

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE QUIMICA**



**PRUEBAS DE DISOLUCION EN COMPRIMIDOS  
DE DIGOXINA**  
**APLICACION EXTEMPORANEA DE LA PRUEBA  
PARA DETERMINAR EL COMPORTAMIENTO  
DEL PRODUCTO EN EL MERCADO**

**BLANCA ROSA LIMA ROMERO**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**1 9 7 9**

U. R. E. D.  
OFNA. DE EXAMENES  
PROFESIONALES  
Y GRADOS



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 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.

CLAS. TESIS  
ADQ.             
FECHA 189  
PROC.

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE: Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE.

VOCAL: Q.F.B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

SECRETARIO: Q.F.B. MARIO MIRANDA CASTRO.

1er. SUPLENTE: Q.F.B. SOCORRO RECINAS PEREZ.

2o. SUPLENTE: Q.F.B. JOSE LUIS IBARMEA AVILA.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

LABORATORIOS RUDEFSA

SUSTENTANTE: BLANCA ROSA LIMA ROMERO.

ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE.

SUPERVISOR TECNICO: Q.F.B. SOCORRO RECINAS PEREZ.

POR SU VALIOSA AYUDA A LA  
SRA. Q.F.B. ISAURA CARRERA

CON TODO MI AGRADECIMIENTO AL  
SR. Q.F.B. RAMON ULACIA ESTEVE  
POR SU VALIOSA DIRECCION

POR SU GRAN AYUDA A LA SRITA.  
Q.F.B. SOCORRO RECINAS PEREZ.

A MIS PADRES

POR SU CONFIANZA Y CARIÑO

QUE SIEMPRE ME HAN BRINDADO

A MIS HERMANOS

MARIA LUISA, ISAAC, HERMELINDA, FERNANDO,  
ARACELI, JAIME, DAVID, POR SU AFECTO Y  
APOYO

A TODOS MIS AMIGOS

POR SU AMISTAD, SIN LA CUAL  
NO TENDRIA SENTIDO LA VIDA



## C O N T E N I D O

Introducción .....	1	pag.
Generalidades .....	6	pag.
Plan de Trabajo .....	14	pag.
Parte Experimental .....	26	pag.
Resultados .....	31	pag.
Comentarios .....	34	pag.
Conclusiones .....	37	pag.
Bibliografía .....	38	pag.

## I N T R O D U C C I O N

Un producto es útil cuando queda a disposición del organismo.

En la relación entre la dosis y el efecto no solamente - la cantidad del medicamento administrado y el efecto farmacológico del medicamento son importantes, sino que tenemos que considerar - muchos otros factores, que son responsables por la entrada de un - principio activo al cuerpo, estos factores están basados en las -- propiedades físicas y químicas del principio activo y del producto final.

El destino del medicamento va a depender de la vía de ad ministración, forma farmacéutica, difusión y penetración del medicamento, su distribución entre los fluidos y tejidos del cuerpo, - el tiempo, la cantidad y la velocidad de biotransformación, el pro ceso de reabsorción y la eliminación.

Aparte de estos factores existen otros que dependen de - la disposición individual. Por lo que el destino de medicamento -- puede describirse por la cinética de absorción, distribución, meta bolismo y excreción.

Un principio activo debe ser liberado de la forma farmacéutica después de ser administrado a un organismo por cualquier vía.

Para producir sus efectos característicos un principio activo debe alcanzar concentraciones adecuadas en los sitios donde actúa. Si bien es función de la dosis administrada, la concentración que un medicamento alcance también depende de la magnitud y velocidad de absorción, distribución, ligamiento y localización en los tejidos, inactivación y excreción.

Después de la administración de tabletas encontramos partículas del medicamento en el tracto gastrointestinal, posteriormente en las cavidades del cuerpo o en los tejidos. Cuando estas partículas liberan al fármaco, podemos decir que el fármaco está biodisponible.

La velocidad de absorción y la disponibilidad de el principio activo en una tableta está en función de su velocidad de disolución, cuando se ha establecido el método de correlación.

Para poder equiparar el comportamiento de un medicamento in vivo con pruebas de laboratorio, se ha ideado una serie de procedimientos entre los que se encuentran las pruebas de disolución del principio activo en un solvente seleccionado y en un aparato determinado.

En estudios recientes de la disponibilidad fisiológica de el principio activo en tabletas se ha visto que es más representativo

tativo utilizar la prueba de velocidad de disolución que la de tiempo de desintegración, ya que la desintegración no necesariamente significa que el principio activo este disponible, sino unicamente que la tableta ha sido fragmentada en pequeñas partículas — obteniéndose así una mayor area de superficie.

El interés principal en este tipo de estudios de velocidad de disolución es que pueda reproducirse in vitro el comportamiento posible del medicamento en el organismo, pudiendo examinarlo asi antes de ser administrado .

Se ha encontrado en las pruebas de disolución, que también hay factores de formulación que influyen en la velocidad de disolución del ingrediente activo como son:

Intensidad de agitación.

Diferentes excipientes.

Tamaño de los granulos.

Tipo de lubricante.

Asi tenemos que influyen también las variaciones en un proceso de fabricación como son:

Tiempo de almacenamiento de un granulado ( fluctuación de temperatura y humedad ).

Presión de compresión de los granulos.

Tamaño de partícula del principio activo.

Variaciones impredecibles en la biodisponibilidad de la digoxina, son un riesgo potencial en la práctica clínica, porque la dosis usual de digitalicos esta en la región de miligramos, la constancia en la concentración de el digitalico en las tabletas debe ser controlada tan cuidadosamente como sea posible, ya que las dosis son muy bajas y tienen alta potencia, estas consideraciones se han tomado en cuenta, atendiendo a un enfoque reciente en los métodos de estudio de la disponibilidad biológica de las preparaciones orales de digoxina.

Se han hecho estudios en los que se ha encontrado una relación directa entre las pruebas de disolución in vitro con los niveles sanguíneos o con el aclaramiento renal del principio activo.

La velocidad de absorción de varios tipos de tabletas ha sido determinado por el método de aclaramiento renal. Los resultados indican que la velocidad de disolución in vivo es proporcional a la velocidad de disolución in vitro y se ha propuesto en las farmacopeas que además de las pruebas de desintegración, se realizen las pruebas de disolución, como un estudio complementario de el comportamiento de los comprimidos in vitro.

Para los comprimidos que contienen digoxina aparece en algunas farmacopeas tiempos límites y condiciones de prueba para la velocidad de disolución de el principio activo los cuales son:

U. S. P. X I X .- Establece que no menos del 55 % de digoxina se disuelva en 60 min., usando como medio de disolución 3 ml. de ácido clorhídrico al 36 % en 500 ml. de agua.

B. P. de 1973 .- Suplemento de 1975 .- Establece que no menos del 75 % de digoxina sea disuelto en 60 min. , usando como medio de disolución agua destilada.

## GENERALIDADES

Durante los últimos 15 años se ha desarrollado un enfoque más científico para el diseño, la fabricación y el control de medicamentos, se ha tenido interés hacia el análisis y la estabilidad de los mismos así como su biodisponibilidad.

En 1971 Manninen en Finlandia, Lindenbau en USA publicaron los resultados que demostraban que diversos lotes de comprimidos de digoxina de un mismo fabricante, no daban en los mismos sujetos concentraciones plasmáticas iguales, por las mismas dosis administradas. Así que se encontró un problema grave de la disponibilidad biológica de la digoxina y más generalmente de los digitalicos.

Después de esta ola intensa de investigaciones, seguida de este descubrimiento, se vio en forma alarmante la necesidad de dar una dosis justa en cada tableta.

En ciertos artículos publicados en revistas internacionales, reportan los esfuerzos hechos para mantener en evidencia las variaciones que existen entre los diferentes lotes de producto de un mismo fabricante, o entre los comprimidos de digoxina -- preparados por diferentes firmas.

En algunos estudios de biodisponibilidad se recomiendan los métodos de control utilizados.

Sería inexacto afirmar que todo esto está actualmente-- claro y dominado, más sin embargo existen métodos prácticos para satisfacer las condiciones requeridas.

Los productos farmacéuticos permanecen algunos meses y aún años en los anaqueles de las farmacias, y se hace necesario-- comprobar si estos productos mantienen las características y límites que se han fijado para los mismos, incluso en lo que se refiere a las pruebas de disolución.

El presente trabajo se ha realizado con el fin de determinar con un método alterno, las características de disolución de comprimidos de digoxina fabricados en los Laboratorios R U — D E F S A , y así poder comprobar, por este método, si se conservan las características requeridas para los lotes producidos en diferentes fechas después de fabricados.

En la literatura se han recomendado diferentes métodos-- para las pruebas de disolución como son:

- 1) Canasta rotatoria.
- 2) Vaso de precipitado con agitador mecánico.
- 3) Vaso de precipitado con agitador magnético.
- 4) Vaso de precipitado.



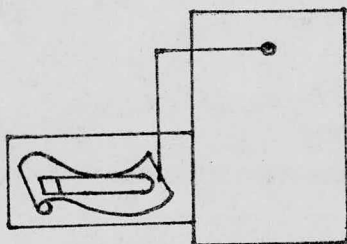
- 5) Método del tubo oscilatorio.
- 6) Método del disco rotatorio.
- 7) Método del disco estático.
- 8) Canasta de acrílico.

Para el desarrollo de esta prueba se ha diseñado un método que utiliza, el mismo aparato recomendado para la prueba de desintegración de comprimidos, al cual se ha adaptado una placa de plástico en forma de " S " , sobre el cual se coloca un tubo cilíndrico con tapón.

La placa de plástico esta sujeta al vástago del aparato de desintegración que tiene un movimiento constante de arriba hacia abajo y el tubo se sostiene a la placa de plástico por medio de una abrazadera.

El tubo acondicionado de este modo, se sumerge en un baño de agua de agua a temperatura constante de  $37^{\circ}\text{C}$ . Cuando el vástago comienza a trabajar , el contenido del tubo tiene una agitación uniforme.

El esquema del aparato es el siguiente:



Este método permite valoraciones en las que se puede determinar el progreso de la disolución por la toma alícuotas a tiempos determinados, y así conocer el tiempo al cual se obtiene el mayor porcentaje disuelto de digoxina.

#### Métodos de valoración de digoxina.

Dentro de los métodos de valoración de digoxina se encuentran reportados los siguientes:

U S P XVI.- Método colorimétrico, utiliza solución alcalina de dinitrobenzeno, lectura a 620 nm.

U S P XVIII.- Método colorimétrico, utiliza solución alcalina de dinitrobenzeno, lectura a 620 nm.

U S P XIX .- Método fluorométrico, utiliza ácido clorhídrico, ácido ascórbico y agua oxigenada.

British Pharmacopeia 1968.- Método colorimétrico, con cloruro férrico ácido a 590 nm.

British Pharmacopeia 1973.- Método colorimétrico, con cloruro férrico ácido a 590 nm.

Pharmacopee Francaise. IX edición. I.- Método colorimétrico, con solución alcalina de picrato de sodio, a 495 nm.

European Pharmacopeia. I, 1969.- Método colorimétrico, con solución alcalina de picrato de sodio, a 495 nm.

Pharmacopeia of Japan. 7 edition. I. 1961.- Método colorimétrico, con cloruro férrico - ácido, a 590 nm.

Se ha visto que ninguno de los métodos colorimétricos dan la sensibilidad y selectividad para la detección de concentraciones en el rango de nanogramos.

En la literatura se ha reportado que el método fluorométrico es de los más precisos y específicos.

La determinación de la cantidad precisa de digoxina en tabletas es de interés evidente en la industria farmacéutica ya que contiene dosis muy bajas ( $5 \times 10^{-2}$  -  $2.5 \times 10^{-1}$  ng / tableta) y alta potencia.

Por lo cual se requiere el análisis de una dosis única como un control de la homogeneidad de el producto.

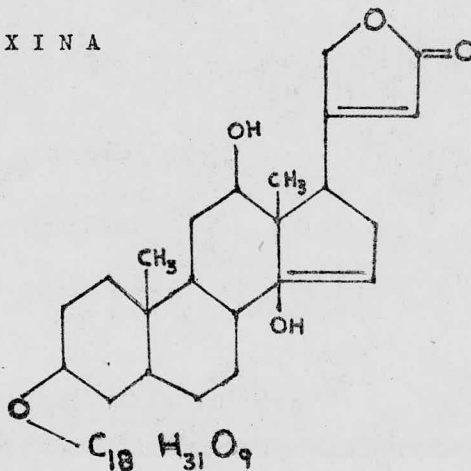
Clinicamente la digoxina es administrada en dosis ora-

les diarias de 50 - 1500 ng .Puesto que la dosis terapéutica es - muy cercana a la dosis tóxica , se requieren métodos de alta sensibilidad para el estudio farmacocinético.

El método de análisis que se utiliza en este trabajo esta basado en la medida fluorométrica de el producto de dehidratación de el esteroide cardiotonico resultado de la reacción de el - glicocido con el acido clorhidrico concentrado en precencia de peroxido de hidrogeno y acido ascórbico , que previene la forma - ción de productos no fluorecentes de la reacción , y que se dan lugar en presencia de un exceso de peroxido de hidrogeno .

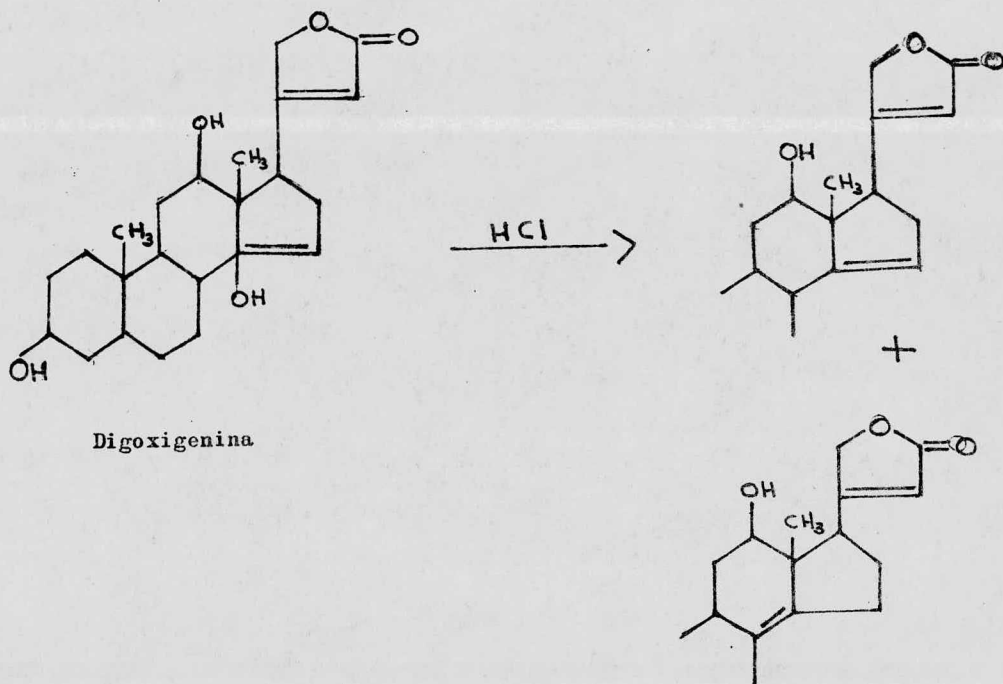
El mecanismo de la reacción no es muy clara pero trabajos recientes han reportado la formación de un fluoroforo .

DIGOXINA



Sin embargo se sabe que el tratamiento de la digoxigenina con ácido clorhídrico concentrado, produce dos derivados anhidros, los cuales se ha reportado son fluorescentes.

En la reacción unicamente va a intervenir la genina.



El método de Janse's para la determinación de glicocidos cardiacos y que es el método que se esta utilizando para la valoración de digoxina esta basado en el desarrollo de la fluorescencia inducida por ácido clorhídrico concentrado, el efecto del tiempo, la temperatura, y la concentración de reactivos juega un papel muy importante, en las propiedades de excitación y emisión de el fluoroforo, y en el mecanismo de formación de la fluorescencia.

Se ha visto que el rango de concentración de digoxina, muestra una linearidad con el método de fluorescencia entre  $2 \times 10^{-5}$  a  $1 \times 10^{-3}$  ng / ml , el límite más bajo reportado en la literatura fué de  $8 \times 10^{-7}$  ng / ml.

Bajo las condiciones aquí descritas para la determinación de digoxina se ha reportado en la literatura que no interfieren ni la digitoxina, gitoxina y ouabaina. Otros esteroides, incluyendo estrogénos y algunos andrógenos se ha reportado que no interfieren.

## PLAN DE TRABAJO

Para la realización de este trabajo se usaron lotes de -  
tabletas de digoxina fabricados por los laboratorios RUDEFSA de -  
los años : 1975 , 1976 , 1977 , 1978 , 1979.

Los lotes con los que se trabajo de cada año fueron es -  
cogidos por procedimientos aleatorios.

Para la prueba de velocidad de disolución se uso un me -  
dio de disolución ya establecido así como un aparato cuyo diseño -  
nos permite realizar la prueba en condiciones apropiadas , ya que  
durante la disolución el líquido esta en constante movimiento sin  
permitir el acentamiento de las partículas de las tabletas que se  
están disolviendo, aún cuando se toman las muestras.

Otros métodos de disolución no permiten una exposición  
total de la tableta al líquido de disolución, o no hay movimiento-  
constante del líquido , lo cual produce la acumulación de partícu-  
las de la tableta en el fondo del recipiente.

Para cada prueba de disolución se usaron 2 tabletas en  
un volumen de 50 ml de el medio de disolución, y así obtener resul-  
tados más homogéneos que si se usara una tableta.

La toma de muestras se efectua sin detener el movimient

to del aparato para poder obtener resultados confiables, ya que -  
tenemos partículas en suspensión, que de lo contrario, al tomar -  
una alícuota la muestra no sería homogénea.

La digoxina disuelta en cada muestra durante los 60 min.  
tomadas a los diferentes tiempos, se extrae con cloroformo ya que  
si se usara un solvente miscible en agua, los excipientes inter-  
fieren ya sea porque se disuelven en agua o tienden a permanecer-  
en la fase acuosa, como el talco que aún pequeñas partículas eran  
arrastradas por la fase cloroformica y al desarrollar la fluore-  
cencia interfieren en la lectura dando resultados falsos.

Este problema fué eliminado cuando se filtraron los ex-  
tractos cloroformicos por papel filtro previamente lavado con clo-  
roformo .

Con los residuos a sequedad de los extractos clorofor-  
micos se desarrollo la fluorecencia a temperatura ambiente, aun--  
que la fluorecencia optima se alcanzo a los 30 min. , es bastante  
estable.

Hay que tomar en cuenta el orden de la adición de los -  
reactivos, ya que el medio debe ser fuertemente ácido para que se  
logre la formación del fluoroforo, el peroxido de hidrogeno va a  
actuar como un oxidante muy fuerte que en exceso permite la forma-  
ción de productos no fluorecentes , para poder evitar esto se --  
agrega el ácido ascorbico, para que no exista el exceso del oxidan



te por lo que la adición de los reactivos se debe efectuar lo más - rápidamente posible.

El standar de digoxina, se prepara al mismo tiempo que el problema.

Antes de trabajar con las valoraciones fluorométricas,-- se realizó una prueba para conocer si es reproducible el método de fluorescencia.

Primero se trabajo con un solo lote la prueba de disolución para ver si los resultados eran homogéneos y conocer el tiempo mínimo para máxima disolución, así que se trabajo con dos lotes más para comprobar los resultados obtenidos.

## REPRODUCIBILIDAD DEL METODO

## FLUOROMETRICO

St = 50.80 mg / ml

Lecturas = 100 % T.

Diluciones mg/ml (X)	Lecturas %T (Y <sub>e</sub> )	Y <sub>a</sub>	Y <sub>a</sub> - Y <sub>e</sub>
5 . 0 8	9 . 8 0	9 . 9 7	2 . 8 9 x 10 <sup>-2</sup>
1 0 . 1 6	2 0 . 0 0	1 9 . 9 8	4 . 0 0 x 10 <sup>-4</sup>
1 5 . 2 4	3 0 . 0 0	2 9 . 9 9	1 . 0 0 x 10 <sup>-4</sup>
2 0 . 3 2	4 0 . 2 0	4 0 . 0 0	4 . 0 0 x 10 <sup>-2</sup>
2 5 . 4 0	5 0 . 0 0	5 0 . 0 2	4 . 0 0 x 10 <sup>-4</sup>
3 0 . 4 8	6 0 . 5 0	6 0 . 0 3	2 . 8 9 x 10 <sup>-2</sup>
3 5 . 5 6	7 0 . 0 0	7 0 . 0 4	1 . 6 0 x 10 <sup>-3</sup>
4 0 . 6 4	8 0 . 0 0	8 0 . 0 5	2 . 5 0 x 10 <sup>-3</sup>
5 0 . 8 0	1 0 0 . 0 0	1 0 0 . 0 7	4 . 9 0 x 10 <sup>-3</sup>

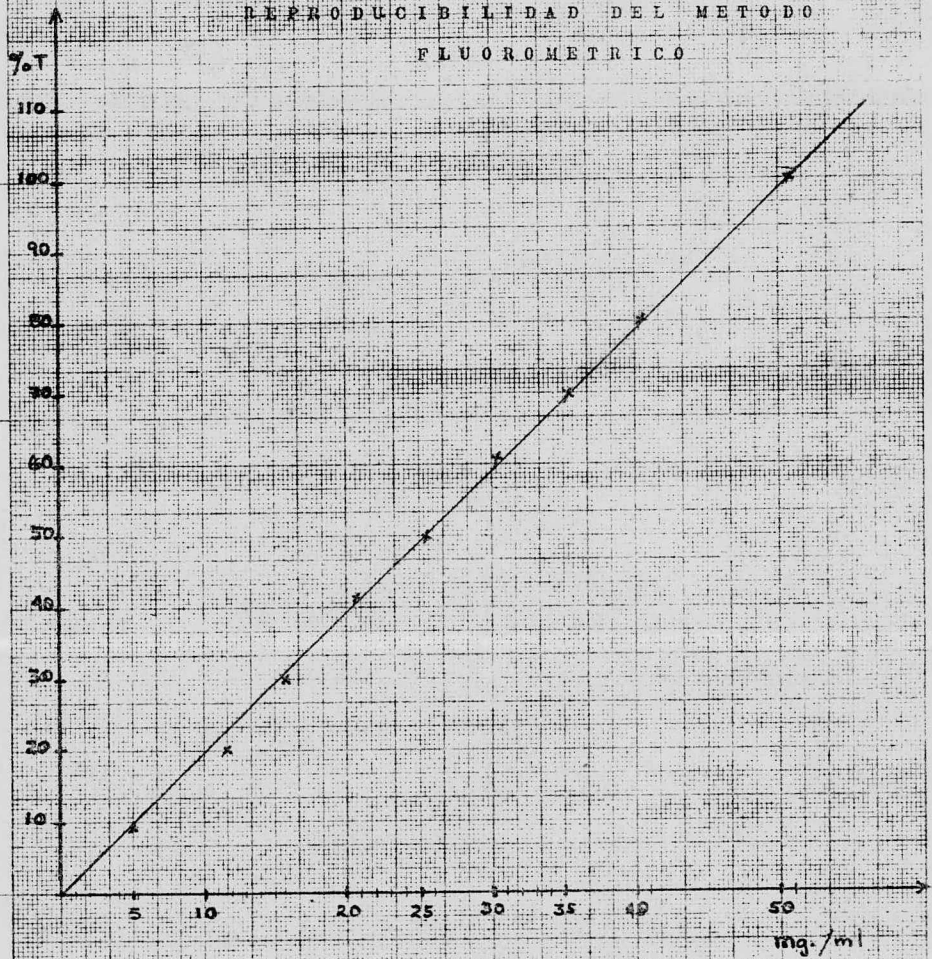
Pendiente = 1.97072

Error = 3.54868 x 10<sup>-2</sup>

Variancia = 1.34625 x 10<sup>-2</sup>

Desviación standar = 1.16028 x 10<sup>-1</sup>

REPRODUCIBILIDAD DEL METODO  
FLUOROMETRICO



Método Fluorometrico  
Aparato Beckman DU con  
aditamento para fluorescencia.

DIGOXINA

DETERMINACION DEL TIEMPO MINIMO

PARA MAXIMA DISOLUCION

( 95 % o mas )

LOTE : 2789

FECHA DE FABRICACION : 8 / VI / 78

FECHA DE ANALISIS : X / 78

	Tiempo	Concentración mg disueltos	% disuelto	Tiempo para maxi ma disolución
1	5	0 . 4 0 3 2	8 2 . 1 3	3 0 min.
	15	0 . 4 1 8 3	8 3 . 6 6	
	30	0 . 5 0 1 4	1 0 0 . 2 9	
	60	0 . 4 9 8 4	9 9 . 6 9	
2	5	0 . 4 4 3 5	8 8 . 7 0	1 5 min.
	15	0 . 4 9 2 9	9 7 . 5 7	
	30	0 . 4 9 6 9	9 9 . 3 8	
	60	0 . 4 9 2 3	9 8 . 4 6	

LOTE : 2789

	Tiempo	Concentración mg disueltos	% disuelto	Tiempo para maxi ma disolución
3	5	0 . 3 8 6 0	7 7 . 2 0	1 5 min.
	1 5	0 . 4 9 5 8	9 9 . 1 6	
	3 0	0 . 4 9 5 8	9 9 . 1 6	
	6 0	0 . 4 9 1 1	9 8 . 2 3	
4	5	0 . 3 9 6 6	7 9 . 2 4	1 5 min.
	1 5	0 . 4 3 6 6	9 7 . 3 3	
	3 0	0 . 4 9 0 7	9 8 . 1 4	
	6 0	0 . 4 9 0 6	9 8 . 1 3	
5	5	0 . 3 8 6 0	7 7 . 2 1	1 5 min.
	1 5	0 . 4 8 0 5	9 6 . 1 1	
	3 0	0 . 5 0 4 4	1 0 0 . 8 8	
	6 0	0 . 4 9 5 8	9 9 . 1 6	
6	5	0 . 4 0 6 4	8 1 . 2 8	1 5 min.
	1 5	0 . 4 9 7 8	9 9 . 5 6	
	3 0	0 . 5 0 2 9	1 0 0 . 5 8	
	6 0	0 . 5 0 3 9	1 0 0 . 7 8	

LOTE : 2789

	Tiempo	Concentración mg disueltos	% disuelto	Tiempo para <u>maxi</u> ma disolución
7	5	0.3860	77.20	15 min.
	15	0.4856	97.12	
	30	0.4947	98.95	
	60	0.4807	98.02	
8	5	0.3359	75.18	15 min.
	15	0.4947	98.94	
	30	0.5049	100.98	
	60	0.5013	100.27	
9	5	0.3860	77.20	15 min.
	15	0.4958	99.16	
	30	0.4958	99.16	
	60	0.4963	99.26	
10	5	0.3784	75.69	15 min.
	15	0.4910	98.26	
	30	0.4914	98.28	
	60	0.4924	98.49	

DETERMINACION DEL TIEMPO MINIMO

PARA MAXIMA DISOLUCION

( 95 % o mas )

LOTE: 2859

	Tiempo	Concentración mg disueltos	% disuelto	Tiempo para <u>maxi</u> ma disolución
1	5	0 . 3834	76 . 68	15 min.
	15	0 . 5014	100 . 28	
	30	0 . 4980	99 . 60	
	60	0 . 4994	99 . 88	
2	5	0 . 4482	89 . 64	15 min.
	15	0 . 4980	99 . 60	
	30	0 . 4984	99 . 68	
	60	0 . 4994	99 . 68	
3	5	0 . 4083	81 . 66	15 min.
	15	0 . 4711	97 . 80	
	30	0 . 5039	100 . 79	
	60	0 . 5009	100 . 19	

LOTE : 2859

	Tiempo	Concentración mg disueltos	% disuelto	Tiempo para máxi ma disolución
4	5	0 . 4 2 3 1	8 4 . 6 2	1 5 min.
	1 5	0 . 5 0 1 5	1 0 0 . 3 1	
	3 0	0 . 4 9 5 8	9 9 . 1 7	
5	5	0 . 4 0 2 4	8 4 . 4 8	1 5 min.
	1 5	0 . 4 9 9 4	9 9 . 8 8	
	3 0	0 . 4 9 8 9	9 9 . 7 8	
	6 0	0 . 4 9 8 9	9 9 . 7 8	
6	5	0 . 4 0 2 4	8 4 . 4 8	1 5 min.
	1 5	0 . 5 0 4 6	1 0 0 . 9 2	
	3 0	0 . 4 9 9 4	9 9 . 8 9	
	6 0	0 . 4 9 9 4	9 9 . 8 9	
7	5	0 . 4 1 2 8	8 2 . 5 6	1 5 min.
	1 5	0 . 5 0 0 5	1 0 0 . 1 0	
	3 0	0 . 5 0 0 0	1 0 0 . 0 0	
	6 0	0 . 5 0 0 0	1 0 0 . 0 0	



DETERMINACION DEL TIEMPO MINIMO

PARA MAXIMA DISOLUCION

( 95 % o mas )

LOTE : 2894

	Tiempo	Concentración mg disueltos	% disuelto	Tiempo maximo de disolución
1	5	0 . 4 1 8 3	8 3 . 6 6	1 5 min.
	1 5	0 . 4 9 9 9	9 9 . 9 8	
	3 0	0 . 5 0 0 9	1 0 0 . 1 8	
2	5	0 . 4 1 8 3	8 3 . 6 6	1 5 min.
	1 5	0 . 4 9 9 9	9 9 . 9 8	
	3 0	0 . 4 9 6 0	9 9 . 2 0	
	6 0	0 . 5 0 1 9	1 0 0 . 3 8	
3	5	0 . 3 8 8 4	7 7 . 6 8	1 5 m min.
	1 5	0 . 4 9 2 0	9 8 . 4 0	
	3 0	0 . 5 0 2 4	1 0 0 . 4 1	
	6 0	0 . 4 9 9 4	9 9 . 9 8	

LOTE: 2894

	Tiempo	Concentración mg disueltos	% disuelto	Tiempo maximo de disolución
4	5	0.4083	81.66	15 min.
	15	0.4989	99.77	
	30	0.4999	99.98	
	60	0.5014	100.29	
5	5	0.4183	83.66	15 min.
	15	0.4950	99.00	
	30	0.5004	100.08	
	60	0.4969	99.39	
6	5	0.4133	82.66	15 min.
	15	0.4994	99.88	
	30	0.5004	100.08	
	60	0.4969	99.39	

## PARTE EXPERIMENTAL

### Reactivos:

Standar de digoxina:- Se usó materia prima , a la cual se le checó su homogeneidad , por cromatografía en capa fina, (de acuerdo a la Farmacopea Francesa I parte , IX edición )

Solución Standar.- 25 mg de digoxina se disuelven en metanol y se afora a 25 ml con metanol y se agita, se toma 1 ml de esta solución , se diluye a 100 ml con solución buffer de citrato de sodio de pH 4.5 .

Tabletas de digoxina .- conteniendo 0.250 mg.de digoxina- por tableta.

Acido Clorhídrico.- 37 %.

Solución de acido ascorbico.- Solución acuosa al 0.10 %.

Solución de peróxido de hidrógeno .- 1 ml de peróxido de hidrogeno al 30 % se diluye a 500 ml con agua destilada.

Medio de disolución.- Se usa acido clorhidrico 3 en 500 .

Buffer de citrato de sodio 0.1 M de pH 4.5 .

### Aparatos:

Baño de agua a 37 °C.

Aparato de desintegración de tabletas.

Espectrofotometro D. U. Beckman con lampara de fluorencencia.

**Método:**

Se coloca en un tubo de ensaye con tapón , 50 ml de el me dio de disolución , se sumerge al baño de agua que esta a  $37^{\circ}\text{C}$  , se tapa y de deja unos 5 min. para que adquiriera la temperatura del -- baño .

Se destapa y se agregan 2 comprimidos de digoxina de los cuales se conoce tanto el peso medio como la valoración del princi pio activo, anotando el tiempo exacto al cual se agregaron los com primidos.

A los 5 , 15 , 30 , y 60 min. se toman alícuotas de 5 ml del tubo donde se esta llevando a cabo la disolución y regresando una alícuota igual de 5 ml de la solución que se esta usando como medio de disolución, cada vez que se toma una muestra, para tener siempre un volumen constante durante la disolución.

Cada muestra tomada a los diferentes tiempos se pasa a un embudo de separación, el cual contiene 15 ml de cloroformo y se agi ta para extraer la digoxina presente en la muestra, por lo que se hacen dos extracciones de 15 ml cada una con cloroformo. Los extra ctos cloroformicos se reunen y se filtran , por un filtro de papel - previamente lavado con cloroformo caliente, y se reciben en va sitos de 50 ml, Se evaporan a sequedad en un baño de agua hirviente.

El residuo obtenido se disuelve en 5ml de buffer de citrato de sodio de pH 4.5 , luego se agrega con agitación constante 1 ml de acido clorhídrico , y lo más rapidamente posible 1 ml de la e solución de peróxido de hidrógeno y un ml de solución de acido asee

corbico , tomando el tiempo de la adición del acido clorhidrico , y después de 30 min. de reposo , se hace la lectura de la fluorescencia en el espectrofotometro D . U . , comparando contra un - standar de digoxina de 50 mcg. , la cual se ha preparado para desa rrollar la fluorescencia en la misma forma que las muestras.

Método de cálculo:

Concentración de digoxina presente en la alicuota tomada  
( 5 ml. ) , de un volumen total de 50 ml.

A = mg. / alicuota ( 5 min. )

B = mg. / alicuota ( 15 min. )

C = mg. / alicuota ( 30 min. )

D = mg. / alicuota ( 60 min. )

Concentración de digoxina encontrada durante la disolución.

10 = factor de disolución ( 50 / 5 ).

a los 5 min:

A x 10 = mg. de digoxina disueltos.

a los 15 min.

B x 10 + A = mg. de digoxina disueltos.

a los 30 min.

C x 10 + A + B = mg. de digoxina disueltos.

a los 60 min.

D x 10 + A + B + C = mg. de digoxina disueltos.

Porcentaje disuelto:

mg. digoxina / tableta = 100 %

mg. digoxina / tableta = % digoxina disuelta.  
(Método fluorométrico)

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DISOLU-  
 CION APLICADOS A LOS DIFERENTES  
 LOTES ESCOGIDOS

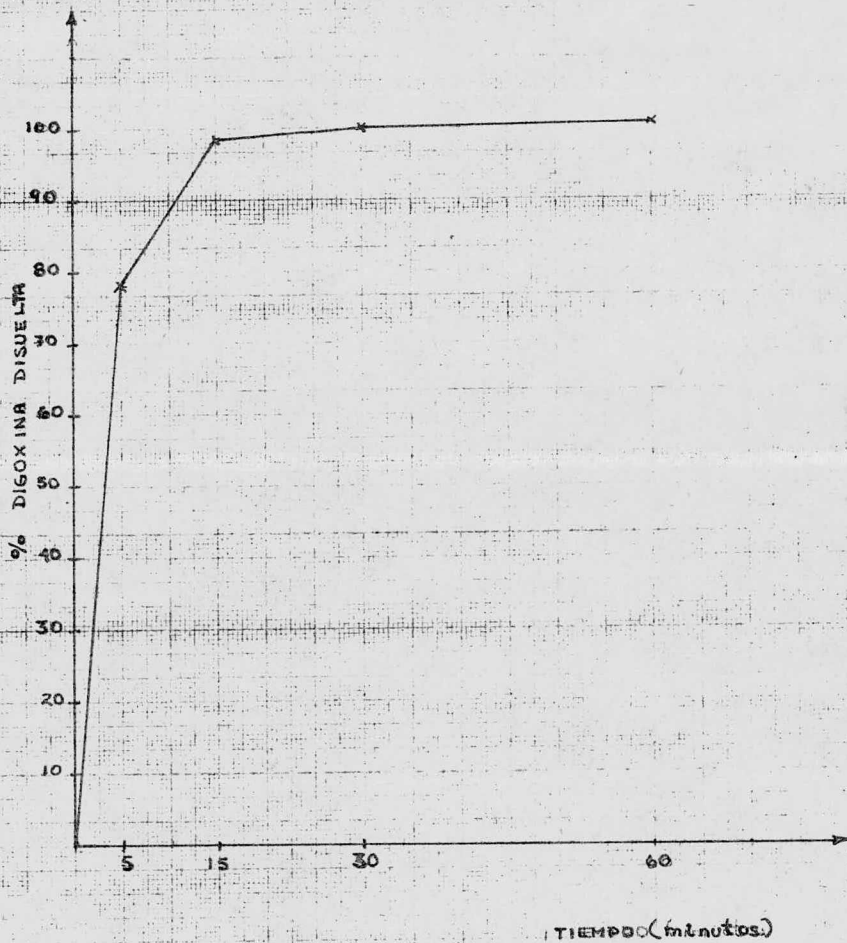
TIEMPO DE MAXIMA DISOLUCION ( 95 % o mas)

Meses de añejamiento	Año	Lote	Tiempo max. disolución	%concentración
4 0	1 9 7 5	0 0 9 2	1 5 min.	9 6 . 7 0
4 0	1 9 7 5	0 0 9 2	1 5 min.	9 7 . 0 0
3 8	1 9 7 5	0 2 1 0	3 0 min.	9 7 . 6 0
3 8	1 9 7 5	0 2 1 0	3 0 min.	9 8 . 1 2
3 2	1 9 7 6	0 5 5 9	1 5 min.	9 8 . 5 8
3 2	1 9 7 6	0 5 5 9	3 0 min.	9 7 . 6 1
2 4	1 9 7 6	1 2 9 0	1 5 min.	9 8 . 0 1
2 4	1 9 7 6	1 2 9 0	3 0 min.	9 8 . 3 2



Meses de añejamiento	Año	Lote	Tiempo max. disolución	%concentración
16	1977	1907	15 min.	99.42
16	1977	1907	15 min.	100.66
13	1977	2131	30 min.	98.73
13	1977	2131	30 min.	98.03
5	1978	2789	15 min.	100.58
5	1978	2789	30 min.	100.29
4	1978	2859	15 min.	100.28
4	1978	2859	30 min.	100.92
3	1978	2894	15 min.	99.98
3	1978	2894	30 min.	100.41
2	1979	3284	15 min.	100.18
2	1979	3284	30 min.	101.09
1	1979	3416	15 min.	99.84
1	1979	3416	15 min.	100.46

VELOCIDAD DE DISOLUCION DE TABLETAS  
DE DIGOXINA DESPUES DE "24" MESES  
DE AÑEJAMIENTO



## COMENTARIOS

Por medio de este trabajo nos podemos dar cuenta de el comportamiento de los comprimidos de digoxina frabricados por los Laboratorios R U D E F S A , que se encuentran en el mercado desde agosto de 1975 a mayo de 1979, por medio de las pruebas de disolución.

Los resultados obtenidos son satisfactorios, ya que cumplen con los límites marcados para las pruebas de disolución, tanto por la U S P XIX, como por la B P de 1973.

Los resultados obtenidos son confiables ya que se uso - para las valoraciones, uno de los métodos más sensibles, precisos, especificos y manejables.

Este método es reproducible, siendo esta una cualidad - muy importante para cualquier método empleado en un análisis.

El aparato usado para las pruebas de disolución dio buenos resultados, ya que el líquido esta en constante movimiento durante toda la prueba, sin permitir la acumulación de las partículas de las tabletas en el fondo del tubo.

La técnica de este método, aunque se debe seguir con to da exactitud es fácil, pero un poco laboriosa, los reactivos que -- se emplean son fáciles de preparar, y deben ser recientes para ob tener resultados reproducibles.

Para desarrollar la fluorescencia se debe tener cuidado-- de que la solución sea lo más clara posible, sin partículas en -- suspensión, ya que estas dan error en la lectura de fluorescencia, por lo que se recomienda filtrar los extractos cloroformicos para que no se arrastre talco de la fase acuosa durante las extraccio-- nes, ya que esto ocasiona lecturas elevadas.

El lavado de los filtros con cloroformo caliente se ha-- ce para que no interfiera en la lectura fluorometrica ciertos com puestos fluorescentes del cual esta compuesto el papel filtro, y que son arrastrados cuando se pasan los extractos cloroformicos-- directamente sin el lavado previo.

También hay que conciderar el tiempo que las muestras -- permanecen expuestas a los rayos U V ya que estos bajan la fluore-- cencia de las muestras por lo que deben efectuarse las lecturas -- rapidamente.

Por lo que podemos concluir que las pruebas realizadas -- en comprimidos de digoxina fabricadas por los Laboratorios R U -- D E F S A de 1975 a la fecha, son satisfactorias de acuerdo a --

los ensayos de disolución aquí expuestos.

Los lotes de comprimidos de digoxina probados, presentan una tasa de disolución de más del 80 % en 15 min. y la tasa de disolución después de los 60 min entre el 90 % - 100 %.

Todos los lotes probados cumplen con el requisito establecido por las diferentes farmacopeas y con el método utilizado.

Por los resultados obtenidos la distribución es uniforme en las tabletas de un mismo lote.

## CONCLUSIONES

- 1 .- El método fluorométrico usado es recomendable para el análisis de digoxina ya que es reproducible y sensible a concentraciones del orden de nanogramos.
- 2 .- En los lotes de tabletas de digoxina que se trabajaron se -- encontró homogeneidad en el contenido de digoxina por tableta.
- 3 .- El aparato diseñado para la realización de este trabajo cumple con los requerimientos para obtener una adecuada disolución de las tabletas.
- 4 .- Por medio de la prueba de velocidad de disolución realizada en las tabletas de digoxina, se puso de manifiesto el comportamiento de las tabletas de digoxina fabricadas en épocas comprendidas en 5 años.
- 5 .- El 95 % de la digoxina contenida en tabletas con 0.250 mg. -- entra en solución a los 15 min., quedando dentro de los límites establecidos por las farmacopeas USP XIX y BP 1973.
- 6 .- El método de velocidad de disolución que se practico se recomienda para las pruebas de disolución en tabletas como rutina.

## B I B L I O G R A F I A

1.- T. Spehr , A. Thiesse et E. Mauer.

Rationalisation de l' essai de dissolution in vitro á l'aide du sasdra pour des comprimés de digoxine /B- méthyldigoxine.

2.- La Digoxine Nativelle est á la disposition desmédecins du monde entier.

3.- Gerhard Levy.

Effect of certain tablet formulation factors on Dissolution -- Rate of de Active Ingredient I. Journal of Pharmaceutical Science ce Vol 52 No.11,November 1963. pag:1039, 1042, 1043, 1044.

4.- Gerhard Levy, Antkowiak , Procknal, and White.

Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient II. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol 52 No. 11 November 1963. pag: 1047 - 1050.

5.- Gerhard Levy and Robert H. Gumtow.

Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient III. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol 52 No. 12 December 1963. pag: 1139 - 1144.

6.- David J. Greenblatt, M D . D. W. Dhume. Koch-Weser. T W Smith.

Equivalent Bioavailability From Digoxin Elixir and Rapid-Dissolution Tablets. JAMA, Sept 23, 1974. Vol 229, No. 13, 1174-1176

7.- Gerhard Levy.

Comparison of Dissolution and Absorption Rates of Different Commercial Aspirin Tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences Vol

- 5 50, No.5, May 1961 pag:388-392.
- 8.- Apuntes de Biofarmacia del maestro Alfredo Garzón. Serie 1.
- 9.- Lachman , Lieberman and Kanig. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Biopharmaceutics . Lea & Febiger. Philadelphia. pag: 226 - 301.
- 10.-A.Kristensen, L.Duchleiter, M.Benthin, B.Myhre, P.Finholt,A. -- Smit, A.Pedersen,C.Wiese & O.Wulff."In vitro determination of the dissolution rate of tablets". Arch. Pharm. Chemi Sci. Ed 1, 1973 31-40 . Received February 15, 1973.
- 11.-A Kristensen, L. Duchleiter, Wiese & O. Wulff." In vitro determination of the dissolution rate of tablets". Dansk Tidssks. -- Farm. 46, 1972, 185-194. Received October 24 , 1972.
- 12.-Datta V. Naik, J.Stephen Groover and Stephen G. Schulman."Simplified Fluorometric Determination of Digitalis Alkaloids". Analytica Chimica Acta, 74 (1975) pag: 29-33.
- 13.-Adam Z. Britten and Efraim Njau. "The Specific Fluorometric Determination of Digoxina." Analytica Chimica Acta, 76 ( 1975 ) pag: 409 - 415.
- 14.-Kjell Briseid Jensen. " Fluorimetric Detrmination of Gitoxigenin." Acta Pharmacol. et Toxicol. 1952, 8, pag: 101 - 109.
- 15.-Kjell Briseid Jensen. " Fluorometric Determination of Digitoxigenin. " Acta Pharmacol, et Toxicol. 1953 , 9 ,pag: 66-74.
- 16.-D. Wells, B. Katzung and F. H. Meyers. " Spectrofluorometric - Analysis of Cardiotonic Steroids. " Journal Pharmacy Pharmacology." Vol 13 , 1961. pag: 389 - 395.



- 17.- M.Paul Bellet."Recherches sur les réactions colorées des hétérosides cardiotoniques et , principalement, du digitoxoside - et du gitoside". Manuscrit reçu le 27 mars 1950. pag: 471-481.
- 18.-L.F. Cullen, D.L.Packman, and G.J. Papariello. " Automated Fluorometric Procedure for Unit Dose Analysis of Digitoxin and Digoxin in tablet Formulations."
- 19.- Martin Dale. The Extra Pharmacopoeia . Twenty - seventh Edition . The Pharmaceutical Press.
- 20.-L.C. Scheroeter, J.E. Tingstad, E.L.Knoechel and J.G.Wagner."Sp  
" Specificity of the relationship between rate of Dissolution -- and Disintegration Time of Compressed Tablets." Journal of Pharmaceutical Science. Vol 51 , No. 9, September 1962. pag: 865-974.
- 21.-Pharmacopoea Francaise . I .- IX edition. pag: 219 - 221.