9.- Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de AAS en fluido gástrico simulado a  $\lambda=277$  nm

CONCENTRACION ( $\mu\text{g/mL}$ )	ABSORBANCIA (nm)			MEDIA	D.S	C.V
	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3			
25	0.204	0.205	0.200	0.203	0.00264	1.3
50	0.363	0.362	0.353	0.359	0.00551	1.5
75	0.531	0.532	0.525	0.529	0.00378	0.7
100	0.695	0.688	0.681	0.688	0.007	1.0
200	1.348	1.354	1.327	1.343	0.01425	1.0
300	1.938	1.969	1.959	1.955	0.0129	0.7
B	0.0540	0.0455	0.0394	0.0538		
M	0.0063	0.0064	0.0064	0.0063		
R	0.9997	0.9999	1.0000	0.9997		

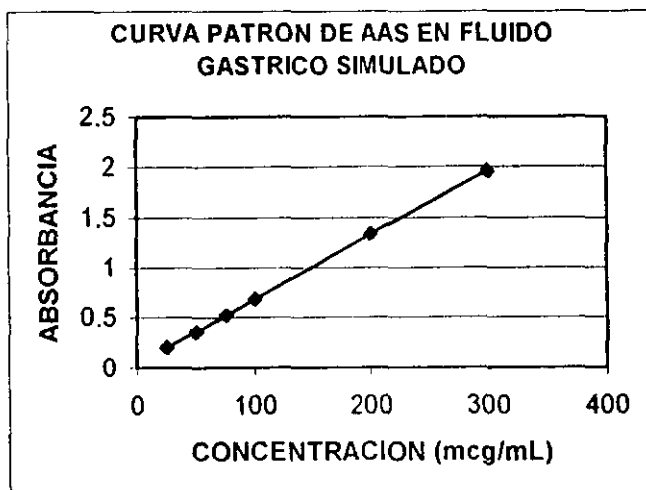
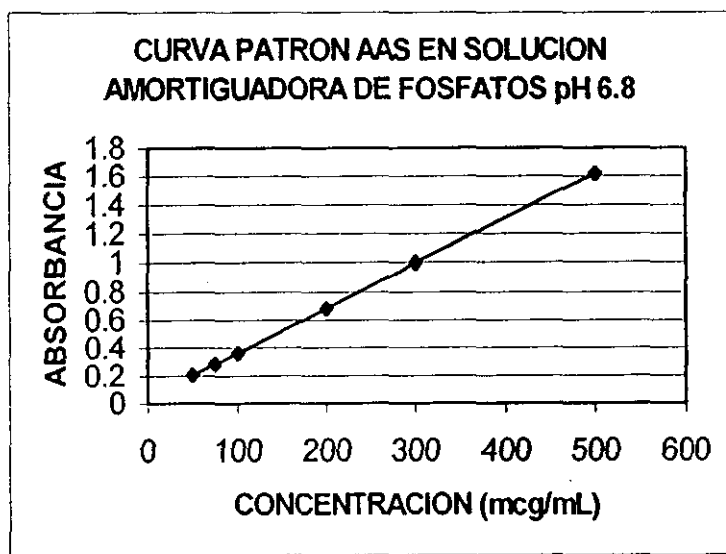


TABLA 12. Figura 10.- Linealidad y precisión del sistema para la cuantificación de AAS en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 a  $\lambda=268$  nm

CONCENTRACION ( $\mu\text{g/mL}$ )	ABSORBANCIA			MEDIA	D.S	C.V
	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3			
50	0.209	0.205	0.207	0.207	0.002	1
75	0.288	0.286	0.286	0.287	0.0011	0.4
100	0.367	0.366	0.363	0.365	0.0021	0.6
200	0.684	0.68	0.683	0.682	0.0021	0.3
300	1.003	0.998	1	1	0.0025	0.2
500	1.616	1.621	1.625	1.621	0.0045	0.3
B	0.062	0.0494	0.0529	0.0552		
M	0.0031	0.0031	0.0031	0.0031		
R	0.9999	1	1	1		





#### 4.4.2.-INTERFERENCIA OCASIONADA POR EL BLANCO Y PORCENTAJE DE RECUPERACION DEL FILTRO.

Los resultados de la interferencia ocasionada por el blanco, los porcentajes de recuperación del filtro y la interferencia de los excipientes se presentan en las tablas 13 y 14 respectivamente.

TABLA 13.- Resultados del barrido espectrofotométrico del blanco

MEDIO DE DISOLUCION	REGION DEL U.V. (nm)	REGION DE TRABAJO (nm)	INTERFERENCIA
BUFFER ACETATOS pH 4.5	220-310	267-269	NULA
BUFFER FOSFATOS pH 6.8	220-310	267-269	NULA

TABLA 14.- Porcentajes de recuperación del filtro empleado.

PRODUCTO	MEDIO DE DISOLUCION	$\lambda$ (nm)	ABS (SIN FILTRAR)	ABS (FILTRADO)	% ADSORCION	% RECUPE RACION
S. REF.	BUFFER ACETATOS pH 4.5	268	0.295	0.293	0.68	99.32
AP	BUFFER ACETATOS pH 4.5	268	0.265	0.264	0.38	99.62
AD	BUFFER ACETATOS pH 4.5	268	0.213	0.213	0.00	100.0
S. REF	BUFFER FOSFATOS pH 6.8	268	0.296	0.295	0.34	99.66
ECO	BUFFER FOSFATOS pH 6.8	268	0.187	0.187	0.00	100.0
ASA	BUFFER FOSFATOS pH 6.8	268	0.178	0.178	0.00	100.0

#### 4.4.3.- INTERFERENCIA DE LOS EXCIPIENTES.

Los espectros obtenidos para las muestras y para la S. Ref demuestran el mismo comportamiento a lo largo del barrido y no se aprecia diferencia en la absorbancia de las longitudes de onda de máxima absorción.



## 4.5.-PERFILES DE DISOLUCION

En las tablas 15 a la 18 se presentan los resultados obtenidos para los perfiles de disolución de los productos bajo estudio.

Tabla 15.- Perfiles de disolución obtenidos para los productos AP-1 y AP-2 por ambos métodos de disolución.

AP-1	MUESTREO(min)					
VASOS	5	10	15	20	25	30
1	35.3	63.1	78.8	90.7	96.6	97.3
2	35.1	64.5	81	88.9	96.9	98
3	34.2	67.7	82.6	89.1	95.3	97.3
4	38.5	66.5	85.8	95.1	96.9	96.9
5	39.6	67.2	83.3	92.8	96.8	98.7
6	40.1	65.9	81.2	90.3	95.1	96.4
<b>MEDIA</b>	<b>37.3</b>	<b>65.9</b>	<b>81.9</b>	<b>91.4</b>	<b>95.5</b>	<b>97.3</b>
<b>C.V.</b>	<b>6.3</b>	<b>2.2</b>	<b>2.5</b>	<b>2.2</b>	<b>0.8</b>	<b>0.8</b>
<b>POOL</b>	<b>37.8</b>	<b>66.1</b>	<b>81.2</b>	<b>91.4</b>	<b>95.5</b>	<b>97.3</b>

AP-2	MUESTREO(min)					
VASOS	5	10	15	20	25	30
1	29.0	56.8	74.1	84.6	89.9	93.0
2	29.4	59.6	80.1	92.2	95.2	95.9
3	26.5	57.2	77.4	88.6	93.3	94.5
4	32.5	63.8	82.7	90.7	94.2	94.8
5	31.5	60.3	78.0	88.4	94.0	94.5
6	31.2	57.2	76.7	86.0	91.9	93.7
<b>MEDIA</b>	<b>30.0</b>	<b>59.1</b>	<b>78.0</b>	<b>88.3</b>	<b>93</b>	<b>94.4</b>
<b>C.V.</b>	<b>6.2</b>	<b>3.9</b>	<b>3.2</b>	<b>2.7</b>	<b>1.7</b>	<b>0.9</b>
<b>POOL</b>	<b>30.0</b>	<b>58.5</b>	<b>77.3</b>	<b>87.3</b>	<b>92.7</b>	<b>94.6</b>

Figura 11-Perfiles de disolución de los productos AP-1 y AP-2 en solución amortiguadora de acetatos pH=4.5

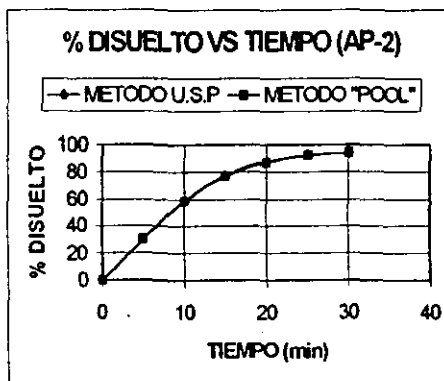
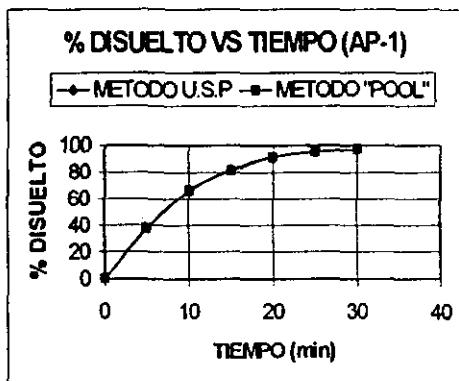




Tabla 16.-Perfiles de disolución obtenidos para los productos AD-1 y AD-2 por ambos métodos de disolución

AD-1	MUESTREO(min)						
	VASO	5	10	15	20	25	30
1	13.6	19.9	27.2	33.8	40.3	45.4	55.6
2	13.6	19.9	26.4	32.7	38.7	44.6	54.9
3	14.8	21.6	27.9	34.8	41.1	46.4	56.8
4	12.2	16.2	21.2	24.9	29.2	33.3	41.4
5	17.3	23.1	31.1	38.1	43.9	50	61.6
6	14.8	21.6	27.9	34.8	39.6	45.6	54.2
<b>MEDIA</b>	<b>14.3</b>	<b>20.3</b>	<b>26.9</b>	<b>33.2</b>	<b>38.7</b>	<b>44.1</b>	<b>54</b>
C.V.	10.2	9.8	10.1	11.2	10.9	10.9	10.5
<b>POOL</b>	<b>14.2</b>	<b>20.2</b>	<b>26.9</b>	<b>33.3</b>	<b>38.4</b>	<b>43.7</b>	<b>53.9</b>

AD-2	MUESTREO (min)						
	VASOS	5	10	15	20	30	45
1	14.6	22.2	28.5	34.3	44.9	65.4	
2	19.5	29.8	39.8	50.9	65.1	77.7	
3	17.8	28.7	37.1	45.4	57.2	70.5	
4	17.6	26.7	34.1	40.3	50.5	63.2	
5	18.5	27.5	34.7	40.7	50.7	64.8	
6	18.5	27.7	34.4	40.6	52.6	66.7	
<b>MEDIA</b>	<b>17.7</b>	<b>27.1</b>	<b>34.8</b>	<b>42.1</b>	<b>53.4</b>	<b>68</b>	
C.V.	7.9	8.1	9.1	11.2	10.9	6.6	
<b>POOL</b>	<b>17.6</b>	<b>27.1</b>	<b>35</b>	<b>41.9</b>	<b>53</b>	<b>67.7</b>	

Figura 12.-Perfiles de disolución de los productos AD-1 y 2 en solución amortiguadora de acetatos pH=4.5

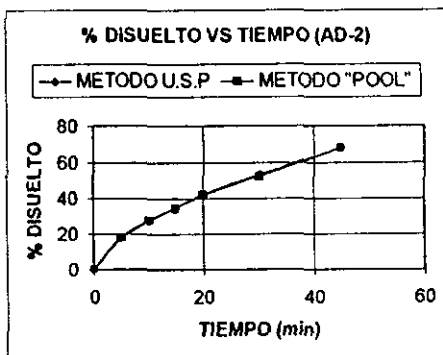
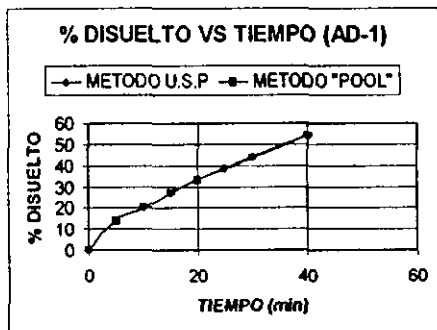




Tabla 17.- Perfiles de disolución obtenidos para los productos ECO-1 y 2.

FLUIDO GASTRICO SIMULADO						SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATOS pH=6.8						
ECO-1	MUESTREO (min)											
VASOS	0	30	60	90	120	125	135	150	165	180	195	210
1	0	2.3	1.1	1.1	1.1	4	5.2	12.4	24.2	58.1	80.9	89.9
2	0	1.9	1.2	1.2	1.1	4	5.4	28.7	51.1	75	90.4	93.8
3	0	1.9	1.1	1.1	1.1	3.7	5.2	20.3	42.5	57	65.7	72.9
4	0	1.6	1.1	1.1	1.1	3.9	5.2	8.1	10.8	15.3	22.7	62.4
5	0	2.7	1.1	1.1	1.1	3.7	5.2	9.5	20.3	42	59.2	72.9
6	0	1.8	1.1	1.1	1.1	3.8	5.3	26.3	53.8	66.4	75.3	90.4
<b>MEDIA</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>3.9</b>	<b>5.2</b>	<b>17.5</b>	<b>33.8</b>	<b>52.3</b>	<b>65.7</b>	<b>81.2</b>
<b>C.V.</b>	<b>0</b>	<b>16.6</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1.6</b>	<b>2.8</b>	<b>1.6</b>	<b>45.9</b>	<b>47.9</b>	<b>36.9</b>	<b>33</b>	<b>29.2</b>
<b>"POOL"</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>3.7</b>	<b>5.2</b>	<b>17.4</b>	<b>33.6</b>	<b>51.9</b>	<b>65.2</b>	<b>83.8</b>

FLUIDO GASTRICO SIMULADO						SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATOS pH=6.8						
ECO-2	MUESTREO (min)											
VASOS	0	30	60	90	120	125	135	150	165	180	195	210
1	0	2.3	1	1.1	1.2	4.8	6.4	22.7	67	88	95.7	99.3
2	0	2.2	1	1	1	4.7	5.6	10.5	18.5	28.2	42.8	80.2
3	0	2.1	1.1	1	1.1	4.8	6.3	12.6	31.1	56.6	71.9	85.2
4	0	1.4	1.1	1.1	1.2	4.9	6.1	11.2	41.6	62.4	77.8	89.5
5	0	1.7	1	1.1	1.1	4.9	6.4	14.2	43	75.1	92.4	97.5
6	0	1.9	1	1	1	4.9	6.5	9	30.1	54.1	71.3	80.9
<b>MEDIA</b>	<b>0</b>	<b>1.9</b>	<b>1</b>	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>4.8</b>	<b>6.2</b>	<b>13.4</b>	<b>38.5</b>	<b>60.7</b>	<b>75.3</b>	<b>88.9</b>
<b>C.V.</b>	<b>0</b>	<b>16.6</b>	<b>4.9</b>	<b>5.1</b>	<b>7.5</b>	<b>1.4</b>	<b>5.1</b>	<b>33.5</b>	<b>39.2</b>	<b>30.6</b>	<b>23</b>	<b>8.3</b>
<b>"POOL"</b>	<b>0</b>	<b>1.9</b>	<b>1</b>	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>4.8</b>	<b>6.3</b>	<b>13.2</b>	<b>37.8</b>	<b>60.4</b>	<b>74.6</b>	

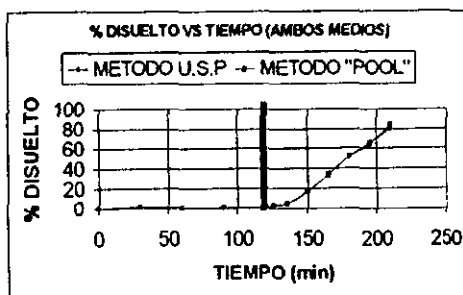


Figura 13.- Perfiles de disolución de los productos ECO-1 y 2 en fluido gástrico simulado y después de 120 min. en solución amortiguadora de fosfatos pH=6.8.

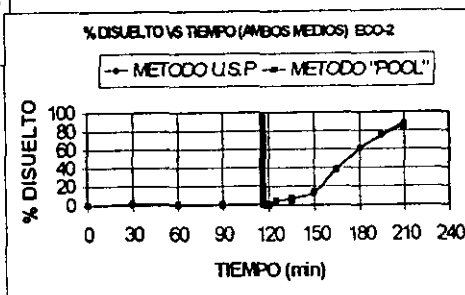


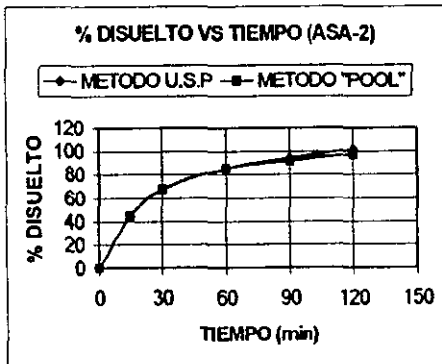
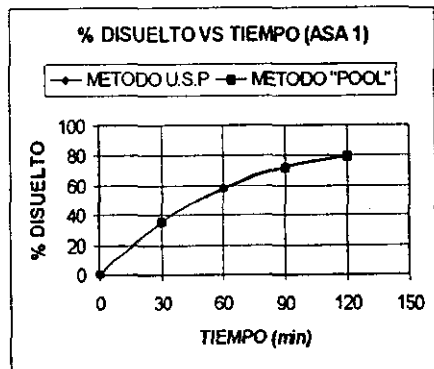


Tabla 18.- Perfiles de disolución obtenidos para los productos ASA-1 y 2 por ambos métodos de disolución.

ASA-1	FLUIDO GASTRICO SIMULADO			
	MUESTREO (min)			
VASOS	30	60	90	120
1	38.3	61.5	76.5	84.6
2	30.5	56.5	72.4	79.9
3	34.5	56.7	69.4	77.5
4	31.6	57.3	73.1	79.9
5	34.7	56.7	69.4	77.5
6	38.6	60.8	73.9	79.9
<b>MEDIA</b>	<b>34.7</b>	<b>58.3</b>	<b>72.5</b>	<b>79.9</b>
C.V.	8.7	3.6	3.4	3
"POOL"	34.9	57.6	71.8	79.9

ASA-2	FLUIDO GASTRICO SIMULADO				
	MUESTREO (min)				
VASOS	15	30	60	90	120
1	44.4	68.4	86.8	97.5	105.6
2	49.9	74.7	89.4	97.5	105.6
3	42.8	67.9	84.6	97.5	105.9
4	41.6	65.8	84.6	92.8	97.5
5	45.1	66.2	84.6	92.8	97.5
6	46.3	67.9	84.6	89.4	97.5
<b>MEDIA</b>	<b>45</b>	<b>68.4</b>	<b>85.8</b>	<b>94.6</b>	<b>101.6</b>
C.V.	5.9	4.3	2.1	3.3	4
"POOL"	45.2	67.4	85.5	92.1	97.5

Figura 14.- Perfiles de disolución de los productos ASA-1 y 2 en fluido gástrico simulado.





Adicionalmente, se realizó un perfil de disolución del producto AD-1 en fluido gástrico simulado, y del producto ASA-1 en solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 para observar su comportamiento en dichos medios. Los resultados obtenidos se presentan en las tablas 19 y 20 y en las figuras 15 y 16.

Tabla 19.- Perfil de disolución del producto AD-1 por ambos métodos de disolución.

AD-1	MUESTREO(min)					
	VASOS	15	30	60	90	120
1	27.3	42.7	66.3	77.5	93.6	
2	23.9	39.5	64.8	77.5	91.6	
3	25.4	39.7	61.2	75.3	91.6	
4	24	37.5	58.9	73.4	84.6	
5	26.7	41.2	62.8	73.4	84.6	
6	26.6	42.2	64.8	75.3	91.6	
MEDIA	25.7	40.5	63.1	75.4	89.6	
C.V.	5.2	4.4	3.9	2.2	4	
POOL	25.9	40.5	62.2	75.3	84.6	

Figura 15.-Perfil de disolución del producto AD-1 en fluido gástrico simulado.

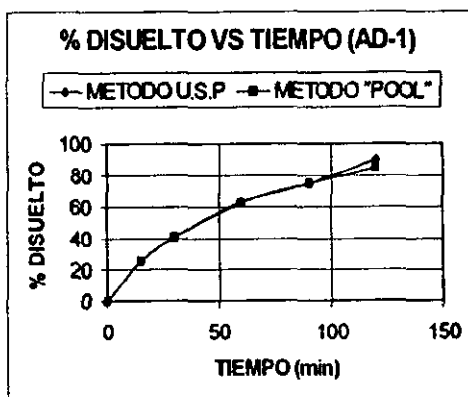
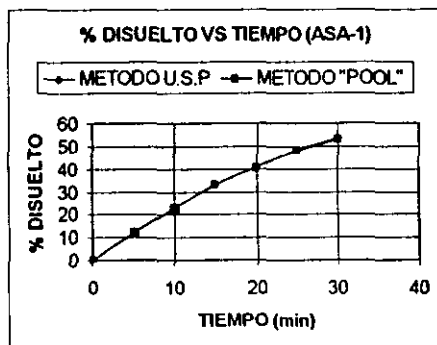


Tabla 20.- Perfil de disolución obtenido para el producto ASA-1

ASA-1	BUFFER ACETATOS pH 4.5					
	MUESTREO (min)					
VASOS	5	10	15	20	25	30
1	8.4	18.5	30.2	40.6	49.3	56.2
2	13	24.5	34.5	42.1	49.6	55.5
3	12.5	27.5	38	46.3	53.3	58.3
4	11.5	21.2	31.9	40.8	47.9	53.8
5	13.4	23.5	31.8	37.8	44	49.6
6	13.7	22.3	30.9	38.5	45	49.5
MEDIA	12.1	22.9	32.9	41	48.2	53.8
C.V.	14.9	12.1	8	6.7	6.4	6.1
POOL	12.1	22.9	32.8	40.9	48	53.2

Figura 16.- Perfil de disolución del producto ASA-1 en solución amortiguadora de acetatos pH=4.5







## 4.6- CINÉTICAS DE DISOLUCION.

Una vez obtenidos los perfiles de disolución, se procedió a determinar la cinética de disolución de los productos al utilizar el método tradicional de muestreo y el método "pool". Los resultados se presentan en la tabla 21.

Tabla 21.- Cinética de disolución para los productos bajo estudio.

AP-1		TIEMPO (min)							CINETICA		
METODO	0	5	10	15	20	25	30	r	Constante	Orden	
U.S.P	100	62.7	34.1	18.1	8.8	3.8	2.6	0.9969	-0.1327	1	
"POOL"	100	62.2	33.9	18.8	8.6	4.5	2.7	0.9986	-0.1287	1	
AP-2		TIEMPO (min)							CINETICA		
METODO	0	5	10	15	20	25	30	r	Constante	Orden	
U.S.P	100	70	40.9	22	11.7	7	5.6	0.9924	-0.1060	1	
"POOL"	100	70	41.5	22.7	12.7	7.3	5.4	0.9963	-0.1063	1	
AD-1		TIEMPO (min)							CINETICA		
METODO	0	5	10	15	20	25	30	r	Constante	Orden	
U.S.P	100	85.7	79.7	73.1	66.8	61.3	55.9	0.9993	-1.203	0	
"POOL"	100	85.8	79.8	73.1	66.7	61.6	56.3	0.9987	-1.191	0	
AD-2		TIEMPO (min)							CINETICA		
METODO	0	5	10	15	20	25	30	r	constante	Orden	
U.S.P	100	82.3	72.9	65.2	57.9	46.6	32	0.9915	-1.930	0	
"POOL"	100	82.4	72.9	65	58.1	47	32.3	0.9914	-1.914	0	
ECO-1		TIEMPO (min)							CINETICA		
METODO	0	5	15	30	45	60	75	90	r	constante	Orden
U.S.P	100	96.1	94.8	82.5	66.2	47.7	34.3	18.8	0.9934	-0.9622	0
"POOL"	100	96.3	94.8	82.6	66.4	48.1	34.8	16.2	0.9927	-0.9800	0
ECO-2		TIEMPO (min)							CINETICA		
METODO	0	5	15	30	45	60	75	90	r	constante	Orden
U.S.P	100	95.2	93.8	86.6	61.5	39.3	24.7	11.1	0.9856	-1.087	0
"POOL"	100	95.2	93.7	86.8	62.2	39.6	25.4	14.7	0.9842	-1.056	0
ASA-1		TIEMPO (min)							CINETICA		
METODO	0	30	60	90	120				r	constante	Orden
U.S.P	100	65.3	41.7	27.5	20.1				0.9969	-0.0132	1
"POOL"	100	65.1	42.4	28.2	20.1				0.9986	-0.0131	1
ASA-2		TIEMPO (min)							CINETICA		
METODO	0	15	30	60	90	120			r	constante	Orden
U.S.P	100	74.3	59.5	36.9	24.6	10.4			0.9879	-0.0179	1
"POOL"	100	74.1	59.5	36.8	24.7	15.4			0.9999	-0.0149	1



## 4.6.1.- TIEMPOS MEDIOS DE DISOLUCION.

El tiempo medio de disolución se calcula a partir de las diferencias de cantidades disueltas entre cada uno de los tiempos, mediante la fórmula:

$$TMD = \frac{\sum t \Delta A_{dis}}{Adis_{\infty}}$$

En donde:

T = tiempo de muestreo.

$\Delta A_{dis}$  = diferencia de cantidad disuelta a cada tiempo.

$Adis_{\infty}$  = Cantidad disuelta a tiempo infinito.

Los resultados para los TMD se presentan en la tabla 22.

Tabla 22.- Tiempos medios de disolución

AP-1	TIEMPO (min)								
METODO	0	5	10	15	20	25	30		TMD
U.S.P	0	37.3	65.9	81.9	91.2	96.2	97.4		10.88 min
"POOL"	0	37.8	66.1	81.2	91.4	95.5	97.3		10.85 min
AP-2	TIEMPO(min)								
METODO	0	5	10	15	20	25	30		TMD
U.S.P	0	30	59.1	78	88.3	93	94.4		11.55 min
"POOL"	0	30	58.5	77.3	87.3	92.7	94.6		11.72 min
ECO-1	TIEMPO (min)								
METODO	0	5	15	30	45	60	75	90	TMD
U.S.P	0	3.9	5.2	17.5	33.8	52.3	65.7	81.2	57.28 min
"POOL"	0	3.7	5.2	17.4	33.6	51.9	65.2	83.8	58.54 min
ECO-2	TIEMPO (min)								
METODO	0	5	15	30	45	60	75	90	TMD
U.S.P	0	4.8	6.2	13.4	38.5	60.7	75.3	88.9	56.71min
"POOL"	0	4.8	6.3	13.2	37.8	60.4	74.6	85.3	55.62min
ASA-1	TIEMPO (min)								
METODO	0	30	60	90	120				TMD
U.S.P	0	34.7	58.3	72.5	79.9				57.86 min
"POOL"	0	34.9	57.6	71.8	79.9				58.31 min
ASA-2	TIEMPO (min)								
METODO	0	15	30	60	90	120			TMD
U.S.P	0	25.7	40.5	63.1	75.4	89.6			55.76 min
"POOL"	0	25.9	40.5	63.2	75.3	84.6			52.29 min



## 5.- ANALISIS DE RESULTADOS.



## V. ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 5.1.- CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS.

Al analizar los resultados de control de calidad, se encontró que todos los productos cumplen con las especificaciones farmacopeicas de ensayos de identidad, dureza y de variación de peso.(Tablas 3,4 y 6). Asimismo, los productos bajo estudio cumplieron con las especificaciones de desintegración, aún cuando esta prueba ha sido sustituida por la prueba de disolución, que resulta mas representativa y predictiva de la biodisponibilidad de un medicamento.(Tabla 7) En lo que corresponde a friabilidad, las tabletas cumplieron con el requerimiento, mientras que los núcleos de las grageas, no cumplieron con las especificaciones,(Tabla 5) sin embargo, esto no es crítico, ya que esta forma farmacéutica se administra con la cubierta entérica y el paso crítico es la desintegración y disolución en el intestino.

En la tabla 8 se puede observar que los productos AP, ECO y ASA, cumplieron con las especificaciones de valoración del principio activo, mientras que los lotes del producto AD mostraron resultados inferiores a los límites establecidos, por lo que no se considerarán aptos para algún análisis posterior, sin embargo, dado que el objetivo era comparar el método de disolución de U.S.P XXIII con el método de "POOL", se decidió incluir este producto en el estudio.

En el rubro de uniformidad de contenido, los productos ECO, ASA y AP cumplieron con las especificaciones, mientras que a los productos AD, no se les realizó la prueba debido a su bajo porcentaje de principio activo.(Tabla 9)



## 5.2.- ESTUDIO DE DISOLUCION.

Los perfiles de disolución se llevaron a cabo utilizando el método propuesto por la USP XXIII, que indica que para tabletas de AAS, el medio de disolución sean 500 mL de solución amortiguadora de acetatos pH=4.5 en el aparato No 1 a 50 r.p.m y 37°C, mientras que para grageas y cápsulas, se utiliza el aparato 1 a 37°C y 1000 mL de jugo gástrico simulado como medio de disolución ácido y 1000 mL de solución amortiguadora de fosfatos o jugo intestinal simulado como medio de disolución alcalino, a una velocidad de agitación de 100 r.p.m, durante 120 min.en el medio ácido y 90 min en el medio de disolución alcalino.

### 5.2.1.- VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE AAS EN LOS DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCION.

Los resultados de linealidad y precisión del método analítico demostraron que el método de cuantificación de AAS en solución amortiguadora de acetatos fue lineal y preciso en el rango de 25 a 500 µg/mL, lo que se aprecia en la Tabla 10 y Figura 8 mientras que en fluido gástrico simulado, la linealidad y precisión se dieron en el rango de 25 a 300 µg/mL (Tabla 11, Figura 9). En el caso de la solución amortiguadora de fosfatos, el método fue lineal y preciso en el rango de 50 a 500 µg/mL (Tabla 12, Figura 10).

En el barrido realizado a cada medio de disolución, el espectro no mostró interferencias en el rango de trabajo en ninguno de los medios utilizados.



Al evaluar la influencia del filtro en el porcentaje de recuperación, se encontró que el mínimo porcentaje de recuperación fue de 99.32%, lo que confirma que el filtro utilizado fue adecuado para el estudio y no retiene el principio activo a cuantificar (Tabla 14).

Dado que no se conocían los excipientes contenidos en las diferentes formulaciones, se comparó la absorbancia de un estándar puro, contra una alícuota de cada uno de los productos, a la misma concentración que el estándar, encontrándose que los espectros de absorción fueron idénticos, lo cual indica que a la longitud de onda utilizada los excipientes no interfieren en el análisis.

#### 5.2.2.- ESTUDIOS DE DISOLUCION UTILIZANDO EL METODO USP XXIII.

Los resultados del perfil de disolución de los productos AP-1 y AP-2 mostraron que cumplieron con las especificaciones farmacopeicas para tabletas (No menos del 85 % disuelto a los 30 min.), como se puede apreciar en las tabla 15, Figura 11.

Como se puede observar, en la Figura 12, los productos AD-1 y AD-2, no cumplieron con las especificaciones para tabletas, ya que el porcentaje disuelto a los 30 min. fue de 54 y 68 % respectivamente.



Los productos ECO-1 y ECO-2 (grageas), cumplieron con las especificaciones de la USP en fluido gástrico simulado (no más del 10 % a los 120 min), ya que los valores de porcentaje disuelto a los 120 min fueron de 1.1 % en ambos lotes. Al analizar los valores de porcentaje disuelto en fluido intestinal simulado, se encontró que ambos lotes cumplen con la especificación USP (80 % disuelto a los 90 min), ya que el porcentaje disuelto fue de 81.2 y 88.9% respectivamente como se puede apreciar en la figura 13. Este valor se encuentra muy cercano a los límites inferiores de aceptación.

En el caso de los productos ASA-1 y ASA-2 (cápsulas) se encontró que estos productos no cumplen con la especificación, ya que los resultados obtenidos en jugo gástrico simulado fueron mucho más elevados que lo esperado, y en este medio se disolvió el 79.9 y 101.6% del principio activo respectivamente. Mientras que la especificación indica que no debe de disolverse más del 10%, como se puede observar en la figura 14.

Con el fin de evaluar si el lote ASA-1 se comportaba como producto de liberación inmediata se evaluó su perfil de disolución en solución amortiguadora de acetatos encontrándose que el producto se disolvió en un 53.8% a los 30min, por lo que no cumplió con las especificaciones de disolución USP (85% a los 30min), como se observa en la figura 16.



Dado que la disolución del producto AD-1, fue muy baja en la solución amortiguadora de fosfatos se llevo acabo la prueba para formulaciones de liberación prolongada, utilizando fluido gástrico simulado como medio de disolución. Los resultados mostraron que en este medio el principio activo se libero en un 89.6 % a los 120min, por lo que tampoco cumplió con esta especificación, ya que no se debe de disolver más del 10% a los 120min (figura 15).

Al comparar los resultados obtenidos entre los lotes y dentro de los lotes se encontró que el perfil de disolución entre lotes de un mismo fabricante es semejante, sin embargo, existen diferencias entre los productos de diferentes fabricantes.

### 5.2.3.- ESTUDIO DE DISOLUCION UTILIZANDO EL METODO "POOL" Y SU COMPARACION CON EL METODO U.S.P XXIII.

Al comparar los perfiles de disolución de los productos AP-1 y AP-2 utilizando ambos métodos se encontró que no existe diferencia en los perfiles obtenidos (figura 11)

Para los productos AD-1 y AD-2, es interesante hacer notar, que el método de "pool" conservó su fidelidad con respecto al método USP, ya que los resultados obtenidos mostraron el mismo criterio de rechazo y las gráficas fueron idénticas en ambos casos (figura 12).

En el caso de los productos ECO-1 y ECO-2, se encontró que con ambos métodos los resultados se encontraron cerca de los limites inferiores de aceptación (figura 13).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA





En la figura 14 se observan los perfiles de disolución de los productos ASA-1 y ASA-2, en los que se aprecia que los resultados obtenidos con el método "pool" son idénticos al método USP por lo que el método "pool" no afectó el criterio de aceptación o de rechazo.

Es de hacer notar que el método de "pool" no permite visualizar la variabilidad dentro del lote, ya que solamente se cuenta con un dato de disolución en lugar de seis, es decir, es una determinación puntual, por lo que sería conveniente que la prueba de uniformidad de contenido fuera un requisito obligatorio previo al uso del método de "pool". De esta manera se demostraría la uniformidad de los lotes.

#### 5.2.4. TIEMPOS MEDIOS DE DISOLUCION.

Al calcular los tiempos medios de disolución (TMD) los cuales se presentan en la tabla 22, se encontró que los tiempos variaron entre 10.85min y 58.54min. Al comparar los valores calculados utilizando los dos métodos de disolución no se encontraron diferencias significativas entre ellos.

#### 5.2.5.-CINETICA DE DISOLUCION.

Al evaluar la cinética de disolución de los productos bajo estudio (tabla 21) se encontró que los productos AP y ASA en presentación de tabletas y cápsulas respectivamente mostraron una cinética de primer orden, mientras que los productos AD y ECO presentaron una cinética de orden cero.



Dado a que el producto ECO es de liberación retardada era de esperarse este tipo de cinética. Es posible que la cinética de orden cero del producto AD (tabletas) se haya debido a su bajo porcentaje de disolución. En la tabla 23 se presentan las constantes de disolución y sus respectivos  $t_{1/2}$  en los que se puede observar las diferencias entre los productos. Así el producto AP-1 presentó el  $t_{1/2}$  mas bajo: 5.22 min, mientras que el producto ECO-1 dio un valor de  $t_{1/2}$  de 55.55 min.

Al emplear el método de "pool", las constantes de disolución y los  $t_{1/2}$  obtenidos fueron semejantes (Tabla 23), al igual que el orden de reacción.(Tabla 21)

Tabla 23.- Constantes de disolución y  $t_{1/2}$  de los productos estudiados.

PRODUCTO	METODO	
	U.S.P	POOL
<b>AP-1</b>		
Constante de disolución.(mg/mL.min)	0.1327	0.1287
$t_{1/2}$ (min)	5.22	5.38
<b>AP-2</b>		
Constante de disolución.(mg/mL.min)	0.1060	0.1063
$t_{1/2}$ (min)	6.54	6.52
<b>AD-1</b>		
Constante de disolución.(mg/mL.min)	1.203	1.191
$t_{1/2}$ (min)	38.02	38.37
<b>AD-2</b>		
Constante de disolución.(mg/mL.min)	1.930	1.914
$t_{1/2}$ (min)	24.15	24.33
<b>ECO-1</b>		
Constante de disolución.(mg/mL.min)	0.9622	0.9800
$t_{1/2}$ (min)	55.55	54.20
<b>ECO-2</b>		
Constante de disolución.(mg/mL.min)	1.087	1.056
$t_{1/2}$ (min)	49.95	51.09
<b>ASA-1</b>		
Constante de disolución.(mg/mL.min)	0.0132	0.0131
$t_{1/2}$ (min)	52.5	52.9
<b>ASA-2</b>		
Constante de disolución.(mg/mL.min)	0.0179	0.0149
$t_{1/2}$ (min)	38.7	46.5



### 5.3.-ANALISIS DE MAUGER.

En la tabla 24 se presentan los resultados obtenidos para la prueba de F1 y F2, en la que se puede observar que la mayoría de los productos del mismo fabricante presentaron similitud, a excepción de los lotes ASA-1 y ASA-2. Al analizar los resultados obtenidos de las tabletas de diferentes fabricantes (AP y AD), se encontró que no existe similitud entre los productos.

TABLA 24.- Resultados de la prueba F1 del análisis de Mauger y Chilko

PRODUCTOS	MEDIO DE DISOLUCION	F1	F2	RESULTADO
AP-1 VS AP-2	BUFFER ACETATOS	5.8	65.4	HAY SIMILITUD
AD-1 VS AD-2	BUFFER ACETATOS	1.5	55.9	HAY SIMILITUD
AD-1 VS AP-1	BUFFER ACETATOS	62.1	15.0	NO HAY SIMILITUD
AD-2 VS AP-1	BUFFER ACETATOS	48.9	19.3	NO HAY SIMILITUD
ECO-1 VS ECO-2	MEDIO ACIDO	3.8	99.9	HAY SIMILITUD
ECO-1 VS ECO-2	MEDIO ALCALINO	9.5	60.4	HAY SIMILITUD
ASA-1 VS ASA-2	MEDIO ACIDO	42.8	28.8	NO HAY SIMILITUD

Con el fin de determinar si los perfiles de disolución eran similares al emplear el método de "pool" y el método tradicional, se llevó a cabo la prueba de F2. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 25 en los que se observa que la mayor parte de los valores esta cercano a 100, lo cual indica que el método de "pool" produce resultados similares a los obtenidos por el método USP, lo cual sustenta el uso de esta metodología.

TABLA 25.- Resultados de la prueba F2 del análisis de Mauger y Chilko para ambos métodos de muestreo

PRODUCTOS	MEDIO DE DISOLUCION	VALOR	RESULTADO
AP-1	BUFFER ACETATOS	99.4	METODOS. SIMILARES
AP-2	BUFFER ACETATOS	97.0	METODOS. SIMILARES
AD-1	BUFFER ACETATOS	98.9	METODOS. SIMILARES
AD-2	BUFFER ACETATOS	98.9	METODOS. SIMILARES
ECO-1	MEDIO ACIDO	100.0	METODOS. SIMILARES
ECO-1	MEDIO ALCALINO	98.0	METODOS. SIMILARES
ECO-2	MEDIO ACIDO	100	METODOS. SIMILARES
ECO-2	MEDIO ALCALINO	82.2	METODOS. SIMILARES
ASA-1	MEDIO ACIDO	96.7	METODOS. SIMILARES
ASA-2	MEDIO ACIDO	72.3	METODOS. SIMILARES
ASA-1	MEDIO ALCALINO	NO SE REALIZO	
ASA-2	MEDIO ALCALINO	NO SE REALIZO	



## 6.- CONCLUSIONES.



## VI. CONCLUSIONES.

Los medicamentos seleccionados conteniendo AAS como único principio activo cumplieron con las pruebas de control de calidad especificadas en la USP XXIII, a excepción de los lotes AD-1 y AD-2, los cuales presentaron una baja valoración de principio activo.

Los métodos analíticos para la cuantificación de ácido acetilsalicílico en los diferentes medios de disolución fueron lineales y repetibles, por lo que se consideraron adecuados para llevar a cabo el estudio.

El método de "pool" mostró resultados equivalentes a los obtenidos por el método U.S.P. en productos comerciales conteniendo AAS, tanto en tabletas, grageas y cápsulas, lo que indica que es independiente de la forma farmacéutica sólida en la que se aplique.

En base a lo anterior, el método "pool" también puede ser predictivo de los diferentes problemas relacionados a la manufactura del medicamento.

El método "pool" reduce significativamente el material, los reactivos, el tiempo de análisis y de uso de equipos, y finalmente, los costos.



**7.- BIBLIOGRAFIA.**



## VII.- BIBLIOGRAFIA:

1. Abdou M.H "Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence", Pensylvania Mack Publishing Co. 1-292, 1989.
2. Aianche J.M; et al "Biofarmacia" 2ª Edición. Ed. El Manual Moderno, Francia 1976. 1-20,166-188.
3. Blancas R.G. "Estudios de disolución y bioequivalencia de formas farmacéuticas sólidas de Acido Acetilsalicílico". TESIS de Licenciatura, UNAM, México 1983.
4. "British Pharmacopeia". British Pharmacopeia Comission. 1995.
5. Carrillo L.L. "Estudio comparativo de perfiles de disolución de productos nacionales" TESIS de Licenciatura, UNAM, México 1996.
6. Cox D.C. et al "Guidelines for Dissolution testing". Pharm. Technol. 2. 1978 pp.41-53.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (F.E.U.M) 6ª Edición. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaría de Salud. México 1994 pp.
8. Goodman & Gilmann "Las bases farmacológicas de la terapéutica" 8ª Edición. Ed. Panamericana. 1989. pp. 1-20,640-647
9. Gordon S. M. et al. "In vitro Dissolution versus In vivo evaluation of four different Aspirin products" Drug Development and Industrial Pharmacy. 20(10). 1994 pp.1711-1723.



10. Grady L.T. "Dissolution calibrators used by the United States Pharmacopeia" Pharm. Forum 20. (6) 1994 pp. 8567-8570.
11. "Guidance oral extended (controlled) release dosage forms in vivo Bioequivalence and In vitro Dissolution Testing" FDA 1993. pp. 1-14
12. Hanson J.M. "Handbook of dissolution testing" Auster Publishing Springfield, OR. 1990. pp. 27-34.
13. Helman J.F. "Farmacotecnia teórica y práctica" II, III y VIII. Ed. CECSA, México 1981. pp.348-368,370-379,1173.
14. Martindale "The extra Pharmacopeia" 28ª Edición. London 1984 pp. 1-7.
15. Mauger. J. and Chilko D. "On the analisis dissolution data". Drug Development and Industrial Pharmacy. 12, 1986 pp. 969-992.
16. Muñoz. P.L. "Comparación entre dos tipos de muestreo en estudios de disolución" TESIS de Licenciatura. UNAM. México 1997 pp.6-20.
17. Nikolic L. et al. "In vitro evaluation of comercial aspirin tablets marketed in Yugoslavia" Drug Development and Industrial Pharmacy. 20(1). 1994 pp. 75-83.
18. Parrot L.E. "PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY Phundamental Pharmaceutics" 3ª edición. Ed Burgess Publishing Company. Minnesota. U.S.A 1983. pp 158-168
19. PLM. "Diccionario de especialidades farmacéuticas" 43ª Edición. 1997.
20. "Remingtons Pharmaceutical Sciences". 18ª Edición. Ed. Mack Publishing Co, Easton Pennsylvania. 1990 pp. 582-602,1078-1118,1215,1241.
21. Rivas R.F. "Equipos utilizadon en las pruebas de disolución: Ventajas y Desventajas" TESIS de Licenciatura, UNAM, México 1997.





22. Rizk. S. et al. "Investigation on a New Modified USP Xanthan with Tablet-Disintegrating Properties". Drug Development and Industrial Pharmacy. 23(1), 1997 pp. 19-26.
23. Skoug W. et al "Estrategia para el desarrollo y validación de pruebas de disolución para formas sólidas orales" Pharmaceutical Technology. Diciembre 1996. pp. 8-15
24. "The Pharmaceutical Codex" Pharmaceutical Society of Great Britain. 11ª Edición. The Pharmaceutical press, Londres 1979. pp. 697-700, 923-926.
25. Torrado S. et al. "Comparison of assay methods by second-derivative spectroscopy, colorimetry and fluorescence spectroscopy of salicylic acid in aspirin preparations with a high-performance liquid chromatographic method" Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 12(3). 1994 pp. 383-387.
26. Tovar R.R. "Estudio de la influencia de los factores que afectan el método de disolución de la glibenclamida" TESIS de Licenciatura. UNAM, México 1996.
27. United States Pharmacopeia USP XXIII, 23th revision, Washington D.C. USA Inc. 1995 pp. 786-788, 917-919, 1073-1075, 1578-1579.
28. "Vademecum farmacéutico" 1995
29. Wahbi M. et al "Use of isosbestic points of derivative absorption curves: the dissolution rate determination of Aspirin" Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis. 12(7) 1994 pp. 951-954.
30. Wyatt M.D. Dorschel D. "A Cubic-phase Delivery system composed of Glycerol Monooleate and Water for Sustained Release of Water-soluble Drugs" Pharmaceutical Technology. October 1992 pp. 116-130.