



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**Estudio Comparativo de Disolución de Productos
Comerciales Conteniendo Cimetidina**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

PRESENTA



LAURO MISAEL DEL RIVERO RAMIREZ

EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA:

Presidente	Inés Fuentes Noriega
Vocal	Helgi Jung Cook
Secretario	María Teresa Buentello Rodríguez
1er. Suplente	Graciela Sosa García
2o. Suplente	Sofía Margarita Rodríguez Alvarado

SITIO EN DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

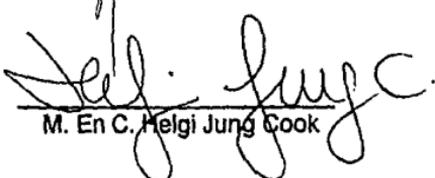
Laboratorio de Biofarmacia, Departamento de Farmacia de la División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, UNAM.

Sustentante



Lauro Misael del Rivero Ramirez

Asesor del tema



M. En C. Helgi Jung Cook

DEDICATORIAS

A Dios

Por concederme el don de la vida.

A Mamacata

Por su muestra de coraje y valor ante la vida.

A mis padres

Por su guía en el camino de la vida, mil palabras no podrían explicar lo que siento por ustedes.

A mis hermanos

Por su apoyo y confianza, en especial a Araceli.
Que veamos cumplidos nuestros mejores deseos.
Janette, Dave y Edgar.

A mi Tía Emmita

Por el cariño y fé a tus sobrinos.

A mis amigos

Por ser lo mejor que me ha sucedido.

A. Helgi

Gracias por su paciencia, apoyo, y su excelente dirección.

A Inés y Margarita

Gracias por su confianza.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE

Indice general	i
Indice de tablas	iv
Indice de figuras	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. GENERALIDADES	
Reseña histórica	2
Modelos de disolución	6
Disolución de cero orden	6
Disolución de primer orden	8
Modelo de la raíz cúbica	9
Modelo de la raíz cuadrada	10
Modelo de los dos tercios	11
Propiedades fisicoquímicas de la cimetidina	12
Nombre químico	12
Formula condensada	12
Formula desarrollada	12
Peso molecular	12
Descripción	12
pKa	12
Coeficiente de partición	13
Solubilidad	13
Estabilidad	14
Farmacocinética	17
Absorción	17
Distribución	17
Metabolismo	17

Eliminación	18
Biodisponibilidad	18
Disolución	20
Propiedades farmacológicas de la cimetidina	20
Precauciones para su uso	21
Reacciones adversas	22
Interacciones medicamentosas	23
Dosificación	24
Preparaciones farmacéuticas	24
III. PARTE EXPERIMENTAL	
Selección de los medicamentos	25
Pruebas de control de calidad	25
Dureza	27
Friabilidad	27
Tiempo de desintegración	27
Identificación	28
Uniformidad de dosificación por:	
Variación de peso	28
Uniformidad de contenido	28
Valoración del principio activo	29
Validación del método analítico para la cuantificación de cimetidina	32
Estudio de disolución	34
Equipo y reactivos	34
Validación del método analítico	34
Procedimiento del estudio de disolución	35
IV. RESULTADOS	
Control de calidad de los productos	37
Friabilidad, dureza y desintegración	37
Identidad	37

Uniformidad de dosificación por:	
Variación de peso	37
Uniformidad de contenido	37
Valoración del principio activo	40
Validación del método analítico para la valoración de la cimetidina en la forma farmacéutica	41
Perfil de disolución de productos conteniendo cimetidina	43
Validación del método analítico para la cuantificación de cimetidina	43
Perfil de disolución de los lotes de cimetidina	45
V. ANÁLISIS DE RESULTADOS	
Control de calidad	49
Validación del método analítico para la cuantificación de cimetidina en la forma farmacéutica	49
Validación del método analítico para el estudio de disolución	50
Perfil de disolución	51
Cinética de disolución	52
Análisis estadístico	53
VI. CONCLUSIONES	57
VII. BIBLIOGRAFÍA	87
VIII. APÉNDICES	
Apéndice I	58
Apéndice II	59

ÍNDICE DE TABLAS

2.1 Solubilidad de cimetidina	13
2.2 Estabilidad de cimetidina	14
3.1 Clasificación de los lotes estudiados	26
4.1 Resultados de friabilidad, dureza y desintegración	38
4.2 Resultados de variación de peso	39
4.3 Resultados de uniformidad de contenido	39
4.4 Resultados de la valoración el principio activo	40
4.5 Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de la cimetidina en la forma farmacéutica	41
4.6 Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de cimetidina en ácido sulfúrico 0.1 N	43
4.7 Estudio de disolución comparativa: valores del porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo de muestreo del perfil de disolución	46
5.1 Resultados de los coeficientes de correlación y pendientes para cada uno de los modelos de disolución	55
5.2 Parámetros de disolución ajustando los datos a la cinética de primer orden	56
5.3 Análisis de varianza para los perfiles de disolución	53

ÍNDICE DE FIGURAS

2.1 Hidrólisis ácida de la cimetidina	16
2.2 Formación del sulfóxido	17
2.3 Metabolismo de la cimetidina	20
3.1 Valoración de la cimetidina	31
3.2 Validación del método analítico para la cuantificación de la cimetidina	33
3.3 Validación el procedimiento de disolución	36
4.1 Linearidad del método de Valoración	42
4.2 Linearidad del método para la cuantificación de cimetidina en el estudio de disolución	44
4.3 Perfil de disolución de tabletas de cimetidina	47
4.4 Perfil de disolución de tabletas de cimetidina	48

INTRODUCCIÓN

La Cimetidina es un fármaco del grupo de antagonistas de los receptores H_2 , utilizado en el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal. En un estudio realizado tanto en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) como en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), se demostró que la Cimetidina es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de esta enfermedad, utilizándose preferentemente la forma sólida en el INNN y la solución inyectable en el INP.

En México es el fármaco antiulceroso que mayor número de laboratorios lo produce con un total de 25; se encuentra disponible en tres formas farmacéuticas: grageas, tabletas y solución inyectable, de las cuales las tabletas son las que presentan un mayor número de formas comerciales (en total 18 presentaciones de 300 mg.)

A pesar de su amplio uso e importancia económica, no existe información acerca del comportamiento de disolución de los diferentes laboratorios que lo producen, por lo que en el presente trabajo se evaluó la calidad biofarmacéutica de 14 productos farmacéuticos nacionales conteniendo Cimetidina, considerando que la prueba de disolución además de asegurar la calidad de los medicamentos, ha demostrado ser útil en el discernimiento de lotes defectuosos y lotes buenos, en control de procesos de fabricación, y en detectar cambios entre lote y lote, así como en el establecimiento de nuevas formulaciones que permitan mayor disponibilidad biológica

De esta forma el objetivo del presente trabajo fue el comparar los perfiles de disolución de los productos nacionales conteniendo Cimetidina como monofármaco, y establecer su cinética de disolución, utilizando para ello los diferentes modelos existentes.

GENERALIDADES

2.1 RESEÑA HISTÓRICA.

Durante los últimos años, los problemas de disponibilidad biológica de los medicamentos han recibido cada vez más atención, tanto en la industria como en las oficinas gubernamentales. Al mismo tiempo, el problema de bioequivalencia entre diferentes marcas comerciales conteniendo el mismo principio activo ha salido a relucir, y como consecuencia de las discusiones acerca de estos problemas, se ha desarrollado la prueba de disolución.

La disolución se define como el proceso por el cual una sustancia sólida entera se disuelve en el disolvente y es controlada por la afinidad entre la sustancia sólida y el disolvente.

Las formas farmacéuticas sólidas, al ser administradas requieren su disolución en los fluidos biológicos, para la posterior absorción del fármaco que permita su paso a la circulación sistémica. En la determinación de la velocidad de disolución de formas farmacéuticas sólidas bajo condiciones estandarizadas, se deben considerar varios procesos fisicoquímicos, así como los procesos envueltos en la disolución de la sustancia química pura. Las características físicas de la forma de dosificación, la humedad de la unidad, la habilidad de penetrar en el medio de disolución, la desintegración y la disgregación son algunos de los factores que influyen en las características de disolución de los fármacos.

La primera referencia de disolución reportada en un artículo fue la de "The Rate of Solution of Solid in Their Own Solution" por Noyes y Whitney in 1897(1) .Ellos sugieren que la velocidad de disolución de sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy fina de solución saturada que se formaba instantáneamente alrededor de la partícula sólida. Establecieron una ecuación matemática para relacionar la velocidad de disolución y el gradiente de solubilidad del sólido. El trabajo de Noyes y Whitney, junto con los trabajos de la primera parte del siglo XX, se basa en los aspectos fisicoquímicos de disolución como las aplicadas a las sustancias químicas. En 1900 Brunner y Tolloczko(2) estudiaron los factores que determinan la constante de velocidad de disolución de un sólido específico, en los cuales se demostró que dependía de la estructura fisicoquímica del sólido, el área superficial expuesta al medio, el tipo y velocidad de agitación, la temperatura del

medio y finalmente del diseño del aparato de disolución de prueba. En 1904(3), Nernst y Brunner aplicaron la primera ley de difusión de Fick a la ecuación de Noyes y Whitney, para introducir una nueva relación entre la constante de velocidad de disolución y el coeficiente de difusión del soluto. Ellos, midieron por primera vez, el espesor de la capa de saturación, concluyendo que la velocidad de las reacciones heterogéneas (no únicamente la disolución) depende de la velocidad de difusión del equilibrio soluto-solución que se forma instantáneamente en la interfase.

Hixson y Crowell en 1931(4,5) desarrollaron un modelo matemático que describe el proceso de disolución. La ley de la raíz cúbica que expresa la velocidad de disolución como una función de la concentración y del área superficial.

Además de los aspectos teóricos, los parámetros mecánicos de la prueba de disolución han generado mucho interés hasta nuestros días. El "solvometro" fue introducido en 1932 por Klein(6) y después fue modificado por Elliot(7) en 1933. En este aparato, el principio activo es comprimido en forma de tableta para mantener un área de superficie constante, esta técnica se continúa utilizando para la determinación de la velocidad de disolución intrínseca.

Por otro lado, se desarrollaron estudios desde el punto de vista fisicoquímico, Marshall, Cutting y Emerson(8) en 1938, proponen una asociación entre biodisponibilidad y solubilidad del fármaco en un artículo sobre la toxicidad de la sulfanilamida, en donde midieron los niveles sanguíneos de sulfanilamida y sus acetil derivados en perros después de la administración de diferentes dosis del fármaco. Ellos encontraron una relación lineal para la sulfanilamida entre la dosis y su concentración en la sangre. En el caso de la acetilsulfanilamida se encontró un ligero incremento en los niveles sanguíneos después de un incremento de diez veces la dosis. Los autores explicaron estos resultados indicando que "la acetilsulfanilamida es menos soluble en agua que la sulfanilamida y puede esperarse que se absorba menos rápido e incompletamente que la sulfanilamida". Aunque esto fue un claro eslabón entre la eficiencia en biodisponibilidad y pobre solubilidad. No realizaron estudios de disolución *in vitro* para corroborar la correlación propuesta.

El primer experimento para investigar la correlación entre actividad y la disolución fue realizado por Nelson(9-11) en 1957, observando diferencias en las concentraciones y la duración de las diferentes sales de teofilina comercialmente disponibles.

En 1951, Edwards(12) sugiere que, debido a su baja solubilidad, la actividad analgésica de las tabletas de aspirina pueden ser controlada y/o modificada por su velocidad de disolución en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la sugerencia de

Edwards no fue respaldada por datos de biodisponibilidad. En 1955, Parrol(13), et. al., establecieron que "mientras que el tiempo de desintegración de las tabletas no influya en la velocidad de liberación del fármaco en el cuerpo, la velocidad de liberación del fármaco de la matriz a la solución es el aspecto más importante para que la absorción se lleve a cabo". En 1959, Shenoy(14) y colaboradores probaron la validez de la sugerencia de Edwards sobre la correlación in vitro-in vivo mediante la relación directa entre la biodisponibilidad de tabletas de liberación prolongada de anfetamina y su velocidad de disolución in vitro. En 1960, Levy y Hayes(15) concluyeron que la incidencia de irritación local y la velocidad de absorción del ácido acetil salicílico están en función de su velocidad de disolución. En 1961, Levy(16) correlacionó la velocidad de disolución y de absorción de diferentes tabletas comerciales de aspirina y probó que la hipótesis de Edwards era correcta.

Con el reporte de estos descubrimientos los estuvieron dispuestos a reevaluar las diferentes facetas de la prueba de disolución. A finales de los 60's la Biofarmacia fue establecida como una disciplina de importancia en las ciencias farmacéuticas. Las investigaciones por Wagner(17), W. Higuchi(18), T. Higuchi(19), Wurster y Taylor(20-21); Higuchi y Rowe(22) describieron el efecto de las propiedades fisicoquímicas en la velocidad de disolución de fármacos. La determinación de la cinética de disolución fue realizada por Niebergall(23), Schwartz(24), Gibaldi(25), Finholt y Solvang(26), Nogami(27), Fukouda(28).

En la literatura proliferaron estudios con aspectos teóricos y prácticos sobre la disolución, entre los que destacaron los diferentes diseños de los aparatos utilizados en estos estudios(29).

La Farmacopea Helvética, en 1934(30) fue el primer cuerpo regulatorio que incluyó la desintegración como prueba para las tabletas; dieciséis años después, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) XIV incorporó un aparato especial para determinar la desintegración de tabletas sin recubrimiento. En 1955, la USP XV requirió la prueba con algunas modificaciones para la mayoría de las formas farmacéuticas sólidas. La prueba permaneció inalterada en la USP XVI (1960) y XVII (1965).

Diferentes reportes en la literatura demostraron que la prueba de desintegración era inadecuada como un control de la biodisponibilidad. En 1962, Schroeter(31), et. al., observaron que no existía relación entre el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución, el nuevo parámetro utilizado como monitor de la biodisponibilidad. En base a ello, las autoridades consideraron la necesidad de incorporar la prueba de disolución al menos para fármacos que exhibían problemas

de biodisponibilidad (digoxina, tetraciclina, oxitetraciclina, prednisona, metilprednisona, griseofulvina, sulfametoxazona y varios otros), y es así como en 1970, la USP XVIII y la NF XIII incorporan la prueba de disolución como un requerimiento obligatorio para formas de dosificación sólidas. La prueba incluía seis fármacos en la USP y cuatro en el NF y se describían tres tipos de aparatos: El aparato I o método de la canastilla, basado en el diseño de Pernarowski(32), aparato II o método de paleta, el cual fue creado en el dispositivo Poole(33), y el aparato III, que fue una modificación al equipo de desintegración.

La adopción de un método oficial de disolución introdujo un cambio en la industria farmacéutica, ya que la mayoría de los fármacos se formularon únicamente con las características de desintegración en mente, puesto que no se sabía la influencia de la disolución. Pronto la prueba se convirtió en un tópico controversial en el campo farmacéutico, debido a que la determinación de la disolución no era precisa, reproducible y no estaba bien definida. El mayor problema se presentó en los resultados intralaboratorios en donde se observaron discrepancias. En base a estos resultados y sus implicaciones legales y regulatorias, la industria y la academia hicieron grandes esfuerzos por estandarizar los parámetros, y se realizaron estudios para identificar las fuentes de variación(34-39). Las diferencias entre los aparatos utilizados fueron la principal fuente de error: el control exacto de la temperatura del baño, la medición exacta de la velocidad de agitación, el bamboleo en las flechas, excentricidad y vibración del equipo, tipo de vasos usados, métodos de muestreo y varios otros.

Después de que fueron identificadas estas fuentes de variaciones realizaron varios estudios por la Sección de Control de Calidad del Comité de Disolución de las Asociaciones Manufactureras Farmacéuticas para desarrollar la adecuabilidad del sistema prueba. Estos estudios condujeron al empleo de tabletas calibradoras para verificar el ajuste del equipo de disolución. Se eligieron tres tipos de tabletas: tabletas desintegrantes de prednisona de 50 mg (Hoffman-La Roche), tabletas no desintegrantes de ácido salicílico de 300 mg (Upjohn) y tabletas de nitrofurantoina 100 mg (Parke-Davis). Las tabletas de Nitrofurantoina fueron consideradas como inadecuadas.

En la USP XVIII, sólo 10 monografías incluían la prueba de disolución; en la USP XXII la mayoría de las monografías la incluyen. Únicamente las tabletas masticables y las antiácidas, están exentas de la prueba de disolución. La prueba de disolución para suspensiones, supositorios y formas de aplicación transdérmica están actualmente en revisión como nuevos candidatos para realizar esta prueba.

La disolución está lejos de ser entendida perfectamente. A pesar de varios reportes de estudios de correlación *in vitro* *in vivo*, la disolución no es un parámetro de la eficiencia terapéutica. La disolución puede ser descrita como una herramienta cualitativa que provee información valiosa acerca de la disponibilidad biológica de un producto farmacéutico. Adicionalmente, la precisión y exactitud del procedimiento de prueba depende de la observación estricta de muchos parámetros sutiles y controles operacionales detallados. Estos factores hacen que la prueba de disolución esté lejos de ser una simple medición de rutina. A pesar de estos defectos, la prueba de disolución parece; hasta la fecha, ser la predicción más sensible y confiable de biodisponibilidad y es una de las pruebas de control de calidad más importantes para fármacos y productos farmacéuticos.

Algunos fármacos con baja velocidad de disolución *in vitro* pueden exhibir una biodisponibilidad satisfactoria, pero se ha observado que formulaciones con velocidades de disolución altas no tienen problemas de biodisponibilidad. Es importante recordar que un nuevo producto farmacéutico de un fármaco ya conocido, antes de su introducción al mercado deberá cumplir con una prueba de disolución *in vitro*.

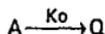
2.2 MODELOS DE DISOLUCIÓN

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

2.2.1 DISOLUCIÓN DE ORDEN CERO (40)

Esta orden de reacción se puede observar en los casos en los que se disuelven una pequeña cantidad de producto sólido en un gran volumen de disolvente. En un sistema así, la cantidad de sólido es tan pequeña con relación al volumen total de líquido de disolución, que la influencia de la cantidad que se

Si nos basamos en el esquema:



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

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

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

- ◆ el principio activo no es cedido completamente a la solución por existir cierto grado de retención por parte de los excipientes;
- ◆ sí bien se conoce la cantidad teórica que lleva la forma farmacéutica, esta puede presentar variaciones propias de la manufactura o de la maquinaria u otras variables.

A pesar de que estas fluctuaciones suelen ser de pequeña importancia, en la expresión de los resultados pueden ser importantes, sobre todo si se quiere determinar con precisión los parámetros de disolución. Conviene tener en cuenta esta consideración al expresar los resultados de disolución, que deriva justamente del conocimiento de la cantidad agregada inicialmente o de la cantidad disuelta a tiempo infinito.

En los estudios de cinética de disolución de formas farmacéuticas sólidas, se plantea con mucha frecuencia de que el principio activo incluidas en ellas no se disuelva completamente en el medio de disolución. Una forma de resolver este inconveniente es tomar Q_∞ como la cantidad máxima del fármaco que es capaz de disolverse en el líquido de disolución.

Si se considera que Q_∞ es la cantidad de sólido disuelto a tiempo infinito, entonces:

$$A_0 = Q_\infty \text{ y } A = Q_\infty - Q_t$$

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

$$A = A_0 - k_0 t$$

Los resultados se grafican como por ciento del fármaco no disuelto (A) y se representan en función del tiempo (t), en donde a partir de la pendiente negativa se

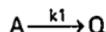
obtiene el valor de la constante de disolución de orden cero, cuyas dimensiones son masa / tiempo.

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

$$t_{1/2} = \frac{A}{2k_0}$$

2.2.2 DISOLUCIÓN DE PRIMER ORDEN (40)

En los procesos que siguen la cinética de disolución de primer orden, a medida que el fármaco en estado sólido va disminuyendo, la solución se va enriqueciendo con el soluto. Este mismo hecho crea, que al ir aumentando la concentración de la solución, la velocidad de disolución está en función de la concentración del fármaco disuelto.



en donde A es el fármaco agregado al medio de disolución o la cantidad de fármaco incluido en la forma farmacéutica bajo estudio; Q es la cantidad de fármaco que aparece en el líquido de disolución en forma de solución, y k_1 es la constante de velocidad de disolución de primer orden.

La ecuación que define la cinética de disolución de primer orden:

$$A = A_0 e^{-k_1 t}$$

donde A es la cantidad de fármaco no disuelto a tiempo t y A_0 es la cantidad del fármaco agregado inicialmente. Si tomamos en cuenta que la solución del fármaco que va quedando sin disolver al tiempo t , se tiene:

$$A = Q_\infty - Q_t$$

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

$$\ln A = A_0 - k_1 t$$

Entonces al graficar la cantidad remanente por disolver ($\ln A$) contra el tiempo, se obtiene una recta cuya pendiente es igual a $-k_1$; es decir, la constante de velocidad de primer orden, sus dimensiones son 1 / tiempo. El tiempo de vida media se obtiene con la ecuación:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_1}$$

2.2.3 MODELO DE LA RAÍZ CÚBICA (40-43)

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

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

- ◆ El proceso de disolución se lleva a cabo en forma normal con respecto a la superficie del sólido y el efecto de la agitación contra cualquier parte de la superficie es el mismo.
- ◆ La forma cristalina es esférica a lo largo del proceso de disolución.
- ◆ No es necesario postular ninguna forma geométrica definida para la partícula que se esta disolviendo y no es necesario hacer otra medición que no sea el peso.
- ◆ Diferencias en la velocidad de disolución en las diferentes caras de la partícula son insignificantes puesto que todas las caras participan para proporcionar una velocidad promedio.
- ◆ La agitación en los alrededores de la partícula es tan intensa que el líquido no se estanca en esa región. La ley no es aplicable cuando no hay agitación.

Partiendo de la ecuación de Noyes y Whitney llegaron a la ecuación final de la Ley de la Raíz Cúbica:

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

En esta ecuación W_0 representa el peso original de las partículas, W es el peso de las partículas al tiempo t , $K_{1/3}$ es la constante de velocidad de disolución. Al graficar $\sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W}$ respecto al tiempo, se obtiene la constante de la Raíz Cúbica a partir de la pendiente, las dimensiones de la constante es masa $\sqrt[3]{\text{masa}}$ / tiempo.

2.2.4 MODELO DE LA RAÍZ CUADRADA (40-42)

La influencia de la superficie creada por los poros en una masa cristalina ha sido estudiada siguiendo la velocidad de disolución de comprimidos de ácido benzoico en agua destilada a la que se le ha agregado un detergente, y de comprimidos a los que se les ha extraído el aire de los poros mediante la aplicación de vacío. Así se ha podido demostrar que la velocidad de disolución de los comprimidos en los que se ha eliminado el aire de los poros es más elevada que aquellos no sometidos a este tratamiento, debido a un mejor contacto del líquido con la superficie porosa. Este mismo resultado se ha obtenido empleando soluciones de detergentes, en las cuales la pequeña tensión interfacial favorece el contacto con la superficie total de los poros, provocando un aumento de la velocidad de disolución.

En el caso de los productos sólidos obtenidos por granulación u otros procedimientos en los cuales las grandes superficies a causa de la porosidad del material, la velocidad de disolución también se ve aumentada. En otros estudios se ha tratado de demostrar el efecto de la porosidad sobre los productos liofilizados, en estos casos se ha encontrado que a causa de la gran superficie creada por el proceso de liofilización, poseen velocidades de disolución enormemente aumentadas.

El efecto de la porosidad en la liberación de fármacos a partir de una matriz insoluble ha sido objeto de estudios por parte de Higuchi y expresada en la ecuación conocida como la ley de la raíz cuadrada. Los autores encontraron que todos los datos son descritos por el supuesto de que el espesor de la capa de difusión k es proporcional a la raíz cuadrada del diámetro del volumen medio de disolución.

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

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

2.2.5 MODELO DE LOS DOS TERCIOS (40-42)

Higuchi y Hiestand desarrollaron ecuaciones de disolución bajo condiciones sink para partículas esféricas donde la velocidad de difusión es controlada bajo la teoría de Nernst, en resumen ellos asumieron que el espesor de la capa de difusión es directamente proporcional al diámetro de la partícula y que la constante de proporcionalidad es 2; llegando a la ecuación:

$$\sqrt[3]{(W_0)^2} - \sqrt[3]{W^2} = K_{2/3} t$$

De igual forma, la constante de los dos tercios se obtiene de la pendiente de la gráfica de $\sqrt[3]{(W_0)^2} - \sqrt[3]{W^2}$ contra el tiempo, con dimensiones de $\sqrt[3]{(\text{masa})^2} / \text{tiempo}$.

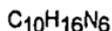
En general el tratamiento de Hixson y Crowell asume que el espesor de la capa de difusión es independiente del diámetro de partícula y predice una relación de raíz cúbica. Niebergall asumió que el espesor de la capa de difusión es proporcional al cuadrado del diámetro de la partícula, resultando en la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

2.3 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LA CIMETIDINA

2.3.1 Nombre químico

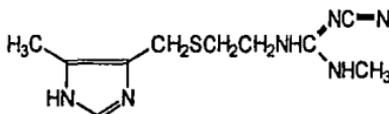
N'-ciano-N-metil-N'-[2-[[[(5-metil-1H-imidazol-4-il) metil] tio] etil] guanidina.

2.3.2 Fórmula condensada



Cimetidina

2.3.3 Fórmula desarrollada



2.3.4 Peso molecular

252.35

Cimetidina

288.82

Clorhidrato de Cimetidina

2.3.5 Descripción

La base libre y la sal de clorhidrato de cimetidina son polvos cristalinos, inodoros o con ligero olor a sulfuro-mercaptano.

Punto de fusión: 141-143° C.

2.3.6 pKa

El valor aparente de pKa a 25° C de la cimetidina es de 6.80 y del clorhidrato de cimetidina es de 7.11 ± 0.04.

Al pH sanguíneo la cimetidina se encuentra como catión en un 20.7%.

2.3.7 Coeficiente de partición

El coeficiente de partición de la cimetidina en el sistema n-octanol y agua a una temperatura de 37° C es de 2.5 y para el sistema n-octanol/sol. amortiguadora de fosfatos pH = 7.4. A una temperatura de 25° C su valor es de 2.0.

2.3.8 Solubilidad

La solubilidad en diversas soluciones acuosas y no acuosas se observa en la tabla 2.1

Tabla 2.1
Solubilidad de la cimetidina

Disolvente	Temperatura (° C)	Solubilidad (mg/mL)
Agua	20	5.00
	25	6.15
	37	11.40
HCl 0.1 N	37	> 250.00
Acetonitrilo	24	2.7
Cloroformo	20	1.0
Ciclohexano	20	< 0.01
Etanol (USP)	20	58.0
	37.5	64.5
Isopropanol	20	13.2
Eter dietílico	20	0.01
Metanol	20	122.0
	24	144.0
Polietilenglicol 400	20	51.0

2.3.9 Estabilidad

La estabilidad de la cimetidina(43) y del clorhidrato de cimetidina(44) han sido estudiados por varios investigadores, sus resultados se presentan en la tabla 2.2.

Tabla 2.2
Estabilidad de la cimetidina

Compuesto	Condiciones	Análisis	Estabilidad
Cimetidina	* Edo. seco * Temp. ambiente * Contenedor cerrado	* CLAR * CCF * Espectrofotometría de IR * Espectrometría de masas	Mayor a 5 años.
	* Edo. seco * Temp. 100° C * Contenedor cerrado	* CLAR * CCF * Espectrofotometría de IR * Espectrometría de masas	48 horas
	* Edo. seco * Temp. ambiente * Luz UV	* CLAR * CCF * Espectrofotometría de IR * Espectrometría de masas	6 meses
Clorhidrato de cimetidina	* Sol. acuosa (viales de inyección) * Temp. ambiente	* CLAR * CCF	2 años
	* Sol. salinas isotónicas * Temp. ambiente	* CLAR * CCF	1 semana

Hidrólisis ácida

La cimetidina se hidróliza en medio ácido según el esquema de la fig. 2.1 reportada por Durant, G. J. et. al.(45)

La formación de la amida es dependiente del pH y de la temperatura. Las soluciones de cimetidina (A) en HCl a pH \cong 5.4 no se degradan durante un período de 30 días a una temperatura de 50° C.

La hidrólisis de la guanidilurea (B) ocurre cuando el compuesto se calienta a 45° C por 36 horas con un exceso de HCl a pH < 1. La guanidina se forma por calentamiento de la cimetidina por 2 horas a 100° C con HCl concentrado.

Efecto del peróxido de hidrógeno y del oxígeno(45)

Cuando la cimetidina es tratada con peróxido de hidrógeno al 3% a temperatura ambiente o es expuesta a oxígeno a 50° C por períodos cortos de tiempo, se observa la formación del sulfóxido de cimetidina (fig. 2.2)

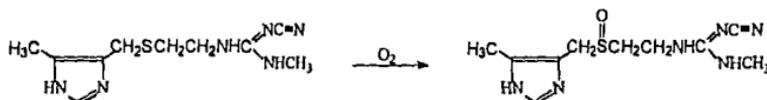


Fig. 2.2 Formación del sulfóxido

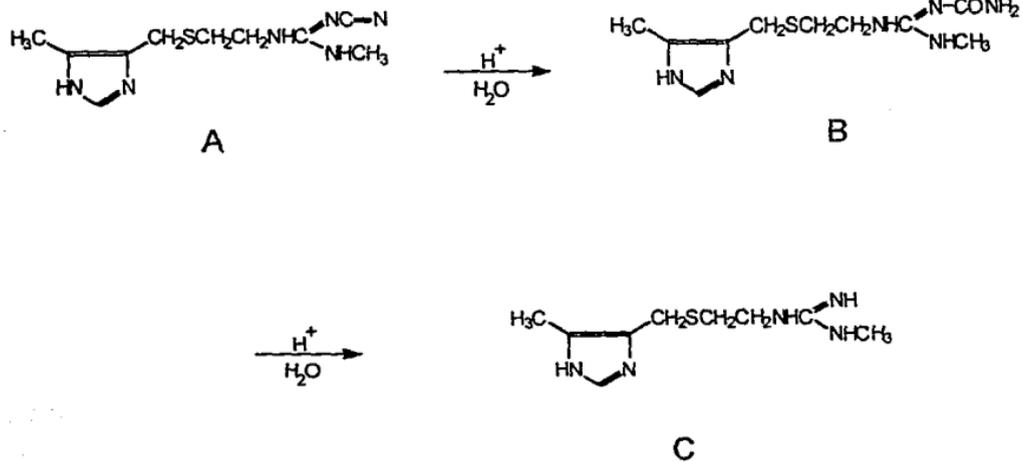


Fig. 2.1 Hidrólisis ácida de la cimetidina.

2.4 FARMACOCINÉTICA

2.4.1 Absorción(45-48)

Se absorbe rápidamente (aproximadamente de un 60-70%) en el tracto gastrointestinal. La velocidad, pero no el grado de absorción se retrasa por los alimentos, aumentando la duración del efecto; la absorción se ve afectada también por el empleo de los antiácidos. Se ha observado que los pacientes jóvenes presentan una mejor absorción que los pacientes ancianos.

Las concentraciones máximas en plasma se encuentran entre los 45 y 90 minutos después de una administración oral. La concentración mínima para observar una respuesta terapéutica es de 0.5 µg/mL cuando el pH de fluido gástrico es mayor a 1.

2.4.2 Distribución(43)(45)(47-49)

Se distribuye ampliamente a través de los tejidos corporales del cual es rápidamente eliminado, excepto del hígado, riñón y corteza adrenal.

Presenta un porcentaje bajo de unión a proteínas (18-26%). El volumen de distribución de la cimetidina es de 1.0 ± 0.2 L/kg.

La administración oral y parenteral provee períodos comparables de concentración en suero para tener efectividad terapéutica siendo las concentraciones efectivas para inhibir la secreción del jugo gástrico en un 50 y 90 % de 0.78 y 3.9 µg/mL respectivamente.

La cimetidina atraviesa la placenta, más no la barrera hematoencefálica.

2.4.3 Metabolismo(48)(50-53)

Estudios realizados indican que el metabolismo se lleva a cabo principalmente en hígado.

Análisis por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR), Cromatografía de Capa Fina (CCF) y radioautográficos señalan que cuando el fármaco se administra por vía parenteral este se excreta en forma inalterada y cuando se administra por vía oral el 56-85% no se metaboliza, un 30% se metaboliza a

sulfóxido, un 5-8% como hidroximetilcimetidina, aproximadamente un 2% como guanidilurea y del 1-7% no se sabe específicamente a que se metaboliza.

La fig. 2.3 muestra esquemáticamente el metabolismo que presenta la cimetidina.

2.4.4 Eliminación (43)(46)(49)(54-55)

La principal vía de eliminación de la cimetidina es la renal. Aproximadamente un 48% de una dosis oral y el 75% de una dosis parenteral de 200 mg marcada con C-14 se elimina inalterada en 24 horas.

El tiempo de vida media de la cimetidina es de 2-3 horas. El valor se incrementa en pacientes con uremia; en pacientes con quemaduras se ve disminuida.

Se ha observado que la depuración de la cimetidina disminuye con la edad. En 7 pacientes con edades entre 53 y 64 años de edad, los valores medios de depuración encontrados fueron de 347 mL/min (rango 295-441), en comparación al valor de 702 mL/min (rango 659-797) en pacientes entre 28 y 45 años de edad.

Estudios realizados con el fármaco marcado radioactivamente demuestran que después de una dosis oral de 400 u 800 mg, un 10% se elimina en las heces y en leche materna.

2.4.5 Biodisponibilidad(50)(56)

Dado que la cimetidina se excreta casi en forma inalterada en orina en el hombre, un promedio del 56-85 % del fármaco es recuperado inalterado en la orina después de una dosis parenteral, mientras que en una dosis oral se recupera el 50 %, por lo que la cantidad excretada es la mejor medida de biodisponibilidad del fármaco.

Se ha observado que la biodisponibilidad de la cimetidina por vía oral, es mayor cuando se administra en ayuno. El promedio de biodisponibilidad de una dosis oral es de 70 % en relación a una dosis intravenosa.

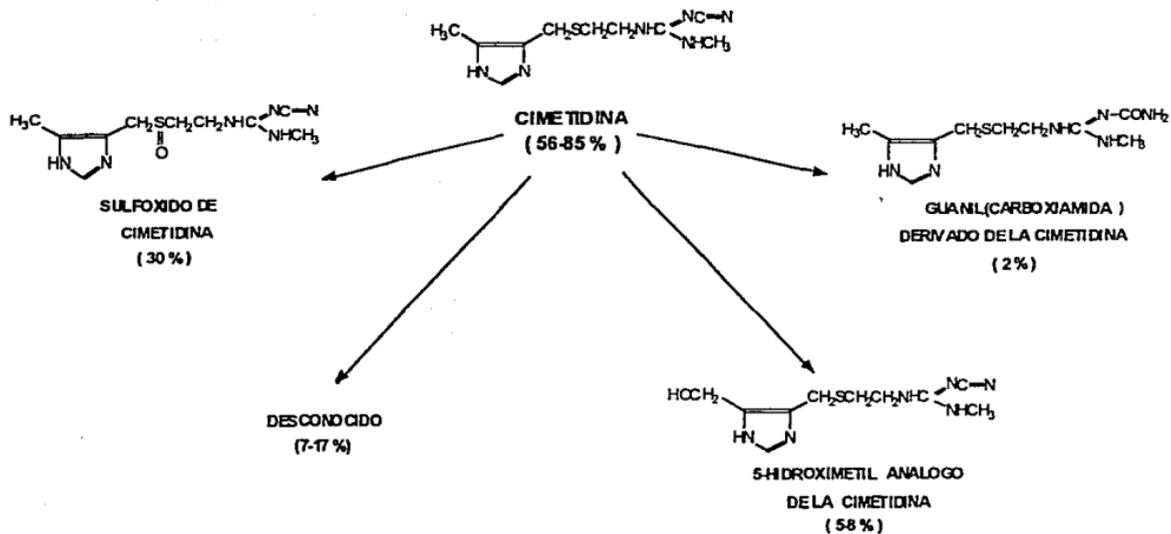


Fig. 2.3 Metabolismo de la cimetidina

2.5 DISOLUCIÓN(59)

En análisis por infrarrojo, espectroscopía, rayos X y análisis térmico, se han caracterizado cuatro formas cristalinas de cimetidina: tres anhidras (formas A, B, y D) y una monohidratada (forma C) obtenidas por evaporación lenta de varias soluciones.

En pruebas de disolución, la constante de velocidad de disolución en agua desionizada de la forma C fue aproximadamente 1.29, 1.70 y 1.90 veces mayor que la medida para las formas A, B y D respectivamente, encontrándose una correlación directa entre las cuatro formas con respecto a las velocidades de inhibición de la úlcera por estrés.

Los resultados obtenidos por los dos diferentes métodos muestran claramente que la forma C es más soluble en agua desionizada que las otras formas polimórficas.

2.6 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LA CIMETIDINA(57-58)

La cimetidina, al ser un antagonista de los receptores H_2 inhibe en forma competitiva la interacción de la histamina con estos receptores. Tiene una alta selectividad y poco o ningún efecto sobre receptores H_1 u otros receptores. Aunque los receptores H_2 están presentes en numerosos tejidos, incluyendo el músculo liso vascular y bronquial, sus antagonistas interfieren muy poco con otras funciones fisiológicas diferentes de la secreción gástrica. A pesar de ello, inhiben en forma importante los efectos producidos a través de los receptores H_2 por la histamina exógena y endógena en el sistema cardiovascular y otros.

Secreción gástrica:

Los antagonistas H_2 inhiben la secreción gástrica ácida estimulada por la histamina y otros agonistas H_2 , en forma dosis dependiente y competitiva; el grado de inhibición es paralelo a la concentración plasmática del fármaco, en un amplio rango. Los antagonistas de H_2 también inhiben la secreción ácida gástrica producida por la gastrina y, en menor grado, por los antagonistas muscarínicos, y lo que es más importante, inhiben la secreción ácida basal (de ayuno) y nocturna, y la estimulada por los alimentos, comida simulada, distensión fúndica y varios agentes farmacológicos, como la insulina, el betazol, la pentagastrina y la cafeína. Esta propiedad refleja el papel vital de la histamina en la mediación de las acciones de distintos estímulos. Los antagonistas H_2 reducen el volumen de jugo gástrico secretado y su concentración

H⁺. Por lo general, el volumen de pepsina, secretado por las células principales de las glándulas gástricas (principalmente bajo control colinérgico), cae en forma paralela a la reducción del volumen de jugo gástrico. La concentración plasmática de gastrina no se modifica en forma significativa en condiciones de ayuno, aunque puede estar aumentada la elevación prandial normal; esto parece ser una consecuencia de la reducción de la inhibición de la retroalimentación de la secreción gástrica, provista normalmente por el H⁺.

Los antagonistas de H₂ también contrarrestan la ulceración péptica en el hombre, no tienen efecto constante sobre el vaciado gástrico, la presión del esfínter esofágico inferior o la secreción pancreática.

Síndrome de Zollinger-Ellison:

En esta enfermedad, en la que un tumor produce gastrina en cantidad suficiente causando una liberación continua de secreción gástrica ácida en niveles que comprometen la vida, los antagonistas H₂ constituyen un tratamiento valioso. No obstante, se requieren dosis muy elevadas de estos agentes, pudiendo no alcanzar una supresión adecuada de la secreción ácida.

Otros usos de la cimetidina son para el tratamiento de las condiciones patológicas hipersecretoras, mastocitosis sistémica y adenomas endocrinos múltiples. Estudios preliminares sugieren también que la cimetidina puede ser un agente efectivo en el tratamiento de la úlcera por estrés, esofagitis péptica, sangrado gastrointestinal superior y esofagitis por reflujo.

La administración profiláctica de la cimetidina reduce el daño de la mucosa gástrica y disminuye el riesgo del sangrado gastrointestinal superior después de un trasplante renal.

2.7 PRECAUCIONES PARA SU USO(47)(57)

La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en las siguientes situaciones clínicas: cirrosis, historia de encefalopatía portal sistémica, o disfunción hepática severa y disfunción renal de moderada a severa.

Los pacientes que no toleran la ranitidina o la famotidina pueden también no tolerar este medicamento.

Usos en el embarazo: Aun cuando no se han realizado estudios en humanos, debe considerarse la relación riesgo-beneficio, ya que los estudios en animales han demostrado que la cimetidina atraviesa la placenta.

Lactancia: No se han descrito problemas en humanos; sin embargo, debe considerarse la relación riesgo-beneficio, ya que la cimetidina se excreta en la leche materna y posiblemente puede suprimir la acidez gástrica, inhibir el metabolismo de los fármacos y provocar estimulación del sistema nervioso central (SNC) en el lactante.

Pediatría: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en niños menores de 16 años de edad.

Geriatría: La edad avanzada parece ser un factor que contribuye a estados de confusión que se observan ocasionalmente.

2.8 REACCIONES ADVERSAS(47)(57)

Los siguientes efectos secundarios se presentan en función de su importancia clínica (especificándose entre paréntesis las posibles causas cuando resulte conveniente):

Requieren atención médica

Incidencia rara

Confusión: la cual tiene más probabilidad de aparecer en pacientes gravemente enfermos o en pacientes con disfunción hepática o renal, particularmente en pacientes geriátricos. Es un proceso reversible en un plazo de 3 o 4 días después de la interrupción del medicamento. Este efecto secundario puede simular el síndrome de abstinencia alcohólica (delirium tremens) en pacientes tratados por las complicaciones gastrointestinales del alcoholismo.

Garganta adolorida y fiebre, o hemorragias o hematomas no habituales (neutropenia u otras discrasias sanguíneas).

Latidos cardiacos lentos, rápidos o irregulares no habituales (efectos cardiacos después de la inyección intravenosa en bolo).

Cansancio o debilidad no habituales (neutropenia u otras discrasias sanguíneas; hipotensión después de la inyección intravenosa en bolo). Es más probable que la neutropenia y otras discrasias sanguíneas aparezcan en pacientes con enfermedades concomitantes graves o aquellos que reciban también antimetabolitos, agentes alquilantes u otros medicamentos y/o medicamentos que producen neutropenia.

Requieren atención médica solo si persisten o son molestos

Incidencia menos frecuente o rara

Capacidad sexual disminuida (efectos antiandrogénicos). Es más posible que aparezca en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellinson que reciben dosis elevadas, de 3 a 10 gramos al día durante al menos 1 año.

Diarrea

Mareos o dolor de cabeza

Calambres o dolor muscular

Rash cutáneo

Hinchazón de las mamas o sensibilización dolorosa mamaria en mujeres y hombres; más frecuente con la terapia a largo plazo (efecto antiandrogénico).

2.9 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS(47)(57)(60)

La cimetidina presenta una gran variedad de interacciones con medicamentos. A continuación se presentan las que tienen una mayor relevancia clínica:

Los antiácidos disminuyen la absorción de la cimetidina ya que modifican el pH del estomago.

Se recomienda tener cuidado al administrar la Cimetidina conjuntamente con los siguientes medicamentos: anticoagulantes derivados de la cumarina o de la idandiona; o benzodiazepinas, especialmente clordiazepóxido y diazepam; metoprolol, metronidazol, fenitoína, propranolol; xantinas tales como aminofilina, cafeína, oxtrifilina y teofilina; antidepresivos tricíclicos como la imipramina; ciclosporina (aumentado el riesgo de nefrotoxicidad), lidocaína, mexiletina, nifedipina, etc. en

donde el metabolismo hepático de estos medicamentos se ve disminuido cuando se administran simultáneamente con la cimetidina, dando lugar a una disminución en la eliminación y por consiguiente aumento en las concentraciones sanguíneas, ya que inhibe la actividad del citocromo P₄₅₀.

Los inhibidores de las enzimas hepáticas como el disulfiram, anticonceptivos orales que contienen estrógenos y la isoniazida pueden potenciar la capacidad de la cimetidina para inhibir el metabolismo de los medicamentos dependientes de esta vía metabólica.

En la procainamida la eliminación renal se ve disminuida, por la competencia por la secreción tubular activa, dando lugar a una concentración sanguínea elevada de procainamida.

2.10 DOSIFICACIÓN(47)(57)

600 mg al acostarse o 300 mg dos veces al día como tratamiento intensivo en la úlcera duodenal y gástrica.

300 mg al acostarse como tratamiento de mantenimiento en la úlcera duodenal.

600 mg dos veces al día o 300 mg cuatro veces al día en Reflujo Gastroesofágico.

Hasta 3 gramos de cimetidina en el tratamiento del Síndrome de Zollinger-Ellinson.

2.11 PREPARACIONES FARMACÉUTICAS(61)

La cimetidina como monofármaco se encuentran en el mercado en las siguientes formas farmacéuticas:

Solución inyectable 300 mg

Tabletas 300 mg

Grageas 300 mg

III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 SELECCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Se estudiaron 14 lotes provenientes de 7 fabricantes, conteniendo cimetidina como único principio activo.

De los productos estudiados, 5 lotes fueron adquiridos directamente de la farmacia y 9 lotes fueron donados por los laboratorios fabricantes. Todos ellos contenían 300 mg.

La tabla 3.1 muestra los lotes estudiados, las claves asignadas y la forma como se obtuvo cada lote.

3.2 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Las pruebas de control de calidad que se realizaron a cada lote fueron las especificadas en la USP XXII, las cuales son las siguientes:

- Dureza
- Friabilidad
- Tiempo de desintegración
- Identificación
- Variación de peso.
- Uniformidad de contenido.
- Valoración del principio activo

Tabla 3.1

Clasificación de los lotes estudiados.

LABORATORIO	CLAVE	ADQUISICIÓN
1	A	Donado
1	B	Donado
2	C	Donado
2	D	Donado
3	E	Donado
3	F	Donado
4	G	Donado
4	H	Donado
4	I	Donado
5	J	Comprado
5	K	Comprado
6	L	Comprado
6	M	Comprado
7	N	Comprado

3.2.1 Dureza.

Equipo:

- * Durometro marca SCHLEUNINGER Mod. 2E1106

Esta prueba permite conocer la resistencia que ofrece la forma farmacéutica al astillamiento, agrietamiento o ruptura(62).

Se realizó en 10 unidades de dosificación; se propone como límite de 4 a 10 kg. para tabletas convencionales.

3.2.2 Friabilidad.

Equipo:

- * Friabilizador marca ELECSA Mod. DSE 30
- * Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p

Consiste en evaluar la capacidad que tienen las tabletas de resistir las fuerzas tangenciales sin perder parte de su composición por formación de polvos, despostillamiento en los bordes, rompimiento y decapado de su estructura(62).

Para tabletas convencionales la pérdida en cuanto a su peso se propone que no sea mayor al 1 %, siendo ésta generalmente considerada aceptable(63).

La prueba se realizó en 10 unidades de la forma farmacéutica.

3.2.3 Tiempo de desintegración.

Equipo:

- * Desintegrador marca ELECSA Mod. DSE 30

Es el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba, una pasta suave sin núcleo palpablemente duro(64).

El medio de prueba fue agua destilada a una temperatura de $37 \pm 2^\circ \text{C}$. El tiempo de desintegración que propone la FEUM debe de ser máximo de 30 minutos.

3.2.4 Identificación.

Equipo y reactivos:

- * Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p
- * Espectrofotómetro BECKMAN UV/VIS Mod. DU68
- * Metanol R. A., J. T. BAKER Lote 39996

Se llevo a cabo un barrido al UV mediante el método de espectrofotometría descrito en el procedimiento de valoración que menciona el Analytical Profiles of Drug Substances(43) (APDS), Vol. 13 En donde los picos de máxima absorbancia de la solución de prueba deberán corresponder a aquellos obtenidos en la solución estándar.

3.2.5 Variación de peso.

Equipo y reactivos:

- * Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p
- * Espectrofotómetro BECKMAN UV/VIS Mod. DU68
- * Metanol R. A., J. T. BAKER Lote 39996

Esta prueba indica los límites de variación permisibles en el peso de las unidades de dosificación expresadas en términos de una desviación con respecto al peso promedio de las tabletas.

Se pesaron individualmente 10 tabletas, determinándose el peso promedio y la desviación estándar. Con el resultado de la valoración del ingrediente activo, se calculó el contenido del ingrediente activo a cada una de las 10 tabletas(64).

3.2.6 Uniformidad de contenido.

Equipo y reactivos:

- * Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p
- * Espectrofotómetro BECKMAN UV/VIS Mod. DU68
- * Metanol R. A., J. T. BAKER Lote 39996

Se analizaron 10 unidades individualmente como se indica en la valoración de la monografía individual(43). La cantidad del principio activo de cada uno de las tabletas deberá estar en el rango de 85.0-115.0 % de la cantidad especificada en el marbete, y la desviación estándar relativa deberá ser menor o igual al 6.0 %.

La Farmacopea especifica que la determinación de uniformidad de dosificación se determine por uno de los dos métodos; ya sea variación de peso o uniformidad de contenido, sin embargo en este trabajo se llevaron a cabo los dos métodos para tener la seguridad de homogeneidad de contenido en las tabletas.

3.2.7 Valoración del principio activo.

Equipo y reactivos:

- * Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p
- * Espectrofotómetro BECKMAN UV/VIS Mod. DU68
- * Metanol R. A., J. T. BAKER Lote 39996
- * Cimetidina estándar secundario pureza de 100.0 %, lote 11-3621 Rhenofarma AG (proveedor).

La USP XXII y la FEUM 5a. edición indican que la valoración del principio activo se analice por cromatografía de líquidos; pero debido a la falta del estándar interno propuesto por ellos, se optó por seguir la técnica propuesta por el Analytical Profiles of Drug Substances Vol. 13.

Preparación de la solución de referencia.

Pesar con precisión una cantidad del patrón de referencia equivalente a 35 mg de cimetidina, diluir con metanol R. A. a 100 mL, mezclar; transferir una alícuota de 2 mL a otro matraz volumétrico de 100 mL, aforar con metanol y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 7 µg/mL de cimetidina.

Preparación de la solución de muestra.

Determinar el peso promedio de no menos de 20 tabletas, pulverizar finamente y transferir una cantidad de polvo equivalente a 1.4 g de cimetidina.

Transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 mL, añadir 50 mL de metanol; agitar durante 15 min; aforar con el mismo disolvente, mezclar y filtrar, transferir una alícuota de 1 mL a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con metanol y mezclar, transferir una alícuota de 5 mL a otro matraz volumétrico de 100 mL, aforar con metanol y mezclar.

Procedimiento.

Obtener la absorbancia de la preparación de la solución de referencia y de la solución de muestra a una longitud de onda de máxima absorbancia de 218 nm y metanol como blanco de ajuste.

Calcular la cantidad de cimetidina en la porción de solución de muestra tomada para el análisis, por medio de la fórmula:

$$200 C \cdot \frac{A_U}{A_S}$$

200 = factor de dilución

C = concentración en $\mu\text{g/mL}$ de la solución de referencia.

A_U = absorbancia obtenida con la solución de muestra.

A_S = absorbancia obtenida con la solución de referencia.

La figura 3.1 muestra el procedimiento empleado para la valoración de la cimetidina.

VALORACION DE LA CIMETIDINA

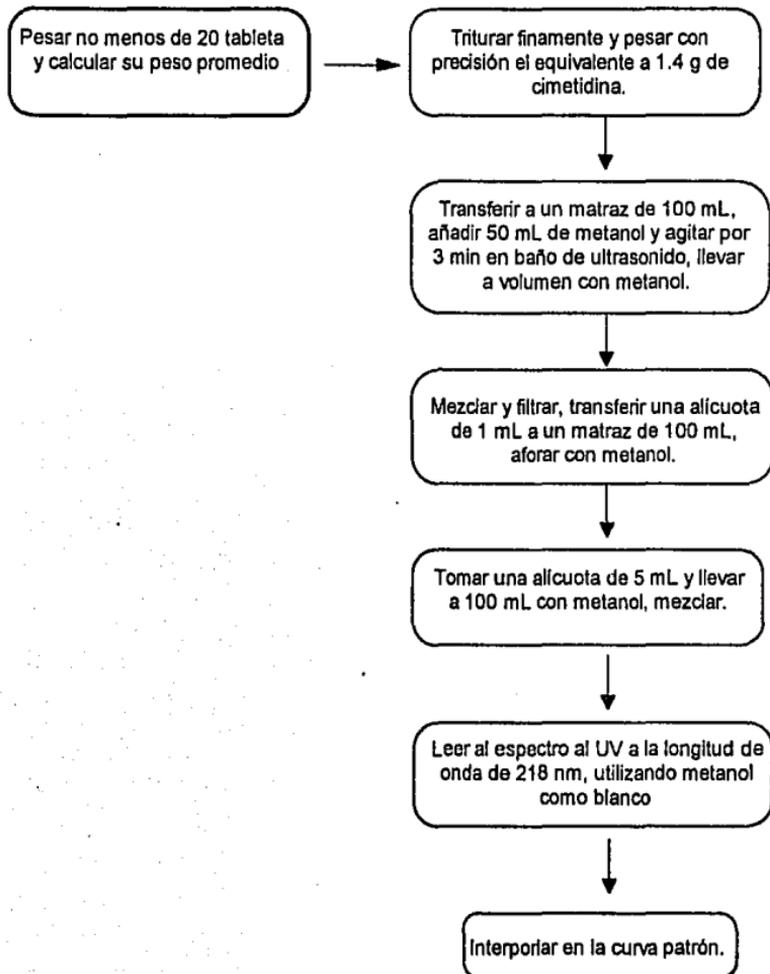


Figura 3.1

3.2.8 Validación del método analítico para la cuantificación de cimetidina.

Dado que el método que se empleó no era un método farmacopeico, se procedió a validarlo en cuanto a su linealidad y repetibilidad.

3.2.8.1 Linealidad

Se prepararon 3 curvas de calibración independientes a concentraciones del 50, 60, 80, 100 y 120 % de la concentración de la solución de referencia, equivalentes a 3.5, 4.2, 5.6, 7.0 y 8.4 $\mu\text{g/mL}$ y se leyeron a 218 nm.

Para cada una de las curvas se determinó el coeficiente de correlación (r), la pendiente (m) y la ordenada al origen (i).

3.2.8.2 Repetibilidad

Con el fin de determinar la repetibilidad del método analítico en el mismo día bajo las mismas condiciones de operación, se prepararon 3 curvas de calibración independientes durante dos días diferentes siguiendo los lineamientos descritos en la sección 3.2.8.1.

**VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA
CUANTIFICACION DE CIMETIDINA**

Preparar tres curvas patrón de cimetidina en metanol
en tres diferentes días, a las concentraciones
3.5, 4.2, 5.6, 7.0 y 8.4 $\mu\text{g/mL}$

Leer al espectro UV a una longitud
de onda de 218 nm

Determinar la
Linealidad y Repetibilidad

Figura 3.2

3.3 ESTUDIO DE DISOLUCIÓN

3.3.1 Equipo y reactivos:

- * Disolutor Hanson-Research Mod. SR6
- * Swinnex Millipore de 25 mm de diámetro
- * Papel Whatman del # 1
- * Muestreadores Millipore de 9.0 cm de longitud
- * Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210p
- * Espectrofotómetro BECKMAN UVVIS Mod. DU68
- * Acido sulfúrico R. A. J. T. BAKER Lote 406327N
- * Agua destilada desgasificada
- * Cimetidina estándar secundario pureza de 100.0 % lote 11-3621 Rhenofarma AG (proveedor).

3.3.2 Validación del método analítico para el estudio de disolución

Antes de proceder a realizar los perfiles de disolución, se validó el método analítico para cuantificar el fármaco bajo estudio. La USP XXII indica que para las muestras muy concentradas es necesario realizar diluciones con ácido sulfúrico 0.1 N. La linealidad y repetibilidad se evaluó, como se indica a continuación

3.3.2.1 Linealidad

Para evaluar la linealidad del método analítico, se prepararon 3 curvas de calibración independientes, a concentraciones de 5, 10, 15, 20 y 25 µg/mL y se leyeron a 218 nm.

Para cada una de las curvas se determinó el coeficiente de correlación (r), la pendiente (m) y la ordenada al origen (i).

3.3.2.2 Repetibilidad

Para determinar la repetibilidad se realizaron 3 curvas de calibración durante dos días diferentes a las concentraciones de 5, 10, 15, 20 y 25 µg/mL.

Para cada una de las concentraciones, se calculó el coeficiente de variación, el cual debió ser menor al 2 % para ser aceptada como válida.

3.3.3 Procedimiento del estudio de disolución(65).

Se trabajó bajo las especificaciones establecidas por la USP XXII. Se colocó una tableta en cada uno de los seis canastillas del disolutor y se tomaron muestras de 4 mL a los 2, 4, 6, 8, 10, 15, 30, 45 y 60 min, haciendo diluciones con ácido sulfúrico 0.1 N y se leyeron en el espectrofotómetro al UV a 218 nm. Los resultados se extrapolaron en una curva patrón de cimetidina estándar la cual fue preparada el mismo día.

Las condiciones de trabajo fueron las especificadas a continuación:

Medio de disolución:	Agua destilada (900 mL).
Velocidad de agitación:	100 r.p.m.
Método:	Canastillas (Aparato I)
Temperatura:	37 ± 0.5° C
Longitud de onda:	218 nm

La USP XXII(65) especifica que no menos del 75 % de la cimetidina deberá disolverse a los 15 minutos.

VALIDACION DEL PROCEDIMIENTO DE DISOLUCION

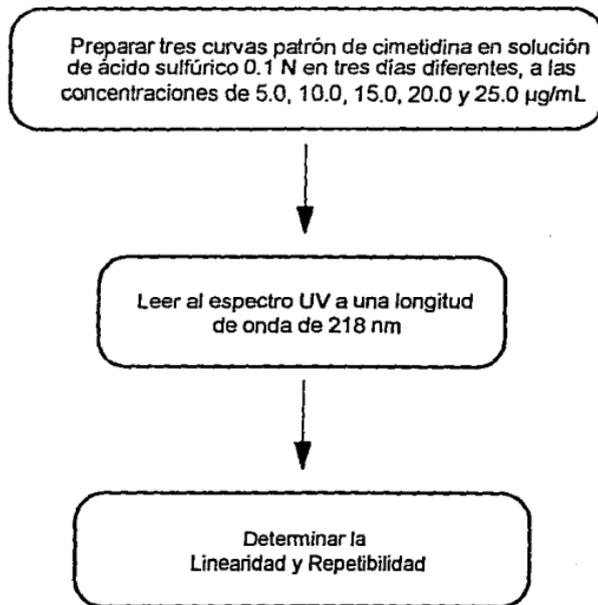


Figura 3.3

IV

RESULTADOS

4.1 CONTROL DE CALIDAD DE LOS PRODUCTOS

Los resultados de las pruebas de control de calidad realizadas a los productos bajo estudio se muestran a continuación.

4.1.1 Friabilidad, Dureza y Tiempo de Desintegración

Las pruebas de friabilidad, dureza y desintegración, se muestran en la tabla 4.1.

4.1.2 Identidad

El análisis de barrido de las soluciones de muestra de los lotes de cimetidina, mostró que los picos de longitud de onda de máxima absorbancia, corresponden a los de la solución estándar a 218 nm.

4.1.3 Variación de peso

Los resultados de variación de peso de los lotes estudiados se reportan en la tabla 4.2

4.1.4 Uniformidad de contenido

Los valores de uniformidad de contenido se indican en la tabla 4.3.

Tabla 4.1
Resultados de Friabilidad, dureza y desintegración.

Lote	Dureza * (Kg.)	Friabilidad **	Tiempo de Desintegración (min.)
A	4.91	1.28♣	0.75
B	5.10	1.50♣	0.50
C	8.23	0.41	8.50
D	8.27	0.23	8.50
E	6.09	1.39 ♣	15.00
F	3.86 ♦	0.28	14.60
G	6.51	1.00	8.00
H	5.16	0.88	7.50
I	2.64 ♦	1.63 ♣	> 45.00 ♣
J	4.05	0.44	5.00
K	4.00	0.55	6.00
L	3.06 ♦	0.92	1.00
M	4.07	1.15 ♣	5.00
N	5.81	0.89	1.80

- * Expresado en % de peso perdido
- ** Valor promedio de 10 tabletas
- ♦ .Lotes que no pasan la prueba de Dureza
- ♣ Lotes que no pasan la prueba de Friabilidad
- ♣ Lotes que no pasan la prueba deTiempo de Desintegración.

Tabla 4.2
Resultados de Variación de peso
(n = 10)

Lote	Media (g)	D.E.R. (%)	min	max
A	0.6032	2.7	0.5680	0.6178
B	0.6034	0.7	0.5988	0.6135
C	0.3911	1.8	0.3781	0.4015
D	0.3831	1.3	0.3744	0.3926
E	0.5048	1.1	0.4931	0.5129
F	0.4957	1.7	0.4817	0.5067
G	0.6557	2.0	0.6444	0.6799
H	0.6477	1.9	0.6257	0.6602
I	0.6510	1.2	0.6374	0.6619
J	0.4160	1.3	0.4131	0.4239
K	0.4199	2.1	0.4062	0.4247
L	0.4130	2.1	0.4086	0.4355
M	0.4042	0.8	0.3956	0.4194
N	0.4984	2.4	0.3963	0.4088

Tabla 4.3
Resultados de Uniformidad de Contenido
(n = 10)

Lote	Media (%)	D.E.R. (%)	% min.	%max
A	100.0	2.6	95.5	130.1
B	93.7	0.7	93.0	95.2
C	97.6	2.5	94.5	102.3
D	92.1	2.9	88.6	97.7
E	91.5	3.4	88.1	96.7
F	94.2	4.3	86.5	99.3
G	105.0	1.9	101.0	108.0
H	109.0	1.3	108.2	112.6
I*	99.7	12.5	87.9	118.2
J	104.1	2.9	99.6	107.5
K*	89.5	4.7	80.8	96.5
L*	84.1	4.7	80.1	89.1
M	96.7	4.0	92.7	106.2
N*	88.5	8.6	80.1	102.8

* Lotes que no cumplen con la especificación de Uniformidad de Contenido

4.1.5 Valoración del principio activo.

En la tabla 4.4 se muestran los datos referentes a la prueba de la valoración del principio activo de los productos estudiados.

Tabla 4.4
Resultados de la Valoración del principio activo
(n = 10)

Lote	Media (%)	D.E.R. (%)
A	102.7	0.54
B	100.8	0.84
C	98.4	0.20
D	92.0	0.38
E	98.0	0.52
F	102.8	0.63
G	101.5	0.89
H	100.0	0.14
I	93.1	0.92
J	101.4	0.98
K	99.5	0.80
L	91.9	0.15
M	87.3	0.49
N	95.2	0.32

4.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA VALORACIÓN DE LA CIMETIDINA EN LA FORMA FARMACÉUTICA

Los resultados de linealidad y de repetibilidad obtenidos de acuerdo a lo descrito en la sección 3.2.8.1 y 3.2.8.2, obtenidos durante los tres días diferentes se presentan en la tabla 4.5, en la cual se pueden observar los valores de desviación estándar y coeficiente de variación.

En la figura 4.1 se puede observar la gráfica obtenida para evaluar la linealidad del método.

Tabla 4.5

Datos de linealidad y Repetibilidad del método analítico para la cuantificación de la cimetidina en la forma farmacéutica.

	CONCENTRACION ($\mu\text{g/mL}$)					Pendiente	Intercepto	Correlación
	3.5	4.2	5.6	7.0	8.4			
A	0.333	0.380	0.505	0.636	0.774	0.0907	0.0047	0.9990
Día 1	0.329	0.376	0.518	0.627	0.770	0.0902	0.0062	0.9990
	0.334	0.383	0.521	0.634	0.774	0.0900	0.0125	0.9994
Promedio	0.332	0.380	0.515	0.632	0.773	0.0903	0.0080	0.9991
% C.V.	0.797	0.925	1.65	0.632	0.299			
A	0.331	0.386	0.515	0.643	0.776	0.0912	0.006	0.9998
Día 2	0.336	0.374	0.506	0.636	0.771	0.0904	0.006	0.9984
	0.337	0.383	0.498	0.629	0.778	0.0901	0.008	0.9974
Promedio	0.333	0.381	0.506	0.636	0.775	0.0908	0.005	0.9990
% C.V.	0.87	1.64	1.68	1.10	0.46			
A	0.333	0.386	0.519	0.637	0.778	0.0908	0.009	0.9994
Día 3	0.331	0.388	0.514	0.643	0.779	0.0915	0.005	0.9997
	0.331	0.389	0.522	0.638	0.78	0.0911	0.008	0.9995
Promedio	0.332	0.388	0.518	0.639	0.779	0.0905	0.010	0.9991
% C.V.	0.35	0.39	0.78	0.50	0.13			

Linealidad del Método de Valoración

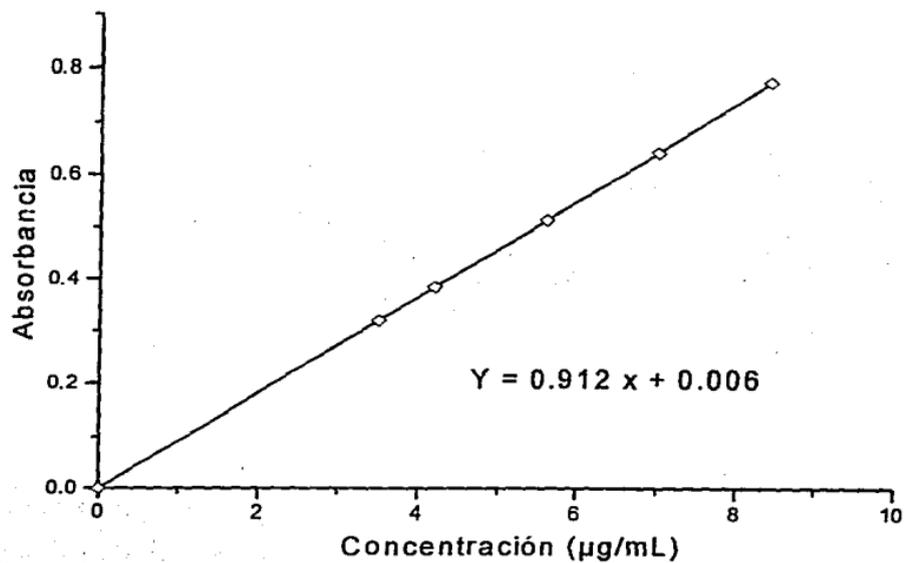


Figura 4.1

4.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS CONTENIENDO CIMETIDINA

4.3.1 Validación del método analítico para la cuantificación de cimetidina.

En la tabla 4.6 se presentan los resultados de linealidad y repetibilidad del método analítico empleado para el estudio de disolución de acuerdo a lo especificado en las secciones 3.3.2.1 y 3.3.2.2. En la figura 4.2 se muestra la gráfica obtenida en el rango de concentraciones de 5 a 25 µg/mL.

Tabla 4.6

Datos de Linealidad y Repetibilidad del método analítico para la cuantificación de la cimetidina en ácido sulfúrico 0.1 N

	CONCENTRACION (µg/mL)					Pendiente	Intercepto	Correlación
	5.0	10.0	15.0	20.0	25			
A	0.384	0.772	1.159	1.531	1.884	0.0752	0.0183	0.9998
Día 1	0.383	0.774	1.153	1.526	1.876	0.0748	0.0210	0.9998
	0.388	0.769	1.144	1.518	1.889	0.0750	0.0163	0.9999
Promedio	0.385	0.772	1.152	1.525	1.883	0.0750	0.0182	0.9999
% C.V.	0.69	0.33	0.65	0.43	0.35			
A	0.388	0.769	1.144	1.516	1.886	0.0749	0.0177	0.9999
Día 2	0.385	0.774	1.153	1.528	1.887	0.0752	0.0180	0.9998
	0.386	0.774	1.154	1.530	1.885	0.0751	0.0196	0.9999
Promedio	0.386	0.772	1.150	1.525	1.886	0.0751	0.0179	0.9999
% C.V.	0.39	0.37	0.49	0.50	0.05			
A	0.385	0.771	1.156	1.546	1.889	0.0757	0.0145	0.9998
Día 3	0.383	0.770	1.151	1.536	1.885	0.0754	0.0140	0.9998
	0.384	0.768	1.154	1.541	1.888	0.0756	0.0127	0.9998
Promedio	0.384	0.770	1.154	1.541	1.887	0.0752	0.0169	0.9998
% C.V.	0.26	0.20	0.22	0.32	0.11			

Linealidad del Método para la Cuantificación de Cimetidina en el estudio de Disolución

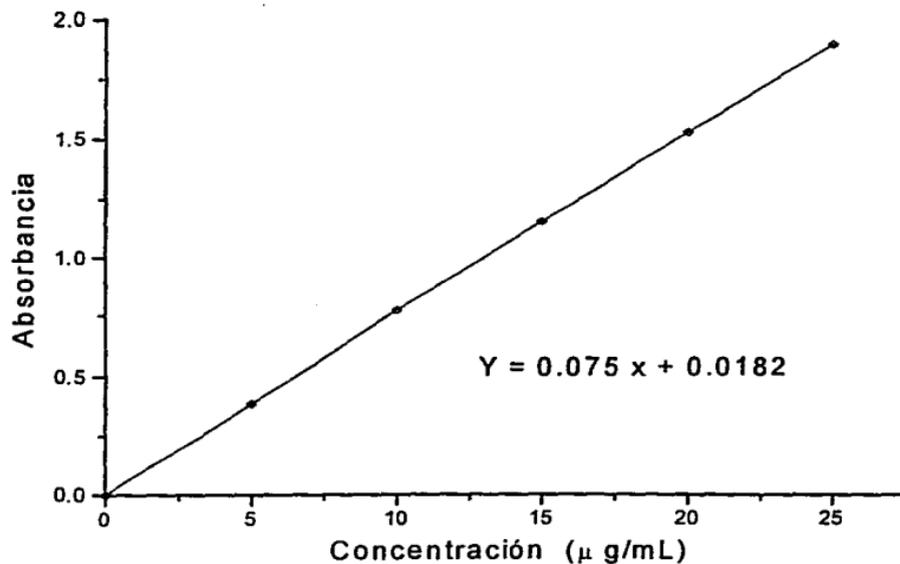


Figura 4.2

4.3.2 Perfil de disolución de los lotes de cimetidina

En la tabla 4.7 se muestran los valores de porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo, bajo las condiciones descritas en la sección 3.3.4.

Las gráficas de los perfiles de disolución se muestran en las figuras 4.3 y 4.4.

Considerando que el lote I presentó un tiempo de desintegración mayor a los 45 minutos, a los lotes G, H e I que provenían del mismo laboratorio, se les siguió tomando muestras a los 75 y 90 minutos. Los resultados se muestran a continuación:

Lote	% DISUELTO	
	75	90
G	104.8 (3.37)	103.8 (3.41)
H	98.1 (4.34)	98.4 (3.94)
I	43.8 (16.47)	46.2 (10.22)

Tabla 4.7

Estudio de Disolución comparativa: valores del porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo.

Lote	% DISUELTO								
	Tiempo (min)								
	2	4	6	8	10	15	30	45	60
A	73.6 (3.36)	89.7 (2.31)	92.3 (2.46)	92.9 (2.45)	93.4 (2.24)	94.4 (1.71)	96.0 (0.72)	96.9 (1.45)	97.9 (0.96)
B	75.1 (7.13)	83.1 (4.54)	87.1 (4.12)	89.8 (4.64)	91.8 (4.32)	93.5 (3.82)	95.6 (3.41)	92.0 (2.70)	92.6 (4.01)
C	27.2 (8.32)	59.2 (8.01)	86.3 (5.61)	96.8 (1.40)	96.8 (1.05)	96.9 (2.21)	97.1 (2.21)	93.0 (1.74)	92.0 (0.54)
D	43.1 (10.82)	78.3 (9.94)	90.9 (3.09)	94.1 (2.25)	94.6 (3.23)	93.4 (3.54)	93.7 (2.63)	91.0 (2.91)	90.2 (2.45)
E	24.9 (8.46)	41.0 (9.85)	54.9 (5.86)	68.1 (5.06)	76.8 (4.68)	85.7 (1.05)	92.6 (1.23)	93.3 (1.54)	94.2 (0.99)
F*	13.7 (10.96)	19.9 (2.74)	24.9 (9.55)	31.5 (6.00)	38.2 (8.98)	54.0 (7.84)	85.2 (4.55)	95.6 (2.11)	99.0 (3.05)
G	18.4 (21.45)	36.6 (18.57)	55.2 (17.49)	76.5 (13.13)	90.7 (5.42)	97.8 (2.32)	99.5 (3.35)	101.1 (3.80)	101.1 (3.29)
H	41.6 (9.50)	66.1 (9.12)	78.7 (9.81)	84.4 (9.58)	86.0 (9.17)	90.7 (8.58)	95.9 (7.07)	95.2 (7.01)	97.9 (6.32)
I*	3.5 (36.63)	8.7 (29.29)	13.2 (23.75)	16.6 (18.76)	18.9 (16.80)	26.0 (9.34)	34.0 (8.40)	33.7 (8.37)	39.2 (8.20)
J	45.9 (3.16)	83.0 (2.94)	89.5 (2.67)	94.7 (2.27)	95.3 (1.71)	92.1 (1.24)	92.0 (1.40)	93.2 (1.54)	93.3 (1.58)
K	31.7 (4.93)	49.1 (5.44)	74.8 (5.82)	87.9 (4.36)	93.9 (4.92)	94.7 (2.21)	94.9 (2.02)	95.4 (1.01)	96.0 (1.22)
L	54.0 (4.93)	81.7 (5.44)	86.2 (1.38)	88.1 (1.52)	90.5 (2.47)	88.3 (1.63)	88.9 (1.68)	91.0 (2.21)	93.5 (1.66)
M	16.9 (2.48)	31.8 (3.65)	47.0 (4.42)	59.0 (3.57)	71.3 (4.34)	85.0 (4.61)	90.0 (1.15)	90.1 (2.07)	88.8 (3.04)
N	80.0 (4.64)	91.3 (3.61)	94.0 (2.07)	96.2 (2.72)	95.5 (2.67)	94.6 (2.49)	95.8 (2.07)	96.1 (1.88)	94.5 (1.89)

* Lotes que no cumplen las especificaciones farmacopéicas para la disolución.

El valor entre parentesis indican el coeficiente de variación de cada tiempo de muestreo.

Perfil de Disolución de Tabletas de Cimetidina

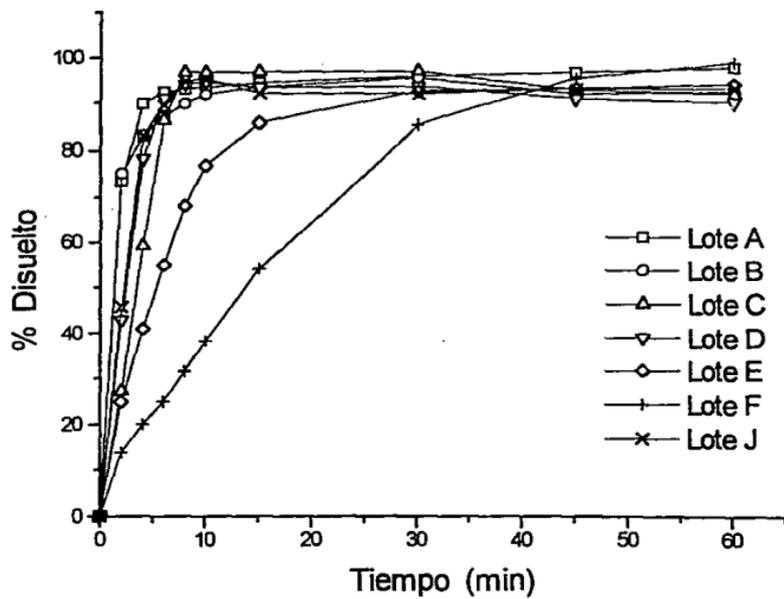


Figura 4.3

Perfil de Disolución de Tabletas de Cimetidina

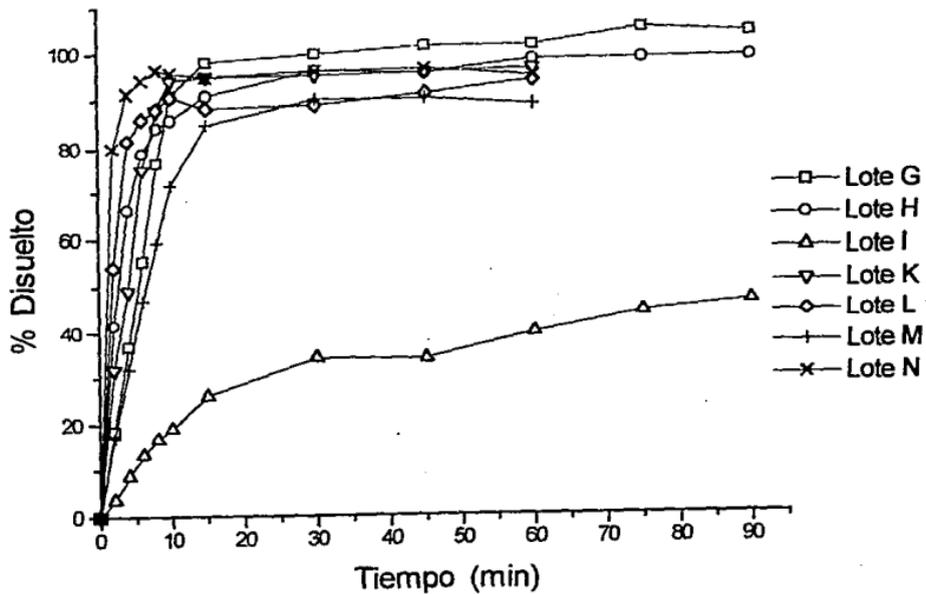


Figura 4.4

V

ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1 CONTROL DE CALIDAD

De las pruebas de control de calidad efectuadas a los lotes de cimetidina se encontró:

Dureza y friabilidad, el valor propuesto para la dureza de las tabletas es de 4 - 10 Kg.(62). Como se observa en la tabla 4.1, los lotes que no cumplen con esta especificación son el I, K y L; mientras que para la prueba de friabilidad los lotes que no pasaron la prueba son A, B, E, I y M. El tiempo de desintegración de todos los lotes se encuentran dentro de los 30 minutos que marca la farmacopea, a excepción del lote I que presenta un tiempo de desintegración mayor a 45 minutos (tabla 4.1).

La identificación del principio activo se determinó como se indica en la sección 3.2.4 y resultó ser positiva para todos los lotes bajo estudio. La valoración demostró que los productos cumplen con el contenido químico de Cimetidina.

En cuanto a la prueba de variación de peso, la tabla 4.2 muestra que todos los productos cumplen con esta norma, y para la prueba de uniformidad de contenido se tomó el criterio descrito en la sección 3.2.6, en donde se observó que los lotes I, K, L y N no se encuentran dentro de los límites especificados (tabla 4.3)

5.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CIMETIDINA EN LA FORMA FARMACÉUTICA

Fue necesario validar el método analítico que se empleó en lugar del método farmacopeico, con el fin de asegurar la calidad de los resultados que se derivaron del análisis de las muestras.

5.2.1 Linealidad.

En la figura 4.1 se observa la linealidad del método en un intervalo de 3.5 a 8.4 $\mu\text{g/mL}$, la curva patrón presenta un coeficiente de correlación de 0.9999, con lo que se demuestra que es lineal en el rango de 3.5 a 8.4 $\mu\text{g/mL}$.

5.2.2 Repetibilidad.

En la tabla 4.5 se observa que los coeficientes de variación (C.V.) obtenidos en los tres días de análisis son menores al 2 %. con lo que se dice que el método analítico es repetible.

5.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.

De igual forma fue necesario validar el método analítico para la determinación de la cimetidina disuelta en el medio de disolución, realizando las diluciones con ácido sulfúrico 0.1 N.

5.3.1 Linealidad

El método espectrofotométrico utilizado para cuantificar la cimetidina presentó una linealidad en el intervalo de concentraciones de 5 a 25 $\mu\text{g/mL}$ (figura 4.2), con un coeficiente de correlación de 0.9999.

5.3.2 Repetibilidad.

En la tabla 4.6 se muestran los resultados de los coeficientes de variación en los tres diferentes días, los cuales son menores al 2 % (indicado para métodos de análisis espectrofotométricos).

En base a los resultados de linealidad y repetibilidad, el método analítico se consideró adecuado para efectuar la prueba de disolución.

5.4 PERFIL DE DISOLUCIÓN

Para determinar los perfiles de disolución de los 14 lotes nacionales de Cimetidina se tomaron muestras hasta los 60 min, a excepción de los lotes G, H e I; provenientes del mismo laboratorio (tabla 3.1). Esta decisión se tomó por que al realizar la prueba de tiempo de desintegración, el lote I presentó un tiempo mayor a los 45 minutos (tabla 4.1), y de esta forma se comprobó que la desintegración tiene una influencia sobre la disolución, pues como se observa en la figura 4.4 el lote I presenta un perfil de disolución bajo, mientras que los lotes G y H presentan un perfil de disolución más alto.

Las figuras 4.3 y 4.4 muestran los perfiles de disolución de los 14 lotes estudiados. La USP XXII(65) indica que no menos del 75 % de la cantidad etiquetada de cimetidina deberá disolverse a los 15 min. Los datos de la tabla 4.7 muestran que los lotes F e I no cumplen con las especificaciones.

Cabe mencionar que se encontraron diferencias en los perfiles de disolución entre lotes de un mismo fabricante. En la tabla 4.7 se presentan los resultados promedio de por ciento disuelto y su coeficiente de variación, en la que se observa que para los laboratorios 3, 4 y 6 hay diferencias significativas entre sus respectivos lotes; además de que en el laboratorio 4, el lote I presentó una gran diferencia entre los perfiles de disolución individuales, como lo muestra los valores tan altos del coeficiente de variación para ese lote.

5.5 CINÉTICA DE DISOLUCIÓN

Los perfiles de disolución se ajustaron a los modelos de cinética de disolución de cero y primer orden, así como a los modelos de la raíz cúbica, raíz cuadrada y de dos tercios.

Las gráficas de cada uno de los modelos para cada uno de los lotes se muestran en el apéndice II. Para establecer a que modelo se ajustaban mejor los datos se obtuvo el coeficiente de correlación por mínimos cuadrados. Estos resultados se muestran en la tabla 5.1, en la que se puede observar que los lotes se ajustan a la cinética de disolución de primer orden, En base a ello se determinaron las constantes de velocidad de disolución y tiempo de vida media (en el cual el 50 % del fármaco está disuelto), así mismo se calculó el tiempo medio de disolución (TMD) por el método de Yamaoka(66), válido únicamente para aquellos perfiles en los que se observa mínimo un 63.2 % del fármaco disuelto.

El TMD se calculo con la siguiente formula:

$$TMD = \frac{t \left(\frac{dAdis}{dt} \right) dt}{Adis_{inf}}$$

En donde:

t = tiempo de muestreo.

Adis = cantidad disuelto a tiempo t

Adis_{inf} = cantidad disuelto a tiempo infinito

Los resultados de las constantes de velocidad de disolución, tiempo de vida media y TMD se muestran en la tabla 5.2.

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el fin de establecer si existían diferencias estadísticamente significativas en los perfiles de disolución, se efectuó el análisis de varianza (ANOVA) propuesto por Mauger(67), et. al., en donde los perfiles son probados por diferencias entre nivel y forma, además de determinar si los perfiles presentan un paralelismo entre sí; es decir, si la distancia entre los puntos al mismo tiempo de muestreo es constante.

Esta prueba nos permite hacer una comparación de los perfiles en relación a las variaciones de lote a lote y marca a marca. Los datos se analizan en base a la tabla del apéndice I, en donde se muestran la suma de cuadrados, grados de libertad y las pruebas de F.

El parámetro F1 permite evaluar la forma de los perfiles de disolución, y los parámetros F2 y F3, examinan el nivel (concentración) y el paralelismo entre los diferentes perfiles respectivamente.

En la tabla 5.3 se encuentran los resultados de la prueba de ANOVA para los perfiles de disolución:

Tabla 5.3

ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

Prueba de F	F calculada	F teórica ($p < 0.05$)	grados de libertad
F1	21.30	1.94	4 280
F2	35.83	2.70	13 70
F3	1.65	1.66	52 280

El análisis muestra para la prueba de nivel F1, que los perfiles difieren en forma de lote a lote, el estadígrafo de F2 indica que los perfiles se encuentran a diferentes concentraciones y por último la prueba de F3 señala que los perfiles son paralelos entre sí, es decir que cada curva esta separada de la otra a una distancia constante.

Tabla 5.1
Resultados de los coeficientes de correlación y pendientes para cada uno de los modelos de disolución

LOTE	Orden cero		Primer orden		Raíz cúbica		Raíz cuadrada		Dos tercios	
	r	m	r	m	r	m	r	m	r	m
A	0.85	-4.67	0.97	-0.50	0.961	0.889	0.941	2.940	0.921	8.745
B	0.86	-1.20	0.99	-0.41	0.982	0.207	0.978	0.605	0.934	1.574
C	0.97	-11.65	0.99	-0.46	0.986	0.660	0.936	1.985	0.919	5.400
D	0.84	-8.28	0.99	-0.51	0.939	0.492	0.916	1.471	0.891	3.953
E	0.95	-5.67	0.99	-0.13	0.952	0.205	0.960	0.667	0.855	1.943
F	0.98	-2.72	0.99	-0.04	0.986	0.103	0.979	0.341	0.898	1.015
G	0.96	-6.99	0.98	-0.20	0.935	0.305	0.984	1.197	0.861	3.652
H	0.83	-5.38	0.99	-0.11	0.918	0.265	0.902	0.838	0.855	2.363
I	0.94	-1.11	0.99	-0.17	0.904	0.042	0.912	0.159	0.860	0.532
J	0.80	-7.65	0.99	-0.56	0.919	0.469	0.889	1.389	0.858	3.704
K	0.98	-9.48	0.97	-0.30	0.910	0.428	0.907	1.320	0.879	3.661
L	0.85	-7.99	0.98	-0.34	0.893	0.427	0.882	1.328	0.872	3.684
M	0.98	-5.80	0.98	-0.16	0.914	0.215	0.989	0.714	0.880	2.115
N	0.84	-3.52	0.99	-0.62	0.932	0.267	0.872	0.699	0.891	1.636

r: coeficiente de correlación

m: pendiente de la curva de ajuste

Tabla 5.2

Parámetros de disolución ajustando los datos a la cinética de primer orden

Producto	$t_{1/2}$ (min)	K_{dis} (min^{-1})	TMD (min)
A	2.2	0.31	4.1
B	2.7	0.26	4.0
C	1.3	0.52	4.7
D	1.8	0.38	4.6
E	5.4	0.13	8.7
F	17.3	0.04	20.7
G	2.6	0.27	10.0
H	3.9	0.18	7.6
I	34.7	0.02	< 29.1
J	1.9	0.37	4.1
K	2.4	0.29	5.5
L	2.4	0.29	5.8
M	5.3	0.13	8.6
N	1.9	0.36	3.0

 $t_{1/2}$: Tiempo de vida media de disolución (50 % disuelto) K_{dis} : Constante de disolución

TMD: Tiempo medio de disolución (63.2 % disuelto)

VI

CONCLUSIONES

1. Los productos estudiados cumplieron con las pruebas de control de calidad que especifica la USP XXII a excepción de los lotes I, K, L y N que no satisfacen la prueba de uniformidad de contenido.
2. Se encontró que en el lote I, hay una relación entre la prueba de disolución y la desintegración
3. De los 14 lotes estudiados, los lotes F e I no cumplen con la prueba de disolución.
4. El análisis realizado ajustando los valores a los modelos de cero y primer orden, de raíz cúbica, raíz cuadrada y de dos tercios, demostró que la cimetidina se ajusta a la cinética de disolución de primer orden.
5. El análisis estadístico por medio de la ANOVA de los perfiles de disolución demostró que los lotes estudiados son diferentes en forma, están a diferentes niveles y son paralelos.
6. Se sugiere hacer un estudio in vivo con el fin de garantizar la bioequivalencia de los productos.

APÉNDICE 1

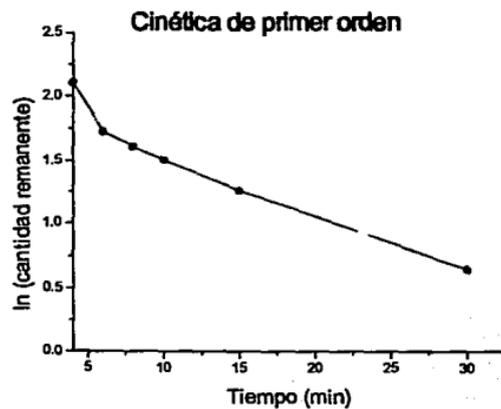
Tabla de Análisis de Varianza para los Perfiles de Disolución

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	PRUEBA DE F
Intervalos de tiempo (p)	p - 1	$Q1 = N \sum_{j=1}^p (\bar{x}_{.j} - \bar{x}_{...})^2$	$F1 = (N-g) \frac{Q1}{Q5}$
Lotes (g)	g - 1	$Q2 = p \sum_{k=1}^g n_k (\bar{x}_{.k} - \bar{x}_{...})^2$	
Tabletas por cada lote	(N - g)	$Q3 = p \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^k (\bar{x}_{i.k} - \bar{x}_{.k})^2$	$F2 = \frac{(N-g)Q2}{(g-1)Q3}$
Lotes por intervalos de tiempo	(p - 1)(g - 1)	$Q4 = \sum_{k=1}^g \sum_{j=1}^p n_k (\bar{x}_{.jk} - \bar{x}_{.j} - \bar{x}_{.k} + \bar{x}_{...})^2$	
Tabletas por intervalos de tiempo en cada lote	(p - 1)(N - g)	$Q5 = \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^p (x_{ijk} - \bar{x}_{.jk} - \bar{x}_{i.k} - \bar{x}_{.k})^2$	$F3 = \frac{(N-g)Q4}{(g-1)Q5}$
Total	Np - 1	$Q6 = \sum_k \sum_i \sum_j (x_{ijk} - \bar{x}_{...})^2$	

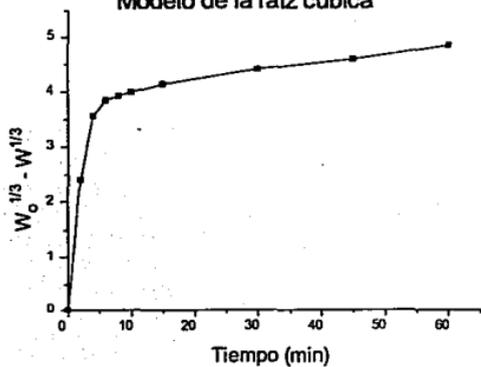
Apéndice II

Gráficas obtenidas de Cinética de Disolución de los 14 lotes estudiados

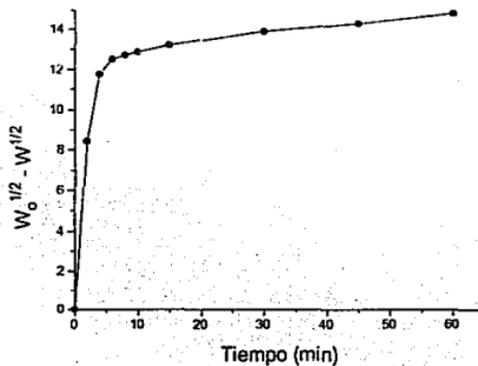
Lote A



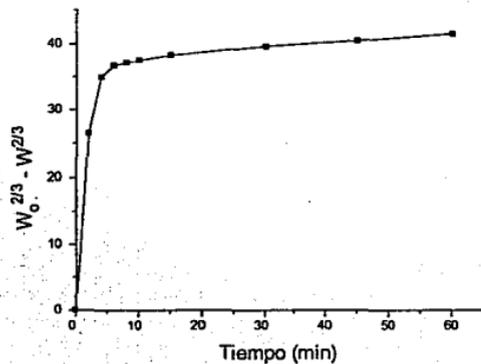
Modelo de la raíz cúbica



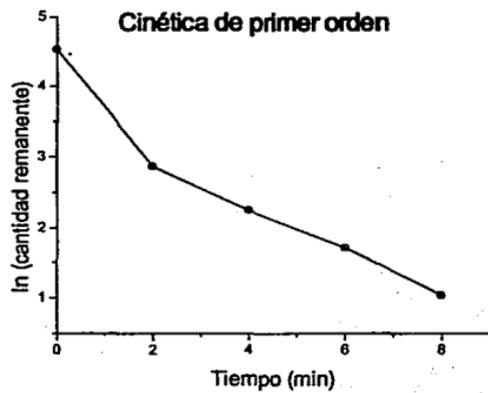
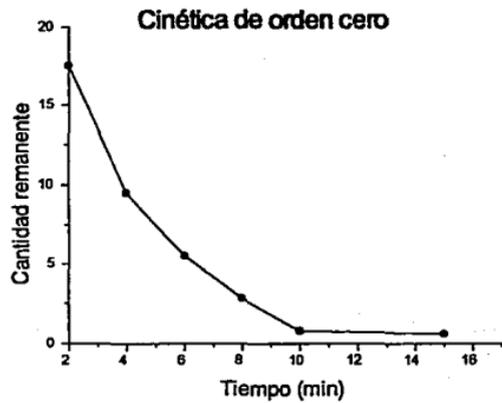
Modelo de la raíz cuadrada

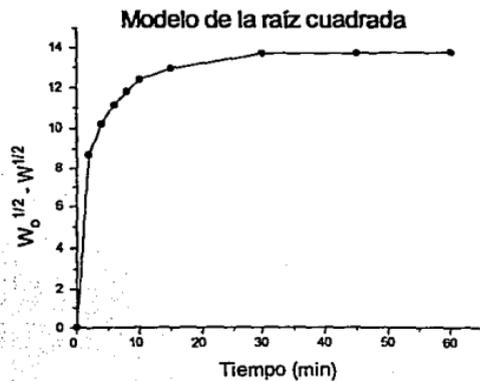
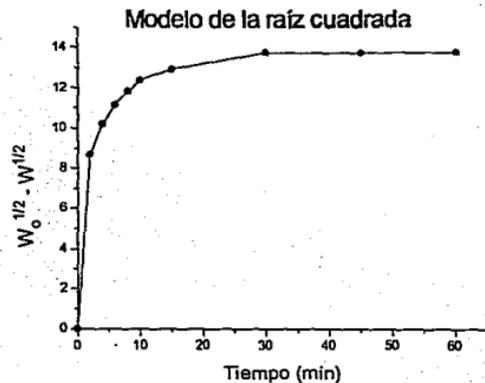
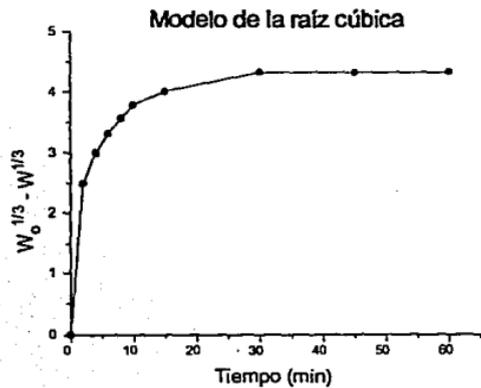


Modelo de dos tercios

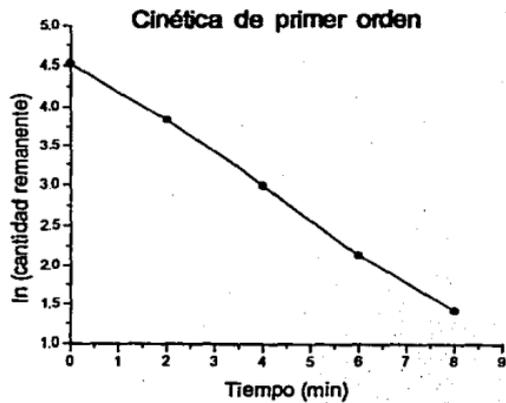
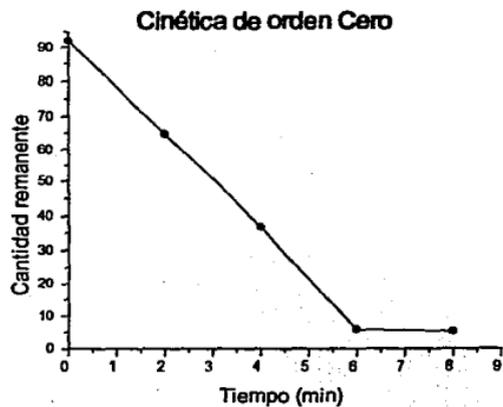


Lote B

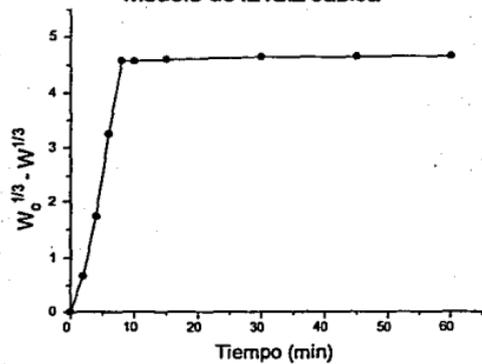




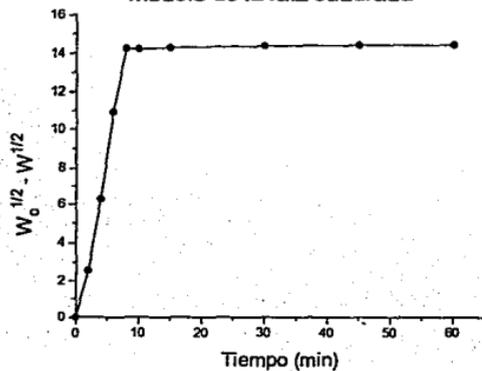
Lote C



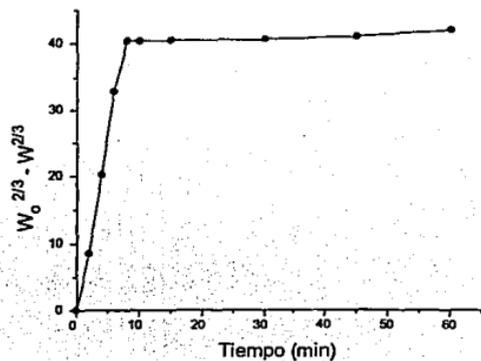
Modelo de la raíz cúbica



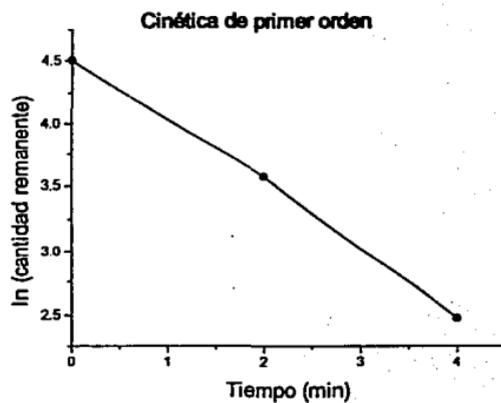
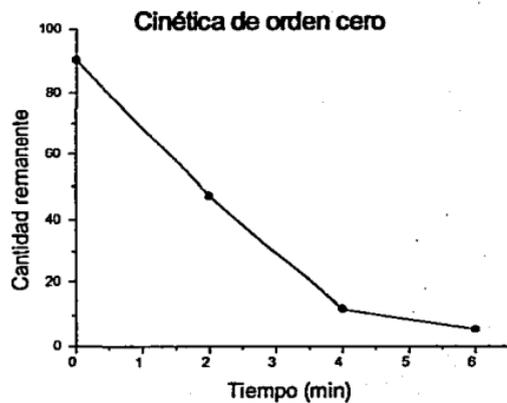
Modelo de la raíz cuadrada



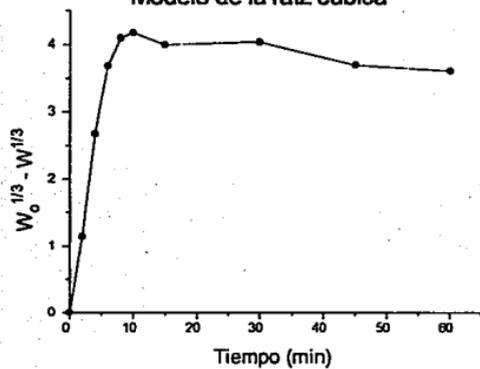
Modelo de los dos tercios



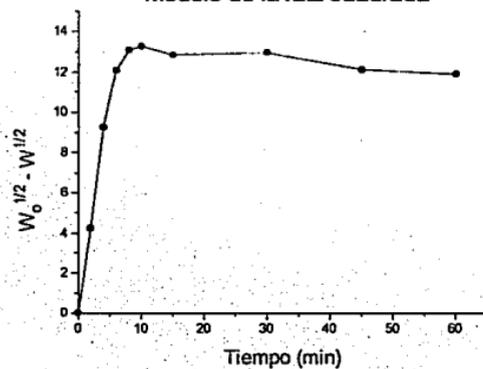
Lote D



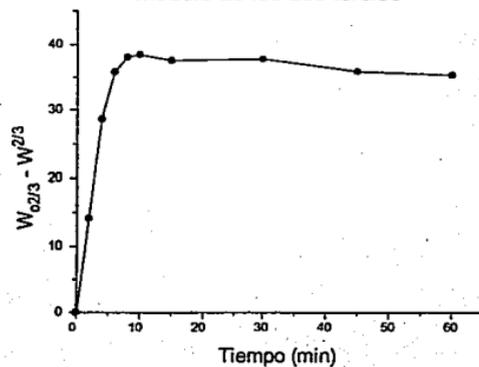
Modelo de la raíz cúbica



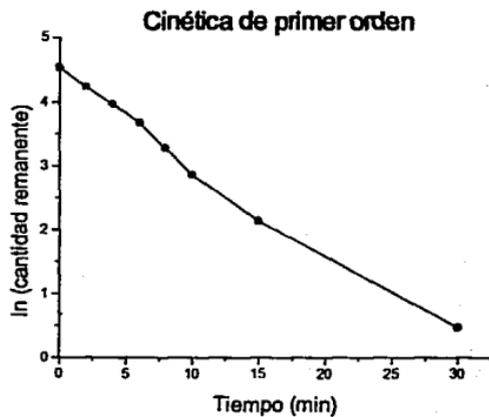
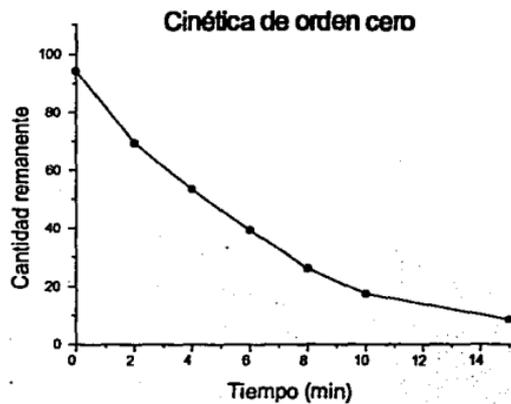
Modelo de la raíz cuadrada



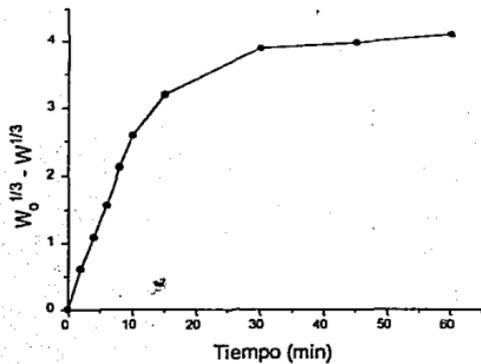
Modelo de los dos tercios



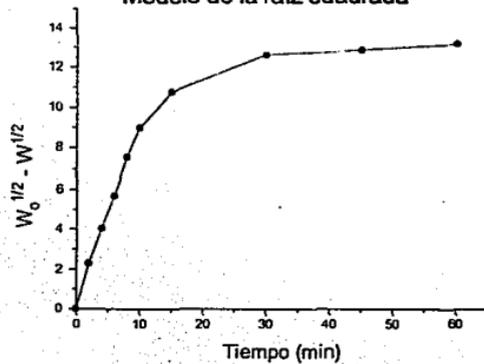
Lote E



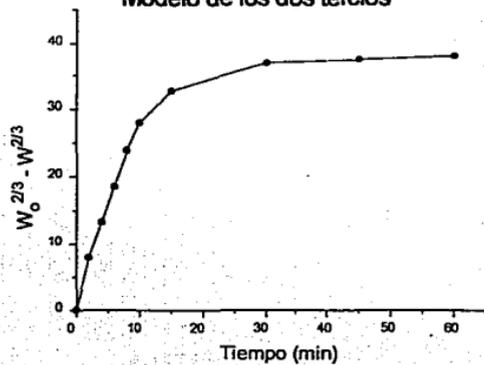
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

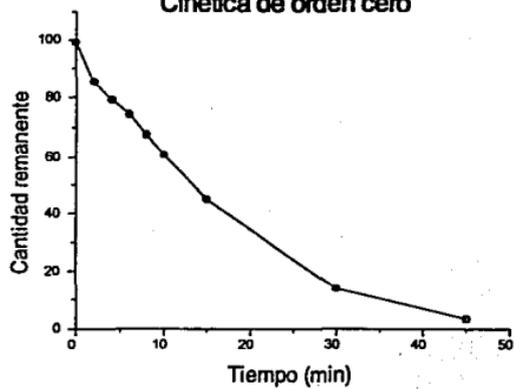


Modelo de los dos tercios

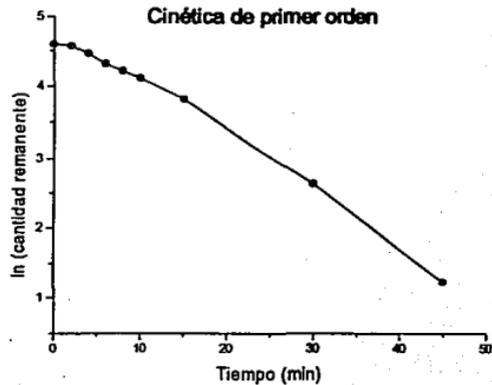


Lote F

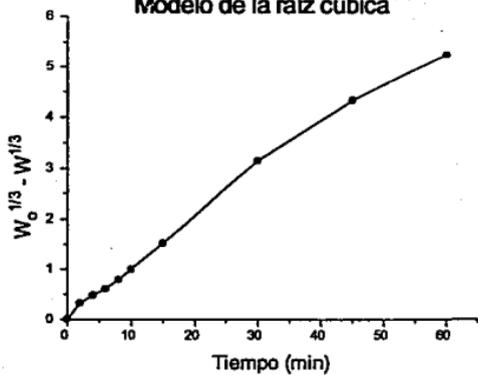
Cinética de orden cero



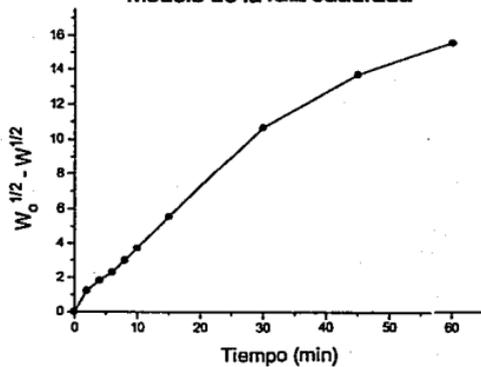
Cinética de primer orden



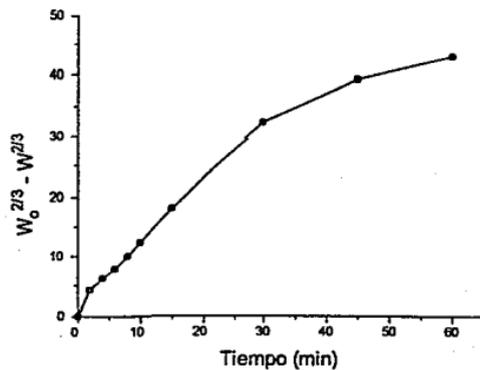
Modelo de la raíz cúbica



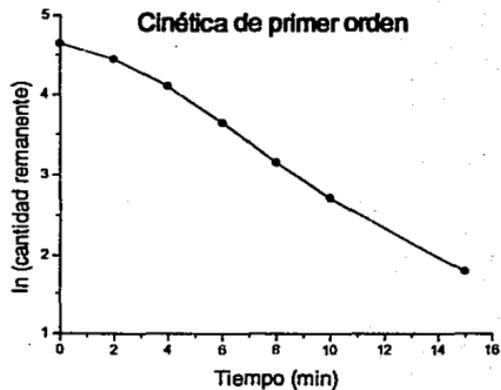
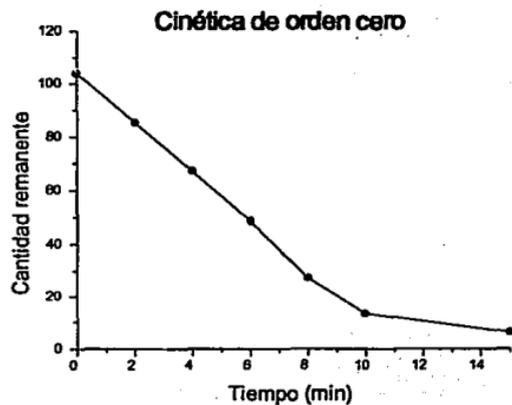
Modelo de la raíz cuadrada



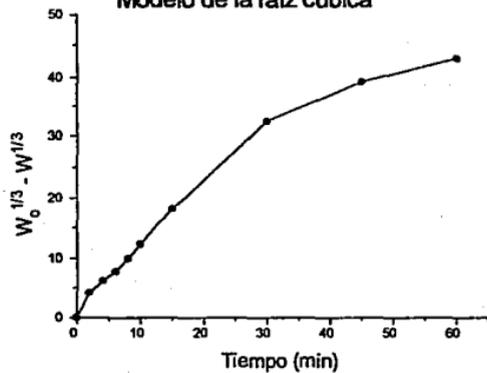
Modelo de los dos tercios



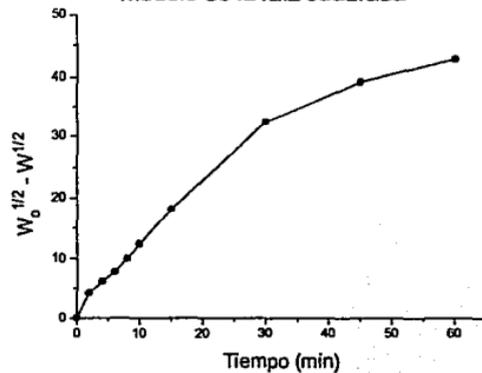
Lote G



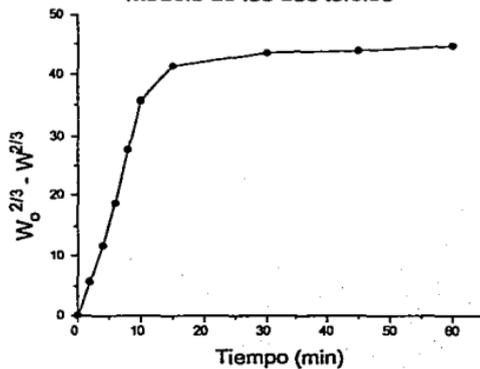
Modelo de la raíz cúbica



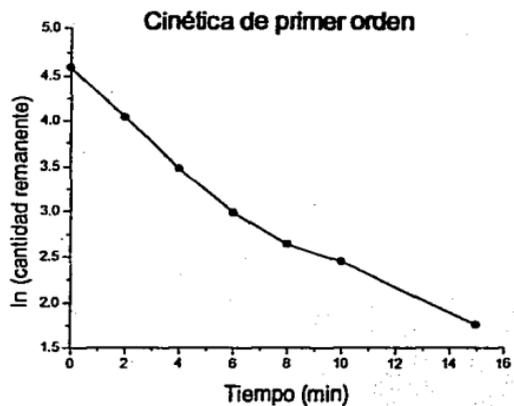
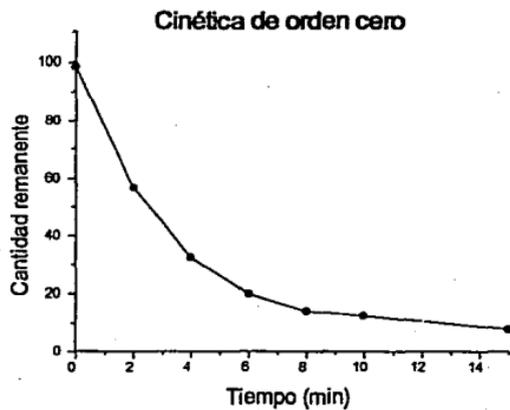
Modelo de la raíz cuadrada



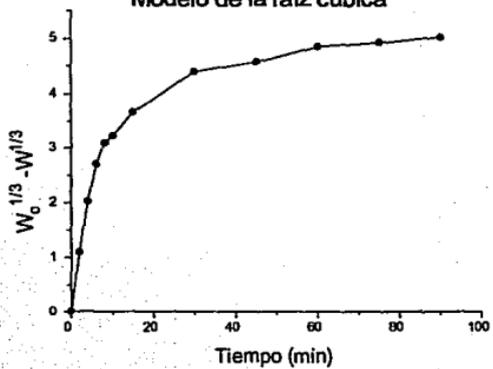
Modelo de los dos tercios



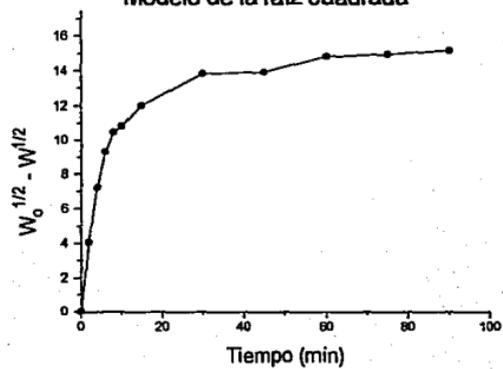
Lote H



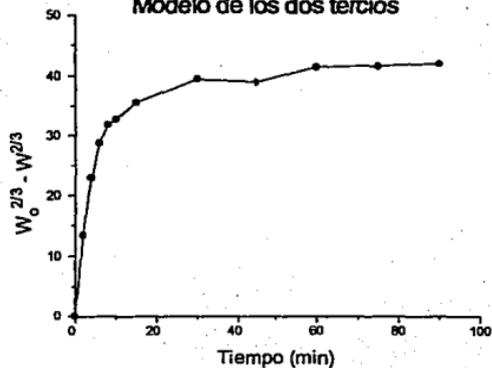
Modelo de la raíz cúbica



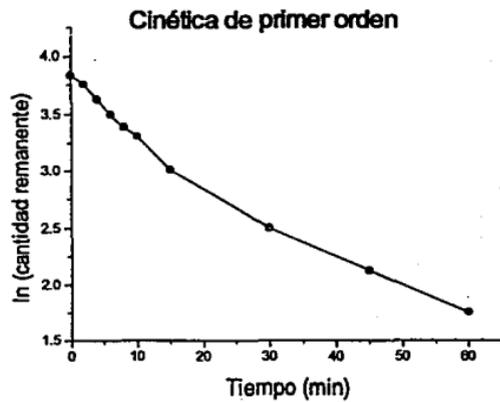
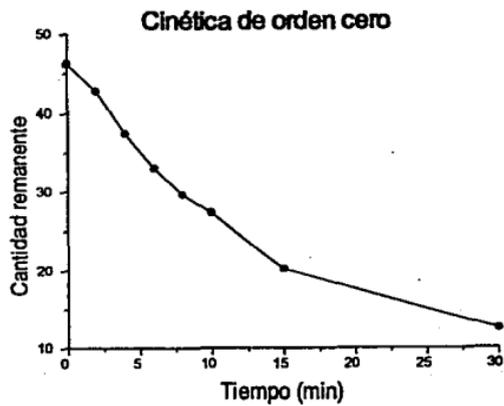
Modelo de la raíz cuadrada



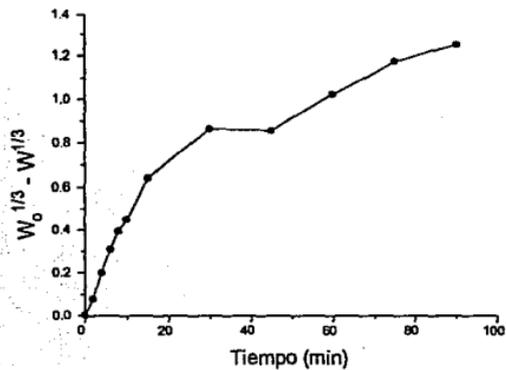
Modelo de los dos tercios



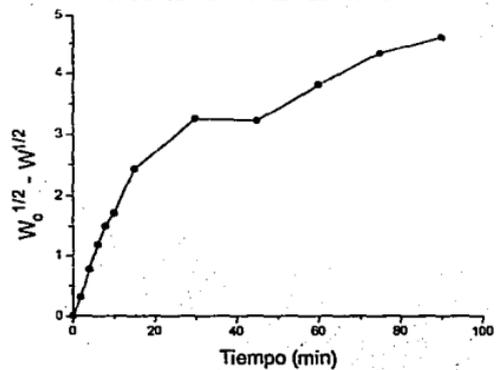
Lote I



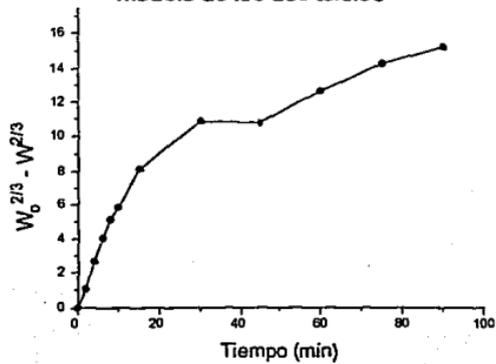
Modelo de la raíz cúbica



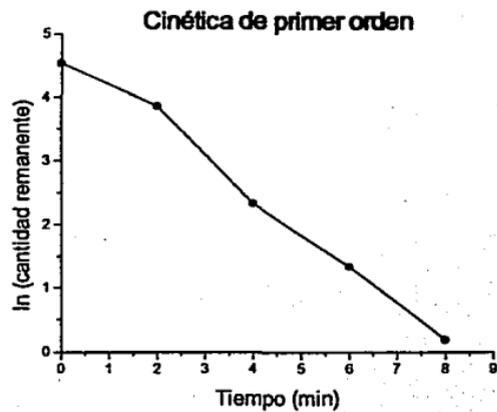
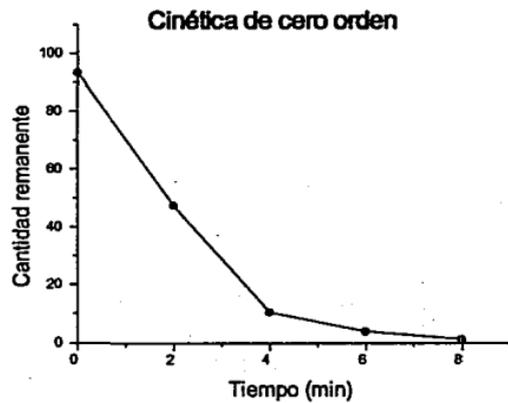
Modelo de la raíz cuadrada



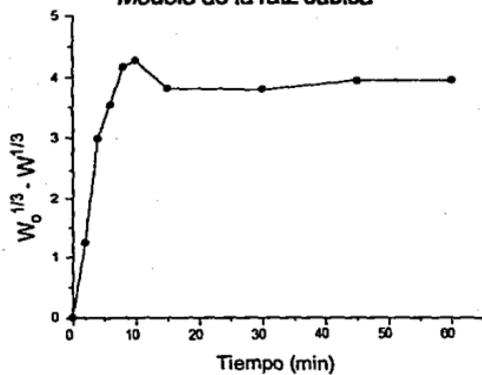
Modelo de los dos tercios



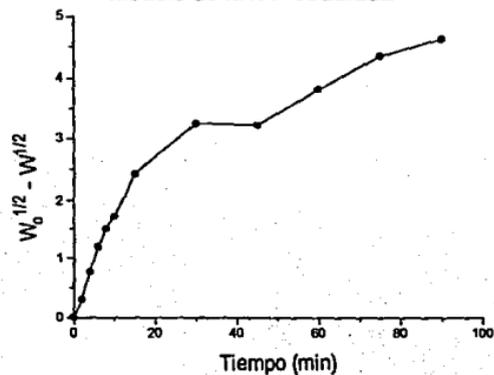
Lote J



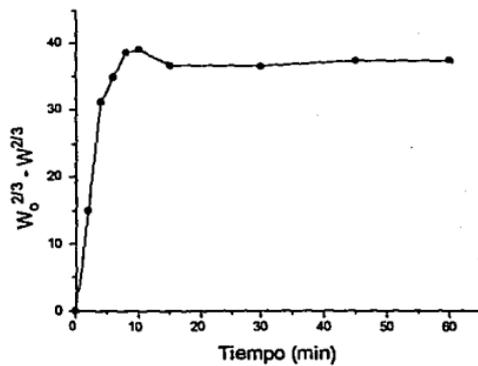
Modelo de la raíz cúbica



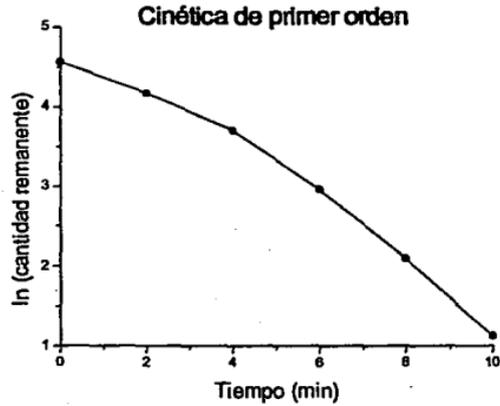
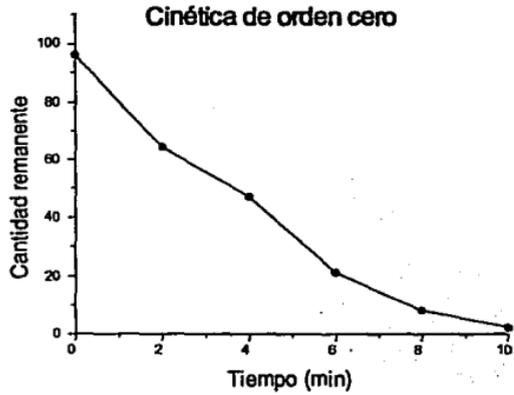
Modelo de la raíz cuadrada



Modelo de los dos tercios

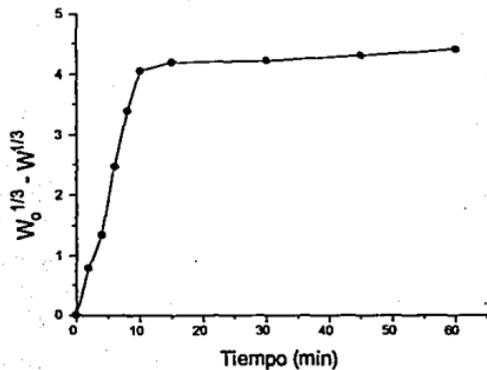


Lote K

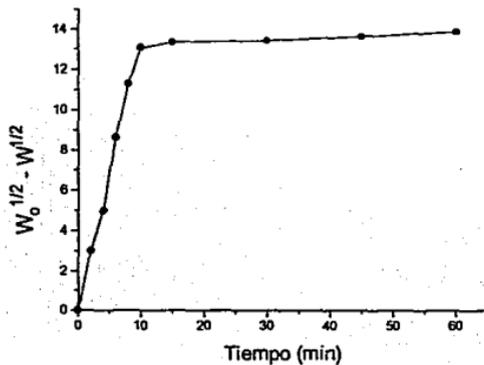


ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

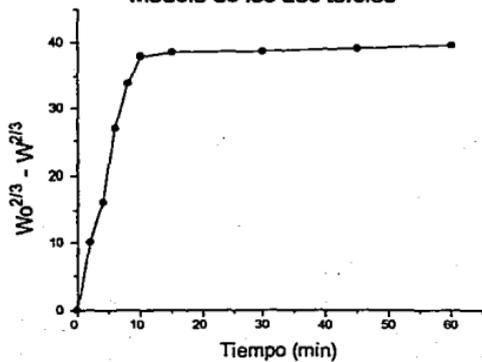
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada

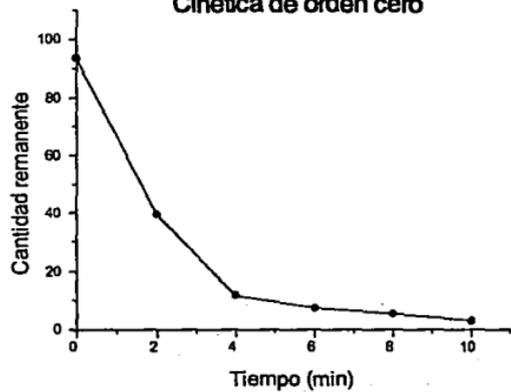


Modelo de los dos tercios

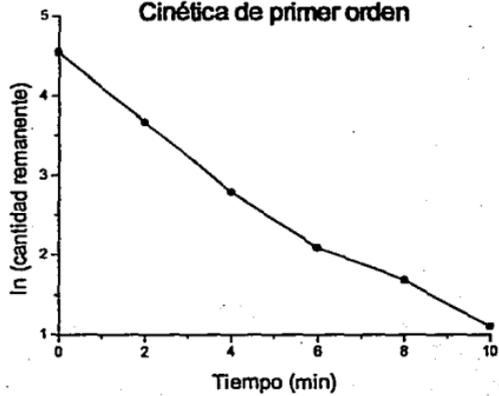


Lote L

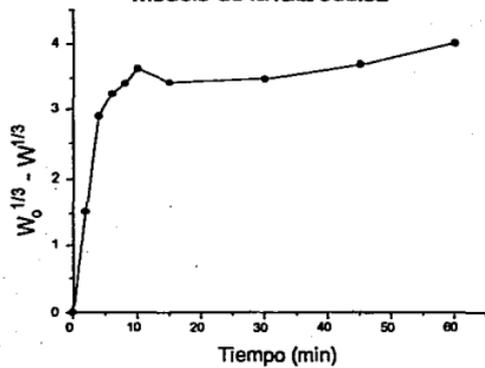
Cinética de orden cero



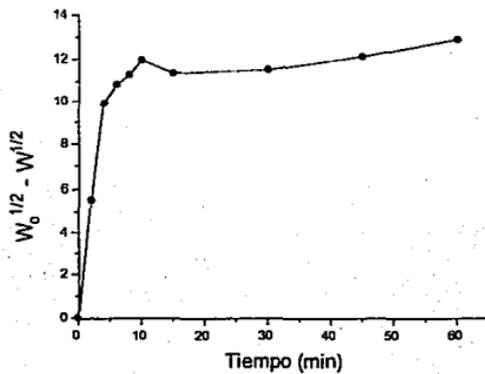
Cinética de primer orden



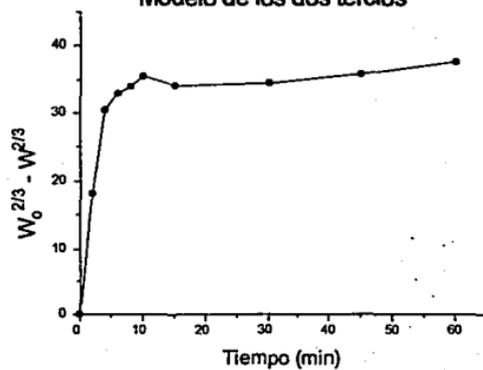
Modelo de la raíz cúbica



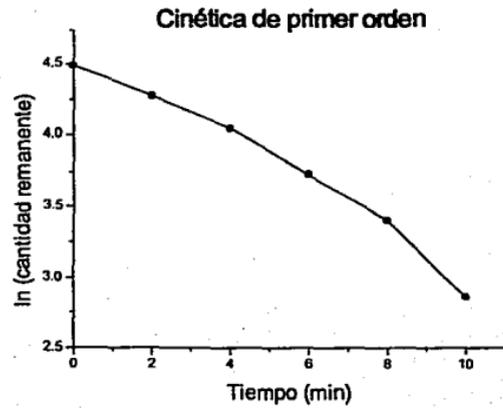
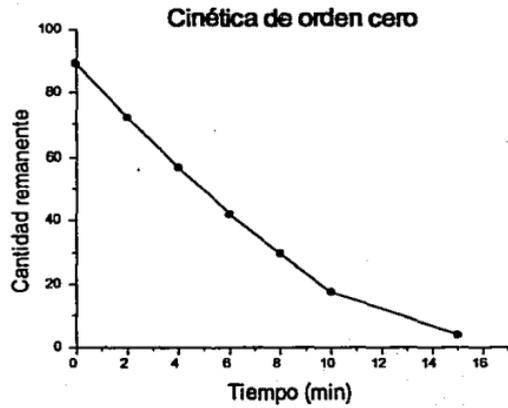
Modelo de la raíz cuadrada



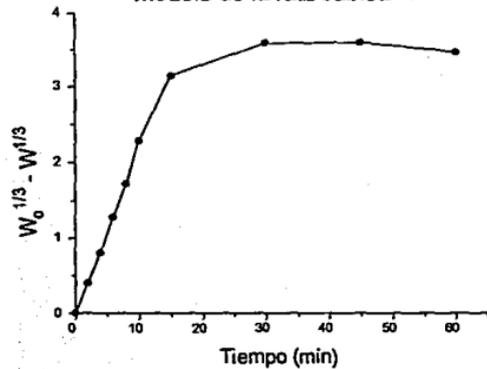
Modelo de los dos tercios



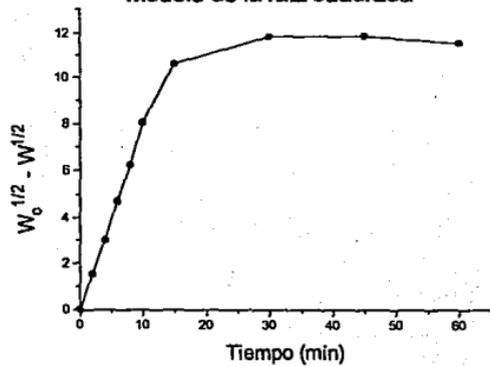
Lote M



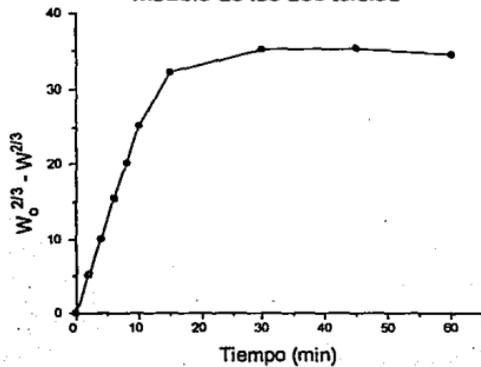
Modelo de la raíz cúbica



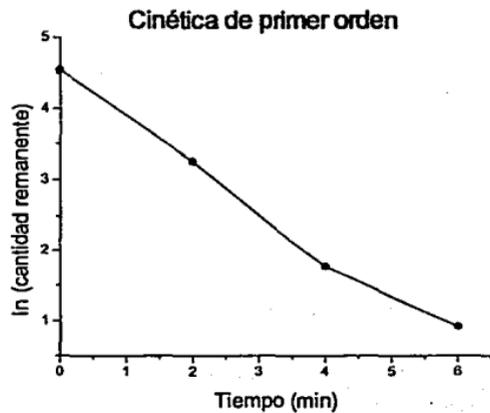
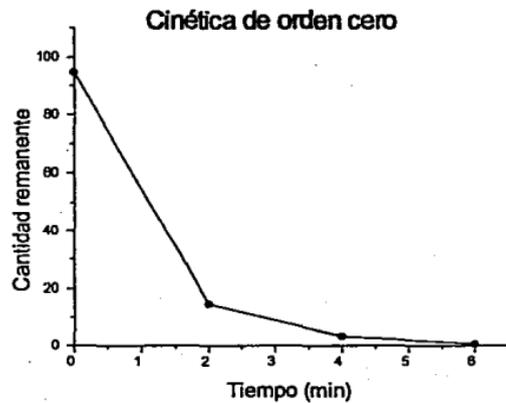
Modelo de la raíz cuadrada



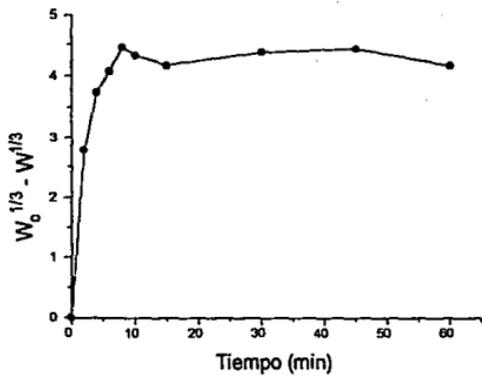
Modelo de los dos tercios



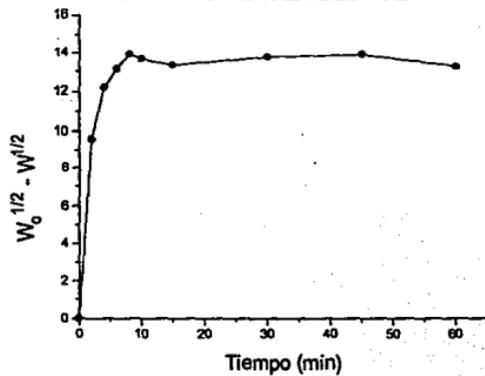
Lote N



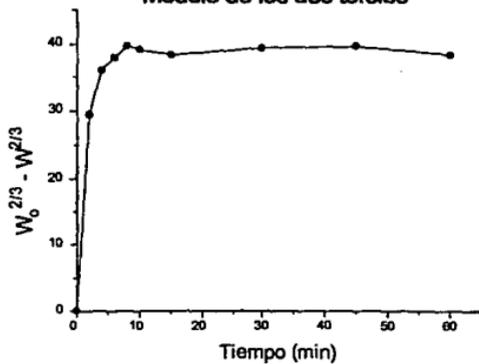
Modelo de la raíz cúbica



Modelo de la raíz cuadrada



Modelo de los dos tercios



BIBLIOGRAFÍA

1. Noyes, A. y Whitney, W. R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **19**, 930, 1897.
2. Brunner, E. and Tolloczko, S., *Zeit. Phys. Chem.*, **35**, 283, 1900.
3. Brunner, E. y Nerst, W., *Zeit. Phys. Chem.*, **47**, 52, 1904.
4. Hixson, A. W. y Crowell, J. H., *Ind. Eng. Chem.*, **23**, 923, 1931.
5. Hixson, A. W. y Crowell, J. H., *Ind. Eng. Chem.*, **23**, 1002, 1931.
6. Klein, I., *Bull. Biol. Pharm.*, **273**, 1972.
7. Elliot, G., *Pharm. Technol.*, **131**, 514, 1933.
8. Marshall, E. Jr., Cutting, W. and Emerson, K., *J. Am. Med. Assoc.*, **110**, 252, 1938.
9. Nelson, E., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.*, **46**, 607, 1957.
10. Nelson, E., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.*, **48**, 96, 1959.
11. Nelson, E. and Schaldemose, I., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.*, **48**, 489, 1959.
12. Edwards, L., *Trans. Faraday Soc.*, **47**, 1191-, 1951.
13. Parrot, E., Wurster, D. and Higuchi, T., *J. Pharm. Sci.*, **44**, 269, 1955.
14. Shenoy, K. Chapman, D., and Campbell, J. *Drug Stand.*, **27**, 77, 1959.
15. Levy, G. and Hayes, B., *New Engl. J. Med.*, **262**, 1053, 1960.
16. Levy, G., *J. Pharm. Sci.*, **50**, 388, 1961.
17. Wagner, J., *J. Pharm. Sci.*, **50**, 359, 1961.
18. Higuchi, W., Lau, P., Higuchi, T., and Shell, J., *J. Pharm. Sci.*, **52**, 150, 1963.
19. Sheffer, E. and Higuchi, T., *J. Pharm. Sci.*, **52**, 781, 1963.
20. Wurster, D. and Taylor, P. *J. Pharm. Sci.*, **54**, 670, 1965.
21. Taylor, P., and Wurster, D., *J. Pharm. Sci.*, **54**, 1054, 1965.
22. Higuchi, W., Rowe, E., and Hiestand, E., *J. Pharm. Sci.*, **52**, 162, 1963.
23. Niebergall, P., Patil, M. and Sugitar, E., *J. Pharm. Sci.*, **56**, 943, 1967.
24. Schwartz, J., Simonelli, A., and Higuchi, W., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 247, 1968.
25. Gibaldi, M., Feldman, S., and Weiner, N., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1072, 1968.
26. Finholt, P. and Solvang, J., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1322, 1968.
27. Nogami, H., Nagai, T. and Ito, K., *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **14**, 351, 1966.
28. Nogami, H., Nagai, T., Fukuoda, E. and Yotsuyanagi, T., *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **17**, 23, 1969.
29. Lalia, C. D. and Banakar, U. V., *Advances in Technology Desing, Pros and Cons, Drug Develop. and Industrial Pharmacy*, **12**, 71-105, 1986.
30. *Pharmacopoeia Helvetica*, 5th. Ed., Bern, Switzerland, 1934.

31. Schoeter, L., *Am. Pharm. Conf. Industrial Panel on Disintegration vs Dissolution*, pp. 17, 1967, New York, St. John's Univ., April 25.
32. Pernerowski, M., Woo, W., and Searl, R., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1419, 1968.
33. Poole, J., *Drug Inf. Bull.*, **2**, 8, 1968.
34. Cox, D., Furman, W., Kirchoefer, R., Myrick, J., and Wells, C., *Pharm. Technol.*, **2**(4), 40, 1978.
35. Hanson, W., *Pharm. Technol.*, **1**(5), 30, 1977.
36. *Drug Research and Testing Laboratory, USP/NF, Dissolution Variables II and III*, Project No. 77-535, Jan. 1978.
37. Thaecker, K., Naik, N., Gray, V., and Sun, S., *Pharm. Forum*, **6**, March-April, 177, 1980.
38. Sarapu, A., Lewis, A., and Grostic, M., "Analysis of PMA Collaborative Studies of Dissolution Test Calibrations.", *Pharm. Forum*, **6**, 172, 1980.
39. Furasi, S., Grostic, M., Lewis, A., Poole, J., and Sarapu, A., "Dissolution Test Calibrators, PMA's Collaborative Study.", *Pharm. Technol.*, **5**, 135, 1981.
40. Cid Cárcamo, Edison; *Cinética de Disolución de los Medicamentos; Serie Química*, 1a. Edición, secretaría General de los Estados Americanos, 1981, pp.8-9, 25-26, 45-47.
41. Cartensen, J. T.; *Dissolution Technology*, 1a. Edición, Academy of Pharmaceutical Sciences, 1974, pp. 5-8, 36-41.
42. Román, Fernando y Garzón, Alfredo; *Rev. de la Sociedad Química de México*, **25**, No. 3, 447-452, 1981.
43. Bavin, P. M. G.; Post, A and Zarembo, J. E. *Analytical Profiles of Drug Substances*. Vol. **13**, 127-182, U.S.A., 1984.
44. Rosenberg, H. A., et. al., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **37**, 390, 1980
45. *Martindale The Extrapharmacopeia*.
46. Durant, G. J., et. al., *J. Med. Chem.*, **20**, 901, 1977.
47. USP DI. Ministerio de Sanidad y Consumo, 677-689, Madrid, España, 1989.
48. Covington, Dipalma, Hussar. *Drug Facts and Comparisons*. 1187-1190, 1a. ed. Editorial Facts and C. U.S.A., 1984
49. *The Pharmaceutical Codex*. 193 11a. ed. The Pharmaceutical Press. London, Great Britain. 1979.
50. Veng Pedersen, P. and Miller, R., *J. Pharm. Sciences*, **69**, 4, 394-398, 1980.
51. Jacobs, R. S. and Catania, H. *Drug Intell. Clin. Pharmac.*, **11**, 723, 1977.
52. Taylor, D. C.; Creswell, P. R. and Bartlett, D. C., *Drug Metab. Disp.*, **6**, 21, 1978.

53. Burland, W. L.; Duncan, W. A. M.; Mills, J. G. and Sharpe, P. C., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2**, 481, 1975.
54. J. Sandborn, W.; Steven, C. F.; et. al., *J. Clin. Pharmacol.*, **30**, 568-571, 1990.
55. Gugler, R.; *The New England Journal of Medicine*, **301**, 435, 1979.
56. Bodemar, G.; Norlander, B.; et. al., *Clin. Pharmacokinet.*, **6**, 306-315, 1983.
57. Goodman y Gilman; *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*; 8a. edición; Ed. Panamericana, 1989. pp. 873-877.
58. Doherty, Ciaran, C.; *British Medical Journal*, 18 Mar. 1978.
59. Shibata, M.; Hiromasa, K.; et. al.; *J. Pharm. Sciences*, **72**, 12, 1436-1442, 1983.
60. Shinn, A. F.; *Drug Safety*, **7**, 245-267, (Jul-Ago), 1992.
61. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, 39a. Edición, México, Ediciones PLM, 1993.
62. Remington; Anderson, Bendush, Chase, Gennard, et. al. *Remington Pharmaceutical Science*. Mack Publishing Co. 15 Ed., 1975. pp. 2178-2188.
63. Lachman, Leon, Ph. D.; Lieberman, Herbert A., Ph. D.; Kaning, Joseph L., Ph. D.; *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3a. Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, pp. 296-302.
64. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Ejemplar 468, 5a. Ed., 1988, pp. 1237-1238.
65. *United States Pharmacopeia*. USP XXII. 22th. Revision., Washington, D., C., U.S.A., United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1990, pp. 311.
66. Yamaoka, K., Taginara, Y., Nakawa, T. and Toyozo, O., "New Method for the Evaluation of In vitro Dissolution time and Disintegration time", *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1088-1089, 1982.
67. Mauger, J., Chilko, D. and Howard, S., "On the Dissolution Data", *Drug Dev. and Industrial Pharm.*, **12(7)**, 969-992, 1986.