



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO COMPARATIVO DE PERFILES DE DISOLUCION
DE PRODUCTOS NACIONALES

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

LAURA CARRILLO LANDIN



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

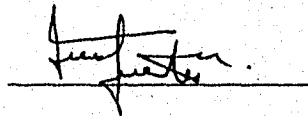
JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Prof. INÉS FUENTES NORIEGA
VOCAL: Prof. HELGI HELEN JUNG COOK
SECRETARIO: Prof. MARÍA TERESA BUENTELLO RODRÍGUEZ
1er. SUPLENTE: Prof. GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ
2do. SUPLENTE: Prof. SOFÍA MARGARITA RODRÍGUEZ ALVARADO

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

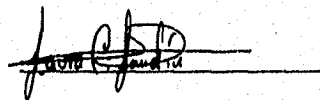
**LABORATORIO DE BIOFARMACIA DEL DEPARTAMENTO DE
FARMACIA DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
FACULTAD DE QUÍMICA. U.N.A.M.**

ASESOR DEL TEMA: **M. EN C. INÉS FUENTES NORIEGA.**



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Inés Fuentes', is written over a horizontal line.

SUSTENTANTE: **LAURA CARRILLO LANDÍN.**



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Laura Carrillo Landín', is written over a horizontal line.

*Dedico esta tesis con mucho cariño a mi madre
María de la Paz, por su apoyo incondicional durante toda mi
vida, por su comprensión y confianza en mí, y por que todo esto no
hubiera sido posible sin ella. Gracias*

*A mi hermana Gabriela Cecilia
Por todo lo que hemos vivido, por
nuestros sueños y esperanzas.*

A la M. en C. Inés Fuentes Noriega.

Mi eterno agradecimiento por su amistad, apoyo y por proporcionarme los medios para la presentación de este trabajo.

A la M. en C. Helgi Jung Cook

Gracias por su confianza, su apoyo y orientación en la realización de este trabajo.

A la Z.F.B. Ma. Teresa Buentello Rodriguez

Por su valiosa cooperación y tiempo invertido en la revisión del presente trabajo. Gracias.

A todos y cada uno de las personas del departamento de biofarmacia.

Muchas gracias por todo el apoyo y más que nada, gracias por ese ambiente tan maravilloso que permitió efectuar este trabajo en óptimas condiciones.

A Roberto Troncoso por impulsarme a seguir adelante en todo momento.

A Magda Zúñiga por su amistad y ayuda siempre incondicional, mil gracias.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO		PÁG.
I	INTRODUCCIÓN	1
II	GENERALIDADES	2
	TEORÍAS SOBRE DISOLUCIÓN	3
	PARÁMETROS BIOFARMACÉUTICOS	3
	CINÉTICAS DE DISOLUCIÓN	4
	PRUEBA DE DISOLUCIÓN	8
	MONOGRAFÍA DE CARBAMAZEPINA	9
	MONOGRAFÍA DE IBUPROFENO	12
	MONOGRAFÍA DE METRONIDAZOL	15
	MONOGRAFÍA DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA	18
	MONOGRAFÍA DE CLORHIDRATO DE RANITIDINA	21
III	PARTE EXPERIMENTAL	
	SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS	24
	PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD	24
	DUREZA	26
	FRIABILIDAD	26
	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN	26
	UNIFORMIDAD DE DOSIS POR VARIACIÓN DE MASA	26
	VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO	27
	PERFIL DE DISOLUCIÓN	32
	VALIDACIÓN DE LA METODOLOGÍA ANALÍTICA	33
IV	RESULTADOS	37
V	ANÁLISIS DE RESULTADOS	56
VI	CONCLUSIONES	70
VII	BIBLIOGRAFÍA	71
	APÉNDICE	73

ÍNDICE DE GRÁFICAS

NÚMERO		PÁG.
I	Linearidad del sistema para cuantificar Carbamazepina en el estudio de Disolución.	41
II	Linearidad del sistema para cuantificar Ibuprofeno en el estudio de Disolución.	42
III	Linearidad del sistema para cuantificar Metronidazol en el estudio de Disolución.	43
IV	Linearidad del sistema para cuantificar Clorhidrato de Tetraciclina en el estudio de Disolución.	44
V	Linearidad del sistema para cuantificar Clorhidrato de Ranitidina en el estudio de Disolución.	45
VI	Perfiles de Disolución de los lotes de Carbamazepina.	51
VII	Perfiles de Disolución de los lotes de Ibuprofeno.	52
VIII	Perfiles de Disolución de los lotes de Metronidazol.	53
IX	Perfiles de Disolución de los lotes de Clorhidrato de Tetraciclina.	54
X	Perfiles de Disolución de los lotes de Clorhidrato de Ranitidina.	55

ÍNDICE DE TABLAS

NÚMERO		PÁG.
I	Clasificación de los lotes.	25
II	Curvas de calibración para la cuantificación del % disuelto	35
III	Metodología de disolución	36
IV	Pruebas de control de calidad de las tabletas de Carbamazepina.	38
V	Pruebas de control de calidad de las tabletas de Ibuprofeno.	40
VI	Pruebas de control de calidad de las tabletas de Metronidazol.	39
VII	Pruebas de control de calidad de las cápsulas de Clorhidrato de Tetraciclina.	40
VIII	Pruebas de control de calidad de las tabletas de Clorhidrato de Ranitidina.	39

IX	Linealidad y repetibilidad del sistema para la cuantificación de Carbamazepina.	41
X	Linealidad y repetibilidad del sistema para la cuantificación de Ibuprofeno.	42
XI	Linealidad y repetibilidad del sistema para la cuantificación de Metronidazol.	43
XII	Linealidad y repetibilidad del sistema para la cuantificación de Clorhidrato de Tetraciclina.	44
XIII	Linealidad y repetibilidad del sistema para la cuantificación de Clorhidrato de Ranitidina.	45
XIV	Porcentaje disuelto de Carbamazepina	46
XV	Porcentaje disuelto de Ibuprofeno	47
XVI	Porcentaje disuelto de Metronidazol	48
XVII	Porcentaje disuelto de Clorhidrato de Tetraciclina	49
XVIII	Porcentaje disuelto de Clorhidrato de Ranitidina	50
XIX	Parámetros obtenidos de los modelos de disolución para los lotes de Carbamazepina.	63
XX	Parámetros obtenidos de los modelos de disolución para los lotes de Ibuprofeno.	63
XXI	Parámetros obtenidos de los modelos de disolución para los lotes de Metronidazol.	64
XXII	Parámetros obtenidos de los modelos de disolución para los lotes de Clorhidrato de Tetraciclina.	64
XXIII	Parámetros obtenidos de los modelos de disolución para los lotes de Clorhidrato de Ranitidina..	65
XXIV	Constantes de disolución, $t_{1/2}$, k_{dis} y TMD para Carbamazepina.	66
XXV	Constantes de disolución, $t_{1/2}$, k_{dis} y TMD para Ibuprofeno.	66
XXVI	Constantes de disolución, $t_{1/2}$, k_{dis} y TMD para Metronidazol.	67
XXVII	Constantes de disolución, $t_{1/2}$, k_{dis} y TMD para Clorhidrato de Tetraciclina.	67
XXVIII	Constantes de disolución, $t_{1/2}$, k_{dis} y TMD para Clorhidrato de Ranitidina..	67
XXIX	Análisis de varianza para los perfiles de disolución de Carbamazepina.	68
XXX	Análisis de varianza para los perfiles de disolución de Ibuprofeno.	68
XXXI	Análisis de varianza para los perfiles de disolución de Metronidazol.	68
XXXII	Análisis de varianza para los perfiles de disolución de Clorhidrato de Tetraciclina.	69
XXXIII	Análisis de varianza para los perfiles de disolución de Clorhidrato de Ranitidina.	69
XXXIV	Tabla de análisis de varianza para los perfiles de disolución.	73

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La tecnología empleada en la producción de las formas farmacéuticas sólidas y las condiciones de trabajo, influye en alto grado en la velocidad de liberación de los principios activos y, en consecuencia, afecta sustancialmente su actividad farmacológica.

La elaboración de las formas farmacéuticas sólidas requieren, además de los principios activos, sustancias que faciliten su elaboración y, muchas veces, su empleo.

Es común encontrar en una formulación, sustancias que desempeñan funciones específicas, como los diluyentes, los absorbentes, los desintegrantes, los aglutinantes y lubricantes; así como los procedimientos de fabricación (mezclas, granulación, fuerza de compresión, etc.) los cuales pueden ejercer muy diversos efectos sobre las características de disolución de los principios activos contenidos en ellas. De todas las formas farmacéuticas, los comprimidos son los que suelen presentar más a menudo problemas de disolución debido a su complejidad en cuanto a componentes y procesos a que debe recurrirse para obtener una forma farmacéutica aceptable.

En consecuencia, esta gran variedad de sustancias que es preciso agregar, puede alterar, en muchos casos, las características de disolución de los principios activos.

La prueba de disolución además de asegurar la calidad de los medicamentos, ha demostrado ser útil en el discernimiento entre lotes defectuosos y buenos, en el control de los procesos de fabricación y en detectar cambios entre lote y lote, así como en el establecimiento de nuevas formulaciones que permitan mayor disponibilidad biológica.

El detectar formulaciones que presenten problemas de disolución, es de suma importancia en estudios biofarmacéuticos, por lo que se realizó un estudio de disolución comparativa de productos nacionales comerciales conteniendo: Carbamazepina, Ibuprofeno, Metronidazol, Clorhidrato de Tetraciclina y Clorhidrato de Ranitidina.

De esta forma el objetivo del presente trabajo fue el comparar el perfil de disolución de los productos nacionales "innovador" (primer producto que salió al mercado) con su homólogo el producto comercial a ser utilizado como "marca libre" por una cadena de supermercados, para evaluar el comportamiento de las formulaciones y encontrar si existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

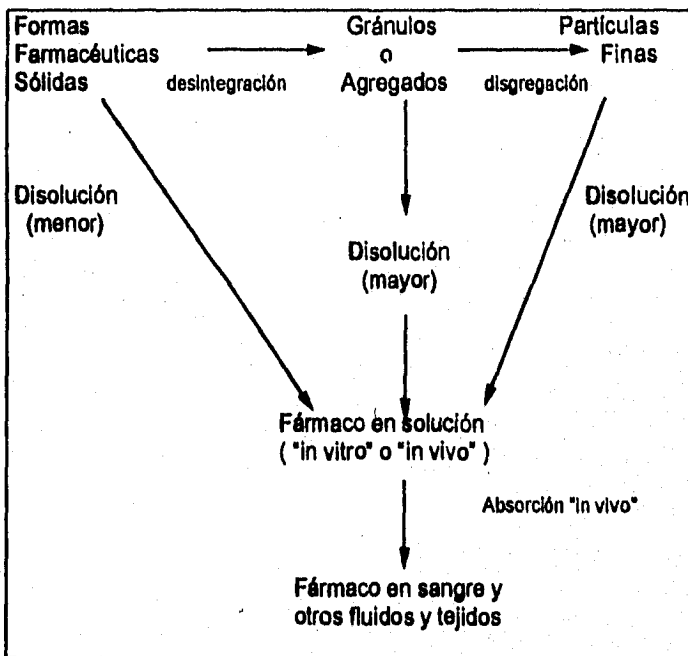
CAPÍTULO II

GENERALIDADES

La fabricación, prescripción y dispensación de un medicamento tienen en común la obtención de una eficacia terapéutica unida a la seguridad y, en lo posible, al bienestar del enfermo⁽²⁾.

En el esquema 1 se presentan los mecanismos involucrados en los procesos que ocurren cuando se administra una forma farmacéutica sólida o cuando se exponen éstas a fluidos en condiciones *in vitro*^(1,14,21). Se puede apreciar que el proceso de disolución se lleva a cabo no solamente a partir de partículas finas sino también a partir de la forma farmacéutica antes de que ocurra la desintegración.

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



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

TEORÍAS SOBRE DISOLUCIÓN

La primera referencia de la disolución es probablemente un artículo de Noyes y Whitney ^(5,14) en 1897, sobre " La velocidad de disolución de sustancias sólidas en su propia solución". Sugieren, que la velocidad de disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. Noyes y Whitney desarrollaron la relación matemática que correlaciona la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad del sólido. Su ecuación es todavía la fórmula básica sobre la cual giran los tratados matemáticos modelos sobre el fenómeno de la disolución.

La ecuación postulada por Noyes y Whitney es la siguiente:

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

donde:

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

K = Constante de velocidad de disolución.

S = Superficie del sólido

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

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

En base a esta ecuación se han postulado otras teorías, las cuales solas o combinadas pueden ser utilizadas para describir los mecanismos de la velocidad de disolución^(1,3), entre ellas se encuentran:

- Teoría de Nernst y Brunner
- Teoría de Danckwerts
- Teoría de Hixson y Crowell

PARÁMETROS BIOFARMACÉUTICOS⁽¹⁰⁾

Entre los parámetros biofarmacéuticos que se analizan en una prueba de disolución encontramos:

La constante de disolución (K), dicha constante está afectada por características fisicoquímicas del principio activo, de la formulación, del disolvente y del método de disolución.

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

Sin embargo para poder determinar éstos parámetros es necesario determinar el orden de disolución.

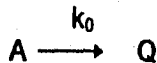
CINÉTICAS DE DISOLUCIÓN

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.

Disolución de orden cero.^(6,16)

Este 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.

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.

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

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

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

$$A = A_0 - k_0 t$$

donde:

A = cantidad de principio activo a un tiempo dado

A₀ = cantidad de principio activo a un tiempo dado

k₀ = constante de disolución

Los resultados se grafican como porcentaje 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.

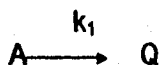
Además del k₀, otro parámetro importante es el tiempo medio de disolución (t_{1/2}), que indica el tiempo al cual el 50% del fármaco está disuelto. Se calcula por la ecuación:

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

Disolución de primer orden ^(5,16)

En este orden de reacción, 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.

Si nos basamos en el esquema:



en la cual:

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 del fármaco que aparece en el líquido de disolución en forma de solución y

k₁: es la constante de velocidad de disolución de primer orden.

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

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

en donde:

A : es la cantidad de fármaco no disuelto a tiempo t ;
 A₀ : es la cantidad del fármaco agregado inicialmente y
 K₁ : es la constante de velocidad de disolución de primer orden

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

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

Entonces al graficar la cantidad remanente por disolver (ln A) contra el tiempo, se obtiene una recta cuya pendiente es igual a - k₁; es decir, la constante de velocidad de primer orden, sus dimensiones son 1/tiempo. El tiempo de vida media se obtiene con la ecuación:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_1}$$

Modelo de la raíz cúbica.^(5,14)

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 la masa.

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 de la raíz cúbica:

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

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

Modelo de la raíz cuadrada ^(5,15)

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 difusión también se ve aumentada. En otros estudios se ha tratado de demostrar el efecto de la porosidad sobre los productos liofilizados, en estos casos se ha encontrado que a causa de la gran superficie creada por el proceso de liofilización, 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.

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

A partir de la representación gráfica de $(W_0)^{1/2} - (W)^{1/2}$ contra el tiempo, podemos obtener el valor de la constante de la raíz cuadrada, con dimensiones de $(\text{masa})^{1/2} / \text{tiempo}$.

Modelo de los dos tercios. ^(5,15)

Higuchi y Hiestand desarrollaron ecuaciones de disolución bajo condiciones sink⁽⁵⁾ para partículas esféricas donde la velocidad de difusión es controlada bajo la teoría de Nernst, por ello asumieron que el espesor de la capa de difusión es directamente proporcional al diámetro de la partícula y que la constante de proporcionalidad es 2; llegando así a la ecuación:

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

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

PRUEBA DE DISOLUCIÓN

La prueba de disolución es considerada como uno de los ensayos "in vitro" de mayor utilidad en la predicción de la calidad de algunas formas farmacéuticas. ^(9,21)

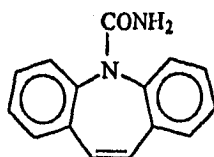
Los estudios del perfil de disolución han demostrado ser útiles en las siguientes situaciones:

- a) Selección de la formulación más adecuada durante la etapa de desarrollo e investigación.
- b) Análisis rutinario de control de calidad para determinar la uniformidad de disolución entre lotes de un mismo fabricante.
- c) Determinar la variabilidad de disolución entre productos de diferentes fabricantes.
- d) En los requerimientos de bioequivalencia, ya que muchas veces es posible correlacionar datos de velocidad de disolución con parámetros "in-vivo"
- e) En inspecciones de calidad de las formas farmacéuticas sólidas en el mercado
- f) Establecer regulaciones especiales en las farmacopeas nacionales e internacionales

CARBAMAZEPINA

Nombre, Fórmula y Masa Molecular:^(7,10,18)

5H-dibenzo(b,f) azepina-5-carboxamida.



$C_{15}H_{12}N_2O$

M.M. = 236.27

Categoría Terapéutica:⁽²⁰⁾

Anticonvulsivo y antineurálgico.

Nombres comerciales:⁽⁶⁾

Tegretol, Carbazep, Neugeron, Carbazina.

Descripción:

Polvo cristalino, de color blanco o blanco amarillento, casi inodoro que funde dentro de un intervalo de 187° C - 193° C.; pKa = 7.

Solubilidad:

Soluble en alcohol, acetona y cloroformo, poco soluble en agua y en éter.

Mecanismo de acción:⁽²⁰⁾

Anticonvulsivo: Se desconoce el mecanismo exacto; puede deprimir la actividad del núcleo ventral anterior del tálamo, pero el significado no está completamente establecido.

Antineurálgico: Se desconoce el mecanismo exacto; puede actuar sobre sistema nervioso central, disminuyendo la transmisión sináptica o disminuyendo la sumación de la estimulación temporal que da lugar a la descarga neuronal.

Antidiurético: Estimula la liberación de hormona antidiurética (ADH) y potencia su acción favorecedora de la reabsorción de agua en los túbulos distales renales.

Antimaníaco; antipsicótico: Se desconoce el mecanismo exacto; puede inhibir el fenómeno de descarga en el sistema límbico y en la región del lóbulo temporal.

Otras acciones: Se han descrito acciones anticolinérgicas, antidepressivas, inhibidora de la transmisión neuromuscular y antiarrítmica.

Farmacocinética:^(20,14)

Se absorbe casi completamente en el tracto gastrointestinal. Del 60% al 73% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas, el volumen de distribución se encuentra entre 0.8 y 1.4 l/Kg y la vida media varía entre 10 y 25 horas en adultos y entre 8.5 y 19 horas en niños. El valor terapéutico es de entre 4 - 10 µg/ml.

Usos:^(6,20)

A la carbamazepina se le considera el fármaco de elección en el tratamiento de las crisis parciales complejas (lóbulo temporal, psicomotoras). Se recomienda su uso en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y en las convulsiones parciales simples (jacksonianas focales), en particular en pacientes que no han respondido a otros antiepilépticos menos tóxicos. También es eficaz en pacientes con cuadros convulsivos mixtos o con otras convulsiones parciales o generalizadas.

Contraindicaciones:⁽⁶⁾

Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina o a fármacos estructuralmente similares.

Pacientes con bloqueo aurículoventricular, antecedentes de depresión de la médula ósea o historial de porfiria aguda intermitente.

Reacciones adversas:^(6,17)

Discracias sanguíneas, incluyendo ataxia, eosinofilia, trombocitopenia. Manifestaciones sobre el S.N.C.: mareos, somnolencia, náuseas y vómitos. Además función alterada del hígado, frecuencia urinaria, oliguria con hipotensión e impotencia. Manifestaciones oculares, y trastornos del lenguaje, depresión, agitación tinitus, diversas reacciones cutáneas como dermatitis exfoliativa, alopecia, eritema multiforme y nodoso. Manifestaciones gastrointestinales y cardiovasculares incluyendo arritmias e infarto al miocardio; además entralgias, calambres en las piernas y escalofrío.

Dosificación:^(6,14,20)

Dosis oral, usual, antiepiléptica: Adultos y niños mayores de 12 años, 200 mg dos veces por día; aumentándose en forma gradual a razón de 200 mg/día en dosis fraccionadas hasta obtener la respuesta deseada. No se deben exceder los 1200 mg diarios en pacientes mayores de 15 años. Mantenimiento: Por lo general 800 a 1200 mg diarios.

Dosis oral, usual, analgésica: 100 mg dos veces el primer día, aumentando a 100 mg dos veces por día hasta obtener la respuesta deseada. Mantenimiento: 100 a 400 mg dos veces por día, según necesidad.

Dosis oral, usual pediátrica: No se ha establecido la dosis.

Dosis oral diaria máxima: niños de 12 a 15 años, 1000 mg., adultos entre 1600 y 2000 mg.

Interacciones farmacológicas:⁽⁶⁾

La carbamazepina interactúa con la difenilhidantoína, el fenobarbital y la primidona. El fenobarbital y la fenitoína puede aumentar el metabolismo de la carbamazepina. Además ésta probablemente acentúa la biotransformación de fenitoína, así como la conversión de primidona en fenobarbital.

La carbamazepina puede disminuir los niveles de valproato cuando éste se administra al mismo tiempo.

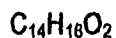
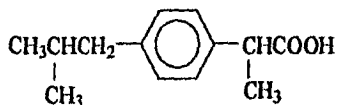
El metabolismo de la carbamazepina se inhibe en presencia del propoxifeno y la eritromicina.

La carbamazepina induce los microsomas hepáticos y el metabolismo de la etosuccimida, los anticonceptivos orales y la warfarina.

IBUPROFENO

Nombre, Fórmula y Masa Molecular:^(7,10,19)

Ácido (±)-*p*-isobutilhidratrópico; ácido (±)-2-(*p*-isobutilfenil)propiónico



M.M.= 206.28

Categoría terapéutica:⁽²⁰⁾

Analgésico; antiinflamatorio y antipirético.

Nombres comerciales:⁽⁶⁾

Motrin, Butacortelone, Quadrax, Tabalón .

Descripción:

Polvo cristalino blanco a blancuzco, de ligero olor y sabor característico, con punto de fusión 75°C, pKa aparente 5.2.

Solubilidad:

Muy poco soluble en agua y muy soluble en alcohol y otros disolventes orgánicos.

Mecanismo de acción:⁽²⁰⁾

Inhibe la enzima ciclo-oxidasas, dando lugar a una disminución de la formación de precursores de las prostaglandinas y de los tromboxanos a partir del ácido araquidónico.

Farmacocinética:^(14,20)

Se absorbe rápidamente tras la administración oral y los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en una a dos horas. La unión a proteínas es muy alta (98%). Con dosis únicas de 200 a 800 mg se observa una relación dosis-respuesta entre la cantidad de fármaco administrado y el área bajo de la curva de la concentración sérica en función del tiempo. Se metaboliza rápidamente y se elimina en la orina, de modo que la excreción se completa prácticamente a las 24 horas de la última dosis. La vida media sérica es de 1.8 a 2 horas.

Usos:^(6,16)

Se utiliza para disminuir el dolor en condiciones tales como la dismenorrea, migraña, dolor post-operatorio, osteoartritis y artritis reumatoide juvenil.

Contraindicaciones:⁽⁶⁾

Hipersensibilidad al ibuprofeno. No deberá administrarse durante el embarazo ni la lactancia. Antecedentes de reactividad broncospástica o de angioedema a la aspirina o a antiinflamatorios no esteroides. Trastornos hematopoyéticos (leucopenia o trombocitopenia). Anemia hemolítica. Diátesis hemorrágica.

Reacciones adversas:⁽⁶⁾

Náuseas, dispepsia leve, boca seca y diarrea, excepcionalmente vértigo, cefalea y urticaria. Disminución de la función renal, reacciones de hipersensibilidad.

Dosificación:^(6,14)

Adultos, dosis oral, analgésica, 200 a 400 mg cada 4 a 6 horas según necesidad; en artritis reumatoide y artrosis, incluso agudizaciones de la enfermedad crónica, 300 o 400 mg 3 o 4 veces por día. Ajustar la dosis según la necesidad del paciente. Dosis diaria total máxima, 2400 mg.

Interacciones farmacológicas:⁽⁶⁾

La administración conjunta con digoxina, fenitoína o lilio puede aumentar la concentración de éstos. El ibuprofeno puede debilitar la acción de los diuréticos y antihipertensivos. Con probenecid o sulfpirazona se puede reducir el efecto antiurémico de ambos y demorar la excreción del ibuprofeno.

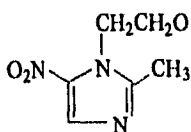
Los niveles sanguíneos del ibuprofeno pueden verse disminuidos por la administración simultánea de ácido acetilsalicílico.

La administración conjunta de ibuprofeno con antiinflamatorios no esteroideos o con glucocorticoides aumenta el riesgo de trastornos gastrointestinales. Vigilar estado de coagulación si se utiliza en terapia conjunta con anticoagulantes orales y la glucosemia si se utiliza con antidiabéticos orales.

METRONIDAZOL

Nombre, Fórmula y Masa molecular:^(7,10,10)

2-Metil-5-nitro 1H- imidazol-1-etanol



$C_6H_8N_3O_3$

M.M.= 171.16

Categoría terapéutica:⁽²⁰⁾

Antibacteriano; antiprotozoario y antihelmíntico.

Nombres comerciales:⁽⁶⁾

Amiyodazol, Flagyl, Flagenase, Vertisal.

Descripción:

Polvo cristalino o cristales de color blanco o amarillo pálido, inodoro, estable al aire, pero se oscurece al exponerlo a la luz. Su punto de fusión se encuentra entre 159° C - 163° C.

Solubilidad:

Soluble en agua, alcohol y cloroformo, ligeramente soluble en éter.

Mecanismo de acción:⁽²⁰⁾

Activo contra la mayoría de las bacterias anaerobias y protozoos mediante la reducción química intracelular que se lleva a cabo por mecanismos únicos del metabolismo anaerobio. Los productos intermedios formados subsecuentemente interactúan con el ADN bacteriano para producir una pérdida de la estructura helicoidal, rotura de la cadena e inhibición resultante de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular.

Farmacocinética:^(14,20)

Suele absorberse en un 80% por vía oral. La concentración sérica máxima después de haberse administrado se alcanza en 1 a 2 horas. La vida media es de 8.5 horas aproximadamente se excreta analterada y metabolizada por la orina. También se elimina en la leche materna, en la saliva y en el espermatozoides del hombre.

Usos:^(6,18)

Indicado en el tratamiento de la amebiasis invasora intestinal aguda o crónica, absceso hepático amebiano y otras formas de amebiasis invasora extraintestinal.

Giardiasis, vaginitis y/o uretritis por Trichomonas y/o giardia lamblia.

Contraindicaciones:^(6,20)

En pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas o con padecimiento activo del S.N.C. y en primer trimestre del embarazo.

Reacciones adversas:⁽⁶⁾

Trastornos gastrointestinales (gastritis, náuseas, vómito), cefalea y rash cutáneo transitorio. Muy ocasionalmente a dosis elevadas: Lengua saburral, vértigo, depresión, insomnio, somnolencia, molestia uretral y oscurecimiento de la orina. Todos estos síntomas desaparecen de inmediato al terminar el tratamiento.

Dosificación:^(14,18)

1.5 g/24 horas durante 7 a 10 días (dosis media) y según gravedad del cuadro. Dosis máxima : 2 a 2.5 g/24 horas durante 10 días.

Interacciones farmacológicas:⁽⁶⁾

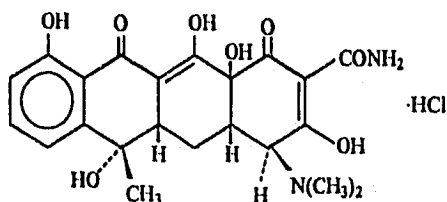
El uso concomitante de metronidazol con:

- Anticoagulantes orales (warfarina) inhibe su metabolismo y puede ocasionar sangrados.
- Disulfiram: Puede producir psicosis aguda o estado confusional.
- Etanol: Palpitaciones, taquicardia, náuseas y vómito.
- Barbitúricos: Inducen falla terapéutica ya que acortan la vida media del metronidazol porque aceleran su metabolismo. En estos casos debe incrementarse la dosis inicial de metronidazol.

CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

Nombre, Fórmula y Masa Molecular:^(7,10,19)

Clorhidrato de 4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxonaftacencarboxamida-2.



M.M = 480.91

Categoría terapéutica:⁽²⁰⁾

Antibacteriano; antiprotozoario; antiacnéico.

Nombres comerciales:⁽⁶⁾

Acromicina, Tetrex, Ambotetra, Quimocyclar.

Descripción:

Poivo cristalino, inodoro, moderadamente higroscópico. Estable al aire. Se oscurece a la exposición a la luz solar y al aire húmedo. Pierde potencia en soluciones a pH inferiores a 2 y se degrada rápidamente en soluciones alcalinas.

Solubilidad:

Soluble en agua y en soluciones de hidróxidos alcalinos y carbonatos; ligeramente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en cloroformo y éter.

Mecanismo de acción:⁽²⁰⁾

Bacteriostático de amplio espectro. Actúa por inhibición de la síntesis de proteínas, bloqueando la unión de ARNt aminoacilo (ARN de transferencia) al complejo ribosómico de ARNm (ARN mensajero). La unión reversible se produce principalmente en la subunidad ribosómica 30S de los organismos sensibles. No se inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana.

Farmacocinética:^(6,10,14)

El clorhidrato de tetraciclina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal (80%) y disminuye si se administran antiácidos concurrentemente, siendo mayor la absorción cuando se ingiere en ayunas. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 4 horas, con una vida media de 6 - 12 horas.

El clorhidrato de tetraciclina se liga a proteínas plasmáticas, se distribuye en el organismo y se concentra en hígado, se puede encontrar en el líquido cefalorraquídeo a concentraciones bajas, se excreta por orina y heces.

Usos:⁽⁶⁾

Está indicado en las infecciones de las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias. En la amibiasis intestinal aguda, puede ser utilizada conjuntamente con amebicidas.

Contraindicaciones:⁽⁶⁾

Está contraindicado en las personas que han mostrado hipersensibilidad a cualquiera de las tetraciclinas, insuficiencia renal grave, estados hemorrágicos, albuminuria, hematuria y gastritis. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones Adversas:⁽⁶⁾

Pueden presentarse trastornos gástricos, incluyendo náuseas, vómito y diarrea; anorexia, glositis, disfagia, lesiones en región anogenital, rash máculopapular y eritematoso, dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad de la piel.

Dosificación:^(6,14,20)

250 mg, cuatro veces por día. Esto puede ser aumentado hasta 2 g por día en infecciones graves. No se recomienda en niños menores de 12 años.

Interacción farmacológica:⁽⁶⁾

La absorción del clorhidrato de tetraciclina se disminuye por la administración concomitante de hierro, calcio, zinc, magnesio y particularmente sales de aluminio, comúnmente usados como antiácidos. La leche y sus derivados, así como los refrescos de cola, pueden obstaculizar la absorción.

Las tetraciclinas no deben utilizarse conjuntamente con penicilina y sus derivados en virtud de interferir con la acción bactericida de éstos últimos.

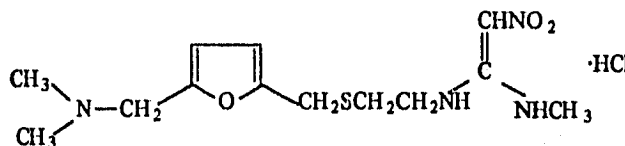
Las tetraciclinas pueden interactuar con los anticonceptivos orales y hacerlos menos efectivos.

Las tetraciclinas deprimen la actividad de la protrombina, por consecuencia puede necesitarse una reducción en la dosis de anticoagulantes.

CLORHIDRATO DE RANITIDINA

Nombre, Fórmula y Masa Molecular:^(7,10,19)

1,1-Etenodiamina, N-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]-metil] tio] etil] -
N'-metil-2-nitro-, clorhidrato.



M.M. = 350.87

Categoría terapéutica:⁽²⁰⁾

Antagonista de los receptores H₂ de la histamina; antiulceroso;
inhibidor de la secreción ácida gástrica.

Nombres comerciales:⁽⁶⁾

Azantac, Ranisen, Anistal, Alther-H2, Acloral.

Descripción:

Sustancia granulosa de color blanco a amarillento, puede presentar un ligero olor a sulfuro-mercaptano, presentando un pka de 2.19 y funde a unos 70°C.

Solubilidad:

Fácilmente soluble en agua, soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol e insoluble en cloroformo.

Mecanismo de acción:⁽²⁰⁾

Inhibidor de la secreción ácida gástrica basal y nocturna por inhibición competitiva de la acción de la histamina en los receptores H₂ de la histamina de las células parietales; también inhibe la secreción ácida gástrica estimulada por los alimentos, betazol, pentagastrina, insulina y por el reflejo vagal fisiológico.

Farmacocinética:^(6,10,20)

Se absorbe bien y rápidamente (50%, aproximadamente de una dosis oral) en el tracto gastrointestinal. La absorción no se afecta significativamente por la presencia de alimentos o los antiácidos. La unión a proteínas promedio es de 15%, su metabolismo es hepático, alcanza concentración máxima en sangre de 2-3 horas. El volumen de distribución es de 1.4 l/Kg y su vida media es de 2.5 - 3 horas. Se elimina principalmente por la orina, 30% en las primeras 24 horas siguientes a la administración.

Usos:⁽⁶⁾

Está indicado en el tratamiento de úlcera péptica gástrica y duodenal, úlcera postoperatoria, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, prevención y tratamiento del sangrado gastrointestinal superior y prevención del síndrome por aspiración (síndrome de Mendelson)

Contraindicaciones:⁽⁶⁾

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática o renal grave, estados precomatosos.

Reacciones adversas:⁽⁶⁾

Cefalea, malestar, obnubilación, constipación, náuseas, dolores abdominales y exantema las más frecuentes. También se ha observado leucopenia y plaquetopenia.

Dosificación:^(6,14)

Adultos, en casos de úlcera gástrica y duodenal benigna, se pueden administrar 150 mg dos veces al día, es decir por la mañana y por la noche, o bien una toma única nocturna de 300 mg. El tratamiento es recomendable por 4 semanas en úlcera duodenal y por 6 semanas en úlcera gástrica.

Condiciones hipersecretoras (como síndrome de Zollinger-Ellison), 150 mg dos veces al día. casos de insuficiencia renal, 150 mg cada 12 a 24 horas.

Interacciones farmacológicas:⁽⁶⁾

El clorhidrato de ranitidina no interactúa con el sistema oxidativo hepático citocromo p-450; por lo tanto, no interfiere con los fármacos que se metabolizan por esta vía (diazepam, lidocaína, fenitoína, propranolol, teofilina y warfarina).

CAPÍTULO III

**PARTE
EXPERIMENTAL**

SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS.

En el presente trabajo se estudiaron un total de 14 lotes, entre tabletas, grageas y cápsulas de los cuales, 2 lotes corresponden a Carbamazepina; 4 a Ibuprofeno; 2 a Metronidazol; 4 a Clorhidrato de Tetraciclina y 2 a Clorhidrato de Ranitidina

El estudio se llevó al cabo evaluando diferentes lotes del producto nacional " innovador " (primer producto que salió al mercado) y el producto a ser utilizado como "marca libre" por una cadena de supermercados.

En la tabla I se presentan los lotes estudiados, las claves asignadas y la manera como se obtuvieron.

Se efectuaron las pruebas de disolución utilizando las especificaciones propuestas por la USP XXII, para cada una de las muestras en estudio.

PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

Las pruebas de control de calidad que se realizaron a cada lote de muestras en estudio, fueron las siguientes:

- Dureza.
- Friabilidad.
- Tiempo de desintegración.
- Uniformidad de dosis por variación de masa.
- Valoración del principio activo.

TABLA No. I
CLASIFICACIÓN DE LOS LOTES EN ESTUDIO.

FÁRMACO	CLAVE	FORMA FARMACÉUTICA	DOSIS (mg)	ADQUISICIÓN	PRODUCTO
CARBAMAZEPINA	1-1	Tabletas Tabletas	200	Donación Donación	Innovador Comercial *
	1-A				
IBUPROFENO	2-1	Grageas Tabletas Tabletas Tabletas	400	Compra Donación Donación Compra	Innovador Comercial * Comercial Comercial
	2-A				
	2-B 2-C				
METRONIDAZOL	3-1	Tabletas Tabletas	250	Compra Compra	Innovador Comercial *
	3-A				
CLORHIDRATO DE TETRACICLINA	4-1	Cápsulas Cápsulas Cápsulas Cápsulas	250	Compra Donación Donación Donación	Innovador Comercial * Comercial Comercial
	4-A				
	4-B				
	4-C				
CLORHIDRATO DE RANITIDINA	5-1	Tabletas Tabletas	150	Compra Compra	Innovador Comercial *
	5-A				

* Nueva marca comercial

Dureza.

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

La prueba se realizó de acuerdo al Remington⁽¹⁴⁾. Se sometieron a la prueba 10 unidades de dosificación; se propone una dureza mayor de 4 Kg como mínimo, la determinación se realizó en un durímetro marca "Shleuniger".

Friabilidad.

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

Para tabletas convencionales la pérdida en cuanto a su peso se propone <1,0% . La prueba se efectuó con 10 unidades de dosificación de acuerdo a las indicaciones del Lachman⁽¹¹⁾.

La prueba se realizó en un friabilizador marca "Elecsa" Modelo DSE 30.

Tiempo de desintegración.

Es el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro⁽⁷⁾.

Se utilizó un desintegrador marca "Elecsa" Modelo DSE 30, empleando como medio de prueba, agua destilada a $37^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$, con disco.

El tiempo de desintegración para algunas formas farmacéuticas sólidas se especifica en su monografía correspondiente.

Uniformidad de dosis por variación de masa.

Para realizar la prueba se pesaron individualmente 10 tabletas, se calculó el peso promedio y con el resultado de la valoración del principio activo de acuerdo a lo indicado en la monografía individual, se calculó el contenido del principio activo en cada una de las 10 unidades, suponiendo que el ingrediente activo está distribuido homogéneamente⁽⁷⁾.

Valoración.

Para la cuantificación de los principios activos, en la forma farmacéutica.

En los diagramas 1 a 5, se resume la metodología utilizada para la cuantificación de los principios activos, en cada forma farmacéutica.

DIAGRAMA No. 1

Valoración de Tabletas de Carbamazepina⁽⁷⁾.

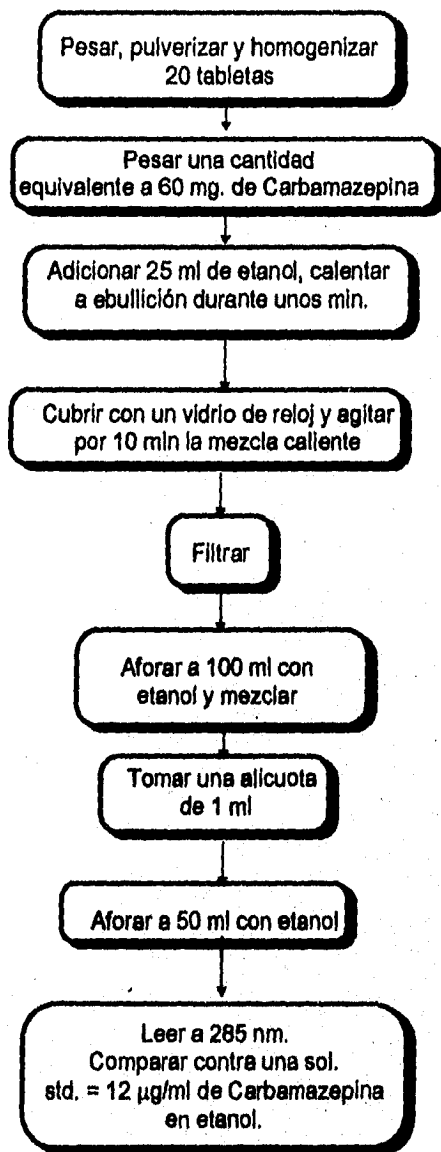


DIAGRAMA No. 2

Valoración de tabletas y grageas de Ibuprofeno⁽⁴⁾.

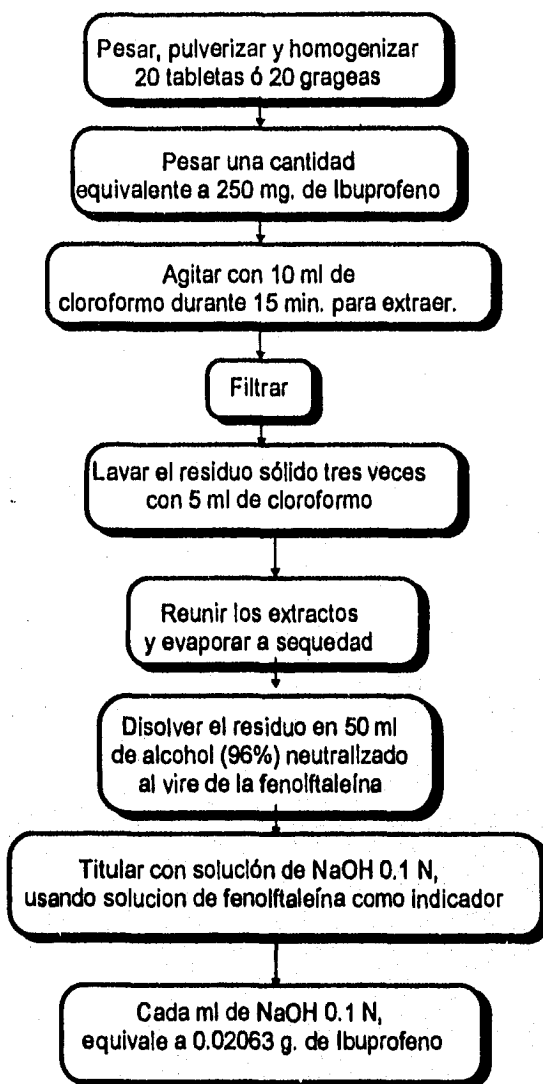


DIAGRAMA No. 3

Valoración de Tabletas de Metronidazol⁽⁷⁾.

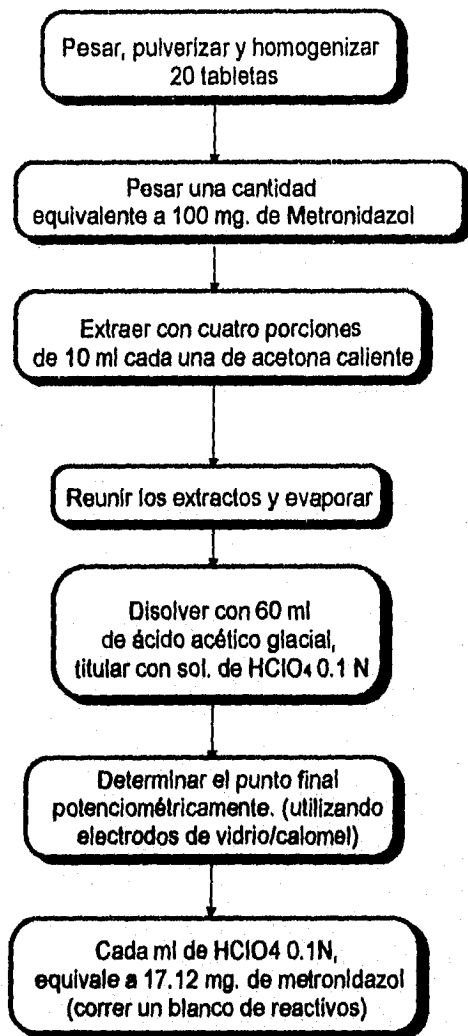


DIAGRAMA No. 4

Valoración de Cápsulas de Clorhidrato de Tetraciclina⁽²³⁾.

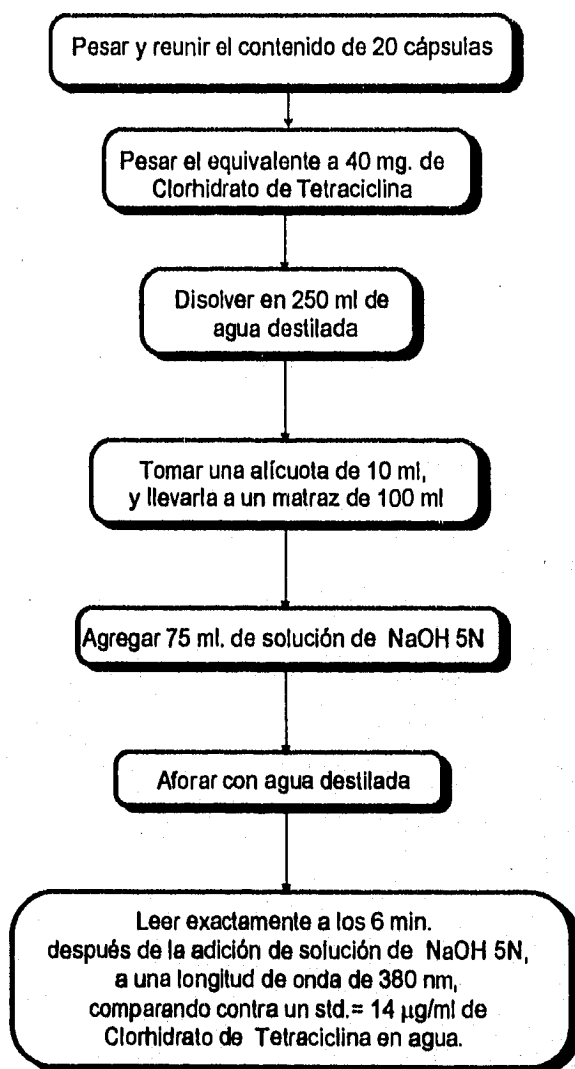
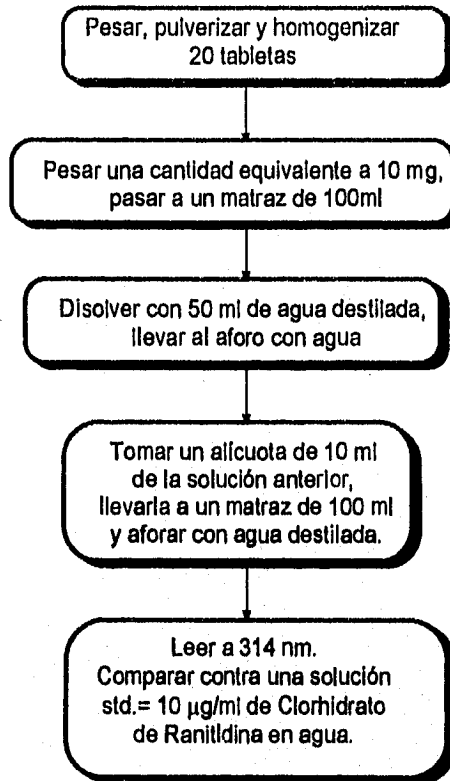


DIAGRAMA No. 5

Valoración de Tabletas de Clorhidrato de Ranitidina⁽¹⁰⁾.



PERFILES DE DISOLUCIÓN.

Instrumentos.

Disolutor VanKel (modelo VK 7000)
Disolutor Hanson research (modelo SR6)
Espectrofotómetro Beckman UVVIS (modelo DU 68)
Potenciómetro Conductronic pH 10
Balanza Analítica Sartorius (modelo A 210p)

Sustancias de Referencia.

Carbamazepina, estándar secundario pureza 99.00%
Ibuprofeno, estándar secundario pureza 100.04%
Metronidazol, estándar secundario pureza 100.32%
Clorhidrato de Ranitidina, estándar secundario pureza 98.03%
Clorhidrato de Tetraciclina, estándar secundario pureza 99.92%

Reactivos.

Hidróxido de sodio R.A.	J.T. Baker. S.A.
Fosfato monobásico de sodio R.A.	J.T. Baker. S.A.
Fosfato dibásico de sodio R.A.	Mallinckrodt
Ácido clorhídrico concentrado R.A.	J.T. Baker. S.A.
Ácido acético glacial R.A.	J.T. Baker. S.A.
Etanol R.A.	J.T. Baker. S.A.
Metanol R.A.	J.T. Baker. S.A.
Cloroformo R.A.	J.T. Baker. S.A.
Ácido perclórico R.A.	J.T. Baker. S.A.
Fenolftaleína	Merck
Biftalato de potasio R.A.	J.T. Baker. S.A.
Acetona R.A.	J.T. Baker. S.A.
Lauril sulfato de sodio R.A.	Sigma de Mex. S.A.
Agua destilada desgasificada.	

Preparación de los medios de disolución.

Solución Amortiguadora de fosfatos pH 7.2

En un matraz volumétrico de 200 ml, colocar 50 ml de solución 0.2 M de fosfato monobásico de potasio, adicionar 34.7 ml de Hidróxido de sodio 0.2 N y llevar al aforo con agua destilada.

La solución 0.2 M de fosfato monobásico de potasio se prepara pesando 27.59g de fosfato monobásico de potasio, y aforar con agua destilada a un volumen de 1000 ml.

Solución de Lauril Sulfato de Sodio al 1%

Pesar 10g de lauril sulfato de sodio, y pasarlo a un matraz aforado de 1000 ml, agregar 500 ml, de agua, disolver y llevar al aforo con agua destilada.

Ácido Clorhídrico 0.1 N

Tomar 8.6 ml de ácido clorhídrico concentrado y pasarlo a un matraz aforado de 1000ml, aforar con agua destilada.

Validación de la metodología analítica para los perfiles de disolución.

Antes de proceder a realizar los perfiles de disolución, se realizaron algunas pruebas de validación del método analítico para cuantificar los fármacos bajo estudio en sus correspondientes medios de disolución. Para cada uno se evaluó la linealidad y repetibilidad del sistema, como se indica a continuación.

Linealidad.

Para evaluar la linealidad, se prepararon 3 curvas de calibración independientes a diferentes intervalos de concentración para cada fármaco y se leyeron al espectrofotómetro. Para cada una de las curvas se determinó el coeficiente de correlación, la ordenada al origen y la pendiente. Los criterios de aceptación son los siguientes:

$$\begin{aligned}m &\approx 1 \\b &\approx 0 \\r &\geq 0.99\end{aligned}$$

En la tabla II se muestran las condiciones de trabajo.

Repetibilidad.

Para evaluar la repetibilidad se realizaron 3 curvas de calibración para cada fármaco, a intervalos de concentración diferente, en dos días. Para cada una de las concentraciones se calculó el porcentaje del coeficiente de variación (% C.V.), el cual debe ser menor de 2.0%.

Procedimiento del estudio de perfiles de disolución.

Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en solución; por lo tanto se procedió a realizar el perfil de disolución, tomando alícuotas filtradas, a los diferentes tiempos planteados, haciendo diluciones y leyendo directamente al espectrofotómetro. Los resultados se extrapolaron en una curva patrón la cual fue preparada el mismo día.

Las condiciones de trabajo se muestra en la tabla III.

TABLA No. II

CURVAS DE CALIBRACIÓN PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LA CANTIDAD DISUELTA DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS BAJO ESTUDIO.

FARMACO	CONCENTRACIONES DE LA CURVA (µg/ml)	LONGITUD DE ONDA (nm)
CARBAMAZEPINA	6,12,18,24,30	285
IBUPROFENO	5,10,15,20,25	221
METRONIDAZOL	5,10,15,20,25	274
CLORHIDRATO DE TETRACICLINA	8,16,24,32,40	276
CLORHIDRATO DE RANITIDINA	5,10,15,20,25	314

TABLA No. III

METODOLOGÍA DE LA PRUEBA DISOLUCIÓN

FÁRMACO	APARATO	MEDIO DE DISOLUCIÓN	VOL. (ml)	VEL. DE AGITACIÓN (r.p.m.)	Q (% Disuelto en seis unidades)
CARBAMAZEPINA	Paletas	Sol. de Lauril sulfato de sodio 1.0%	900	75	75% en 60 min.
IBUPROFENO	Canastillas	Sol. Amort. de fosfatos pH 7.2	900	150	70% en 30 min.
METRONIDAZOL	Canastillas	HCL 0.1N	900	100	85% en 60 min.
CLORHIDRATO DE TETRACICLINA	Paletas	Agua	900	75	70% en 60 min.
CLORHIDRATO DE RANITIDINA	Paletas	Agua	900	50	80% en 45 min.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

En las tablas IV a VIII se presentan los resultados del control de calidad para cada uno de los productos bajo estudio.

PERFILES DE DISOLUCIÓN.

Validación de la metodología analítica para los estudios del perfil de disolución.

Los resultados de la linealidad y de repetibilidad del sistema obtenidos durante los dos días se presentan en las tablas No. IX a XIII, con sus correspondientes coeficientes de variación.

En las figuras No. 1 a la 5 muestran las gráficas promedio de linealidad del sistema en los diferentes fármacos bajo estudio.

Perfil de disolución.

En las tablas XIV a XVIII, se muestran los valores de porcentaje disuelto a los diferentes tiempos de muestreo.

Las gráficas de los perfiles de disolución para cada producto, se muestran en las figuras No. 6 a 10.

En las tablas No. XXIV a XXVIII se muestran los valores de los siguientes parámetros: Kdis, t1/2 y TMD, para cada producto.

En las tablas No. XXIX a XXXIII se muestran los valores de F calculados y teóricos obtenidos en la prueba de ANADEVA para cada uno de los lote estudiados.

TABLA No. IV

**PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD EN LAS TABLETAS DE
CARBAMAZEPINA**

Determinación	Especificaciones	Resultados	
		1-I	1-A
Valoración	92.0-108.0%	99.2%	101.9%
Uniformidad de dosis por Variación de masa	85.0-115.0% DER ≤6.0%	98.5% 1.7%	99.9% 1.4%
Tiempo de Desintegración	< 3 min	1'10"	50"
Dureza	> 4 Kg	13 Kg	6 Kg
Friabilidad	< 1.0%	0.5%	0.3%

TABLA No. V

**PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD EN LAS TABLETAS DE
METRONIDAZOL**

Determinación	Especificaciones	Resultados	
		3-I	3-A
Valoración	95.0-105.0%	98.9%	99.6%
Uniformidad de dosis por Variación de masa	85.0-115.0% DER ≤6.0%	98.3% 1.8%	99.5% 0.9%
Tiempo de Desintegración	< 30 min	11'50"	6'50"
Dureza	> 4 Kg	14 Kg	8 Kg
Friabilidad	< 1.0%	0.1%	0.1%

TABLA No. VI

**PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD EN LAS TABLETAS DE
CLORHIDRATO DE RANITIDINA**

Determinación	Especificaciones	Resultados	
		5-I	5-A
Valoración	90.0-110.0%	96.5%	98.3%
Uniformidad de dosis por Variación de masa	85.0-115.0% DER ≤6.0%	95.7% 1.8%	97.3% 1.2%
Tiempo de Desintegración	< 30 min	13'50"	5'30"
Dureza	> 4 Kg	17 Kg	8 Kg
Friabilidad	< 1.0%	0.9%	0.2%

TABLA No. VII

**PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD EN LAS TABLETAS Y GRAGEAS DE
IBUPROFENO**

Determinación	Especificaciones	Resultados			
		2-I	2-A	2-B	2-C
Valoración	90.0-110.0%	94.3%	101.7%	100.7%	100.4%
Uniformidad de dosis por Variación de masa	85.0-115.0%	92.5%	100.3%	99.7%	100.1%
	DER ≤6.0%	1.5%	0.6%	0.7%	0.9%
Tiempo de Desintegración	<30 min	4'10"	1'40"	16'50"	10'11"
Dureza	> 4 Kg	16 Kg	12 Kg	17 Kg	19 Kg
Friabilidad	<1.0%	0.1%	0.1%	0.3%	0.1%

TABLA No. VIII

**PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD EN LAS CÁPSULAS DE
CLORHIDRATO DE TETRACICLINA**

Determinación	Especificaciones	Resultados			
		4-I	4-A	4-B	4-C
Valoración	90.0-125.0%	95.9%	98.4%	99.7%	*
Uniformidad de dosis por Variación de masa	85.0-115.0%	93.5%	99.7%	99.0%	*
	DER ≤6.0%	2.4%	3.9%	1.8%	
Tiempo de Desintegración	<30min	5'15"	5'0"	6'40"	*

* No se realizó por falta de muestra.

TABLA No. IX

LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD DEL SISTEMA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CARBAMAZEPINA EN SOL. DE LAURIL SULFATO DE SODIO AL 1.0%

$\mu\text{g/ml}$	6	12	18	24	30	r	l	m
Abs								
1er. día	0.298	0.591	0.894	1.17	1.465	0.9999	0.009	0.048
	0.292	0.587	0.887	1.176	1.464	0.9999	0.001	0.048
	0.291	0.587	0.887	1.175	1.463	0.9999	-0.0008	0.048
\bar{x}	0.293 (1.28)	0.588 (0.392)	0.889 (0.454)	1.175 (0.085)	1.464 (0.068)	0.9999	0.003	0.048
2o. día	0.295	0.589	0.880	1.165	1.468	0.9999	0.002	0.048
	0.291	0.581	0.881	1.167	1.462	0.9999	-0.002	0.048
	0.290	0.584	0.880	1.171	1.453	0.9999	0.001	0.048
\bar{x}	0.292 (0.908)	0.584 (0.691)	0.880 (0.065)	1.167 (0.261)	1.461 (0.516)	0.9999	0.001	0.048

El valor entre paréntesis indica el coeficiente de variación

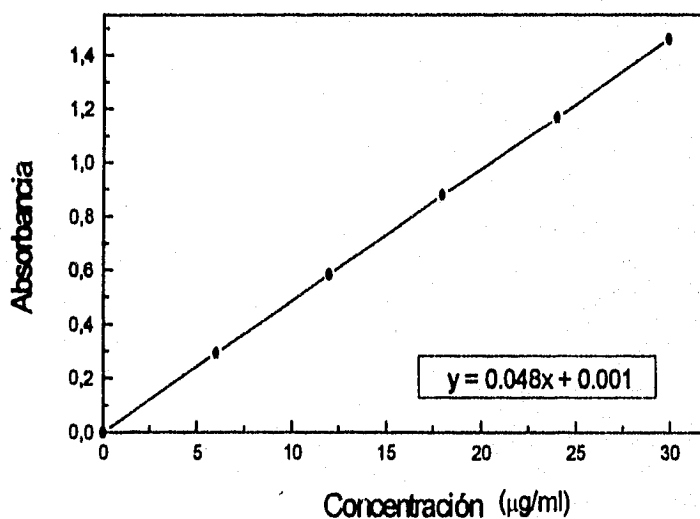


Figura No. 1 Linealidad del sistema para cuantificar Carbamazepina en el estudio de Disolución.

TABLA No. X

LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD DEL SISTEMA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE IBUPROFENO EN SOL. AMORTIGUADORA. DE FOSFATOS pH 7.2

$\mu\text{g/ml}$	5	10	15	20	25	r	l	m
Abs								
1er. día	0.223 0.224 0.230	0.453 0.454 0.461	0.679 0.681 0.688	0.902 0.909 0.912	1.135 1.126 1.135	0.9999 0.9999 0.9999	0.003 0.001 0.006	0.045 0.045 0.045
\bar{x}	0.225 (1.67)	0.456 (0.955)	0.682 (0.528)	0.907 (0.565)	1.132 (0.459)	0.9999	0.003	0.045
2o. día	0.222 0.225 0.229	0.451 0.450 0.458	0.675 0.678 0.680	0.900 0.904 0.908	1.129 1.130 1.132	0.9999 0.9999 0.9999	-0.003 -0.002 0.004	0.045 0.045 0.045
\bar{x}	0.225 (1.55)	0.453 (0.962)	0.677 (0.390)	0.904 (0.442)	1.130 (0.135)	0.9999	-0.001	0.045

El valor entre paréntesis indica el coeficiente de variación

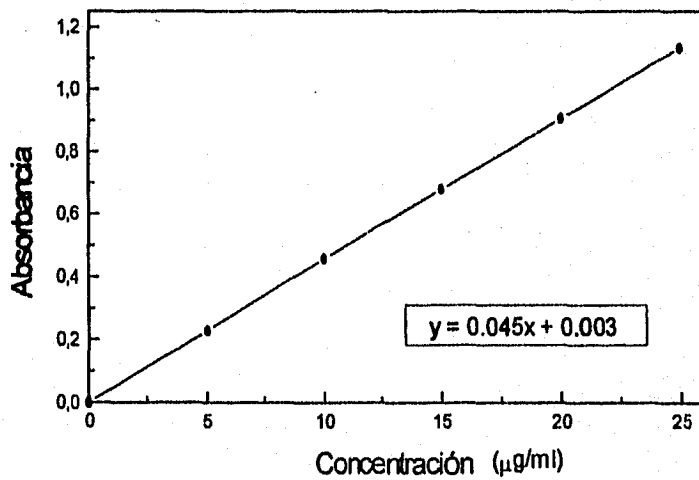


Figura No. 2 Linealidad del sistema para cuantificar ibuprofeno en el estudio de Disolución.

TABLA No. XI

LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD DEL SISTEMA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE METRONIDAZOL EN HCL 0.1 N

$\mu\text{g/ml}$	5	10	15	20	25	r	i	m
Abs								
1er. día	0.184 0.1860 0.189	0.371 0.374 0.381	0.557 0.555 0.559	0.743 0.740 0.754	0.929 0.924 0.943	0.9999 0.9999 0.9999	-0.001 0.003 0.009	0.037 0.036 0.037
\bar{x}	0.1863 (1.3)	0.375 (1.36)	0.557 (0.359)	0.745 (0.988)	0.932 (1.056)	0.9999	0.003	0.0368
2o. día	0.190 0.191 0.187	0.383 0.384 0.378	0.569 0.573 0.568	0.756 0.768 0.766	0.946 0.950 0.947	0.9999 0.9999 0.9999	0.003 0.002 -0.003	0.037 0.038 0.038
\bar{x}	0.189 (1.09)	0.381 (0.842)	0.570 (0.464)	0.763 (0.842)	0.947 (0.219)	0.9999	0.002	0.0376

El valor entre paréntesis indica el coeficiente de variación.

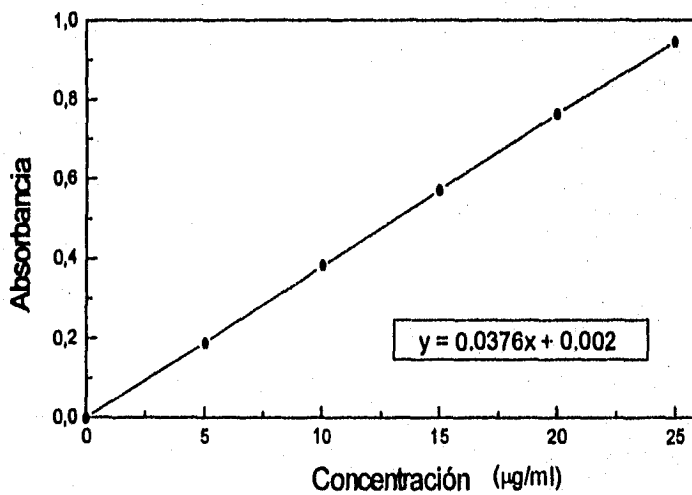


Figura No. 3 Linealidad del sistema para cuantificar Metronidazol en el estudio de Disolución

TABLA No. XII

LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD DEL SISTEMA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA EN AGUA

$\mu\text{g/ml}$	8	18	24	32	40	r	i	m
Abs								
1er. día	0.259	0.523	0.791	1.043	1.325	0.9998	-0.007	0.033
	0.259	0.520	0.793	1.058	1.333	0.9999	-0.013	0.033
	0.259	0.519	0.803	1.058	1.325	0.9999	-0.008	0.033
\bar{x}	0.259 (0)	0.520 (0.399)	0.795 (0.808)	1.052 (0.773)	1.327 (0.347)	0.9999	-0.009	0.033
2o. día	0.262	0.532	0.802	1.068	1.326	0.9999	-0.001	0.033
	0.285	0.533	0.804	1.066	1.326	0.9999	0.002	0.033
	0.284	0.536	0.801	1.081	1.335	0.9999	-0.002	0.033
\bar{x}	0.263 (0.579)	0.533 (0.390)	0.802 (0.189)	1.071 (0.759)	1.329 (0.390)	0.9999	-0.001	0.033

El valor entre paréntesis indica el coeficiente de variación

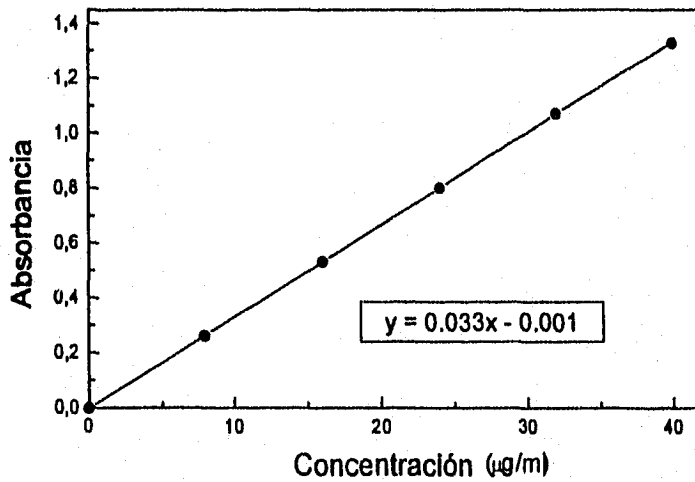


Figura No. 4 Linealidad del sistema para cuantificar Clorhidrato de Tetraciclina en el estudio de Disolución.

TABLA No. XIII

LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD DEL SISTEMA PARA LA CUANTIFICACIÓN
DE CLORHIDRATO DE RANITIDINA EN AGUA

$\mu\text{g/ml}$	5	10	15	20	25	r	l	m
Abs								
1er. día	0.212	0.422	0.644	0.852	1.073	0.9999	-0.005	0.043
	0.218	0.433	0.650	0.872	1.083	0.9999	0.0005	0.043
	0.217	0.431	0.651	0.869	1.079	0.9999	0.0008	0.043
\bar{x}	0.2156 (1.49)	0.4286 (1.36)	0.648 (0.583)	0.884 (1.24)	1.076 (0.468)	0.9999	-0.001	0.043
2o. día	0.219	0.443	0.659	0.882	1.094	0.9999	0.002	0.043
	0.224	0.441	0.668	0.892	1.103	0.9999	0.002	0.044
	0.220	0.433	0.661	0.880	1.089	0.9999	0.001	0.043
\bar{x}	0.221 (1.19)	0.439 (1.20)	0.662 (0.713)	0.884 (0.726)	1.095 (0.647)	0.9999	0.0016	0.043

El valor entre paréntesis indica el coeficiente de variación

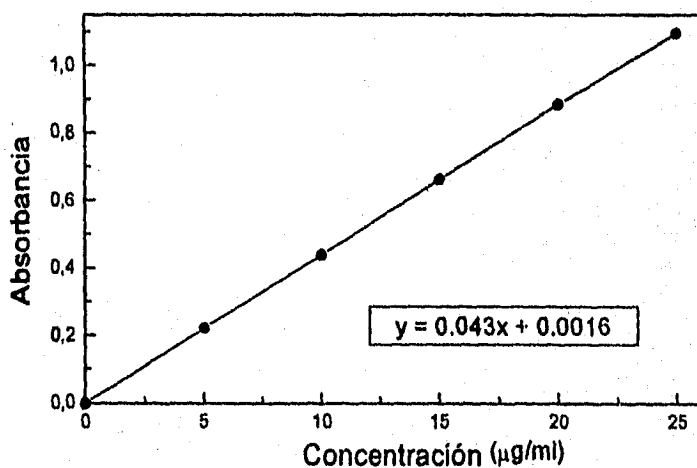


Figura No. 5 Linealidad del sistema para cuantificar
Clorhidrato de Ranitidina en el estudio de Disolución.

TABLA No. XIV

VALORES DE LOS PORCENTAJES DISUELTOS DE CARBAMAZEPINA
EN LOS LOTES DE TABLETAS QUE LA CONTIENEN.

TIEMPO (min)	PORCENTAJE DISUELTO EN CADA LOTE	
	1-I *	1-A
5	57.48 (3.70)	53.65 (8.86)
10	70.55 (5.00)	83.41 (5.20)
15	77.69 (4.98)	91.99 (2.29)
25	85.45 (3.42)	95.93 (1.79)
35	89.07 (3.93)	97.33 (0.72)
45	92.33 (3.04)	97.00 (0.94)
60	93.89 (3.00)	96.05 (0.88)
90	97.73 (2.39)	97.10 (1.02)
120	98.83 (2.37)	97.50 (1.07)
Q = 75 % en 60 minutos		

El valor entre paréntesis indica el coeficiente de variación de cada tiempo de muestreo
* Innovador nacional

TABLA No. XV

VALORES DE LOS PORCENTAJES DISUELTOS DE IBUPROFENO EN
LOS LOTES DE TABLETAS Y GRAGEAS QUE LA CONTIENEN.

TIEMPO(min)	PORCENTAJE DISUELTO EN CADA LOTE			
	2-I *	2-A	2-B	2-C
5	77.74 (4.40)	75.37 (2.33)	28.45 (3.87)	40.84 (1.94)
10	89.00 (2.58)	91.16 (2.58)	58.75 (3.46)	71.48 (6.95)
15	92.57 (0.88)	95.20 (1.81)	81.58 (8.37)	93.48 (5.82)
20	93.61 (0.95)	95.05 (0.94)	89.57 (3.02)	99.54 (2.68)
25	93.90 (1.05)	96.13 (1.58)	89.20 (0.76)	102.17 (1.65)
30	94.41 (0.88)	99.48 (1.44)	87.57 (1.47)	99.94 (1.61)
35	94.21 (0.67)	93.62 (0.74)	86.88 (0.63)	98.69 (1.27)
Q = 70 % en 30 minutos				

El valor entre paréntesis indica el coeficiente de variación de cada tiempo de muestreo
* Innovador nacional

TABLA No. XVI

VALORES DE LOS PORCENTAJES DISUELTOS DE METRONIDAZOL
EN LOS LOTES DE TABLETAS QUE LA CONTIENEN.

TIEMPO (min)	PORCENTAJE DISUELTO EN CADA LOTE	
	3-I *	3-A
3	30.37 (3.17)	51.53 (11.12)
6	53.61 (3.83)	92.04 (10.20)
9	74.26 (4.44)	99.74 (1.99)
12	89.49 (2.63)	99.50 (1.63)
20	94.46 (0.68)	99.49 (1.55)
35	95.64 (1.18)	100.13 (0.92)
45	94.65 (0.86)	99.89 (0.77)
60	94.55 (0.56)	100.36 (1.43)
Q = 85 % en 60 minutos		

El valor entre paréntesis indica el coeficiente de variación de cada tiempo de muestreo
* Innovador nacional

TABLA No. XVII

VALORES DE LOS PORCENTAJES DISUELTOS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA EN LOS LOTES DE CÁPSULAS QUE LA CONTIENEN.

TIEMPO(min)	PORCENTAJE DISUELTO EN CADA LOTE			
	4-I *	4-A	4-B	4-C
5	80.93 (15.12)	69.73 (2.72)	87.90 (6.04)	81.80 (10.19)
10	95.83 (6.59)	95.84 (6.60)	96.72 (4.23)	88.08 (10.39)
15	99.61 (4.37)	103.30 (1.88)	100.17 (1.91)	94.95 (8.82)
20	100.58 (3.21)	103.32 (1.30)	100.16 (1.60)	98.94 (6.44)
25	100.50 (2.89)	103.35 (1.77)	101.29 (2.04)	104.04 (2.90)
30	100.22 (2.99)	102.38 (2.95)	101.62 (1.59)	101.18 (2.34)
45	101.40 (2.65)	105.84 (2.64)	101.14 (1.78)	100.51 (1.40)
60	101.03 (3.00)	103.40 (5.77)	99.65 (2.29)	100.37 (1.23)
70	100.26 (3.34)	105.27 (3.04)	99.29 (2.16)	100.73 (2.11)
Q = 70 % en 60 minutos				

El valor entre paréntesis indica el coeficiente de variación de cada tiempo de muestreo.
* Innovador nacional

TABLA No. XVIII

VALORES DE LOS PORCENTAJES DISUELTOS DE CLORHIDRATO DE RANITIDINA EN LOS LOTES DE TABLETAS QUE LA CONTIENEN.

TIEMPO (min)	PORCENTAJE DISUELTO EN CADA LOTE	
	5-I *	5-A
3	8.29 (1.41)	4.40 (1.12)
6	16.77 (1.84)	27.18 (6.83)
9	24.39 (2.72)	50.52 (7.52)
15	41.48 (5.17)	80.99 (5.72)
20	58.18 (7.22)	95.82 (4.90)
35	93.65 (6.38)	104.10 (2.67)
45	102.74 (3.70)	105.82 (1.96)
60	103.89 (2.51)	105.14 (0.92)
Q = 80% en 45 minutos		

El valor entre paréntesis indica el coeficiente de variación de cada tiempo de muestreo
 * innovador nacional

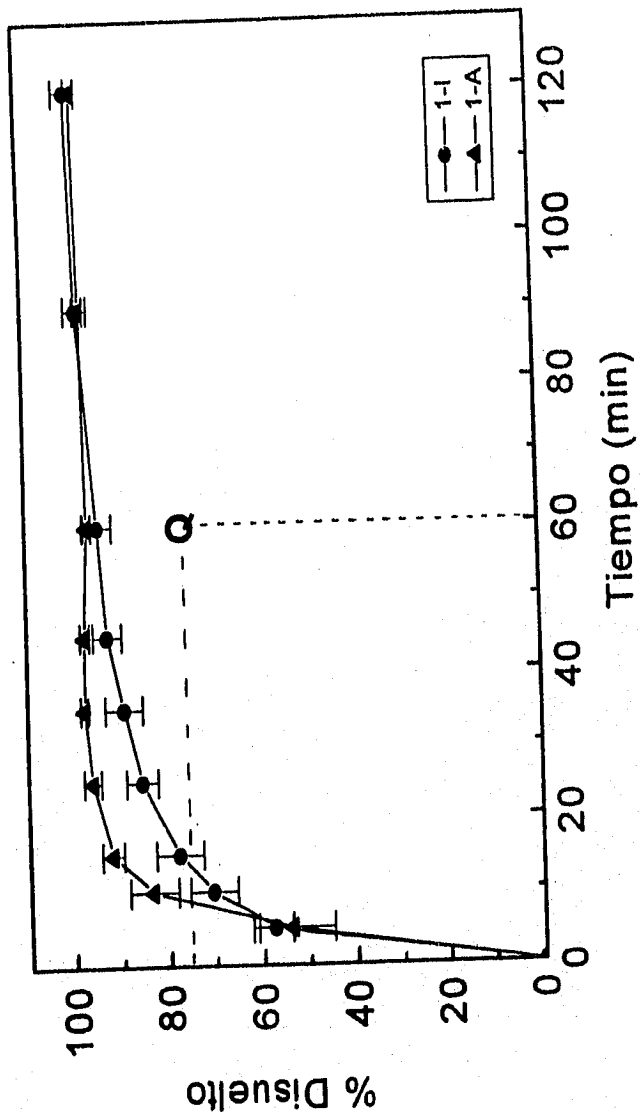


Figura No. 6 Perfiles de Disolución de los lotes de tabletas de Carbamazepina

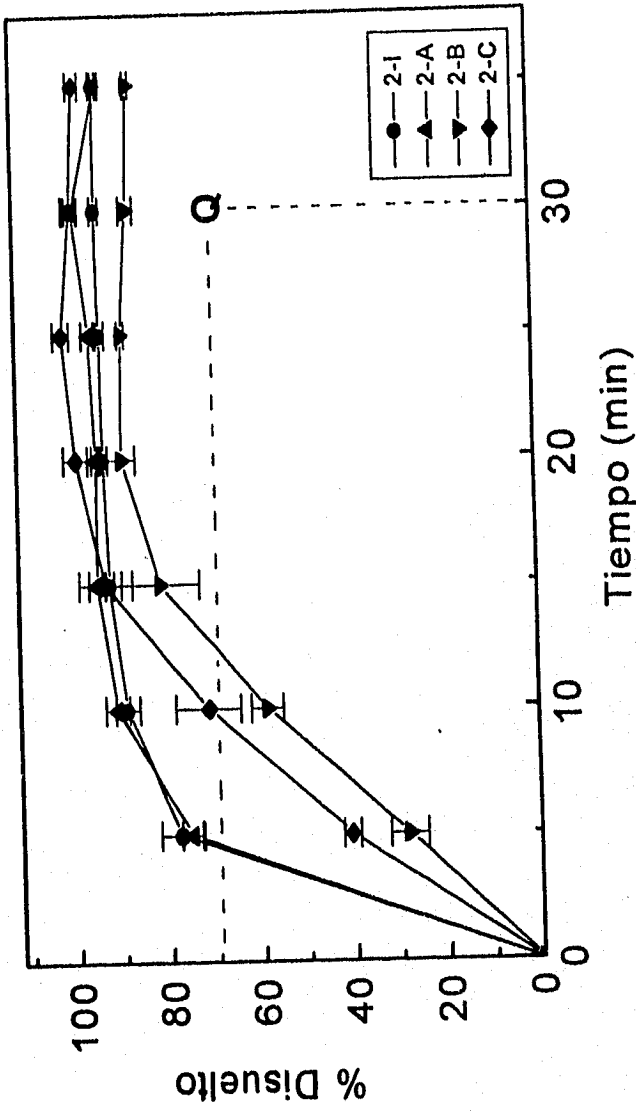


Figura No. 7 Perfiles de Disolución de los lotes de tabletas y grageas de Ibuprofeno

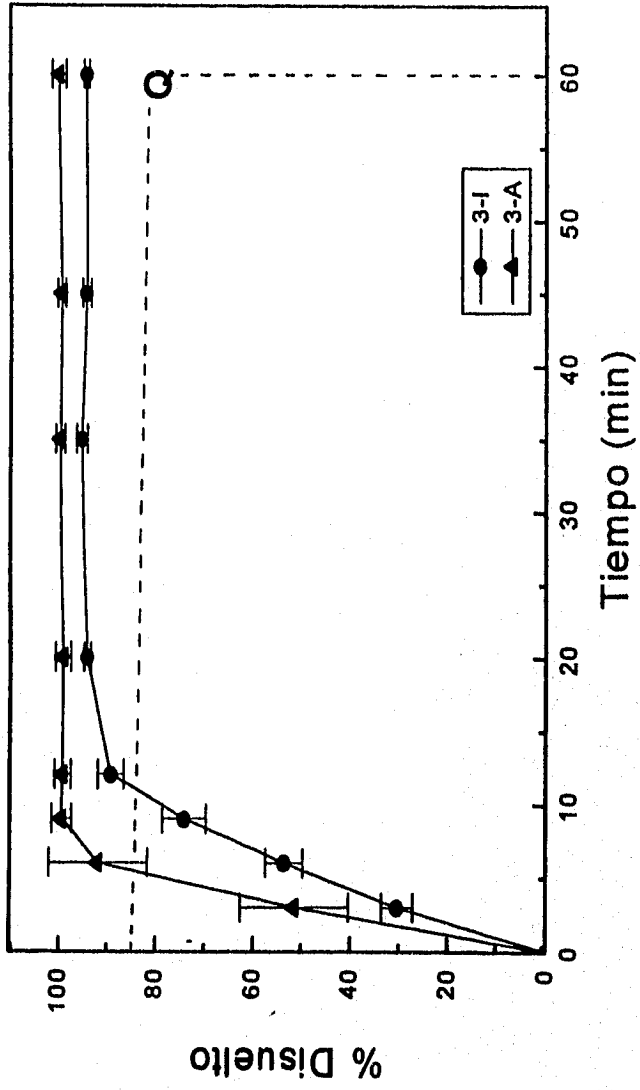


Figura No. 8 Perfiles de Disolución de los lotes de tabletas de Metronidazol

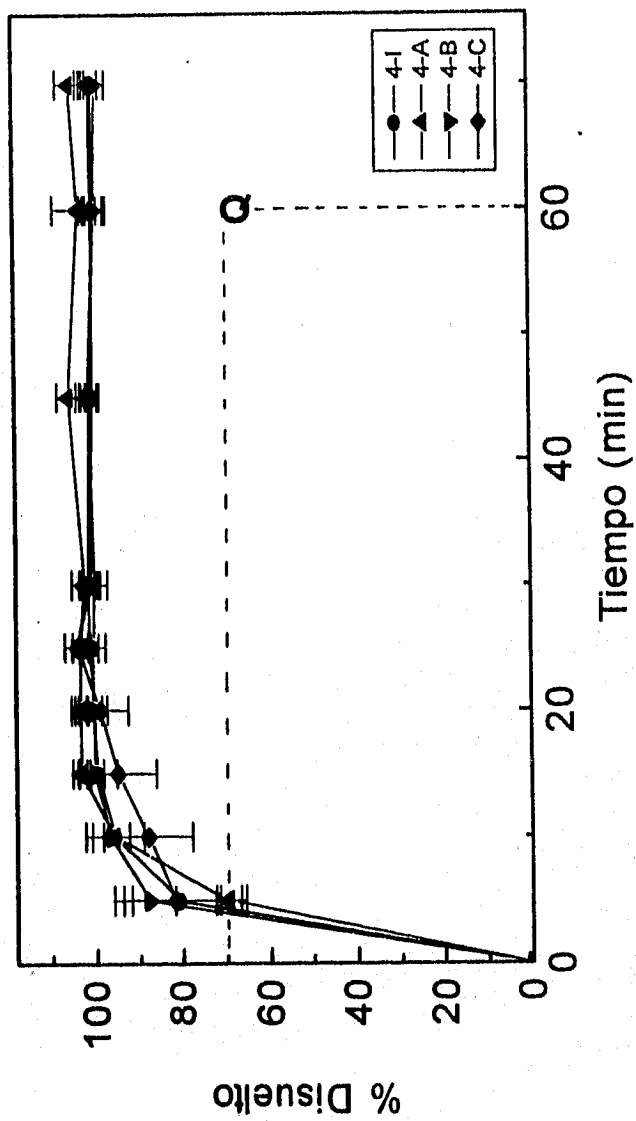


Figura No. 9 Perfiles de Disolución de los lotes de cápsulas de Clorhidrato de Tetraciclina

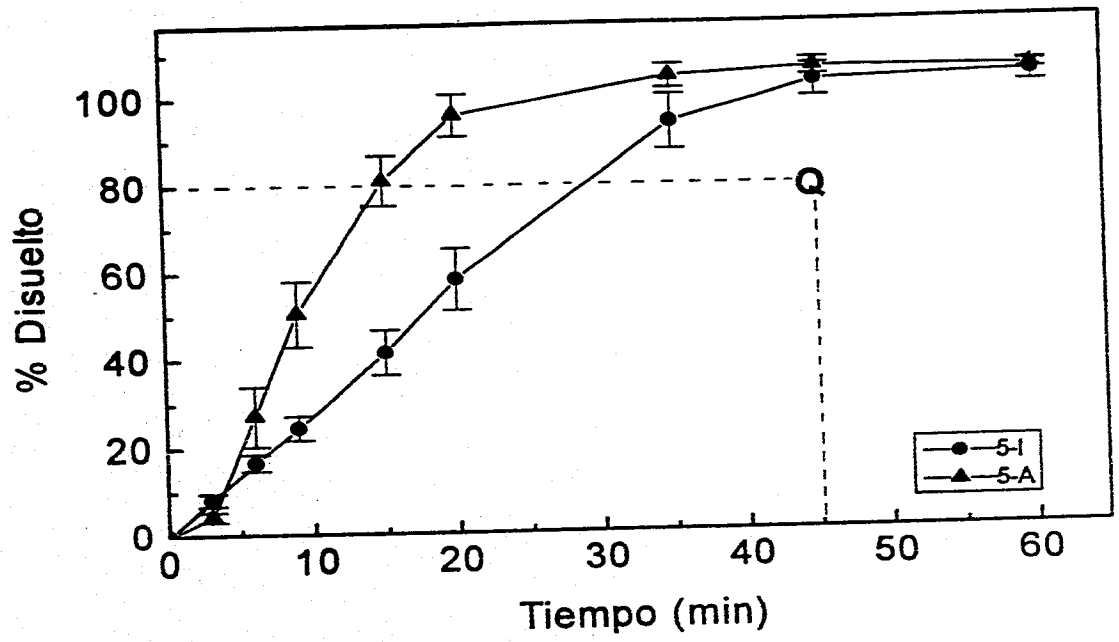


Figura No. 10 Perfiles de Disolución de los lotes de tabletas de Clorhidrato de Ranitidina

CAPÍTULO V

**ANÁLISIS
DE
RESULTADOS**

CONTROL DE CALIDAD.

Aunque la prueba de dureza, es una prueba farmacotécnica, es importante efectuarla, como podemos observar en las tablas IV a la VIII, hay una gran diferencia entre los valores de cada fabricante, para los productos de marca libre (con clava A) presentan una dureza menor en relación con sus innovadores respectivos, lo cual se proyecta también en el tiempo de desintegración.

Para la prueba de friabilidad y tiempo de desintegración, todos los productos cumplen la especificación. En cuanto a la uniformidad de dosis por variación de masa, todos los productos cumplen, ya que se encontraron en un intervalo de 85.0%-115.0% y presentan una desviación estándar relativa (DER) menor al 6.0%.

Valoración del principio activo.

Las valoraciones demostraron que los productos cumplen con el contenido químico de cada uno de los fármacos en estudio.

Por lo tanto en lo que respecta a las pruebas de control de calidad, todos los productos cumplen las especificaciones. (tablas IV-VIII)

LINEARIDAD Y REPETIBILIDAD DEL SISTEMA.

En todos los casos se utilizó el método espectrofotométrico encontrándose para cada fármaco lo siguiente:

La carbamazepina; en solución de lauril sulfato de sodio al 1.0%, mostró linealidad en el intervalo de 6 - 30 µg/ml con un coeficiente de correlación de 0.9999 y demuestra repetibilidad con un coeficiente de variación entre 0.06% - 1.2%.

El ibuprofeno; en solución amortiguadora de fosfatos pH = 7.2, mostró linealidad en el intervalo de 5 - 25 µg/ml con un coeficiente de correlación de 0.9999 y demuestra repetibilidad con un coeficiente de variación entre 0.13% - 1.6%.

El metronidazol; en solución de ácido clorhídrico 0.1 N, mostró linealidad en el intervalo de 5 - 25 µg/ml con un coeficiente de correlación de 0.9999 y demuestra repetibilidad con un coeficiente de variación entre 0.2% - 1.3%.

El clorhidrato de tetraciclina; en agua, mostró linealidad en el intervalo de 8 - 40 µg/ml con un coeficiente de correlación de 0.9999 y demuestra repetibilidad con un coeficiente de variación entre 0% - 0.8%.

El clorhidrato de ranitidina; en agua, mostró linealidad en el intervalo de 5 - 25 µg/ml con un coeficiente de correlación de 0.9999 y demuestra repetibilidad con un coeficiente de variación entre 0.4% - 1.4%.

En base a las características de linealidad y repetibilidad del sistema, los métodos se consideraron adecuados para cuantificar los fármacos en sus respectivos perfiles de disolución, ya que en todos los casos presentan un coeficiente de variación menor de 2.0% para repetibilidad, $m \approx 1$, $b \approx 0$ y $r \leq 0.99$ para linealidad.

PERFIL DE DISOLUCIÓN DE LOS PRODUCTOS ESTUDIADOS.

A continuación se analizan los resultados obtenidos para cada uno de los fármacos estudiados.

Carbamazepina:

El perfil de disolución de los productos de carbamazepina se determinó durante un período de 120 minutos con el fin de obtener valores representativos.

En la figura No. 6 se presenta el perfil de disolución, observándose diferencias.

La USP XXII, indica para las tabletas de carbamazepina, en la prueba de disolución, utilizar como medio de disolución; solución de lauril sulfato de sodio al 1.0%, a 75 r.p.m. con el método II, y señala un valor de Q = 75% a los 60 minutos.

Se encontró que los lotes innovador y marca libre cumplen con la prueba de disolución (94% y 96% respectivamente).

Respecto al porcentaje de carbamazepina disuelta obtenida en el perfil de disolución, se observa que el producto marca libre se disuelve más rápidamente con respecto al innovador, y finalmente alcanzan porcentajes semejantes. A los 15 minutos, se observó que el lote innovador alcanza un 77.69%, mientras que el de marca libre alcanza un 91.99%, y a los 90 minutos 97.73 y 97.10% respectivamente.

Con el fin de establecer si existían diferencias estadísticamente significativas en la cantidad disuelta de carbamazepina, se efectuó un análisis de varianza (ANADEVA), para todo el perfil.

Los resultados se presentan en la tabla XXIX; como podemos observar en ella, no existe homogeneidad (forma) entre los perfiles, sin embargo alcanzan el mismo nivel de concentración, pero no son paralelos.

Ibuprofeno:

El perfil de disolución de los productos de ibuprofeno se determinó durante un período de 35 minutos.

En la figura No. 7 se presenta el perfil de disolución, en la que se observa diferencias entre los productos.

La USP XXII, indica para las tabletas de ibuprofeno, en la prueba de disolución, utilizar como medio de disolución; solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, a 150 r.p.m. con el método I, y señala un valor de Q = 70% a los 30 minutos.

Se encontró que todos los lotes cumplen con la prueba de disolución (2-I: 94%; 2-A: 99%; 2-B: 88% y 2-C: 100%).

Respecto al porcentaje de ibuprofeno disuelto se observa que el perfil del lote innovador(2-I) es semejante al lote de marca libre(2-A), sin embargo con respecto a los otros dos lotes(2-B y 2-C) de diferentes fabricantes, existen diferencias con respecto a los mencionados anteriormente.

Con el fin de establecer si existían diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de ibuprofeno disuelta, se efectuó un análisis de varianza (ANAEVA), para todos los perfiles de disolución.

Los resultados se presentan en la tabla XXX; en la que se puede observar que los lotes 2-I y 2-A presentan paralelismo y existe homogeneidad entre los perfiles, lo mismo sucede con los lotes 2-B y 2-C, ahora comparando los lotes 2-I y 2-A contra los lotes 2-B y 2-C existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Metronidazol:

El perfil de disolución de los productos de metronidazol se determinó durante un período de una hora.

En la figura No. 8 se presenta el perfil de disolución, observándose grandes diferencias.

La USP XXII, indica para las tabletas de metronidazol, en la prueba de disolución, utilizar como medio de disolución; Ácido clorhídrico 0.1 N, a 100 r.p.m. con el método I, y señala un valor de Q = 85% a los 60 minutos.

Se encontró que los lotes innovador y marca libre cumplen con la prueba de disolución (95% y 100% respectivamente).

Respecto al porcentaje de metronidazol disuelto obtenido en el perfil de disolución, se observa que el producto marca libre se disuelve más rápidamente

con respecto su innovador, hay una gran diferencia en todo el perfil entre los dos lotes (gráficamente). Encontrando una marcada diferencia entre los 6 y 12 minutos.

Con el fin de establecer si existían diferencias estadísticamente significativas en la cantidad disuelta de metronidazol, se efectuó un análisis de varianza (ANAEVA), para todo el perfil de disolución.

Los resultados se presentan en la tabla XXXI; como podemos observar en ella, no existe homogeneidad(forma) entre los perfiles, lo cuales no alcanzan el mismo nivel de concentración, y no son paralelos.

Clorhidrato de Tetraciclina:

El perfil de disolución de los productos de clorhidrato de tetraciclina se determinó durante un período de 70 minutos con el fin de tener valores representativos.

En la figura No. 9 se presenta el perfil de disolución, mostrando un comportamiento similar entre si.

La USP XXII, indica para las cápsulas de clorhidrato de tetraciclina, en la prueba de disolución, utilizar como medio de disolución; agua, a 75 r.p.m. con el método II, y señala un valor de Q = 70% a los 60 minutos.

Se encontró que todos los lotes cumplen con la prueba de disolución (100% promedio).

Respecto al porcentaje de clorhidrato de tetraciclina disuelta, se observa que los productos estudiados se disuelven rápidamente, alcanzando porcentajes semejantes.

Con el fin de establecer si existían diferencias estadísticamente significativas en la cantidad disuelta de clorhidrato de tetraciclina, se efectuó un análisis de varianza (ANAEVA), de una sola vía.

Los resultados se presentan en la tabla XXXII; como podemos observar en ella, no existen diferencias significativas entre los lotes estudiados.

Clorhidrato de Ranitidina:

El perfil de disolución de los productos de clorhidrato de ranitidina se determinó durante un período de 60 minutos con el fin de tener valores representativos.

En la figura No. 10 se presenta el perfil de disolución, observándose grandes diferencias.

La USP XXII, indica para las tabletas de clorhidrato de ranitidina, en la prueba de disolución, utilizar como medio de disolución; agua, a 50 r.p.m. con el método II, y señala un valor de Q = 80% a los 45 minutos.

Se encontró que los lotes Innovador y marca libre cumplen con la prueba de disolución (103% y 106% respectivamente).

En cuanto a los resultados obtenidos en la disolución de los lotes de tabletas de clorhidrato de ranitidina, se encontró que el lote marca libre, presenta una velocidad de disolución mayor que la velocidad de disolución del lote innovador.

Respecto al porcentaje de clorhidrato de ranitidina disuelta, se observa que el producto marca libre se disuelve más rápidamente con respecto al innovador, presentando marcadas diferencias entre los 6 y 35 minutos.

Con el fin de establecer si existían diferencias estadísticamente significativas en la cantidad disuelta de clorhidrato de ranitidina, se efectuó un análisis de varianza (ANADEVA), para todo el perfil.

Los resultados se presentan en la tabla XXXIII; como podemos observar en ella, no existe homogeneidad(forma) entre los perfiles, no alcanzan el mismo nivel de concentración, y no son paralelos.

CINÉTICA DE DISOLUCIÓN.

Para establecer a que modelo se ajustaban mejor los datos se obtuvo el coeficiente de correlación por regresión lineal. Estos resultados se muestran en la tabla XIX a XXIII, en donde todos los productos estudiados mostraron ajustarse a una cinética de 1er. orden, a partir de las gráficas se determinaron las constantes de velocidad de disolución y tiempo de vida media (en el cual el 50% del fármaco esta disuelto).

Asimismo se calculó el tiempo medio de disolución (TMD)⁽²²⁾ para todos los lotes.

El tiempo medio de disolución se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$TMD = \frac{t \sum (A \text{ dis})}{A \text{ dis } \infty}$$

Donde:

t = tiempo de muestreo

A dis ∞ = % disuelto a tiempo infinito.

Los resultados de las constantes de velocidad de disolución, tiempo de vida media y TMD se muestran en las tablas XXIV a XXVIII.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Con el fin de establecer si existían diferencias estadísticamente significativas en los perfiles de disolución, se efectuó el análisis de varianza (ANADEVA) propuesto por Mauger y col.⁽¹³⁾. Esta prueba nos permite hacer una comparación de los perfiles en relación a las variaciones de lote a lote.

Pruebas de F

- | | |
|----|---|
| F1 | Permite evaluar la forma (homogeneidad) de los perfiles |
| F2 | Examina el nivel de concentración |
| F3 | Si existe paralelismo entre los perfiles. |

Los datos se analizaron de acuerdo a la tabla XXXIV (apéndice).

TABLA No. XIX

PARÁMETROS OBTENIDOS DE LOS MODELOS DE DISOLUCIÓN PARA LOS LOTES DE TABLETAS DE CARBAMAZEPINA, UTILIZANDO EL AJUSTE DE REGRESIÓN LINEAL.

Lote	Orden cero		Primer orden		Raíz cuadrada		Raíz cúbica		Dos tercios	
	r	m	r	m	r	m	r	m	r	m
1-I	0.852	-0.404	0.992	-0.154	0.953	0.05	0.984	1.36	0.907	0.0908
1-A	0.84	-1.88	0.994	-0.176	0.914	0.185	0.955	0.091	0.868	0.35

TABLA No. XX

PARÁMETROS OBTENIDOS DE LOS MODELOS DE DISOLUCIÓN PARA LOS LOTES DE TABLETAS Y GRAGEAS DE IBUPROFENO, UTILIZANDO EL AJUSTE DE REGRESIÓN LINEAL.

Lote	Orden cero		Primer orden		Raíz cuadrada		Raíz cúbica		Dos tercios	
	r	m	r	m	r	m	r	m	r	m
2-I	0.86	-0.73	0.997	-0.20	0.986	0.273	0.993	0.133	0.977	0.503
2-A	0.946	-1.98	0.990	-0.17	0.923	0.584	0.978	0.126	0.962	0.571
2-B	0.996	-5.31	0.982	-0.20	0.998	0.523	0.978	0.259	0.996	1.04
2-C	0.962	-3.96	0.992	-0.21	0.991	0.391	0.882	0.132	0.971	0.779

TABLA No. XXI

PARÁMETROS OBTENIDOS DE LOS MODELOS DE DISOLUCIÓN PARA LOS LOTES DE TABLETAS DE METRONIDAZOL, UTILIZANDO EL AJUSTE DE REGRESIÓN LINEAL

Lote	Orden cero		Primer orden		Raíz cuadrada		Raíz cúbica		Dos tercios	
	r	m	r	m	r	m	r	m	r	m
3-I	0.898	-3.66	0.991	-0.24	0.896	0.240	0.955	0.123	0.845	0.463
3-A	0.930	-8.03	0.994	-0.72	0.983	1.03	0.919	0.308	0.989	1.98

TABLA No. XXII

PARÁMETROS OBTENIDOS DE LOS MODELOS DE DISOLUCIÓN PARA LOS LOTES DE CÁPSULAS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA, UTILIZANDO EL AJUSTE DE REGRESIÓN LINEAL

Lote	Orden cero		Primer orden		Raíz cuadrada		Raíz cúbica		Dos tercios	
	r	m	r	m	r	m	r	m	r	m
4-I	0.945	-1.86	0.999	-0.24	0.979	0.319	0.987	0.152	0.968	0.601
4-A	0.952	-3.35	0.999	-0.26	0.986	0.442	0.994	0.194	0.976	0.906
4-B	0.969	-1.22	0.998	-0.22	0.993	0.25	0.998	0.126	0.987	0.445
4-C	0.841	-0.69	0.992	-0.10	0.969	0.223	0.962	0.285	0.864	0.28

TABLA No. XXIII
PARÁMETROS OBTENIDOS DE LOS MODELOS DE DISOLUCIÓN PARA LOS LOTES DE TABLETAS DE CLORHIDRATO DE RAMITIDINA, UTILIZANDO EL AJUSTE DE REGRESIÓN LINEAL.

Lote	Orden cero		Primer orden		Raíz cuadrada		Raíz cúbica		Dos tercios	
	r	m	r	m	r	m	r	m	r	m
5-I	0.989	-2.35	0.997	-0.03	0.990	0.187	0.995	0.083	0.979	0.407
5-A	0.893	-3.03	0.997	-0.13	0.96	0.279	0.979	0.111	0.938	0.639

TABLA No. XXIV

**PARAMETROS DE DISOLUCIÓN AJUSTANDO LOS DATOS
A UNA CINÉTICA DE PRIMER ORDEN PARA CARBAMAZEPINA**

LOTE	$t_{1/2}$ (min)	K_{dis} (min^{-1})	TMD (min)
1-I	4.50	0.154	8.67
1-A	3.93	0.176	6.11

TABLA No. XXV

**PARAMETROS DE DISOLUCIÓN AJUSTANDO LOS DATOS
A UNA CINÉTICA DE PRIMER ORDEN PARA IBUPROFENO**

LOTE	$t_{1/2}$ (min)	K_{dis} (min^{-1})	TMD (min)
2-I	3.41	0.203	2.22
2-A	4.00	0.173	3.71
2-B	3.39	0.204	8.59
2-C	3.25	0.213	7.66

TABLA No. XXVI

**PARAMETROS DE DISOLUCIÓN AJUSTANDO LOS DATOS
A UNA CINÉTICA DE PRIMER ORDEN PARA METRONIDAZOL**

LOTE	$t_{1/2}$ (min)	K_{dis} (min^{-1})	TMD (min)
3-I	2.81	0.246	6.32
3-A	0.95	0.726	3.19

TABLA No. XXVII

PARAMETROS DE DISOLUCIÓN AJUSTANDO LOS DATOS
A UNA CINÉTICA DE PRIMER ORDEN PARA CLORHIDRATO DE
TETRACICLINA

LOTE	$t_{1/2}$ (min)	K_{dis} (min^{-1})	TMD (min)
4-I	2.85	0.243	2.44
4-A	2.62	0.264	2.73
4-B	3.09	0.224	0.79
4-C	3.10	0.223	1.84

TABLA No. XXVIII

PARAMETROS DE DISOLUCIÓN AJUSTANDO LOS DATOS
A UNA CINÉTICA DE PRIMER ORDEN PARA CLORHIDRATO DE
RANITIDINA

LOTE	$t_{1/2}$ (min)	K_{dis} (min^{-1})	TMD (min)
5-I	19.80	0.035	22.71
5-A	5.29	0.131	13.95

TABLA No. XXIX
**ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS
 LOTES DE TABLETAS DE CARBAMAZEPINA**

LOTES 1I Y 1A

Prueba de F	F calculada	F teórica (p<0.05)	Grados de libertad
F1	261.53	2.06	8 80
F2	1.0798	4.96	1 10
F3	8.62	2.06	8 80

TABLA No. XXX
**ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS
 LOTES DE TABLETAS Y GRAGEAS DE IBUPROFENO**

Prueba de F	F teórica (p<0.05)	F calculada						G.L.
		2-I y 2-A	2-I y 2-B	2-I y 2-C	2-A y 2-B	2-A y 2-C	2-B y 2-C	
F1	2.25	0.0010	22.33	27.97	447.80	750.71	-29.3	6 60
F2	4.96	8.52	378.37	58.10	289.30	71.12	412.8	1 10
F3	2.25	0.0018	5.10	2.89	142.01	122.84	-0.73	6 60

TABLA No. XXXI
**ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS
 LOTES DE TABLETAS DE METRONIDAZOL**

Lotes 3I y 3A

Prueba de F	F calculada	F teórica (p<0.05)	Grados de libertad
F1	98.26	2.40	5 50
F2	95.51	4.96	1 10
F3	21.01	2.40	5 50

TABLA No. XXXII
**ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS
 LOTES DE CÁPSULAS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA**

Lotes	F calculada	F teórica (p<0.05)	Grados de Libertad
4-I Y 4-A	0.564	1.98	9
4-A Y 4-B	0.865	1.98	9
4-B Y 4-C	1.209	1.98	9
4-I Y 4-B	1.102	1.98	9
4-I Y 4-C	1.259	1.98	9
4-C Y 4-A	0.939	1.98	9

TABLA No. XXXIII
**ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS
 LOTES DE TABLETAS DE CLORHIDRATO DE RANITIDINA**

LOTES 5I Y 5A

Prueba de F	F calculada	F teórica (p<0.05)	Grados de libertad
F1	59.60	2.14	7 70
F2	14.51	4.96	1 10
F3	41.85	2.14	7 70

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos al efectuar las pruebas de control de calidad, demuestran que todos los productos cumplen con las especificaciones Farmacopéicas; por lo que se consideran químicamente equivalentes.

La metodología analítica para cuantificar cada uno de los fármacos en los medios de disolución, fueron lineales y repetibles (en cuanto al sistema se refiere) a las concentraciones utilizadas, por lo que se consideran adecuados para la cuantificación de los diferentes fármaco.

Al realizar los estudios de disolución para comparar el producto innovador en relación al producto marca libre, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los perfiles de disolución obtenidos para: Carbamazepina, Ibuprofeno, Metronidazol y Clorhidrato de Ranitidina; más sin embargo para Clorhidrato de Tetraciclina no se encontró diferencia. Cabe señalar que todos los productos pasan la prueba de disolución (Q).

El análisis realizado ajustando los valores a los modelos de orden cero, primer orden, raíz cuadrada, raíz cúbica y dos tercios, demostró que la Carbamazepina, Ibuprofeno, Metronidazol, Clorhidrato de Tetraciclina y Clorhidrato de Ranitidina se ajustan a una cinética de primer orden.

En los perfiles de disolución de Ibuprofeno y Clorhidrato de Tetraciclina (innovador y marca libre) estos prácticamente se sobreponen, sin embargo para los otros fármacos, se puede observar que los productos marca libre presentan una rápida disolución, alcanzando desde los primeros tiempos de muestreo porcentajes disueltos mayores, en relación a los productos innovadores.

Una alta velocidad de disolución no siempre es favorable en un medicamento, ya que se ha comprobado que la rápida absorción de una dosis puede causar concentraciones plásmicas transitoriamente altas, alcanzando los niveles tóxicos, y ocasionando la aparición de efectos secundarios adversos, por lo cual sería recomendable realizar estudios de biodisponibilidad in-vivo, para encontrar correlación in-vivo/in-vitro para el caso de Carbamazepina, Metronidazol y Clorhidrato de Ranitidina.

CAPÍTULO VII

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdou, Hamed M., Phd. Dissolution, Bioavailability. Mack Printing Publishing Company, Easton Pennsylvania 1986. págs. 11-41.
2. Aiache J., Devissaguet j., Guyot-Hermann A.; Biofarmacia; Asociación Francesa de Enseñanza de Farmacia Galénica.; Technique et Documentation, París, 1982. págs. 1-5.
3. Banakar, Umesh V., Pharmaceutical Dissolution Testing; Marcel Dekker, Inc. 1991.
4. British Pharmacopoeia. Impreso en United Kindom Vol. I y II, 1988, págs. 779.
5. Cid Cárcamo, Edison; Cinética de Disolución de los Medicamentos; Serie Química, 1a. Edición, Secretaría General de los Estados Americanos, 1981, págs.8-9, 25-26, 45-47.
6. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas., 39a. Edición, México, Ediciones PLM, 1995, págs. 8, 53, 137, 219, 245, 580, 629, 959, 1221, 1384 y 1414.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión permanente de la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Sexta Edición, 1995, págs.117,121,125,143,
8. Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products. Joint report of Section for control Laboratories and section of Industrial Pharmacists of the F.I.P., págs. 90-105.
9. Hanson W. Handbook of Dissolution Tsting, Aster Publising Corporation, 1990
10. Klaus Florey, Analytical Profiles of Drug Substances. Academic Press, Vol. 5, 327-344; Vol. 9, 87-106; Vol. 13, 597-653 y Vol. 13, 597-653.
11. Leon Lachman, Ph. D., Herbert A. Lieberman, Ph. D., Joseph L. Kaning, Ph.D. The theory and practice of Industrial Pharmacy. Third Edition. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, págs. 296-302
12. Marqués de Cantú, M.A. María José; Probabilidad y Estadística para Ciencias Químico Biológicas, 1a Edición, 1988, UNAM, México, pág. 345-410.
13. Mauger, J., Chilko, D. and Howard, S., "On the Dissolution Data", Drug Dev. and Industrial Pharm., 12(7), 969-992, 1986.

Bibliografía

14. Remington; Anderson, Bendush; Chase; Gennard, Gibson, Martin, Granberg; Remington Farmacia. 17a Edición 1991. Editorial Medica Panamericana, Buenos Aires., págs.1096, 1518, 1519, 1639.
15. Rórrnan, Fernando y Garzón, Alfredo; Rev. de la sociedad Química de México, 25, No 3, 447-452, 1981.
16. Shargel L., Yu A. ; Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics.; Appleton-Centuty-Crofts, 1980.
17. Suzanne Loebi; George Spratto, Ph. D., Estelle Heckheimer, R.N., B.S., M.A.; Manual de Farmacología. Ediciones Orientales S.A. de C.V., Editorial Limusa, México, 1990. págs. 173, 444, 438, 294, 373, 666.
18. The Extra Pharmacopoeia; Martindale., London, Ed. The Pharmaceutical Press, 29 th. Edition, 1989, págs. 193, 1192, 1238 y 1573.
19. The United States Pharmacopoeia. USP XXII. 22th. Revision., Washington, D.C. USA. United States Pharmacopoeia Convention, INC., 1990, págs. 223, 683, 891-892, 1210, 1341-142.
20. USP DI. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España, 1989. págs. 113-115, 601-603, 1558-1561, 1870-1873, 2055-2060.
21. Wagner, J.G.; Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, 1ra Edition, Drug Intelligence Publications; Hamilton Illinois, 1971, págs.98-140.
22. 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.
23. Code of Federal Regulation 1977. pág. 569.

APÉNDICE

TABLA XXXIV

TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA PARA LOS PERFILES DE DISOLUCION.

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