

24
31



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"DESARROLLO DE UN METODO ESPECIFICO PARA
ESTUDIOS DE DISOLUCION INTRINSECA
EN MEXICO"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
GUADALUPE CLARA ESPINOSA MARTINEZ

MEXICO, D. F.

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

I.	INTRODUCCION Y OBJETIVOS	2
II.	GENERALIDADES	5
III.	PARTE EXPERIMENTAL	28
IV.	RESULTADOS	43
V.	DISCUSION DE LOS RESULTADOS	76
VI.	CONCLUSIONES	95
VII.	BIBLIOGRAFIA	98

INTRODUCCION Y OBJETIVOS

CAPITULO I

La prueba de disolución ha adquirido una gran importancia en los últimos años y en la actualidad se aplica como un control de calidad rutinario en algunas formas farmacéuticas sólidas orales. Sin embargo, dicha prueba también puede ser utilizada para predecir y estudiar problemas de absorción de fármacos, principalmente en las etapas iniciales del desarrollo de un nuevo medicamento o para fármacos que aún se encuentran en etapa de aprobación.

La metodología utilizada para evaluar la disolución de una forma farmacéutica oral es diferente a las pruebas de disolución de un fármaco en estado puro, ya que en la primera se determina la velocidad de disolución aparente y en el segundo caso la velocidad de disolución intrínseca del fármaco. La prueba de disolución que establece la U.S.P. es un ejemplo claro de un método en el cual se determina la velocidad de disolución aparente, porque el tamaño de partícula del fármaco en estudio disminuye a medida que transcurre el tiempo, en cambio, un estudio de disolución intrínseca se caracteriza porque el fármaco puro se comprime de tal manera que la superficie se mantiene constante durante el experimento.

Dada la importancia de contar en México con un método para determinar disolución intrínseca de fármacos y teniendo en cuenta que los equipos reportados en la literatura para este tipo de estudios son caros y complicados, se desarrolló el presente trabajo cuyos objetivos principales fueron:

- 1) Implementar un método para efectuar estudios de disolución intrínseca con equipo disponible en cualquier laboratorio farmacéutico.
- 2) Adaptar el aparato oficial de disolución de la U.S.P. para determinar velocidad de disolución intrínseca de fármacos.
- 3) Utilizar el método implementado para determinar las constantes de velocidad de disolución intrínseca de fármacos con diferentes propiedades fisicoquímicas (ácido acetilsalicílico, acetaminofen, cloranfenicol y sulfadiazina) con el fin de observar si el método permite encontrar diferencias entre fármacos.

GENERALIDADES

CAPITULO II

2.1 BASES TEORICAS.

La fabricación, prescripción y administración de un medicamento tienen un objetivo en común: la obtención de una eficacia terapéutica que permita recuperar la salud al enfermo⁽¹⁾. Para que tal eficacia se cumpla, el medicamento al ser administrado debe seguir una secuencia con el fin de que el principio activo contenido en él, llegue al sitio de acción.

En la figura 1 se presentan los procesos involucrados, cuando una forma farmacéutica oral se pone en contacto con un fluido, ya sea, bajo condiciones adecuadas "in vitro" o en los contenidos gastrointestinales después de su administración. Se puede apreciar que el proceso de disolución se lleva a cabo no solamente a partir de partículas finas sino también a partir de la forma farmacéutica antes de que ocurra la desintegración.

Cuando el proceso de disolución (proceso 3 en la figura 1) es mucho más lento que el proceso de desintegración, disgregación y/o absorción entonces dicho proceso controlará esencialmente la absorción del fármaco administrado.

Existen evidencias^(2,3,4) que comprueban que en muchos casos, las pruebas de disolución pueden ser utilizadas para explicar las diferencias observadas "in vivo" tanto en humanos como en animales, con respecto a la eficacia de un medicamento.

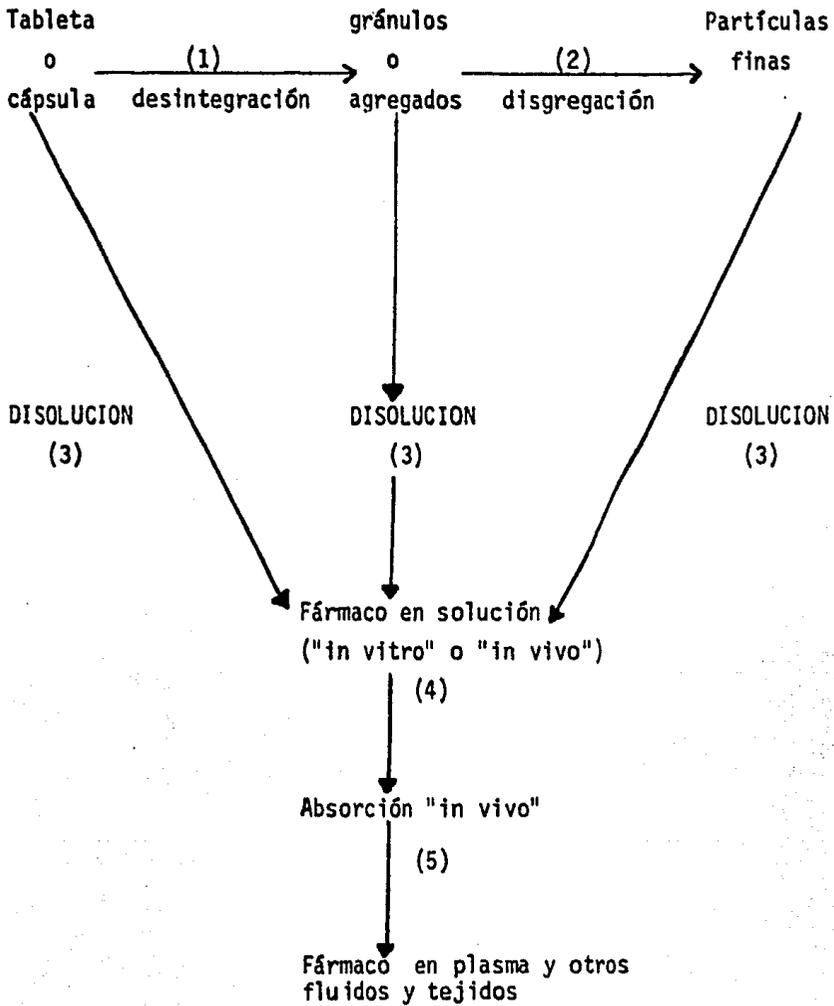


FIGURA 1. Secuencia de un medicamento para llegar al sitio de acción.

En la actualidad se cuentan con técnicas y normas para realizar los estudios de disolución, tal es el caso de la prueba oficial de disolución para formas farmacéuticas sólidas orales, establecida en la U.S.P. XXI⁽⁵⁾. Existe además otro tipo de estudios "in vitro" denominado estudios de disolución intrínseca en los cuales se determina la disolución del fármaco puro comprimido en forma de tableta no desintegrable. Este tipo de estudios son interesantes porque permiten evaluar la disolución en sí del fármaco y proporcionar información de los factores que puedan alterar esa propiedad, además de posibles problemas de absorción en el organismo.

Existen diferentes teorías que tratan de explicar el proceso de disolución, a continuación se presentan las más relevantes.

TEORIAS SOBRE DISOLUCION

Teoría de Noyes y Whitney⁽⁶⁾.

En 1897 Noyes y Whitney trataron de explicar la velocidad a la cual un sólido se disuelve en un medio líquido. Ellos explicaron el proceso de disolución asumiendo que se forma una capa delgada de solución saturada alrededor de la superficie del sólido y que la velocidad a la cual el sólido se disuelve está en función de la velocidad de difusión de esta capa saturada al resto de la solución.

La ecuación postulada por Noyes y Whitney es la siguiente:

$$\frac{dC}{dt} = K (C_s - C) \quad (1)$$

en donde:

$\frac{dC}{dt}$ = Velocidad de disolución del sólido en el líquido disolvente.

K = Constante de velocidad de disolución.

C_s = Concentración de solución saturada de soluto en el medio de disolución.

C = Concentración del sólido en la solución a tiempo t.

Posteriormente, estos mismos investigadores demostraron⁽⁷⁾ que la velocidad de disolución era proporcional a la superficie S del sólido expuesto a la acción disolvente de un líquido y establecieron una ecuación de uso más general:

$$\frac{dC}{dt} = KS (C_s - C) \quad (2)$$

donde:

$\frac{dC}{dt}$ = Velocidad de disolución del sólido en el líquido disolvente.

K = Constante de velocidad de disolución.

S = Superficie del sólido.

C_s = Concentración de solución saturada de soluto en el medio de disolución.

C = Concentración del sólido en la solución a tiempo t .

En base a esta última ecuación se han postulado otras teorías, las cuales solas o combinadas pueden ser utilizadas para describir el proceso de disolución. Entre estas teorías se encuentran:

La teoría de Nernst o de la capa estacionaria y la teoría de renovación de superficie o teoría de la penetración.

Teoría de Nernst y Brünner⁽⁸⁾.

La teoría de la capa estacionaria es la más sencilla; fue descrita por Nernst y Brünner en 1904 y trata de explicar algunos principios básicos del fenómeno de disolución. Cuando un sólido se encuentra sumergido en un líquido en agitación constante, el líquido pasará a un lado del sólido con una velocidad dada, sin embargo, se asume que existe una capa de líquido (de h espesor) que rodea a la partícula del sólido y que no se mueve, es estacionaria, la concentración del soluto en esta capa es igual a la concentración de saturación (C_s) y la concentración en el resto del líquido a una distancia h de la partícula sólida será C , como se ejemplifica en la figura 2. Nernst considera la disolución como un caso especial de reacción heterogénea y propone que la ecuación (2) se escriba de la siguiente forma:

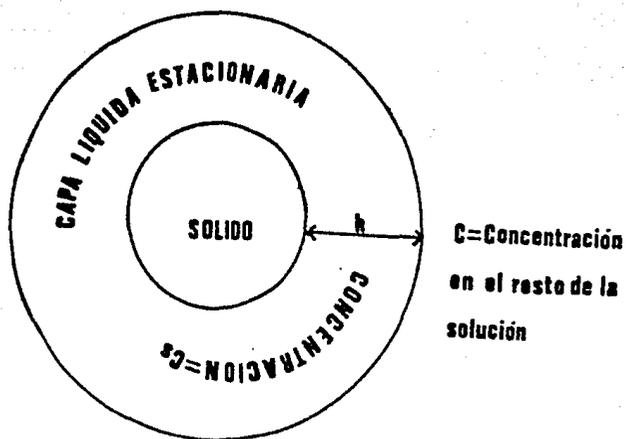


FIGURA 2. Modelo de Nernst y Brünner de la "Capa estacionaria".

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C) \quad (3)$$

donde:

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

D = Coeficiente de difusión de la molécula de soluto.

S = Superficie del sólido a partir del cual se realiza la disolución.

V = Volumen del disolvente.

h = Espesor de la capa estacionaria del disolvente que rodea al sólido.

C_s = Concentración de solución saturada de soluto en el medio de disolución.

C = Concentración del soluto en el resto de la solución.

Estos autores asumen que el proceso de disolución desde la superficie del sólido se realiza con mayor rapidez que el proceso de transporte de las moléculas disueltas hacia el seno de la solución y que no existe movimiento del fluido adyacente a la superficie sólida. Por lo que consideran que C es muy pequeña en relación a C_s , lo cual se conoce como condición "sink".

Condición "sink" es cuando la concentración del fármaco disuelto no es mayor del 10% de la concentración de saturación en el medio de di-

solución. La disolución de los fármacos "in vivo" se realiza conforme a un modelo semejante, ya que por las condiciones fisicoquímicas predominantes en el tracto gastrointestinal, el fármaco va siendo absorbido a medida que se disuelve desde el líquido de disolución.

De esta manera considerando que $C \ll C_s$ la ecuación 3 se transforma en:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DSC_s}{V_h} \quad (4)$$

Integrando la ecuación anterior

$$\int_0^t dC = \frac{DSC_s}{V_h} \int_0^t dt$$

$$C = \frac{DSC_s}{V_h} \cdot t \quad (5)$$

$$\text{Si } K = \frac{DC_s}{V_h}$$

Sustituyendo en la ecuación (5)

$$C = KS \cdot t \quad (6)$$

La ecuación anterior, es la ecuación de una línea recta $y=mx + b$ donde $m=KS$ e intercepto igual a cero.

$$K = \frac{m}{S}$$

En base a la ecuación 6 se puede observar que al graficar la cantidad disuelta de fármaco Vs. tiempo se obtendrá una línea recta cuya pendiente dividida entre el área superficial constante será la constante de velocidad de disolución intrínseca. Figura 3.

Teoría de Danckwerts⁽⁹⁾.

Existen casos en los que la velocidad de disolución en la superficie del sólido es relativamente lenta por lo que $C \ll C_s$. Lo cual hizo que Danckwerts en 1951 descartará la posibilidad de la existencia de la capa estacionaria de difusión, en su lugar consideró que la turbulencia llegaba hasta la superficie no existiendo una capa laminar de difusión. Danckwerts asumió que la superficie líquida era reemplazada continuamente por líquido fresco. Esto también puede verse, desde el punto de vista de que las moléculas deben solvatare y que el paso lento del proceso es la difusión del disolvente desde afuera, a través de h hasta la superficie del sólido. Figura 4.

Teoría de Hixson y Crowell⁽¹⁰⁾.

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

Esta teoría considera que la forma de la partícula es esférica y que esta forma se conserva durante el proceso de disolución. Asimismo toma en cuenta que la disolución se lleva a cabo en la superficie del

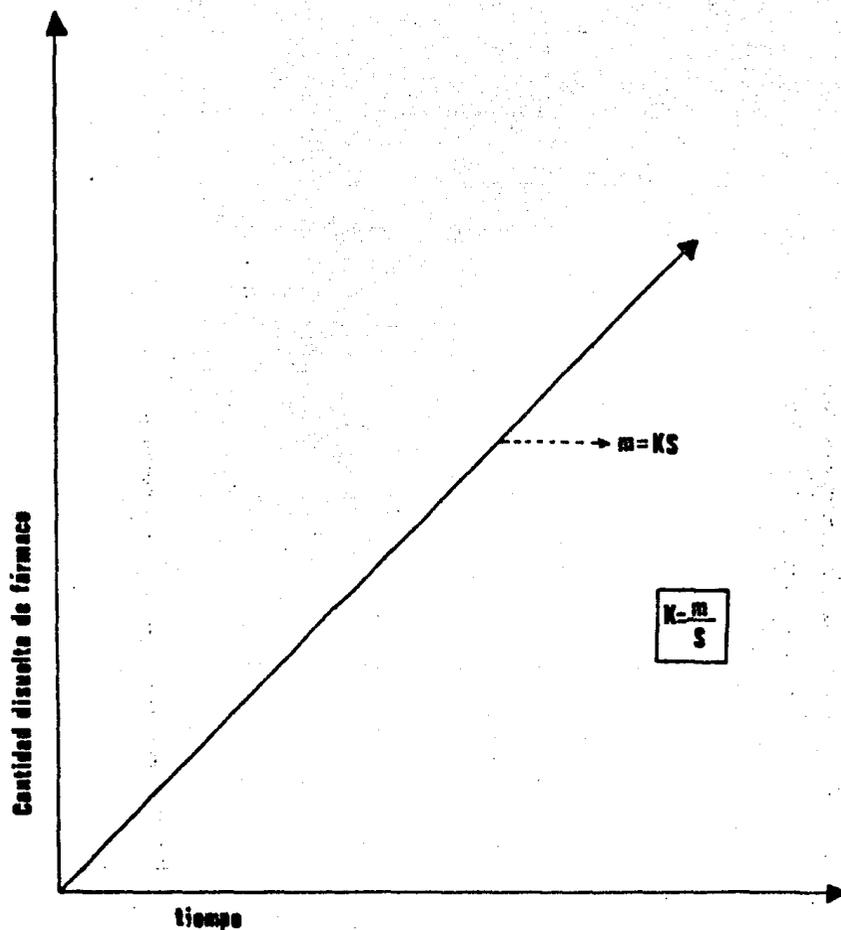


FIGURA 3. Forma de determinar gráficamente la constante de velocidad de disolución intrínseca (K)
donde: K = constante de velocidad de disolución intrínseca
S = área constante del fármaco comprimido en forma de tableta plana
m = pendiente de la recta.

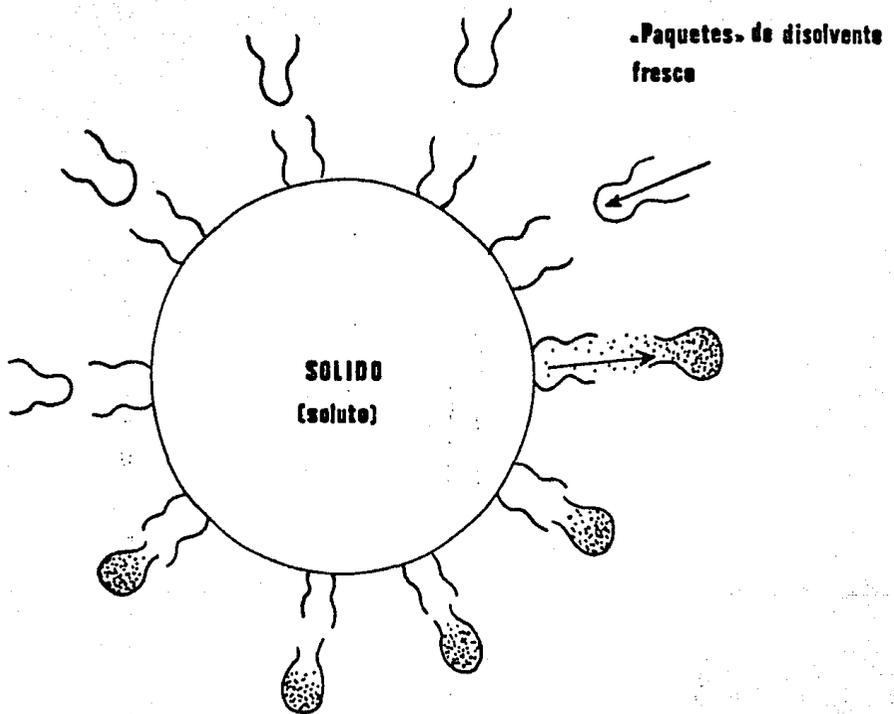


FIGURA 4. Modelo de Danckwerts.

sólido, por lo que la agitación alrededor de la partícula permanece constante en toda la superficie de tal manera que no existen puntos de estaticidad del líquido disolvente. Esta ley no puede aplicarse cuando no existe agitación en el sistema. La expresión matemática es la siguiente:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = Kt \quad (7)$$

donde:

W_0 = Peso inicial del soluto.

W_t = Peso al tiempo t .

K = Constante de velocidad de disolución.

t = Tiempo.

La utilidad de la ecuación (7) ha sido demostrada por Parrott⁽³⁾ y Niebergall⁽¹¹⁾.

Las teorías anteriores dan una idea general sobre el proceso de disolución y las bases para entender el proceso de disolución intrínseca.

La prueba de disolución intrínseca se efectúa a fármacos puros y poco solubles en el medio acuoso en vista de que el conocimiento de las características de solubilidad y/o disolución de un fármaco son factores esenciales durante la evaluación inicial de compuestos y durante los programas de desarrollo de un nuevo medicamento.

La mayoría de las técnicas utilizadas para determinar la velocidad de disolución intrínseca, se realizan comprimiendo el producto puro con

un punzón plano a altas presiones para obtener una cara plana que es la que se somete al estudio de disolución, utilizando velocidades apropiadas de agitación y en condiciones "sink". De esta manera la gráfica en papel milimétrico de la cantidad disuelta VS tiempo es lineal y la pendiente de la gráfica dividida entre el área de la tableta será la constante de velocidad de disolución intrínseca. Figura 3.

MÉTODOS PARA DETERMINAR VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN INTRINSECA

A partir de 1935 se han ido desarrollando una serie de métodos para efectuar este tipo de estudios, entre ellos los más utilizados han sido:

A) Método de la tableta suspendida.

Con el fin de estudiar la velocidad de disolución sin la necesidad de cuantificar la cantidad disuelta, Nelson⁽¹³⁾, diseñó una técnica conocida con el nombre de "Método de la Tableta Suspendida".

En este método, el fármaco se comprime utilizando una presión de 1000 Kg/cm². El comprimido así obtenido, se monta sobre una placa de aluminio que forma parte del brazo de una balanza la cual registra la pérdida de peso del comprimido. Para montar el comprimido sobre la placa se emplea cera, de tal manera que los bordes y una cara quedan cubiertos y solamente una cara está expuesta al líquido.

B) Método del disco rotatorio.

Este método fue diseñado por Eino Nelson y descrito por Levy y Shali⁽¹⁵⁾, en el cual el fármaco se comprime utilizando una prensa hidráulica modificada (Modelo Carver B), aplicando una fuerza de 50 000 lb/in² y se fija a un soporte de acrílico, con ayuda de parafina, de tal manera que solamente una cara del comprimido queda expuesta al medio de disolución. El soporte se une a una barra de metal, la cual a su vez se conecta a un motor de agitación. La tableta fija al soporte se sumerge en un matraz de tres bocas, conteniendo el medio de disolución previamente calentado a 37°C. El sistema de agitación posteriormente fue modificado por Levy y Tanski⁽¹⁶⁾, para proporcionar una mejor precisión en el control de rotación en un intervalo de 3 a 200 rpm, esta modificación es útil para determinar velocidades de disolución a bajas velocidades de agitación.

C) Método del disco estático.

Este método descrito por Levy en 1963⁽¹⁷⁾, es una modificación del método del disco rotatorio, en el cual igual que en el anterior, el fármaco comprimido se fija a un soporte de acrílico y se introduce en un frasco que contiene el medio de disolución a 37°C y se van retirando alícuotas a tiempos adecuados para el análisis de la cantidad disuelta. No hay agitación en el sistema.

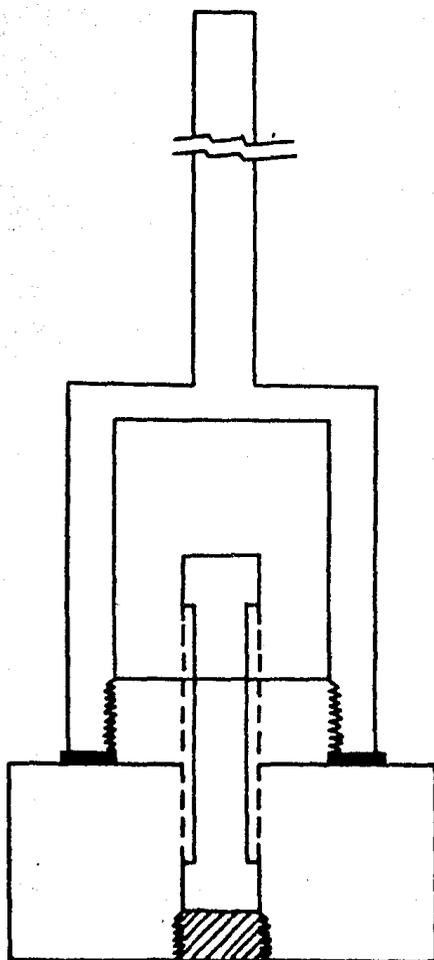
D) Método de Wood.

Este método elaborado por Wood y colaboradores⁽¹⁸⁾ se basa en otro

descrito por Milosovich⁽¹⁹⁾. El aparato consiste en el conjunto de matriz y punzón como los empleados corrientemente en la elaboración de comprimidos. En la parte interna e inferior de la matriz se introduce el fármaco y con el punzón mediante una prensa hidráulica se comprime el fármaco. El punzón mediante un dispositivo atornillado al cuerpo de la matriz se conecta a un motor. Finalmente, la matriz se sumerge en el líquido de disolución y se hace rotar a la velocidad deseada, este método por sus características ha sido altamente difundido para estudios de disolución intrínseca. En la figura 5 se presenta el esquema de este aparato.

En 1965 Wood efectuó una serie de estudios en los cuales determinó la constante de velocidad de disolución intrínseca de varios fármacos⁽¹²⁾. En base a sus resultados se han formulado algunas reglas que de manera empírica pueden servir de guía para predecir problemas de absorción de fármacos, principalmente para aquellos que se encuentran en etapa de investigación.

- 1) Fármacos con constantes de velocidad de disolución intrínseca menores a $0.1 \text{ mg/cm}^2 \text{ min}$, generalmente presentan problemas de absorción.
- 2) Fármacos con constantes de velocidad de disolución intrínseca mayores a $1 \text{ mg/cm}^2 \text{ min}$, generalmente no presentan problemas de absorción.
- 3) Fármacos con constantes de velocidad de disolución entre 0.1 y $1 \text{ mg/cm}^2 \text{ min}$ se clasifican como compuestos dudosos y generalmente se



Fármaco comprimido

FIGURA 5. Aparato de Wood para determinar disolución intrínseca.

requiere de información adicional para asegurar el efecto de la disolución en las características de absorción.

En base a lo anteriormente mencionado se puede observar que una prueba tan sencilla como lo es la de disolución, proporciona datos importantes acerca del comportamiento del fármaco en su etapa de absorción en el organismo, paso importante para que de esta manera cumpla su efecto farmacológico.

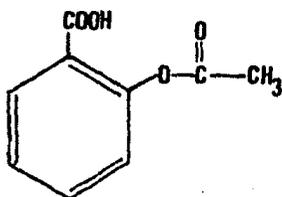
2.2. MONOGRAFÍAS DE LOS FARMACOS ESTUDIADOS.

2.2.1 ASPIRINA⁽²⁰⁾.

2.2.1.1 NOMBRES QUIMICOS: Acido acetilsalicílico, ácido 2-acetoxi benzoico, acetato de ácido salicílico, aspirina.

2.2.1.2 FORMULA CONDENSADA: $C_9H_8O_4$

2.2.1.3 FORMULA DESARROLLADA:



2.2.1.4 PESO MOLECULAR: 180.15

2.2.1.5 PROPIEDADES FISICAS Y FISICOQUIMICAS:

Descripción: Cristales blancos, comúnmente tabulares y aciculares, polvo cristalino blanco. Inodoro o con ligero olor a acético. Es estable al aire seco; en el aire húmedo se hidroliza, produciendo ácido salicílico y ácido acético.

Solubilidad: Un gramo se disuelve en 300 ml de agua a 25°C, en 100 ml de agua a 37°C, en 5 ml de alcohol, 17 ml de cloroforno, 10-15 ml de éter. Poco soluble en éter anhidro.

Estabilidad: Estable al aire seco. Se descompone en agua caliente o en soluciones alcalinas.

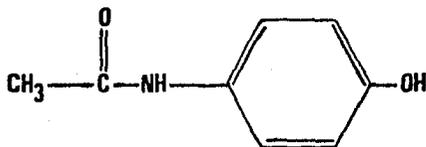
Usos: Analgésico, antipirético, antirreumático.

2.2.2 ACETAMINOFEN⁽²⁰⁾.

2.2.2.1 **NOMBRES QUIMICOS:** Paracetamol, p-acetaminofenol, N-acetilparaaminofenol, 4'hidroxiacetanilida..

2.2.2.2 **FORMULA CONDENSADA:** $C_8H_9NO_2$

2.2.2.3 **FORMULA DESARROLLADA:**



2.2.2.4 **PESO MOLECULAR:** 151.16

2.2.2.5 **PROPIEDADES FISICAS Y FISICOQUIMICAS.**

Descripción: Cristales blancos inodoros o polvo cristalino con sabor amargo.

Punto de fusión: 169 a 172°C.

Solubilidad: Ligeramente soluble en agua fría, considerablemente más soluble en agua caliente. Soluble en metanol, etanol, dimetilformamida, dicloruro de etileno, acetona, acetato

de etilo. Escasamente soluble en éter. Insoluble en éter de petróleo, pentano, benceno.

Estabilidad: El acetaminofen es muy soluble en soluciones acuosas, sus perfiles de pH revelan que presentan catálisis específica de ácidos y bases con una estabilidad máxima en el rango de pH de 5 a 6. En solución es ligeramente sensible a la luz. En estado sólido es estable hasta temperaturas de 45°C.

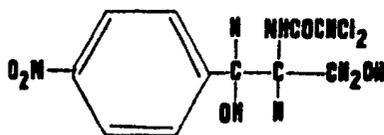
Usos: Analgésico y antipirético.

2.2.3 CLORANFENICOL LEVOGIRO⁽²⁰⁾.

2.2.3.1 NOMBRES QUIMICOS: D(-)-treo-2,2-dicloro-N-[β-hidroxi-α-(hidroximetil)-p-nitrofenetil] acetamida; D-treo-N-dicloroacetil-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol; D(-)-treo-2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenil-1,3-propanodiol.

2.2.3.2 FORMULA CONDENSADA: $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

2.2.3.3 FORMULA DESARROLLADA:



2.2.3.4 PESO MOLECULAR: 323.14

2.2.3.5 PROPIEDADES FISICAS Y FISICOQUIMICAS.

Descripción: Cristales finos en forma de agujas o escamas alargadas, de color blanco, blanco grisáceo o blanco amarillento, sabor muy amargo.

Solubilidad: ligeramente soluble en agua, muy soluble en alcohol, propilenglicol, acetona y acetato de etilo.

Punto de fusión: 150.5-151.5°C.

Rotación específica: una solución al 5% en etanol presenta una rotación específica + 18.5° a + 21.5°. Su solución alcohólica es dextrorrotatoria y su solución en acetato de etilo es levorrotatoria.

Estabilidad: en soluciones neutras y ácidas es estable al calentamiento.

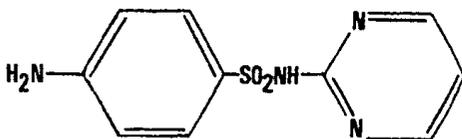
Usos: Antimicrobiano.

2.2.4 SULFADIAZINA⁽²⁰⁾.

2.2.4.1 NOMBRES QUIMICOS: 2-sulfanilamidopirimidina; N¹-2-pirimidinil sulfanilamida; N¹-2-pirimidilsulfanilamida; 2-sulfanilaminopirimidina, sulfapirimidina, 4-amino-N-2-pirimidinil-bencensulfonamida.

2.2.4.2 FORMULA CONDENSADA: C₁₀H₁₀N₄O₂S

2.2.4.3 FORMULA DESARROLLADA:



2.2.4.4 PESO MOLECULAR: 250.28

2.2.4.5 PROPIEDADES FISICAS Y FISICOQUIMICAS:

Descripción: polvo blanco o ligeramente amarillo, inodoro o casi sin olor; estable al aire, pero se oscurece lentamente al exponerlo a la luz.

Solubilidad: es prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en suero humano a 37°C, fácilmente soluble en ácidos minerales diluidos, soluciones acuosas de hidróxido de sodio y potasio; pero soluble en alcohol y acetona.

Punto de fusión: 252-256°C.

Usos: Agente antimicrobiano.

PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO III

Los fármacos utilizados en el presente estudio se seleccionaron en base a su solubilidad en agua y a la facilidad para su tableteo. Los fármacos elegidos fueron:

Acido acetilsalicílico y cloranfenicol ligeramente solubles en agua.

Sulfadiazina practicamente insoluble en agua.

Acetaminofen totalmente soluble en agua caliente y muy ligeramente soluble en agua fría.

Todos ellos presentaban facilidad para ser tableteados.

3.1 ADQUISICION DE LA MATERIA PRIMA.

La materia prima utilizada fué donada amablemente por laboratorios farmacéuticos mexicanos. A cada laboratorio se le solicitaron muestras de 2 lotes diferentes. Se estudió un total de 4 lotes de aspirina, 4 lotes de acetaminofen, 4 lotes de cloranfenicol y 2 lotes de sulfadiazina.

A cada uno de los lotes obtenidos se les asignó una clave. En la Tabla I se presentan los fármacos estudiados con su respectiva clave.

TABLA I. Fármacos seleccionados para el estudio de disolución intrínseca.

Fármaco	Laboratorio	Lote	Clave
ASPIRINA	I	a	A
ASPIRINA	I	b	B
ASPIRINA	II	a	C
ASPIRINA	II	b	D
ACETAMINOFEN	III	a	E
ACETAMINOFEN	III	b	F
ACETAMINOFEN	IV	a	G
ACETAMINOFEN	IV	b	H
CLORANFENICOL	V	a	I
CLORANFENICOL	V	b	J
CLORANFENICOL	VI	a	K
CLORANFENICOL	VI	b	L
SULFADIAZINA	VII	a	M
SULFADIAZINA	VII	b	N

3.2 METODOS ANALITICOS PARA CUANTIFICAR LOS FARMACOS EN EL MEDIO DE DISOLUCION.

3.2.1.1 DETERMINACION DE ACETAMINOFEN EN HCl 0.1 N.

3.2.1.2 EQUIPO.

Espectrofotómetro Varian Techtron Modelo 634

Balanza Analítica Mettler H54AR

Potenciómetro Corning Modelo 7.

3.2.1.3 REACTIVOS.

Acido clorhídrico R.A. (Baker)

Estándar secundario de acetaminofen (COSUFAR)

Solución de HCl 0.1 N.

3.2.1.4 METODO

3.2.1.4.1 DETERMINACION DE LA LONGITUD DE MAXIMA ABSORCION AL U.V.

Pesar exactamente 100 mg de acetaminofen patrón de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml con ayuda de pequeñas cantidades de HCl 0.1 N, disolver, llevar el volumen al aforo con el mismo disolvente y mezclar. De la solución anterior tomar una alícuota de 1 ml transferir a un matraz volumétrico de 100 ml y llevar al aforo con el mismo disolvente. Determinar la longitud de máxima absorción en un espectrofotómetro adecuado, utilizando HCl 0.1 N como blanco.

3.2.1.4.2 CUANTIFICACION DE ACETAMINOFEN EN HCl 0.1 N.

Preparación de la curva patrón:

Pesar exactamente cerca de 25 mg de acetaminofen patrón de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 250 ml aforar con HCl 0.1 N. De esta solución tomar alícuotas de 1, 2, 3, 4 y 5 ml y transferir cuantitativamente a matraces aforados de 25 ml llevando al aforo con ácido clorhídrico 0.1 N para obtener concentraciones de 4, 8, 12, 16 y 20 µg/ml respectivamente. Determinar la absorbancia directamente al espectrofotómetro a 242 nm, utilizando HCl 0.1 N como blanco.

3.2.2.1 DETERMINACION DE ACIDO ACETILSALICILICO EN HCl 0.1 N.

3.2.2.2 EQUIPO.

(El mismo utilizado en la sección 3.2.1.2).

3.2.2.3 REACTIVOS.

Acido clorhídrico R.A. (Baker)

Estándar secundario de ácido acetilsalicílico (COSUFAR)

Hidróxido de sodio R.A. (Baker)

Alcohol etílico R.A. (Baker)

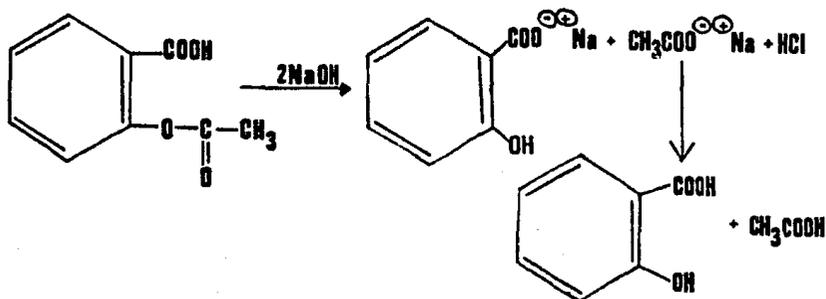
Solución de hidróxido de sodio al 50%

Alcohol etílico al 96%.

3.2.2.4 Método para cuantificar ácido acetilsalicílico en forma de ácido salicílico⁽¹⁴⁾.

Este método se basa en la hidrólisis alcalina del ácido acetilsa-

ácido acetilsalicílico a ácido salicílico, cuya reacción es la siguiente:



Preparación de la curva patrón:

Pesar exactamente cerca de 25 mg de ácido acetilsalicílico patrón de referencia, transferir a un matraz aforado de 250 ml, disolver con una mínima cantidad de alcohol etílico al 96% (1 ml), adicionar 0.5 ml de hidróxido de sodio al 50%, dejar reposar por 15 min, agitar y adicionar 1.5 ml de ácido clorhídrico concentrado R.A., llevar a aforo con HCl 0.1 N. De la solución anterior tomar alícuotas de 1, 2, 3, 4 y 5 ml, transferir respectivamente a matraces volumétricos de 25 ml, llevar al volumen con HCl 0.1 N, para obtener soluciones de concentraciones de 4, 8, 12, 16, 20 $\mu\text{g/ml}$. Determinar la absorbancia a 302 nm utilizando HCl 0.1 N como blanco.

3.2.3.1 DETERMINACION DE CLORANFENICOL LEVOGIRO EN AGUA DESTILADA.

3.2.3.2 EQUIPO.

(El mismo utilizado en la sección 3.2.1.2).

3.2.3.3 REACTIVOS.

Estándar secundario de cloranfenicol levógiro (COSUFAR).

3.2.3.4 METODO.

3.2.3.4.1 DETERMINACION DE LA LONGITUD DE MAXIMA ABSORCION AL U.V.

Pesar exactamente cerca de 100 mg de cloranfenicol patrón de referencia, transferir cuantitativamente a un matraz aforado de 100 ml y llevar al aforo con agua destilada. De la solución anterior transferir una alícuota de 1 ml a un matraz aforado de 100 ml y llevar el volumen al aforo con agua destilada, para obtener una concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$. Determinar la longitud de máxima absorbancia utilizando agua destilada como blanco.

3.2.3.4.2 METODO PARA CUANTIFICAR CLORANFENICOL EN AGUA DESTILADA.

Preparación de la Curva Patrón:

Pesar exactamente cerca de 25 mg de cloranfenicol patrón de referencia, transferir cuantitativamente a un matraz de 250 ml, llevar el volumen al aforo con agua destilada, de esta solución patrón tomar alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5 ml, transferirlas a matraces volumétricos de 25 ml y llevar el volumen al aforo con agua destilada, para obtener concentraciones de 4, 8, 12, 16 y 20 $\mu\text{g/ml}$. Determinar la absorbancia en un espectrofotómetro, utilizando agua destilada como blanco. Leer a 278 nm.

3.2.4.1 DETERMINACION DE SULFADIAZINA EN AGUA DESTILADA.

3.2.4.2 EQUIPO.

(El mismo utilizado en la sección 3.2.1.2)

3.2.4.3 REACTIVOS.

Hidróxido de sodio (Baker)

Bicarbonato de sodio R.A. (Baker)

Estándar secundario de sulfadiazina

Solución de hidróxido de sodio 0.1 N

Solución de bicarbonato de sodio 0.1 M.

3.2.4.4 METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE SULFADIAZINA EN AGUA DESTILADA⁽²¹⁾.

Preparación de la Curva Patrón.

Pesar exactamente cerca de 50 mg de sulfadiazina patrón de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml con ayuda de pequeñas cantidades de agua destilada, adicionar 0.5 ml de hidróxido de sodio 0.1 N mezclar hasta disolución, llevar al aforo con agua destilada. De la solución anterior tomar una alícuota de 10 ml y transferir a un matraz de 100 ml volumétrico, llevar al aforo con agua destilada, de esta última dilución tomar alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5 ml respectivamente y transferir a matraces de 25 ml, llevar el volumen al aforo con solución de bicarbonato de sodio 0.1 M, para obtener concentraciones de 2, 4, 6, 8 y 10 µg/ml respectivamente, determinar las absorbancias en un espectrofo-

tómetro utilizando bicarbonato de sodio 0.1 M como blanco y a una longitud de onda de 240 nm. En la tabla II se resumen las condiciones de los métodos analíticos utilizados en el presente trabajo.

TABLA II. Métodos Analíticos utilizados en el estudio de disolución intrínseca en la cuantificación de los fármacos en los medios de disolución.

FARMACO	METODO ESPECTROFOTOMETRICO (λ = longitud de onda de máxima absorción)	INTERVALO DE CONCENTRACION $\mu\text{g/ml}$
Acido acetilsalicílico	$\lambda = 302 \text{ nm}$	4-20 $\mu\text{g/ml}$
Acetaminofen	$\lambda = 242 \text{ nm}$	4-20 $\mu\text{g/ml}$
Cloranfenicol	$\lambda = 278 \text{ nm}$	4-20 $\mu\text{g/ml}$
Sulfadiazina	$\lambda = 240 \text{ nm}$	2-10 $\mu\text{g/ml}$

3.3 METODOLOGIA PARA DETERMINAR DISOLUCION INTRINSECA.

3.3.1 TABLETEO DE LOS FARMACOS.

El tableteo de todos los fármacos se llevó a cabo en la planta piloto de la E.N.E.P. Zaragoza.

3.3.1.1. EQUIPO.

El equipo utilizado para todos los fármacos en estudio fue:

Tableteadora Korsch/Berlin modelo EKO

Durímetro Schleuniger Modelo 2E/106

Aparato de desintegración modelo ELECSA

Vernier.

3.3.1.2 REACTIVOS.

Acido acetilsalicílico

Acetaminofen

Cloranfenicol

Sulfadiazina

Las claves designadas para cada lote se presentan en la tabla I de la sección 3.1.

3.3.1.3 METODO.

Los fármacos en estudio fueron comprimidos en forma de tableta plana utilizando una tableteadora monopunzónica de la planta piloto de la E.N.E.P. Zaragoza. Estas materias primas fueron previamente secadas a 38°C por 12 horas para evitar la adherencia al punzón. El procedimiento que se siguió fue el siguiente:

Pesar individualmente 350 mg de la materia prima correspondiente.

Llenar la matriz de la tableteadora.

Comprimir en forma manual.

Limpiar entre cada compresión para evitar que queden restos de fármaco, que pueda ayudar a la adherencia del fármaco.

Determinar la dureza de la tableta.

Someter las tabletas a prueba de desintegración (para confirmar que debido a su dureza, no habrá desintegración de las mismas durante el estudio de disolución).

Guardar las tabletas en un desecador previo a su uso.

3.3.1.3.2 AREA DE LAS TABLETAS.

El área de todas las tabletas utilizadas en este estudio fue la siguiente:

$$\text{Fórmula } \frac{\pi D^2}{4} = \text{área en cm}^2$$

D = diámetro = 1.3 cm

$$\text{Area} = \frac{3.1416 \times (1.3)^2}{4} = \underline{1.33 \text{ cm}^2}$$

3.3.2 ESTUDIO DE DISOLUCION INTRINSECA.

3.3.2.1 EQUIPO.

El equipo utilizado fue el mismo para todos los fármacos

Espectrofotómetro Varian Techtron 634

Balanza Analítica Mettler H54AR

Potenciómetro Corning Modelo 7

Aparato de disolución de 6 vasos U.S.P./N.F. Hanson Research.

3.3.2.2. METODO ANALITICO.

Los métodos analíticos utilizados para cuantificar a los fármacos se presentan en las secciones 3.2.1.4; 3.2.2.4; 3.2.3.4; 3.2.4.4.

3.3.2.3 METODO.

Una vez obtenidas las tabletas planas se procedió a efectuar la prueba de disolución intrínseca para lo cual se midió el diámetro de las tabletas, se calculó el área, posteriormente se recubrió una cara y los bordes de las mismas con un epóxido de resina, químicamente inerte (Apoxibond). Se pegaron con la misma resina al soporte del aparato de disolución y se dejaron secar (Figura 6). A cada uno de los vasos se adicionó el medio de disolución y se dejó equilibrar la temperatura a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Se atornilló el soporte con la tableta pegada, al aparato. Se accionó el motor regulando la velocidad de agitación y se tomaron alícuotas filtradas a los tiempos determinados para cada fármaco. Después de cada toma de muestra se restituyó el volumen original con el mismo medio de disolución. Se determinó la cantidad de fármaco disuelto, interpolando la absorbancia obtenida en la gráfica de la curva patrón correspondiente para cada fármaco.

En la tabla III se presentan las condiciones utilizadas para cada fármaco.

3.3.2.4 CALCULO DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCION INTRINSECA.

Una vez efectuado el estudio de disolución se procedió a graficar la cantidad de fármaco disuelto Vs tiempo. Al graficar en papel milimétrico se encontró una línea recta de cuya pendiente dividida entre el área de la tableta se calculó la constante de velocidad de disolución intrínseca (Figura 3).

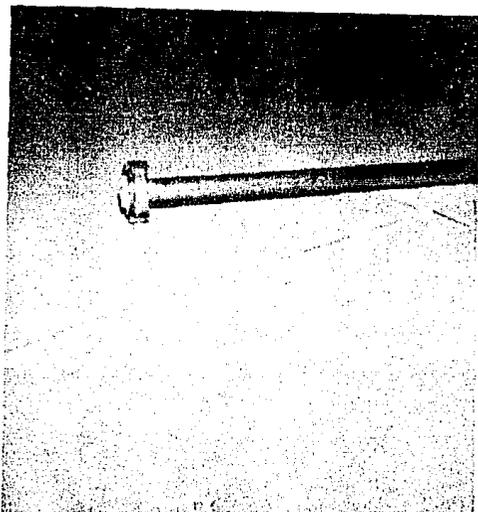


FIGURA 6. Forma en que se fijó la tableta de fármaco puro al soporte del aparato de disolución.

TABLA III. Metodología utilizada en el estudio de disolución intrínseca.

FARMACO	MEDIO	VELOCIDAD DE AGITACION (rpm)*	TIEMPO DE MUESTREO (min)
Acido Acetilsalicílico	HCl 0.1 N	60 120	15, 30, 45, 75, 90
Acetaminofen	HCl 0.1 N	60 120	15, 30, 45, 60, 75 10,20,30,40,50,60
Cloranfenicol	Agua destilada	120 240	15, 30, 45, 60, 75
Sulfadiazina	Agua destilada	240	60,120,180,240 y 300

*El criterio para seleccionar la velocidad de agitación se explica en la página 83.

RESULTADOS

CAPITULO IV

4.1. VALIDACION DE LOS METODOS ANALITICOS.

A continuación se presentan los resultados obtenidos de la validación de los métodos analíticos para la cuantificación de aspirina, acetaminofen, cloranfenicol y sulfadiazina en el medio de disolución seleccionado, siguiendo los lineamientos explicados en el capítulo III.

4.1.1 LINEALIDAD.

Para determinar si los métodos eran lineales se elaboraron 5 curvas patrón diferentes en el mismo día, trabajando en condiciones idénticas de operador, aparato y laboratorio. Los datos obtenidos se ajustaron por el método de mínimos cuadrados y de esta manera se determinó la pendiente, el intercepto y el coeficiente de correlación para cada curva patrón. Los resultados promedio se resumen en la tabla IV y en las figuras 7, 8, 9 y 10.

4.1.2 REPETIBILIDAD.

Con el objeto de determinar la repetibilidad de los métodos se elaboraron 5 curvas patrón para cada fármaco en diferentes días, siguiendo la metodología explicada en la sección 3.2.

De los datos obtenidos para cada curva se calculó el valor promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación para cada método. Los resultados se resumen en las tablas V, VI, VII, VIII.

TABLA IV. Linearidad de los métodos utilizados para la cuantificación de Acido Acetilsalicílico, Acetaminofen, Cloranfenicol y Sulfadiazina en el medio de disolución utilizado (n=5).

FARMACO	m	i	r
ASPIRINA	0.0201	0.0666	0.9996
ACETAMINOFEN	0.0804	0.0596	0.9993
CLORANFENICOL	0.0285	0.0715	0.9999
SULFADIAZINA	0.1047	0.0704	0.9999

n = número de determinaciones

m = pendiente

i = intercepto

r = coeficiente de correlación

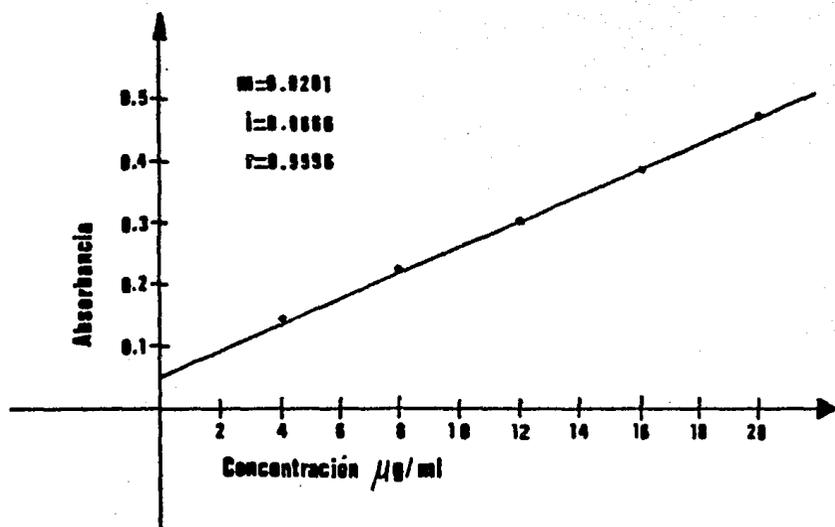


FIGURA 7. Curva patrón de ácido acetilsalicílico en HCl 0.1 N (n=5).

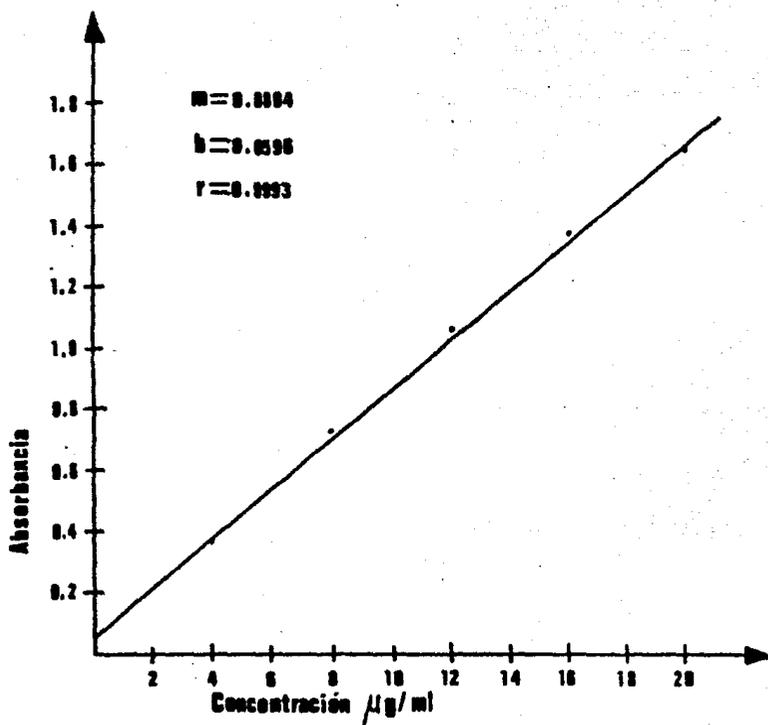


FIGURA 8. Curva patrón de acetaminofen en HCl 0.1 N (n=5).

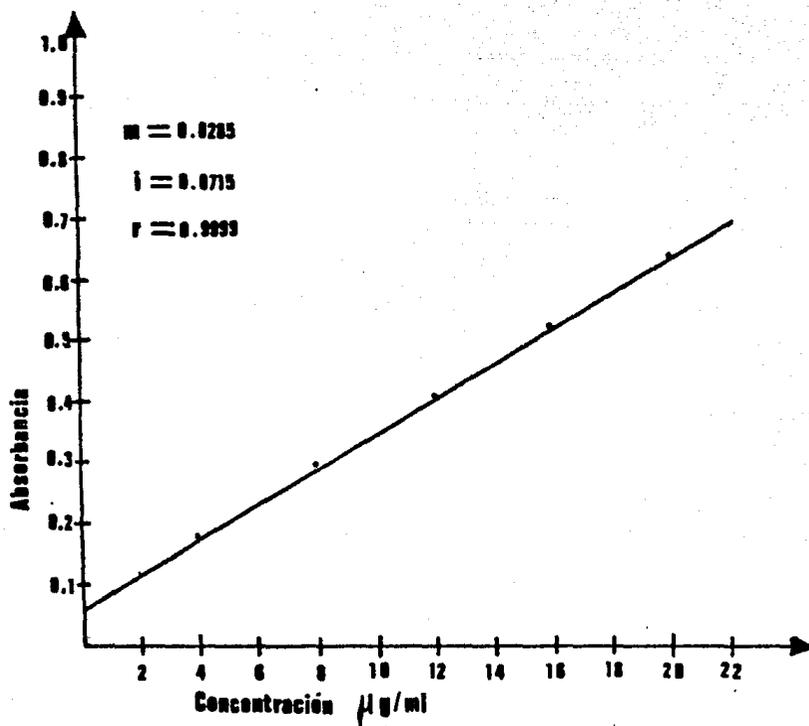


FIGURA 9. Curva patrón de cloranfenicol en agua destilada (n=5).

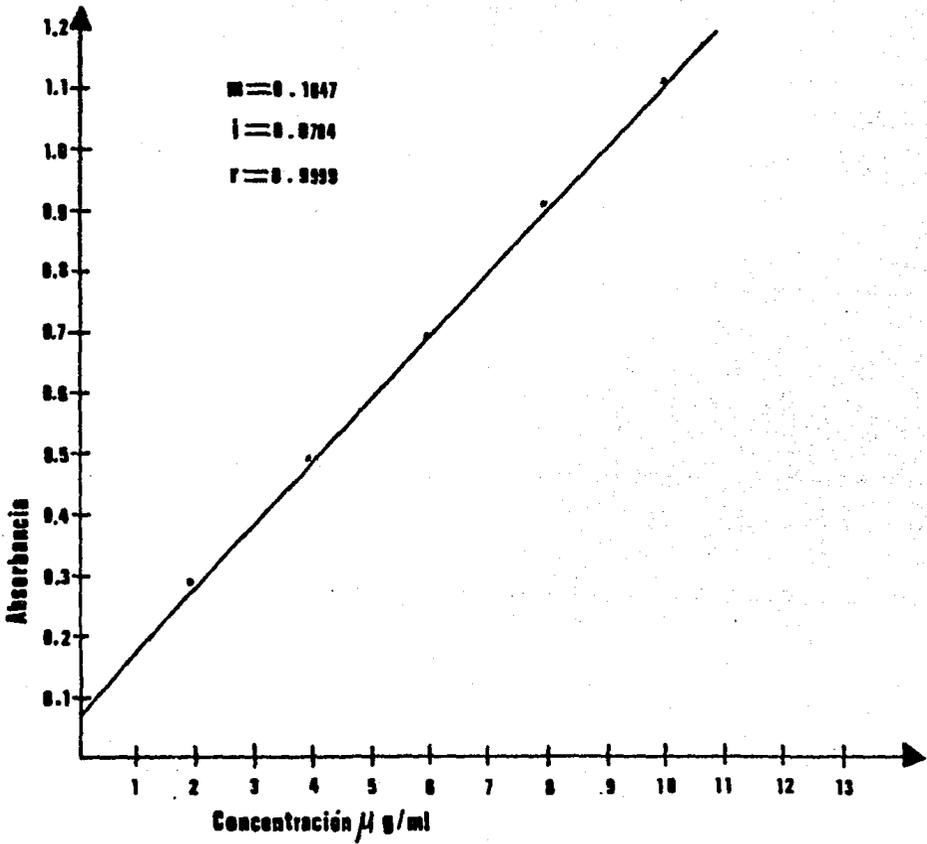


FIGURA 10. Curva patrón de sulfadiazana en agua destilada (n=5).

TABLA V. Repetibilidad del método analítico para la cuantificación de ácido acetilsalicílico en forma de ácido salicílico en HCl 0.1 N.

Concentración μg/ml	\bar{X} (n=5)	SD	CV
4	0.1518	0.0102	6.71%
8	0.2254	0.0037	1.64%
12	0.3120	0.0035	1.12%
16	0.3908	0.0092	2.35%
20	0.4746	0.0108	2.27%

n = número de determinaciones

\bar{X} = Absorbancia promedio

SD = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación

TABLA VI. Repetibilidad del método analítico para la cuantificación de acetaminofen en HCl 0.1 N.

Concentración μg/ml	\bar{X} (n=5)	SD	CV
4	0.311	0.0007	0.225%
8	0.577	0.0050	0.879%
12	0.840	0.0114	1.366%
16	1.100	0.0097	0.889%
20	1.359	0.0190	1.401%

n = número de determinaciones

\bar{X} = Absorbancia promedio

SD = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación

TABLA VII. Repetibilidad del método analítico para la cuantificación de cloranfenicol en agua destilada.

Concentración µg/ml	\bar{X} (n=5)	SD	CV
4	0.192	0.0033	1.71%
8	0.304	0.0082	2.69%
12	0.433	0.0134	3.09%
16	0.547	0.0094	1.72%
20	0.677	0.0192	2.84%

n = número de determinaciones

\bar{X} = Valor promedio de absorbancia

SD = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación

TABLA VIII. Repetibilidad del método analítico para la cuantificación de sulfadiazina en agua destilada.

Concentración μg/ml	\bar{X} (n=5)	SD	CV
2	0.2896	0.0037	1.27%
4	0.5000	0.0060	1.21%
6	0.7056	0.0047	0.66%
8	0.9168	0.0097	1.05%
10	1.1184	0.0066	0.59%

n = número de determinaciones

\bar{X} = Valor promedio de absorbancia

SD = Desviación estándar

CV = Coeficiente de variación

4.2 DISOLUCION INTRINSECA.

A continuación se presentan los resultados obtenidos al realizar los estudios de disolución intrínseca siguiendo los lineamientos especificados en la sección 3.3.

4.2.1 ACIDO ACETILSALICILICO.

Las constantes de velocidad de disolución intrínseca se determinaron a dos diferentes velocidades de agitación: 60 y 120 rpm.

En las tablas IX y X se presentan los resultados de la cantidad disuelta de ácido acetilsalicílico a los diferentes tiempos de muestreo, en las figuras 11 y 12 se encuentra la representación gráfica de los valores y en la tabla XI los valores de las constantes de velocidad de disolución intrínseca calculadas de acuerdo a los lineamientos explicados en la sección 3.3.2.4.

4.2.2 ACETAMINOFEN.

Las constantes de velocidad de disolución intrínseca se determinaron a dos diferentes velocidades de agitación; 60 y 120 rpm.

En las tablas XII y XIII se presentan los resultados de la cantidad disuelta de acetaminofen a los diferentes tiempos de muestreo, en las figuras 13 y 14 su representación gráfica y en la tabla XIV los valores de las constantes de velocidad de disolución intrínseca calculadas de acuerdo a lo especificado en la sección 3.3.2.4.

4.2.3 CLORANFENICOL.

Las constantes de velocidad de disolución intrínseca se determinaron a dos diferentes velocidades de agitación: 120 y 240 rpm.

En las tablas XV y XVI se presentan los resultados de la cantidad de cloranfenicol disuelta a los diferentes tiempos de muestreo, en las figuras 15 y 16 la representación gráfica y en la tabla XVII los valores de las constantes de velocidad de disolución intrínseca calculadas de acuerdo a lo especificado en la sección 3.3.2.4.

4.2.4 SULFADIAZINA.

En el caso de sulfadiazina se determinaron las constantes de velocidad de disolución intrínseca utilizando dos posiciones diferentes: Posición 1 la tableta colocada al ras del medio de disolución. Posición 2 la tableta sumergida exactamente a la mitad del medio de disolución.

La velocidad de agitación en las dos posiciones fue de 240 rpm. Los resultados de la cantidad disuelta de sulfadiazina a los diferentes tiempos de muestreo se presentan en las tablas XVIII y XIX, en las figuras 17 y 18 su representación gráfica y en la tabla XX los valores de las constantes de velocidad de disolución intrínseca obtenidos de acuerdo a lo especificado en la sección 3.3.2.4.

TABLA IX. Cantidad de ácido acetilsalicílico disuelto a los diferentes tiempos de muestreo (Medio de disolución: HCl 0.1 N, Velocidad de agitación: 60 rpm).

Tiempo (min)	Lotes Estudiados			
	A	B	C	D
	(Cantidad disuelta en mg)			
15	11.9	10.5	10.0	9.3
30	19.9	17.4	17.3	20.7
45	32.0	22.7	26.6	28.4
75	47.9	37.0	38.4	45.3
90	58.5	51.4	51.9	65.9

A y B = Lotes provenientes del laboratorio I

C y D = Lotes provenientes del laboratorio II

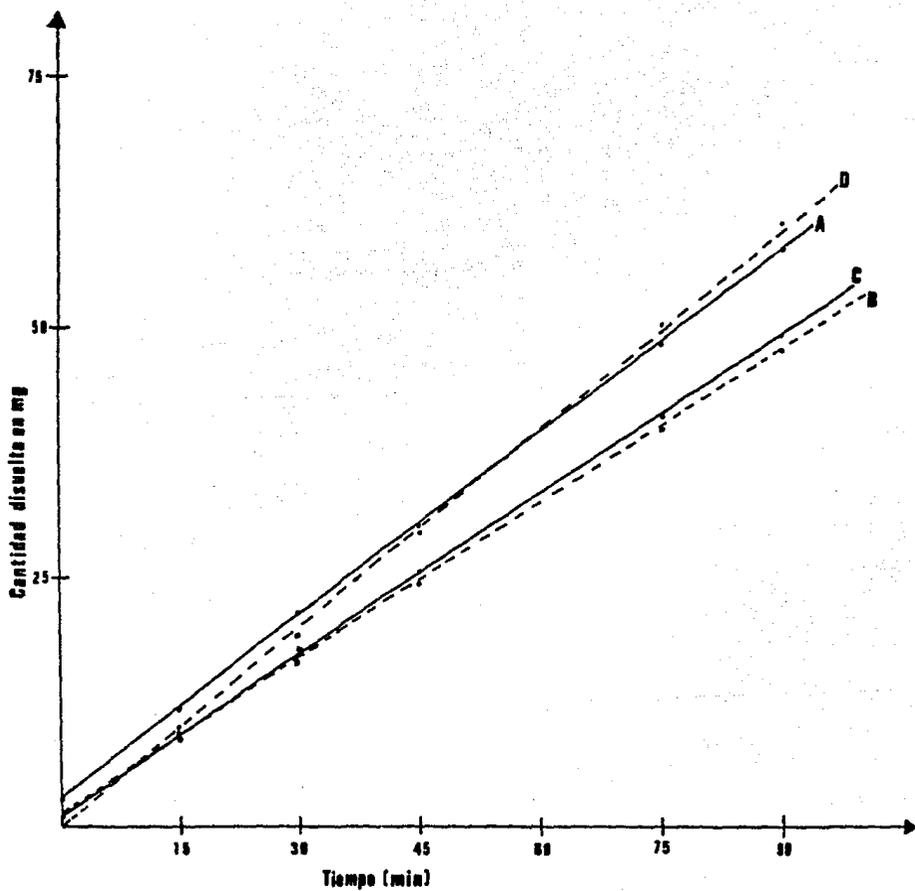


FIGURA 11. Representación gráfica de la cantidad disuelta de los 4 lotes de aspirina a 60 rpm en HCl 0.1 N.

TABLA X. Cantidad disuelta de ácido acetilsalicílico a los diferentes tiempos de muestreo (Medio de disolución: HCl 0.1 N, Velocidad de agitación: 120 rpm).

Tiempo (min)	Lotes Estudiados			
	A	B	C	D
	(Cantidad disuelta en mg)			
15	14.5	15.1	15.0	17.0
30	28.9	27.9	26.8	29.4
45	43.3	39.3	39.9	46.4
75	63.2	58.6	66.9	82.8
90	85.2	78.2	84.5	94.6

A y B = Lotes provenientes del laboratorio I

C y D = Lotes provenientes del laboratorio II

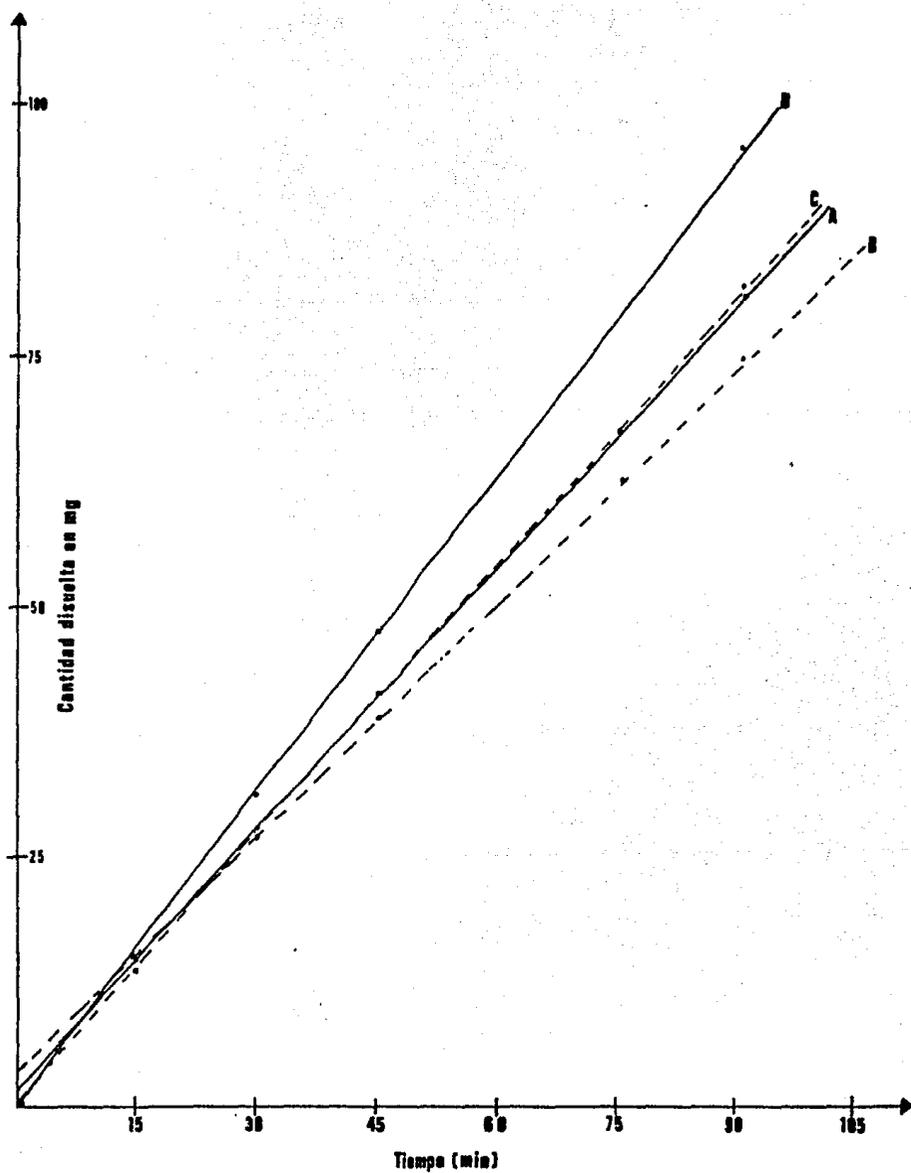


FIGURA 12. Representación gráfica de la cantidad disuelta de los 4 lotes de aspirina a 120 rpm en HCl 0.1 N.

TABLE XI. Valores de constantes de velocidad de disolución intrínseca de los lotes de ácido acetilsalicílico estudiados.

Velocidad de agitación (rpm)	Constantes de velocidad de disolución intrínseca $k = \text{mg}/\text{cm}^2 \text{ min}$			
	A	B	C	D
60	0.46	0.39	0.40	0.52
120	0.67	0.60	0.69	0.81

TABLA XII. Cantidad de Acetaminofen disuelto a los diferentes tiempos de muestreo (Medio de disolución: HCl 0.1 N, Velocidad de agitación: 60 rpm).

Tiempo (min)	Lotes Estudiados			
	E	F	G	H
	(Cantidad disuelta en mg)			
15	29.3	41.6	36.6	45.0
30	65.5	85.5	73.2	69.8
45	97.5	117.2	104.3	109.5
60	126.9	203.2	146.3	139.4
75	147.8	240.3	221.7	165.0

E y F = Lotes provenientes del laboratorio III

G y H = Lotes provenientes del laboratorio IV

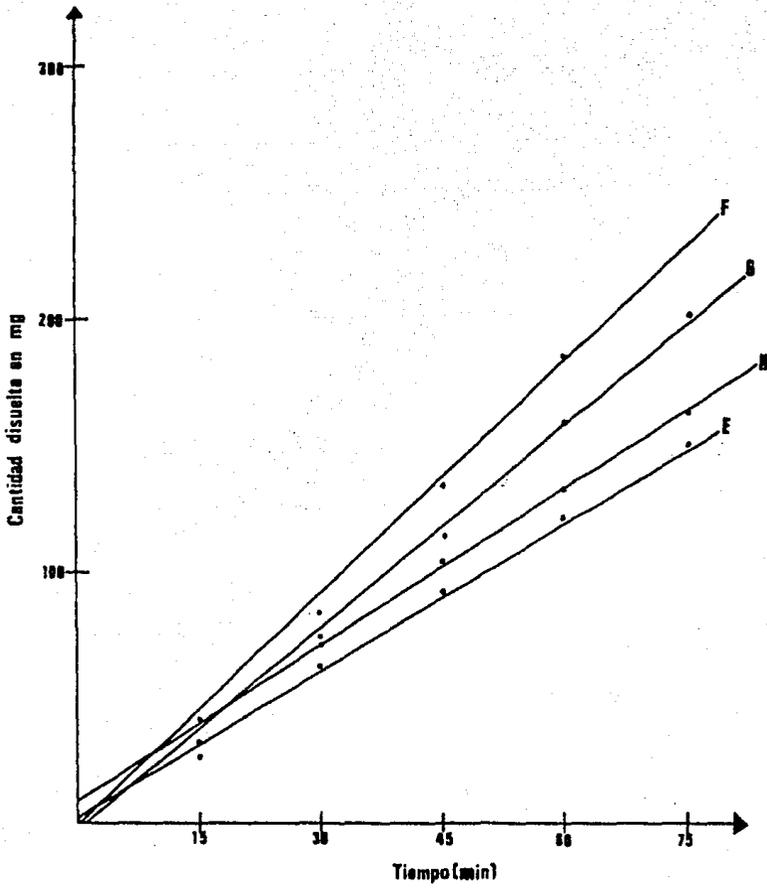


FIGURA 13. Cantidad de acetaminofen disuelto en HCl 0.1 N a 60 rpm.

TABLA XIII. Cantidad de acetaminofen disuelta a los diferentes tiempos de muestreo. (Medio de disolución: HCl 0.1 N, Velocidad de agitación: 120 rpm).

Tiempo (min)	Lotes Estudiados			
	E	F	G	H
	(Cantidad disuelta en mg)			
10	40.5	32.2	30.0	40.2
20	66.1	67.5	59.3	80.0
30	99.5	97.0	94.3	148.6
40	128.6	137.8	131.4	183.9
50	177.3	174.6	166.8	226.9
60	207.0	208.8	208.4	266.4

E y F = Lotes provenientes del laboratorio III

G y H = Lotes provenientes del laboratorio IV

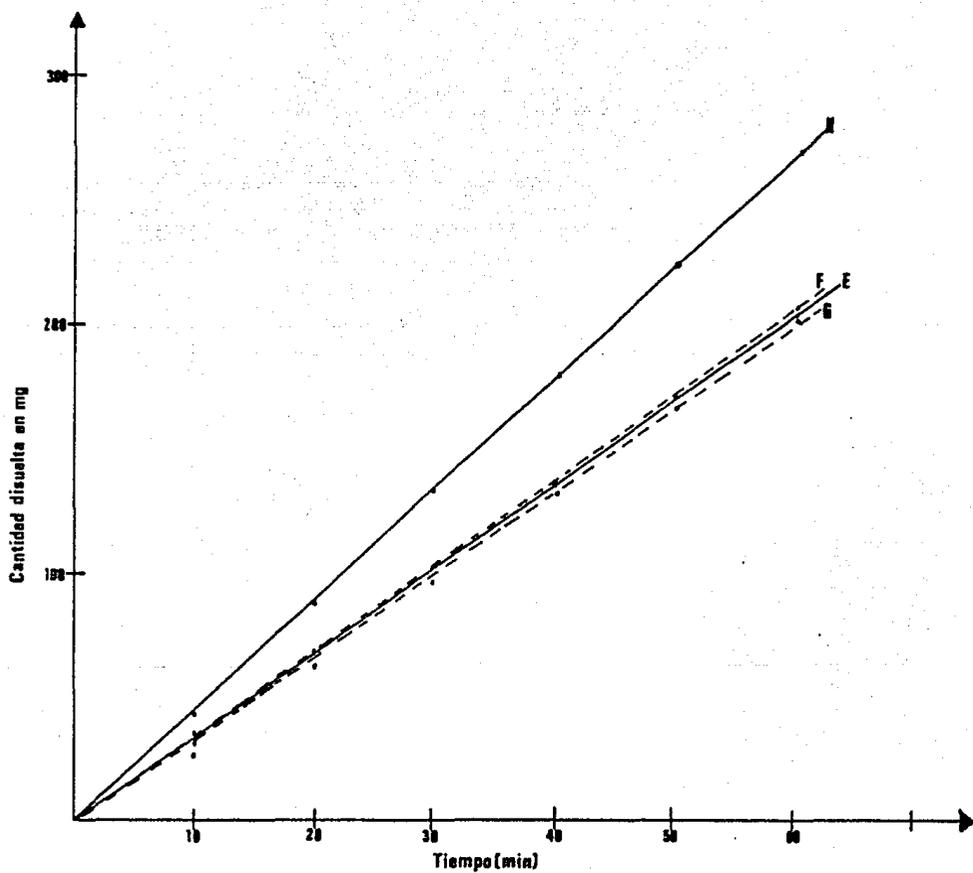


FIGURA 14. Cantidad de acetaminofen disuelto en HCl 0.1 N a 120 rpm.

TABLA XIV. Valores de constantes de velocidad de disolución intrínseca obtenidos para acetaminofen de los diferentes lotes estudiados.

Velocidad de agitación (rpm)	Constantes de velocidad de disolución intrínseca $k = \text{mg}/\text{cm}^2 \text{ min}$			
	E	F	G	H
60	1.51	2.58	2.22	1.55
120	2.57	2.68	2.69	3.45

TABLA XV. Cantidad de cloranfenicol disuelto a los diferentes tiempos de muestreo. (Medio de disolución: agua destilada, Velocidad de agitación: 120 rpm).

Tiempo (min)	Lotes Estudiados			
	I	J	K	L
	(Cantidad disuelta en mg)			
15	13.1	11.1	11.8	22.6
30	26.8	22.7	27.3	36.6
45	40.6	40.2	42.5	51.6
60	47.8	51.6	53.2	65.9
75	61.5	62.8	65.8	86.3

I y J = Lotes provenientes del laboratorio V

K y L = Lotes provenientes del laboratorio VI

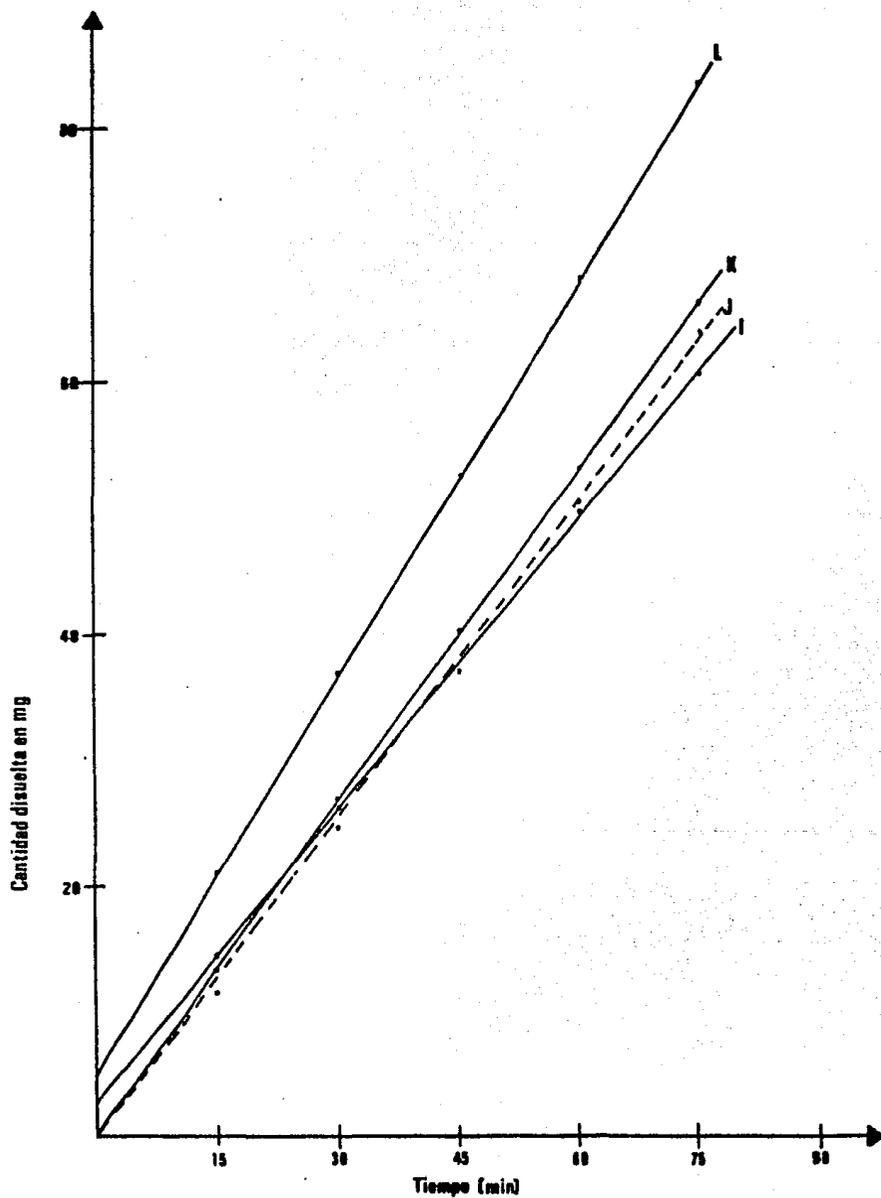


FIGURA 15. Cantidad de cloranfenicol disuelto en agua destilada a 120 rpm.

TABLA XVI. Cantidad de cloranfenicol disuelto a los diferentes tiempos de muestreo (Medio de disolución: agua destilada, velocidad de agitación: 240 rpm).

Tiempo (min)	Lotes Estudiados			
	I	J	K	L
(Cantidad disuelta en mg)				
15	12.3	14.0	17.0	16.3
30		32.0	36.3	32.8
45	23.2	43.3	52.4	49.3
60	42.4	53.0	66.7	63.4
75	52.3	69.9	84.2	86.6

I y J = Lotes provenientes del laboratorio V

K y L = Lotes provenientes del laboratorio VI

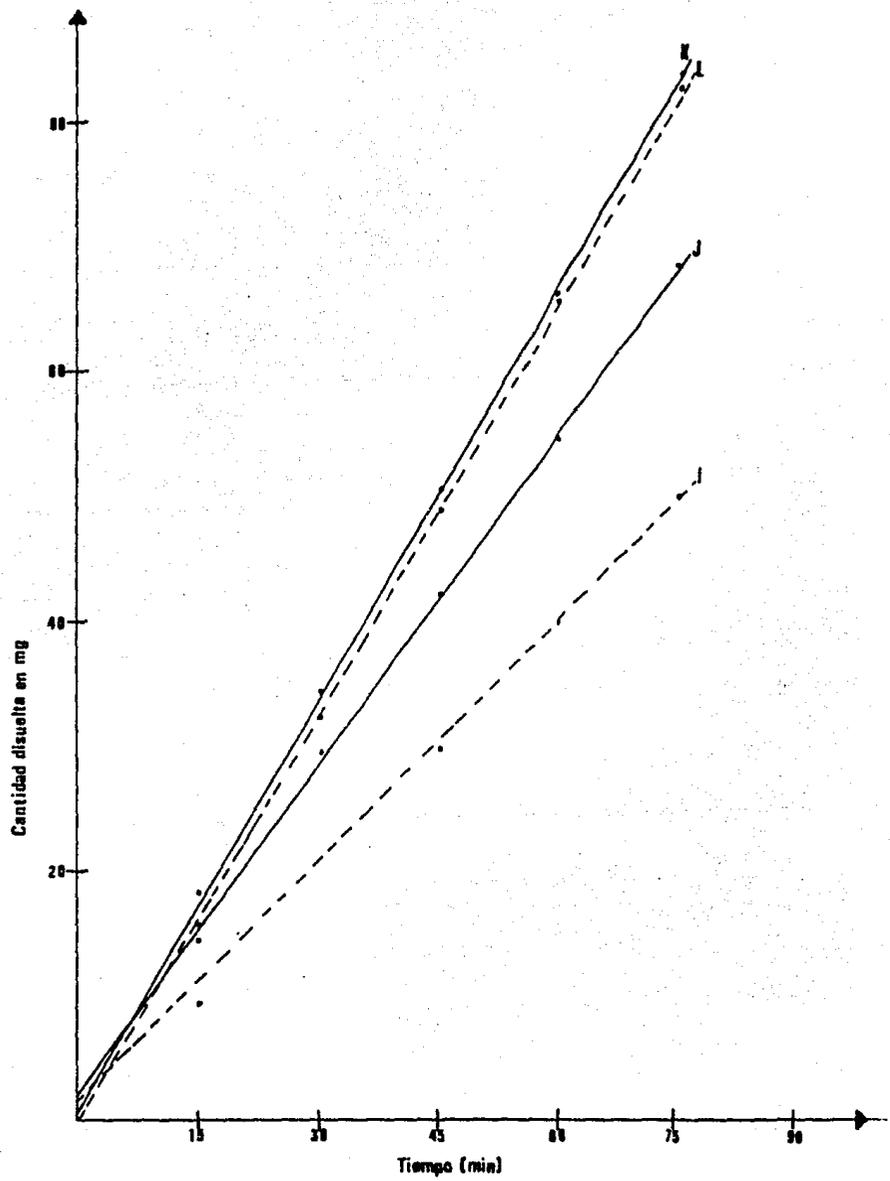


FIGURA 16. Cloranfenicol disuelto a 240 rpm en agua destilada.

TABLA XVII. Valores de constantes de velocidad de disolución intrínseca obtenidos para los lotes de cloranfenicol estudiados.

Velocidad de agitación (rpm)	Constantes de velocidad de disolución intrínseca $K = \text{mg/cm}^2 \text{ min}$			
	I	J	K	L
120	0.59	0.66	0.67	0.78
240	0.51	0.66	0.82	0.85

TABLA XVIII. Cantidad disuelta de sulfadiazina a los diferentes tiempos de muestreo (Medio de disolución: agua destilada, Velocidad de agitación: 240 rpm). (Posición: I).

Tiempo (min)	Lotes Estudiados	
	M	N
(Cantidad disuelta en mg)		
60	1.6	1.0
120	2.6	2.3
180	3.7	3.5
240	5.0	4.3
300	6.1	5.2

M y N = Lotes provenientes del laboratorio VII.

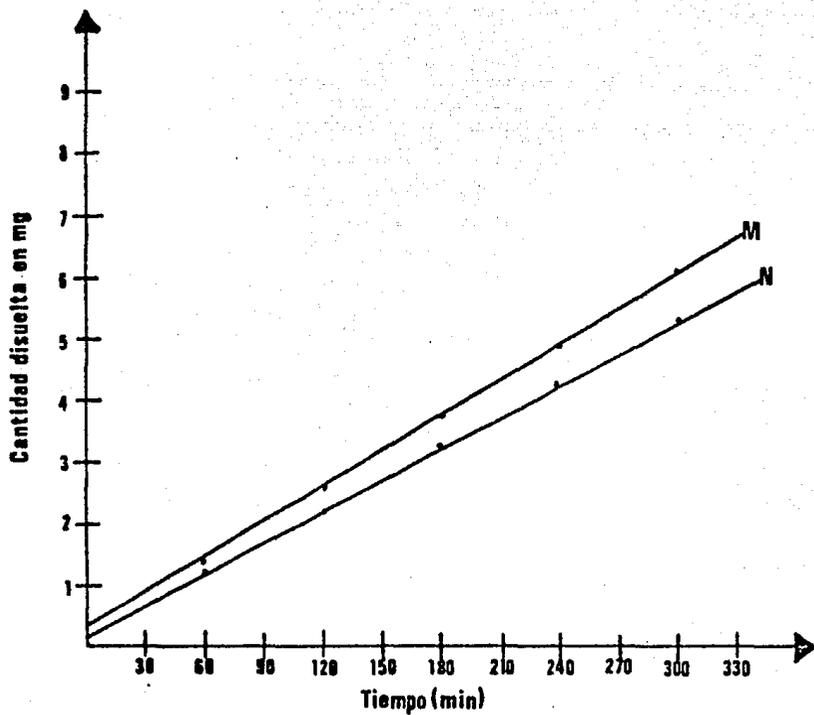


FIGURA 17. Sulfadiazina disuelta en agua destilada a 240 rpm, Posición I.

TABLA XIX. Cantidad disuelta de sulfadiazina a los diferentes tiempos de muestreo (Medio de disolución: agua destilada, Velocidad de agitación: 240 rpm). (Posición 2).

Tiempo (min)	Lotes estudiados	
	M	N
(Cantidad disuelta en mg)		
60	1.7	1.3
120	2.9	2.6
180	4.1	3.5
240	5.2	4.7
300	6.4	5.7

M y N = Lotes provenientes del laboratorio VII.

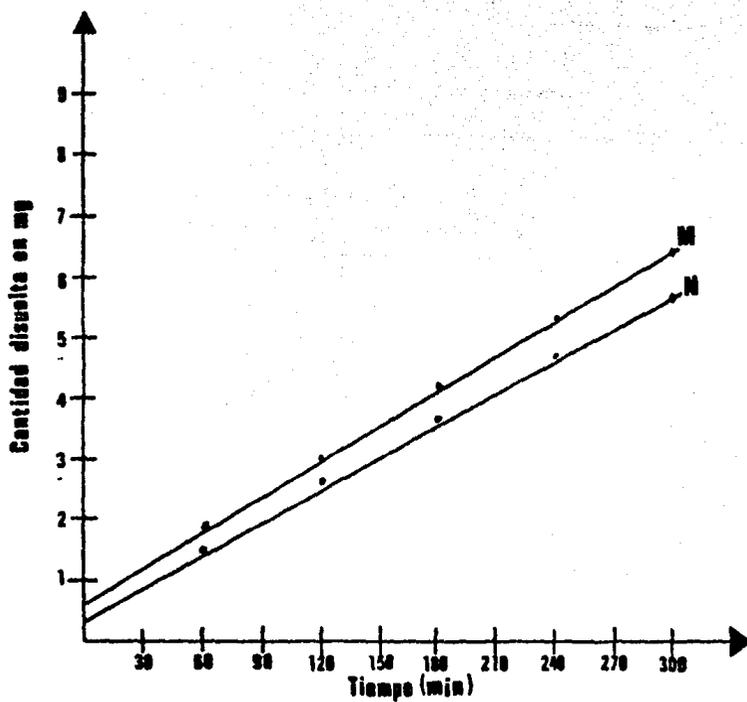


FIGURA 18. Cantidad de sulfadiazina disuelta en agua destilada a 240 rpm. Posición 2.

TABLA XX. Valores de constantes de velocidad de disolución intrínseca de los lotes de sulfadiazina estudiados.

Velocidad de agitación (rpm)	Constantes de velocidad de disolución intrínseca $K = \text{mg}/\text{cm}^2 \text{ min}$	
	M	N
Posición I	0.01	0.01
Posición 2	0.01	0.01

DISCUSION DE RESULTADOS

CAPITULO V

A) Métodos Analíticos.

La validación de los métodos analíticos utilizados para la cuantificación de cada uno de los fármacos en el medio de disolución seleccionado, se realizó determinando la linealidad y repetibilidad de cada método.

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

En la Tabla XXI se resumen los valores obtenidos para los coeficientes de correlación de cada uno de los métodos seleccionados para la cuantificación de los fármacos estudiados. Se puede observar que en todos los casos los valores de los coeficientes de correlación fueron cercanos a la unidad, por lo que la linealidad de los métodos fue adecuada.

b) Repetibilidad: Para evaluar la repetibilidad de los métodos analíticos se determinó el coeficiente de variación, que es una medida de la dispersión del valor central. En los resultados presentados en la Tabla XXII se puede observar que los coeficientes de variación de los métodos analíticos utilizados fueron pequeños, a excepción del ácido acetilsalicílico y aún en este caso el coeficiente de variación más alto, que fue de 6.71%, se obtuvo al trabajar con concentraciones bajas. En base a las características de linealidad y repetibilidad, se consideró que los métodos eran adecuados para determinar la cantidad de fármaco disuelta de los estudios de disolución intrínseca.

TABLA XXI. Coeficientes de correlación de los 4 métodos utilizados para la cuantificación de fármaco en el medio de disolución correspondiente.

FARMACO	r = COEFICIENTE DE CORRELACION
Acido acetilsalicílico	0.9996
Acetaminofen	0.9993
Cloranfenicol	0.9999
Sulfadiazina	0.9999

TABLA XXII

FARMACO	INTERVALO DE CONCENTRACION	COEFICIENTE DE VARIACION
Acido acetil-salicílico	4-20 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1.12-6.71%
Acetaminofen	4-20 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0.225-1.40%
Cloranfenicol	4-20 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1.71-3.09%
Sulfadiazina	2-10 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0.59-1.27%

DISOLUCION INTRINSECA

En un estudio de disolución intrínseca se deben tomar en cuenta los siguientes factores:

- Compresión del Fármaco (en forma de tableta plana).
- Selección del Medio de Disolución.
- Velocidad de Agitación.

COMPRESION DEL FARMACO

El primer paso para un estudio de disolución intrínseca, es el comprimir el fármaco en forma de una tableta plana; para tal fin se reportan en la literatura diversas técnicas^(24,25,26), en las cuales se utilizan, generalmente, prensas hidráulicas modificadas. Por ejemplo el aparato reportado por Wood⁽¹⁸⁾.

En el presente trabajo los fármacos se comprimieron utilizando una tableteadora monopunzónica KORSCH-BERLIN modelo EKO, utilizando un juego de punzones planos (Figura 20), en base a lo reportado por Parrott⁽³⁾ y Nicklasson⁽²³⁾, los cuales utilizaron una tableteadora monopunzónica, obteniendo resultados confiables y demostrando que la velocidad de disolución intrínseca es independiente de la presión de compactación⁽²⁹⁾.

En la Tabla XXIII se presentan los tiempos en los cuales las tabletas conservaron constante su superficie y en la Tabla XXIV las durezas de las tabletas de los diversos lotes de cada fármaco.

TABLA XXIII. Tiempo de desintegración de las tabletas de los diversos fármacos. (Se consideró el tiempo de desintegración, como el tiempo durante el cual las tabletas presentaron constante su superficie).

FARMACO	TIEMPO DE DESINTEGRACION
Acido acetilsalicílico	90 min
Acetaminofen	90 min
Cloranfenicol	165 min
Sulfadiazina	300 min.

La relación dureza-velocidad de disolución intrínseca se discutirá más adelante. En lo que respecta al tiempo de desintegración obtenido, en la figura 19 se presentan unas fotografías de las tabletas de ácido acetilsalicílico después de ser sometidas a la prueba de desintegración a los 90 minutos y a los 150 min en las que se puede apreciar que la superficie de las mismas permanece constante a los 90 min, por lo cual el tiempo de muestreo se limitó a este tiempo, ya que en dicho intervalo la tableta no presentaba desintegración. Los tiempos de muestreo para los demás fármacos se seleccionaron, también, en base a sus tiempos de desintegración.

TABLA XXIV

Dureza (kp) de las tabletas de:			
Acido acetil-salicílico	Acetaminofen	Cloranfenicol	Sulfadiazina
A=8.8	E=2.2	I=6.2	M=2.6
B=6.1	F=1.0	J=5.2	N=3.5
C=6.2	G=1.4	K=6.6	
D=5.2	H=2.4	L=1.0	

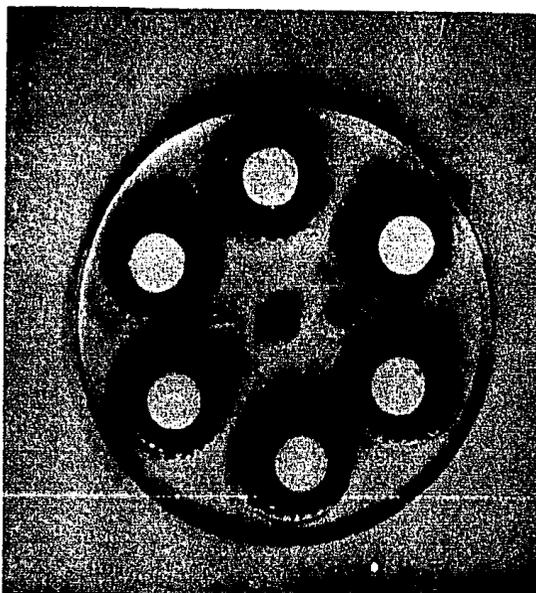
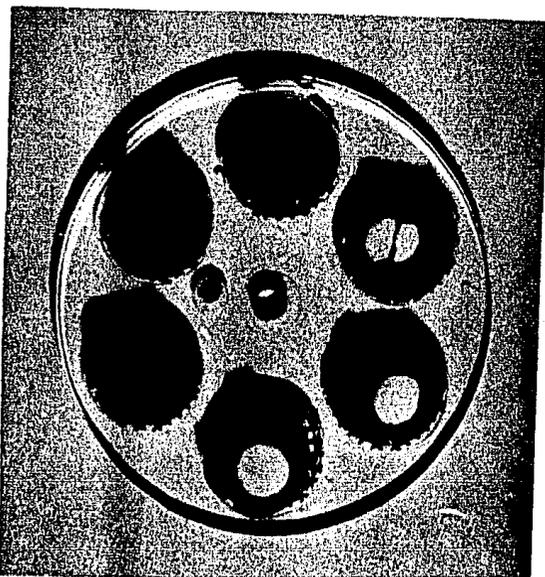


FIGURA 19. Tabletillas de ácido acetilsalicílico a los 90 min después de ser sometidas a la prueba de desintegración. Se observa que las tabletillas presentan su superficie constante.



Tabletillas de ácido acetilsalicílico a los 150 min, se observa que 3 tabletillas se disolvieron por completo y 3 presentan deterioro de su superficie.

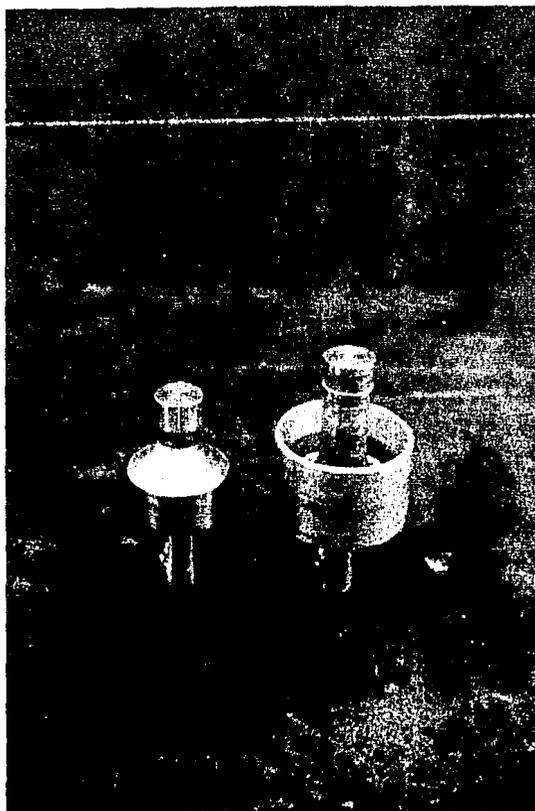


FIGURA 20. Punzones utilizados para comprimir el fármaco en forma de tableta plana.

SELECCION DEL MEDIO DE DISOLUCION

La elección del medio utilizado para efectuar las pruebas de disolución intrínseca, se basó en los informes encontrados en la literatura^(18,27,28).

Con el fin de determinar si estos medio eran los adecuados se efectuaron estudios preliminares de disolución, corroborándose que los fármacos se disolvieran y que habfa la factibilidad de calcular la constante de velocidad de disolución intrínseca bajo las condiciones del estudio.

VELOCIDAD DE AGITACION.

Reportes en la literatura⁽¹⁷⁾ indican que se ha encontrado una mejor correlación de las pruebas "in vitro" y los datos "in vivo", cuando los estudios se efectuan con bajas velocidades de agitación que semejan más las condiciones fisiológicas del organismo.

Por cuestiones prácticas, los estudios de disolución intrínseca utilizan velocidades de agitación muy altas, puesto que el fármaco en estudio se comprime con una dureza muy alta, lo cual ha sido cuestionado por Nelson y Wagner⁽³²⁾.

Cooper y Kingery⁽³¹⁾ presentaron una ecuación que relacionaba la constante de velocidad de disolución intrínseca con la velocidad de agitación:

$$\log j = 0.5 \log (\text{rpm}) + \log k$$

de acuerdo con la ecuación anterior si se gráfica el log de la constante de velocidad de disolución intrínseca contra log de velocidad de agitación se obtiene una línea recta con pendiente = 0.5.

Dado que la máxima velocidad del aparato de disolución utilizado en este trabajo era de 240 rpm y en base al reporte de Cooper se determinó las constantes de velocidad de disolución intrínseca para un lote de aspirina en un intervalo de 60-240 rpm, con el fin de encontrar una relación entre velocidades de agitación y las constantes de velocidad de disolución que justificará el uso de velocidades de agitación bajas en nuestro estudio.

En la figura 21 se presentan los datos obtenidos ajustados por mínimos cuadrados. La pendiente determinada fue de 0.57 valor muy cercano al valor teórico reportado de 0.5 por lo cual es válido la relación entre velocidades de disolución intrínseca y velocidades de agitación. Lo anterior solo se realizó para ácido acetilsalicílico, puesto que lo reportado en la literatura se refería específicamente a dicho fármaco.

APARATO USADO.

El aparato utilizado para determinar las constantes de velocidad de disolución intrínseca fue el establecido por la U.S.P. para la prueba de disolución. Existen informes en la literatura⁽³⁰⁾ que este equipo ha sido utilizado en estudios similares.

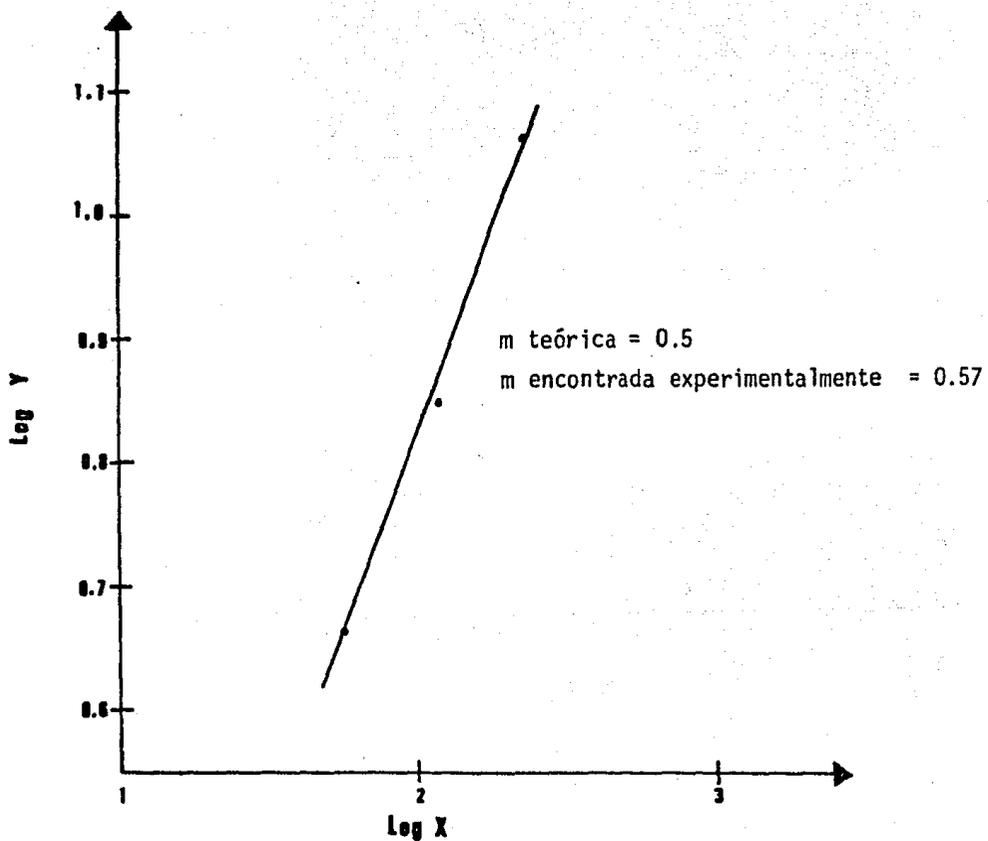


FIGURA 21. Ecuación de Cooper y Kingery que relaciona velocidad de agitación ($\log x$) con la constante de velocidad de disolución intrínseca ($\log y$).

En la figura 6 se puede apreciar la forma en que se montó la tableta, para lo cual se empleó como pegamento un epóxido de resina (Apoxibond) reportado por Hisashi Nogami⁽²⁷⁾ como químicamente inerte en este tipo de estudios.

Para determinar si la posición de la tableta influye en la velocidad de disolución se efectuaron estudios con tabletas de sulfadiazina en dos posiciones: al ras del medio de disolución y dentro del medio.

En las figuras 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18 se puede observar en todos los casos una cinética de orden cero, por lo que es factible calcular de estas gráficas las constantes de velocidad de disolución intrínseca.

ASPIRINA.

En los perfiles de disolución de aspirina observados en las figuras 11 y 12 se puede apreciar que tanto a 60 rpm como a 120 rpm el lote D presentó una disolución mayor en comparación con los tres lotes restantes, siendo dicho lote el que presentaba menor dureza. En estas figuras también se puede observar que al utilizar una velocidad de agitación de 60 rpm se puede discernir mejor entre lotes.

De los valores de las constantes de velocidad de disolución intrínseca obtenidos (Tabla XI) se puede observar que al aumentar la velocidad de agitación las constantes de velocidad de disolución intrínseca aumentaron en los cuatro lotes.

ACETAMINOFEN

Las constantes de velocidad de disolución intrínseca de acetaminofen tanto a 60 rpm como a 120 rpm son muy parecidas entre sí para los cuatro lotes. Lo anterior puede ser explicado en base a que el acetaminofen es el fármaco más soluble de los estudiados en este trabajo siendo, también, el que presentó la dureza más baja (Tabla XXIV). Lerk y Lagas⁽³⁰⁾, encontraron que los fármacos muy solubles, deben someterse a estudios de disolución intrínseca en ensambles especiales, puesto que al ser muy solubles en el medio presentan una velocidad de disolución muy alta, presentándose problemas de erosión en la superficie lo cual afecta el proceso de disolución. De los resultados obtenidos se puede suponer también que a velocidades relativamente altas (120 rpm, por ejemplo) la turbulencia del medio aunada a la alta solubilidad hacen que no se conserve la relación: a mayor agitación mayor velocidad de disolución. Se recomienda que en estudios posteriores se tomen en cuenta estos factores para perfeccionar el método.

CLORANFENICOL.

A 120 rpm se obtuvieron datos muy parecidos entre los lotes, pero a 240 rpm los resultados de las constantes de velocidad de disolución intrínseca no presentaron una secuencia lógica, lo cual puede deberse a que esta velocidad de agitación ya no es adecuada para efectuar el estudio de acuerdo a la dureza que presentaba el lote.

SULFADIAZINA.

En el caso de sulfadiazina se probaron dos diferentes posiciones con una misma velocidad de agitación, y en los resultados finales se puede observar que no hay una diferencia significativa en las constantes de disolución intrínseca determinadas para las dos diferentes posiciones (Tabla XX).

RESULTADOS FINALES.

En la Tabla XXV se resumen los valores de las constantes de velocidad de disolución intrínseca obtenidos para acetaminofen, ácido acetilsalicílico y cloranfenicol a 120 rpm, así como para sulfadiazina a 240 rpm. Se debe hacer notar que existe una relación entre la solubilidad y la velocidad de disolución intrínseca, ya que para fármacos poco solubles como es el caso de sulfadiazina se obtuvo constantes de velocidad de disolución intrínseca muy bajas, para fármacos de solubilidad mediana (ácido acetilsalicílico y cloranfenicol) se encontraron constantes de disolución intrínseca muy parecidas entre sí, de valor numérico más grande que la de sulfadiazina, pero menor a la de acetaminofen y por último el acetaminofen que fue el fármaco de mayor solubilidad estudiado mostró los valores de constantes de velocidad de disolución intrínseca más altos.

TABLA XXV

K = mg/cm ² min (Valores de constantes de velocidad de disolución intrínseca)				
ACETAMINOFEN	2.57(E)	2.68(F)	2.69(G)	3.45(H)
ASPIRINA	0.67(A)	0.60(B)	0.69(C)	0.81(D)
CLORANFENICOL	0.59(I)	0.66(J)	0.67(K)	0.78(L)
SULFADIAZINA	0.01(M)	0.01(N)	0.01(M)	0.01(N)

Con el fin de determinar si existían diferencias entre las constantes de velocidad de disolución intrínseca se realizó un tratamiento estadístico el cual se presenta en las tablas XXVI, XXVII, XXVIII, XXIX y XXX en las que se puede observar que estadísticamente no se encontraron diferencias significativas en los resultados.

TABLA XXVI. Análisis de varianza para las constantes de velocidad de disolución intrínseca de ácido acetilsalicílico a 60 rpm.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F
TRATAMIENTOS	3	0.0049	0.0016	0.93
ERROR	4	0.01	0.00175	
TOTAL	7			

$F_{(3,4)} = 6.59$

TABLA XXVII. Análisis de varianza para las constantes de velocidad de disolución intrínseca de acetaminofen a 60 rpm.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F
TRATAMIENTOS	3	0.6506	0.21689	2.39
ERROR	4	0.3623	0.0959	
TOTAL	7	0.013		

$F_{(3,4)} = 6.59$

TABLA XXVIII. Análisis de varianza para las constantes de velocidad de disolución intrínseca para acetaminofen a 120 rpm.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F
TRATAMIENTOS	2	1.26	0.63	3.14
ERROR	3	0.60	0.20	
TOTAL	5	1.86		$F_{(2,3)}=9.55$

TABLA XXIX. Análisis de varianza para las constantes de velocidad de disolución intrínseca para cloranfenicol a 120 rpm.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F
TRATAMIENTOS	3	0.06	0.02	0.84
ERROR	4	0.1	0.03	
TOTAL	7	0.17		$F_{(3,4)}=6.59$

TABLA XXX. Análisis de varianza para las constantes de velocidad de cloranfenicol a 240 rpm.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F
TRATAMIENTOS	3	0.07	0.02	0.61
ERROR	4	0.16	0.04	
TOTAL	7	0.23		$F_{(3,4)}=6.59$

CONCLUSIONES

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

1. Se determinaron las constantes de velocidad de disolución intrínseca de: ácido acetilsalicílico, acetaminofen, cloranfenicol y sulfadiazina, utilizando para ello una tableteadora monopunzónica y el aparato de disolución de la U.S.P. que es un equipo accesible a cualquier laboratorio farmacéutico.
2. Para el ácido acetilsalicílico se encontró una correlación lineal entre la velocidad de agitación y la constante de velocidad de disolución intrínseca, relación que no se cumplió cuando el fármaco no presentó una dureza adecuada (acetaminofen) o cuando las tabletas se laminaron durante el estudio (cloranfenicol).
3. De acuerdo a la dureza obtenida, el método funcionó adecuadamente utilizando las siguientes velocidades de agitación:
60 rpm para acetaminofen
120 rpm para ácido acetilsalicílico y cloranfenicol
240 rpm para sulfadiazina

En base a lo anterior se observa que fármacos muy solubles requieren de velocidades de agitación bajas y fármacos poco solubles de velocidades de agitación altas.

4. La posición de la tableta en el medio de disolución en el caso específico de sulfadiazina no afectó la constante de velocidad de disolución intrínseca.

5. El método permitió encontrar diferencias entre los cuatro fármacos en estudio, de manera que se observó una relación entre la solubilidad y la constante de velocidad de disolución intrínseca, así:
A mayor solubilidad mayor constante de velocidad de disolución intrínseca y viceversa, lo cual coincide con lo propuesto por Wood⁽¹²⁾, de esta manera el método puede ser utilizado para predecir problemas de absorción en fármacos nuevos.

Por lo anteriormente expuesto se sugiere realizar más estudios para perfeccionar el método así como aplicarlo a una variedad más amplia de fármacos para que en un futuro pueda ser utilizado como un control rutinario de calidad de materias primas de la industria farmacéutica.

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO VII

BIBLIOGRAFIA

1. J.M. Añache. "Biofarmacia", 2a. Edición
Editorial "El Manual Moderno", 1983, Pág. 3.
2. Edwards L.J. Trans, Faraday Soc., 47: 1191 (1951).
3. Parrott E.L., Wurster D.E. and Higuchi T.
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. 44: 269-273 (1955).
4. Nelson E.
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 48: 96-103 (1959).
5. U.S.P. XXI
United States Pharmacopeial Convention, Inc. U.S.P.
21 ed. January 1985 Pág. 1243-1244.
6. Noyes A.A. and Whitney W.R.
J. Am. Chem. Soc. 19: 930-934 (1897).
7. Cid Cárcamo E.
"Cinética de Disolución de Medicamentos"
The General Secretariat of the Organization of American States
Washington, D.C. (1981) pág. 3.
8. Nernst W.Z.
Phys. Chem. 47: 52 (1904).
9. Danckwerts, P.V.
Ind. Eng. Chem. 43: 1460-1467 (1951).

10. Hixson A.W. and Crowell J.H.
Ind. Eng. Chem. 23: 923-931 (1931).
11. Niebergall P.J., Goyan J.E.
J. Pharm. Sci., 52: 29-33 (1963).
12. Carstensen T., Leeson L.J.
"Dissolution Technology"
The Industrial Pharmaceutical Technology Section of the U.S.A.
Academy of Pharmaceutical Science, Washington, D.C. (1974) Pág. 167.
13. Nelson E.
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. 47: 297-299 (1958).
14. Blancas Rodríguez Ma. Guadalupe
"Estudio de Disolución y Bioequivalencia de Formas Farmacéuticas
Sólidas de Acido Acetilsalicílico"
Tesis UNAM, Facultad de Química, Pág. 19.
15. Levy G. and Shali B.A.
J. Pharm. Sci. 51: 58-62 (1962).
16. Levy G. and Tanski W. Jr.
J. Pharm. Sci. 53: 679 (1964).
17. Levy G.
J. Pharm. Sci. 52: 1039-1046 (1963).
18. Wood J.H., Syarto J.E. and Letterman
J. Pharm. Sci. 54: 1068 (1965).
19. Milosovich G.
J. Pharm. Sci. 53: 484 (1964).

20. The Merck Index
Tenth Edition
Published by Merck & Co. Inc.
Rahway, N.Y., U.S.A. (1983) Páginas 43, 865, 2036, 8774.
21. H. Nogami, T. Nagai and Suzuki A.
Chem. Pharm. Bull. 14: 334 (1966).
22. Lapidush, Lordi N.G.
J. Pharm. Sci. 55: 840 (1966).
23. Nicklasson M. Brodin A. and Nyqvist H.
Acta Pharm. Suec. 18 (3), 119-28.
24. Desai S.J., Simonelli A.P. and Higuchi W.I.
J. Pharm. Sci. 54: 1459-1464 (1965).
25. Hamlin W.E., Northam J.I. and Wagner J.G.
J. Pharm. Sci. 54: 1651-1653 (1965).
26. Gibaldi M., Feldman S.
J. Pharm. Sci. 56: 1238-1242 (1967).
27. Nogami H., Nagai T. and Suzuki A.
Chem. Pharm. Bull. 14: 329 (1966).
28. Goldberg A.H., Gibaldi M. Kanig J.L. and Mayersohn, M.
J. Pharm. Sci. 55: 581-583 (1966).
29. Iranloye T.A., Parrott E.L.
J. Pharm. Sci. 67: 535-539 (1978).
30. Lerk, C.F.; Lagas, M.
Pharm. Weekbl. 112 (36), 925-931.

31. Cooper A.R. Jr. and Kingery W.D.
J. Phys. Chem. 66: 665 (1962).
32. Hamlin W.E., Nelson E., Ballard B.E. and Wagner
J. Pharm. Sci. 51: 432-435 (1962).