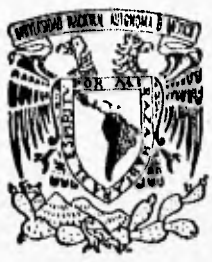


118  
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

INFLUENCIA DE LOS TIPOS DE FILTROS EN EL  
PERFIL DE DISOLUCION DE DIFERENTES  
PRODUCTOS FARMACEUTICOS CONTENIENDO  
FARMACOS POCO SOLUBLES EN AGUA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
MARIA MAGDALENA ZUÑIGA BEDOLLA



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.

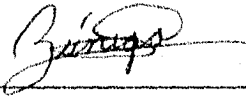
**JURADO ASIGNADO:**

Presidente: M. en C. Inés Fuentes Noriega  
Vocal: M. en C. Helgi Helen Jung Cook  
Secretario: M. en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado  
1er. Suplente: Q.F.B. Gabriel Rene Guzmán Martínez  
2o. Suplente: Q.F.B. Consuelo Arellano Borjas

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

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

Sustentante:

  
\_\_\_\_\_  
María Magdalena Zúñiga Bedolla

Asesor del tema:

  
\_\_\_\_\_  
M. en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado

*A Dios:*

*Por el don de la vida, por iluminar día a día  
mi camino y no dejarme vencer por los malos  
momentos, por permitirme llegar a una meta  
más en mi vida profesional y personal*

*Gracias*

*A mis padres: Nicanor y Eva*

*Por su apoyo y amor en todo momento, por  
compartir mis momentos felices y ayudarme  
a superar todos los malos con su paciencia y  
comprensión*

*Gracias*

*A mi mamá Tula †*

*Por su apoyo y ayuda en todo momento, por  
ser parte importante de mi vida orientándome  
a la fe y esperanza*

*Gracias*

*A mis hermanos: Isabel, Victor, Eduardo, Gabriel y  
Ángeles*

*Por los buenos y malos momentos que siempre  
tratamos de superarlos juntos, y por su ayuda  
incondicional*

*Gracias*

*A mi mamá Delfina y tío Ulguenio*

*Por que siempre recibí su ayuda incondicional,  
y por ser parte importante en mi vida*

*Gracias*

*A la maestra Margarita*

*Por su asesoría, paciencia y comprensión para  
llevar a cabo el estudio, y por su amistad.*

*Gracias*

*A las maestras Inés y Helgi*

*Por las facilidades y paciencia para terminar  
el estudio, por sus consejos y su amistad*

*Gracias*

*A Misael y Manuel M.*

*Por ayudarme en todo momento asesorándome  
y por su amistad*

*A los Doctores M. Valero y R. Berrón*

*Por sus cuidados, paciencia y comprensión  
ayudándome a seguir adelante con mi vida*

*A mis amigos y compañeros*

*Que de alguna manera contribuyeron para  
terminar mi carrera y realizar mi tesis.*

*A TODOS GRACIAS*

## ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO		Pág.
	Índice de tablas	A
	Índice de gráficas	B
<b>I</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II</b>	<b>GENERALIDADES</b>	2
2.1.	<b>ANTECEDENTES DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN</b>	2
2.2.	<b>FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN:</b>	3
2.2.1.	<b>FACTORES FÍSICOQUÍMICOS:</b>	3
2.2.1.1.	Solubilidad:	3
2.2.1.1.1.	Naturaleza química	3
2.2.1.1.2.	Polimorfismo	3
2.2.1.1.3.	Impurezas	4
2.2.1.1.4.	Condiciones sink	4
2.2.1.2.	Área superficial:	4
2.2.1.2.1.	Tamaño de partícula	4
2.2.1.2.2.	Porosidad	5
2.2.2.	<b>FACTORES QUE DEPENDEN DEL MEDIO DE DISOLUCIÓN:</b>	5
2.2.2.1.	Agitación	5
2.2.2.2.	Temperatura	6
2.2.2.3.	Composición del medio:	6
2.2.2.3.1.	Influencia del pH	6
2.2.2.3.2.	Viscosidad	6
2.2.2.3.3.	Tensión superficial	7
2.2.2.3.4.	Gas disuelto	7
2.2.3.	<b>FACTORES QUE DEPENDEN DE LA FORMA FARMACÉUTICA:</b>	7
2.2.3.1.	Factores de formulación	7

2.2.3.2	Factores de proceso	8
2.2.3.2.1.	Métodos de granulación	8
2.2.3.2.2.	Fuerza de compresión	8
2.2.5.	<b>ADSORCIÓN</b>	9
2.3.	<b>MODELOS DE DISOLUCIÓN</b>	9
2.3.1.	Disolución de orden cero	9
2.3.2.	Disolución de primero orden	10
2.3.3.	Modelo de la raíz cuadrada	11
2.3.4.	Modelo de la raíz cúbica	12
2.3.5.	Modelo de los dos tercios	13
2.4.	Tiempo medio de disolución (TMD)	13
2.5.	Monografía de clortalidona	14
2.6.	Monografía de indometacina	16
2.7.	Monografía de prednisona	19
2.8.	Monografía de propranolol	22
<b>III</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	24
3.1.	Selección y clasificación de los medicamentos	24
3.2.	Equipo, estándares y reactivos	25
3.3.	Pruebas de control de calidad	26
3.3.1.	Identificación del principio activo	26
3.3.2.	Dureza	26
3.3.3.	Friabilidad	27
3.3.4.	Tiempo de desintegración	27
3.3.5.	Variación de peso	27
3.3.6.	Uniformidad de contenido	28
3.3.7.	Valoración del principio activo	28
3.4.	Disolución.	28
3.4.1.	Validación de los métodos analíticos para el estudio de disolución	28
	Linearidad	29
	Repetibilidad	29

<b>IV</b>	<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS</b>	<b>38</b>
4.1.	Controles de calidad	38
4.1.1.	Identificación de los principios activos	38
4.1.2.	Dureza	38
4.1.3.	Friabilidad	38
4.1.4.	Tiempo de desintegración	38
4.1.5.	Variación de peso	38
4.1.6.	Uniformidad de contenido	39
4.1.7.	Valoración del principio activo	39
4.2.	Validación de los métodos analíticos para el estudio de disolución	39
	Linearidad	39
	Repetibilidad	39
4.3.	Disolución	39
4.3.1.	Cinética de disolución	65
4.3.2.	Parámetros de disolución	65
4.4.	Análisis de varianza para los perfiles de disolución y para la prueba de disolución	66
	Clortalidona,	66
	Indometacina,	67
	Prednisona,	68
	Propranolol.	68
<b>V</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>74</b>
<b>VI</b>	<b>APÉNDICE I</b>	<b>75</b>
<b>VII</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>76</b>



## ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Pág.
1. Linearidad del método analítico para clortalidona	43
2. Linearidad del método analítico para indometacina	44
3. Linearidad del método analítico para prednisona	45
4. Linearidad del método analítico para propranolol	46
5. Perfiles de disolución para tabletas de clortalidona (CLO-1)	51
6. Perfiles de disolución para tabletas de clortalidona (CLO-2)	52
7. Perfiles de disolución para tabletas de clortalidona (CLO-3)	53
8. Perfiles de disolución para tabletas de clortalidona (CLO-4)	54
9. Perfiles de disolución para cápsulas de indometacina (INDO-1)	55
10. Perfiles de disolución para cápsulas de indometacina (INDO-2)	56
11. Perfiles de disolución para cápsulas de indometacina (INDO-3)	57
12. Perfiles de disolución para cápsulas de indometacina (INDO-4)	58
13. Perfiles de disolución para tabletas de prednisona (PRE-1)	59
14. Perfiles de disolución para tabletas de prednisona (PRE-2)	60
15. Perfiles de disolución para tabletas de propranolol (PRO-1)	61
16. Perfiles de disolución para tabletas de propranolol (PRO-2)	62
17. Perfiles de disolución para tabletas de propranolol (PRO-3)	63
18. Perfiles de disolución para tabletas de propranolol (PRO-4)	64

## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág
I. Medicamentos seleccionados para el estudio	24
II. Metodología de los perfiles de disolución	36
III. Curvas estándar para la cuantificación en los perfiles de disolución	37
IV. Resultados de Dureza, friabilidad, desintegración y variación de peso	41
V. Resultados de Uniformidad de contenido y valoración	42
VI. Validación del método analítico para la cuantificación de clortalidona en medio de disolución	43
VII. Validación del método analítico para la cuantificación de indometacina en medio de disolución	44
VIII. Validación del método analítico para la cuantificación de prednisona en medio de disolución	45
IX. Validación del método analítico para la cuantificación de propranolol en medio de disolución	46
X. Perfiles de disolución para tabletas de clortalidona	47
XI. Perfiles de disolución para cápsulas de indometacina	48
XII. Perfiles de disolución para tabletas de prednisona	49
XIII. Perfiles de disolución para tabletas de propranolol	50
XIV. Coeficientes de correlación para los modelos de disolución	69
XV. Parámetros de disolución de clortalidona e indometacina	70
XVI. Parámetros de disolución de prednisona y propranolol	71
XVII. Resultados de ANADEVA para los perfiles de disolución	72
XVIII. Resultados de ANADEVA para la prueba de disolución	73
XIX. Resultados de ANADEVA para la prueba de disolución del lote INDO-1	73

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

La prueba de disolución es un método de control aprobado en las Farmacopeas, para formas farmacéuticas sólidas. Es un proceso que refleja el comportamiento de la solubilidad de un fármaco en un medio de disolución y nos permite aceptar ó rechazar un medicamento. Esta prueba refleja de alguna manera el comportamiento de absorción del fármaco en el organismo y cuando existe correlación in vivo-in vitro predice la biodisponibilidad (11,24).

Existen en la literatura numeroso reportes acerca de el efecto que tienen algunos parámetros como: propiedades fisicoquímicas del fármaco, medio de disolución y el proceso de fabricación en el perfil de disolución, pero no existen estudios relacionados con los filtros. En ninguna edición de la United States Pharmacopoeia (USP) se indica que tipo de filtro debe usarse en la prueba de disolución (28). En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5a. Ed. (FEUM) en los métodos generales de análisis MGA 0291 (7), y en British Pharmacopoeia 1980 (BP) en Appendix VII EA 115 (1), sólo se especifica que el principio activo no se debe adsorber en el filtro y debe tener un tamaño de poro menor de una micra.

En experiencias en el laboratorio se han llegado a encontrar en algunos productos farmacéuticos, diferencia hasta de un 10% en la prueba de disolución con diferentes tipos de filtros y dado que en la industria farmacéutica en México se usan indistintamente los diferentes filtros, se decidió evaluar la influencia de los filtros en productos farmacéuticos que contienen fármacos poco solubles en agua

### **OBJETIVO GENERAL:**

Evaluar la influencia del tipo de filtro: membrana, papel y teflón, sobre el perfil de disolución y en la prueba de disolución de productos farmacéuticos contiendo clortalidona, indometacina, prednisona y propanolol que son (fármacos poco solubles en agua), como único principio activo.

## CAPÍTULO II

### GENERALIDADES

#### 2.1 ANTECEDENTES DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN

Para que un sólido se disuelva, las moléculas deben primero salir de la superficie y transportarse de la interfase al seno del solvente. La disolución, en términos biofarmacéuticos, se refiere a la solvatación del principio activo presente en una forma farmacéutica sólida en un medio líquido; reflejando con ello la "velocidad de disolución" (11,29).

La primera referencia a la disolución es probablemente un artículo de Noyes y Whitney en 1897(23), sobre "La velocidad de solución de sustancias sólidas en su propia solución". Los autores sugerían 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, y desarrollaron una relación matemática que correlaciona la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad del sólido (24).

El estudio de los efectos del comportamiento en disolución de los fármacos sobre la actividad biológica de las formas farmacéuticas de dosificación fue hecho por J. Edwards en 1951(24) sobre las tabletas de aspirina, pero no realizó estudios in-vivo. Otros estudios informados por Nelson (22) y Levy (18), confirmaron el efecto significativo del comportamiento de disolución de los fármacos sobre sus actividades farmacológicas. En la década de 1960 la prueba de disolución se convirtió en un requerimiento obligatorio por parte de la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica para varias formas de dosificación. A pesar del éxito de varios estudios de correlación in vitro- in vivo, la disolución no es capaz de predecir la eficacia terapéutica, más bien, es un arma cualitativa que puede proveer información de utilidad sobre la disponibilidad biológica de un fármaco al igual que la consistencia entre un lote de fármaco y otro(24).

## 2.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.

La disolución de sólidos depende de factores fisicoquímicos que aportan ya sea cambios en las características del soluto, esencialmente su solubilidad, o bien modificaciones en el medio donde se efectúa la disolución. (3,11,24)

Los factores que determinan la velocidad de disolución pueden dividirse para su estudio en:

### 2.2.1. FACTORES FISICOQUIMICOS:

#### 2.2.1.1. Solubilidad(3,11,24)

La solubilidad es un parámetro termodinámico que representa la concentración de la solución de un fármaco en equilibrio con el soluto. Es el factor más importante en la velocidad de disolución. Los datos de solubilidad podrán usarse como un índice que puede predecir la posibilidad de problemas futuros de la biodisponibilidad.

##### 2.2.1.1.1. Naturaleza química del sólido(3,11,24)

Si se considera como solvente solamente al agua, ésta constituye un excelente medio en el cual los electrólitos se disocian fácilmente en iones, Respecto a aquellas sustancias que contienen a la vez una parte no polar y otra polar, su solubilidad en agua depende de la relación entre cada uno de estos grupos. De este modo, en una cadena hidrocarbonada, la presencia de grupos polares ( OH, COOH, CO, CONH<sub>2</sub>), capaces de formar uniones H, permite explicar la solubilidad de las sustancias en agua, siempre que el número de estos grupos sean prioritarios en la molécula. Otro modo de influir en la solubilidad de una sustancia sólida y, en su velocidad de disolución, consiste en emplear sales de sustancias ácidas o básicas.

##### 2.2.1.1.2. Polimorfismo(3,11,24)

La propiedad de algunas sustancias sólidas de cristalizar en más de una estructura cristalina se conoce como polimorfismo. Esta particularidad puede presentarse cuando las condiciones de preparación sufren alteraciones. Así, es posible obtener una forma polimorfa por cambios en el disolvente, o bien variaciones en las temperaturas de cristalización. Las diferentes formas cristalinas de una misma sustancia pueden distinguirse unas de otras por su punto de

fusión, el espectro de absorción al infrarrojo, su solubilidad y velocidad de disolución. Mullins y Macek demostraron que la novobiocina amorfa posee mayor solubilidad y mayor velocidad de disolución que la forma cristalina; los estudios de niveles sanguíneos confirmaron tales hallazgos donde después de la administración de la forma amorfa los niveles fueron 3-4 veces más elevados en comparación con la administración de la forma cristalina. Esto fue demostrado también para la griseofulvina, el fenobarbital,(6) el acetato de cortisona y el cloranfenicol.

#### **2.2.1.1.3. Impurezas.(3)**

Las trazas de impurezas, no detectables por los métodos químicos ordinarios, que suelen ser aceptados por las farmacopeas, pueden inhibir la disolución.

#### **2.2.1.1.4. Condiciones sink.(3,11,24)**

El término de condiciones sink se originó en un hecho conocido por los farmacólogos que decía que la concentración del fármaco a ambos lados de la capa epitelial de la pared del intestino se aproxima al equilibrio en corto tiempo, el fármaco es absorbido instantáneamente en el momento que se disuelve. Por lo que, en condiciones in vivo, el gradiente de concentración es despreciable

Con el fin de simular la condición sink que existe in vivo, se hacen las pruebas de disolución in vitro usando un gran volumen de medio o un mecanismo por el cual el medio de disolución se repone constantemente a una velocidad especificada, de modo que la concentración del soluto nunca llega a ser más de el 10-15 % de su solubilidad máxima. Si se mantiene tal parámetro, la prueba se conduce sin la influencia del gradiente de concentración,

#### **2.2.1.2 Área superficial:**

##### **2.2.1.2.1. Efectos del tamaño de partícula. (3,13,17,24)**

Como el área superficial aumenta al disminuir el tamaño de partícula, las velocidades de disolución más altas pueden lograrse a través de la reducción del tamaño de partícula. Este efecto ha sido apoyado por la velocidad de disolución superior después de la micronización de ciertos fármacos poco solubles. La micronización

aumenta la superficie expuesta al medio de disolución y, por lo tanto, aumenta la velocidad de disolución. Las propiedades físicas de las partículas del fármaco más que el tamaño, afectan además, indirectamente, la superficie efectiva modificando la velocidad de deslizamiento del solvente nuevo que se pone en contacto con el sólido

El radio de la partícula deberá reducirse a un micronivel antes de que pueda efectuarse un cambio de solubilidad. Esta reducción en el tamaño de la partícula se logra por la formación de una solución sólida o una dispersión molecular donde las moléculas del fármaco escasamente soluble son dispersas intersticialmente en un fármaco hidrosoluble, o bien reemplazadas en su retículo cristalino. Otra técnica, que también genera partículas extremadamente pequeñas pero aun mayores que las producidas por la solución sólida, es por dispersión del fármaco dentro de un transportador soluble tal como la solución de polivinilpirrolidona (PVP)(12,22,26).

#### **2.2.1.2.2. Porosidad. (3,11,24)**

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 ha agregado un detergente, y de comprimidos a los cuales se les ha extraído el aire de los poros mediante la aplicación de vacío(38). Así se ha podido demostrar que la velocidad de disolución de los comprimidos en los cuales se ha eliminado el aire de los poros es más elevada que en aquéllos 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 los cuales la pequeña tensión interfacial favorece el contacto con la superficie total de los poros, provocando un aumento de la velocidad de disolución.

### **2.2.2. FACTORES QUE DEPENDEN DEL MEDIO DE DISOLUCIÓN:**

#### **2.2.2.1. Agitación. (3,15,16,24)**

Uno de los métodos empleados con mayor frecuencia para acelerar la velocidad de disolución de una sustancia sólida en un líquido consiste en agitar. La relación entre la intensidad de la

agitación y la velocidad de disolución varía considerablemente de acuerdo con el tipo de agitación que se usa, el grado de flujo laminar y la turbulencia que hay en el sistema, la forma y diseño del agitador, y las propiedades fisicoquímicas del sólido. En la prueba de disolución hay una tolerancia de  $\pm 4\%$  en la velocidad de agitación.

#### **2.2.2.2. b) Temperatura (3,11,24)**

La temperatura influye en la solubilidad de sólidos en líquidos y, por lo tanto en su velocidad de disolución. Un aumento de temperatura favorece la solubilidad de compuestos endotérmicos, por los que en la prueba de disolución debe ser mantenida dentro de los  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ .

#### **2.2.2.3. COMPOSICIÓN DEL MEDIO:**

##### **2.2.2.3.1. pH del medio de disolución (3,8,24)**

Se ha puesto un gran énfasis y esfuerzo en simular las condiciones in vivo, especialmente el pH. La mayoría de los primeros estudios fueron realizados en HCL 0.1 N o soluciones amortiguadoras con un pH cercano al del jugo gástrico (pH 1.2). La solución ácida tiende a desintegrar las tabletas algo más rápido que el agua y por lo tanto puede aumentar la velocidad de disolución aumentando la superficie eficaz. Sin embargo, debido a la acción corrosiva de los vapores ácidos sobre el equipo de disolución, es de práctica común usar agua destilada a menos que los estudios de investigación muestren que hay una necesidad específica para usar la solución del ácido clorhídrico o reemplazarlo por amortiguadores ácidos, tales como el fosfato ácido de sodio, para mantener el pH bajo. En la prueba de disolución hay una tolerancia de pH de  $\pm 0.05$ .

##### **2.2.2.3.2. Viscosidad (3,11,24)**

Si se considera que el coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad del medio, resulta evidente que ésta puede afectar en forma negativa a la velocidad de disolución de un sólido en un medio acuoso. Por otra parte, la movilidad de las partículas disueltas a través de la capa de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad. Así para soluciones de baja viscosidad (1 a 5 cps) existe una relación aproximadamente lineal entre la velocidad de disolución del principio activo y la viscosidad del medio.



**2.2.2.3.3. Tensión superficial.(3,8,26)**

Se ha visto que la tensión superficial posee un efecto significativo sobre la velocidad de disolución de los fármacos y sobre su velocidad de liberación de la forma farmacéutica sólida. Los tensoactivos y los agentes humidificantes reducen el ángulo de contacto y por lo tanto aumentan el proceso de penetración de la matriz por parte del medio de disolución. La velocidad de humidificación depende directamente de la tensión superficial a nivel de la interfase (tensión interfacial) y sobre el ángulo de contacto, entre la superficie sólida y el líquido. En general, un ángulo de contacto de más de 90° indica escasa humidificación. La incorporación de un tensoactivo, ya sea en la formulación o en el medio de disolución, reduce el ángulo de contacto y aumenta la disolución.

**2.2.2.3.4. Gas disuelto.(11,24)**

El gas disuelto en un líquido afecta la temperatura y la presión. La cantidad de gas disuelta en equilibrio con el líquido disminuye la temperatura, el exceso de gas en el líquido forma pequeñas burbujas en el medio, las cuales se pueden adherir a las canastillas o paletas o pueden acumularse en el filtro, disminuyendo la velocidad de disolución.

**2.2.3. FACTORES QUE DEPENDEN DE LA FORMA FARMACÉUTICA**

**2.2.3.1. Factores de formulación. (3,11,24)**

Se ha demostrado que la velocidad de disolución de un fármaco puro puede ser alterado significativamente cuando se mezcla con varios excipientes durante el proceso de fabricación de formas de dosificación sólidas. Estos excipientes se agregan para satisfacer ciertas funciones farmacéuticas tales como diluyentes, colorantes, agentes granulantes, desintegrantes y lubricantes(3). Productos de tipo tabletas o cápsulas, generalmente idénticos, elaborados por diferentes fabricantes, mostraron diferencias significativas respecto a las velocidades de disolución de sus componentes activos. En ciertos casos, algunos estudios mostraron que malas formulaciones de tabletas y cápsulas ocasionaron una disminución marcada de la biodisponibilidad y un impedimento en la respuesta clínica. (24)

### **2.2.3.2. Factores de proceso. (3,11,24)**

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

#### **2.2.3.2.1. Método de granulación. (3,11,24)**

Los estudios han demostrado que el proceso de granulación, aumenta la velocidad de disolución de fármacos poco solubles en agua. El uso de diluyentes, tales como el almidón, lactosa secada por rociado y celulosa microcristalina, tienden a aumentar la hidrofiliidad de los componentes activos y aumentar sus características de disolución. Respecto de esto, el procedimiento de granulación húmeda se consideró tradicionalmente como un método superior comparado con el procedimiento seco o de doble compresión. Con el advenimiento de nuevas máquinas tableteadoras y de nuevos materiales, se hizo más evidente que la cuidadosa formulación y adecuada secuencia de mezcla y el tiempo de agregar los diversos componentes son los principales criterios que afectan las características de disolución de las tabletas y no el método de granulación en sí.

#### **2.2.3.2.2. Efectos de la fuerza de compresión.(3,24)**

En sus primeros estudios sobre la física de la compresión de tabletas, Higuchi (1953) señaló la gran influencia de la fuerza de compresión empleada en el proceso de fabricación de tabletas sobre la densidad aparente, porosidad, dureza, tiempo de desintegración y tamaño primario de partícula promedio de las tabletas comprimidas. Siempre hay una relación de competencia debido al incremento de superficie por el efecto de compresión y el efecto inhibitor debido al aumento en la unión de partículas, que ocasiona un aumento en la densidad y la dureza y, por consiguiente, una disminución en la penetrabilidad del solvente. La alta compresión también puede inhibir la humidificación de la tableta debido a la formación de una capa sellante por parte del lubricante bajo la alta presión y temperatura que usualmente acompaña a una intensa fuerza de compresión.

#### 2.2.4. ADSORCIÓN:

La experiencia ha demostrado que los principios activos pueden ser adsorbidos en ciertos materiales como algunos plásticos, usados en aparatos de disolución, y en algunos filtros. Se reportaron en equipos automáticos que la nitroglicerina y diazepam se adsorbieron hasta un 10% en los tubos de plástico.(11)

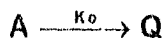
En FEUM 5a. Ed. en Métodos Generales de Análisis para la prueba de disolución específica que el filtro debe ser inerte, sin causar adsorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no interferir con los procedimientos analíticos prescritos, con un tamaño de poro nominal no mayor de 1 micra.(7)

En la BP 1980 (Appendix VII EA 115), especifica que el filtro debe ser inerte, no debe adsorberse el ingrediente activo y debe tener un tamaño de poro de 1 micra o menos.(pueden usarse TF Millipore o TCM metricel).(1)

### 2.3. MODELOS DE DISOLUCIÓN

#### 2.3.1. DISOLUCIÓN DE ORDEN CERO (3)

Este se puede observar en los casos en los que se disuelve una pequeña cantidad de producto sólido en un gran volumen de disolvente. En un sistema así, la cantidad de sólido es tan pequeña con relación al volumen total del 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 cero orden.

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

La cantidad total del fármaco disuelto a tiempo infinito es  $Q_\infty$  y corresponde teóricamente, a la cantidad de  $A$  agregada inicialmente al medio de disolución. Sin embargo, no siempre  $Q_\infty$  es igual a  $A$ , ya que

cuando se trata de una forma farmacéutica pueden ocurrir dos situaciones:

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

A pesar de que estas fluctuaciones suelen ser de pequeña importancia, en los resultados pueden ser importantes, sobre todo si se quiere determinar con precisión los parámetros de disolución.

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

Si se considera que  $Q_{\infty}$  es la cantidad de sólido disuelto a tiempo infinito, entonces:

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

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

$$A = A_0 - k_0 t$$

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 cero orden, las dimensiones son masa / tiempo.

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

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

### 2.3.2. DISOLUCIÓN DE PRIMER ORDEN.(3)

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 es:

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

donde A es la cantidad de fármaco no disuelto a tiempo t y  $A_0$  es la cantidad del fármaco agregado inicialmente.

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  $-k_1$ ; es decir, la constante de velocidad de primer orden, sus dimensiones son 1/tiempo. El tiempo de vida media se obtiene con la ecuación:

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

### 2.3.3. MODELO DE LA RAÍZ CUADRADA (2,3,25)

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  $\sqrt{\text{masa}} / \text{tiempo}$ .

#### 2.3.4. MODELO DE LA RAÍZ CUBICA (2,3,25)

En 1931, Hixson y Crowell llevaron a cabo 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 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, sus dimensiones son:  $\sqrt[3]{\text{masa}} / \text{tiempo}$ .

### 2.3.5. MODELO DE LOS DOS TERCIOS (2,3,25)

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, sus dimensiones son  $\sqrt[3]{(\text{masa})^2} / \text{tiempo}$ .

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

### 2.4. TIEMPO MEDIO DE DISOLUCIÓN.(30)

El tiempo medio de disolución (TMD), que es el tiempo en que tarda en disolverse el 63.2 % del fármaco, debe disolverse mínimo un 80% del fármaco, se calcula por el método de Yamaoka (38), con la siguiente ecuación:

$$\text{TMD} = \frac{t \sum \text{Adis}}{\text{Adis}_{\infty}}$$

En donde:

t = tiempo de muestreo.

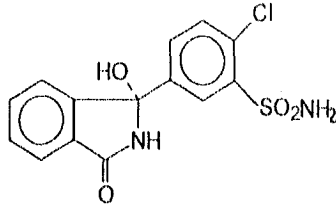
Adis = cantidad disuelta a tiempo t.

Adis<sub>∞</sub> = cantidad disuelta a tiempo infinito.

## 2.5. CLORTALIDONA

**Propiedades fisicoquímicas:** (4,5,7,9,14,20,27)

**Fórmula desarrollada:**



**Fórmula condensada:**  $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ .

**Nombre químico:** -cloro-5-(-1-hidroxi-3-oxo-1-isoindolinil)  
Bencénsulfonamida.

**Peso molecular:** 338.76.

**Descripción:** Polvo cristalino blanco o blanco amarillento, inodoro o casi inodoro. Funde, con descomposición, a una temperatura superior a 215 °C.

**Solubilidad:** Prácticamente insoluble en agua, soluble 1 en 150 de etanol, 1 en 650 de cloroformo, 1 en 25 de metanol, ligeramente soluble en éter, soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

**pKa:** 9.4.

**Estabilidad:** Es estable como polvo seco un mínimo de 3 años.

**Indicaciones terapéuticas:** (5,10,14,20)

Hipertensión arterial, Insuficiencia cardíaca crónica estable de grado leve a moderado mientras la depuración de creatinina sea > 30 ml/min.; como tratamiento primario o en asociación con otros antihipertensores.

Edema por insuficiencia venosa periférica (crónica); tratamiento a corto plazo si no bastan las medidas físicas. Retención de líquidos en el síndrome premenstrual solamente si el aumento de peso es el



síntoma principal y está bien documentado. Ascitis debida a cirrosis hepática en enfermo estables bajo control estricto. Profilaxis de cálculos recurrentes con hipercalciuria normocalcémica idiopática. Diabetes insípida central o nefrogénica.

**Farmacocinética en humanos.**(7,11,14)

La biodisponibilidad de una dosis oral de 50 mg de clortalidona es del 64% aproximadamente y las concentraciones máximas en la sangre se alcanzan entre 8 a 12 horas.. Sólo una pequeña fracción de la clortalidona está libre en la sangre debido a la fijación, a la carboanhidrasa de los glóbulos rojos (cerca del 75%), solamente el 1.4% de la cantidad total de clortalidona en la sangre se ha encontrado en el plasma en el período estable durante el tratamiento con dosis de 50 mg.

La clortalidona atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna. Su vida media de eliminación promedio es de 50 horas. La mayor parte de una dosis absorbida de clortalidona se excreta por vía renal con una depuración plasmática de 60 ml/min. El metabolismo, la excreción hepática y la bilis constituyen una vía secundaria de eliminación. Cerca del 70% de la dosis se excreta en forma inalterada en un plazo de 120 horas en la orina y las heces, principalmente.

**Mecanismo de acción:**(5,9,10,14)

La Clortalidona es un diurético similar a la benzotiadiacina (tiacida) de efecto prolongado.

Las tiacidas y los diuréticos tiacídicos actúan primariamente en el túbulo renal distal ( parte sinuosa) inhibiendo la reabsorción de NaCl (al antagonizar el cotransportador  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ ) y favoreciendo la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$  (por medio de un mecanismo desconocido).

El mayor aporte de  $\text{Na}^+$  y agua al tubo colector cortical y el aumento de la tasa de flujo dan lugar a un incremento de la secreción y excreción de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$ .

**Contraindicaciones:**(5,9,10,14)

Anuria, insuficiencia renal y hepática grave. Hipersensibilidad a derivados sulfamídicos. Hipopotasemia, hiponatremia e hipercalcemia

refractarias, antecedentes de gota o cálculos de ácido úrico. Afecciones con aumento de la pérdida de potasio.

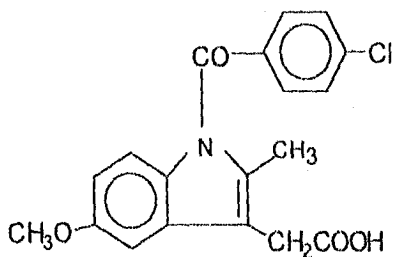
**Reacciones secundarias y adversas:**(5,10,14)

Trastornos electrolíticos y metabólicos. A menudo a dosis altas, hipopotasemia, hiperuricemia y aumento de los lípidos en sangre. En ocasiones urticaria, mareos, pérdida del apetito y molestias gastrointestinales menores, impotencia. Raramente hipercalcemia, glucosuria, agravación del estado metabólico diabético y gota, fotosensibilización, ictericia, arritmias cardíacas, cefaleas, náuseas y vómito leves, estreñimiento y diarrea, trastornos de la visión.

**2.6. INDOMETACINA**

**Propiedades fisicoquímicas:**(4,5,7,9,14,20,27)

**Fórmula desarrollada:**



**Fórmula condensada:**  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ .

**Nombre químico:** Ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético.

**Peso molecular:** 357.79.

**Descripción:** polvo cristalino, de color amarillo pálido, inodoro o casi inodoro. Es sensible a la luz. Presenta polimorfismo. Su punto de fusión es de 162 °C.

**Solubilidad:** Prácticamente insoluble en agua, soluble 1 en 50 de etanol, 1 en 30 de cloroformo, y 1 en 45 de éter; soluble en acetona, dicloruro de etileno y acetonitrilo. Con los alcoholes forma solvatos cristalinos estables, soluble en soluciones alcalinas pero con descomposición.

**pKa:** 4.5.

**Estabilidad:** Tanto la forma sólida como sus soluciones se deben proteger de la luz solar. La sal sódica en estado seco es bastante estable. En polvo y formulado es estable hasta por 5 años.

**Indicaciones terapéuticas:**(5,9,14.20)

Es un medicamento antiinflamatorio no esterooidal, con propiedades analgésicas y antipiréticas.

Se ha comprobado que la indometacina es un agente antiinflamatorio eficaz, adecuado para su empleo prolongado en la artritis reumandilitis anquilosante y la osteoartritis. Alivia los síntomas pero no ha demostrado modificar la progresión de la enfermedad subyacente.

La indometacina está indicada en las etapas activas de:

Artritis reumatoide. Artritis reumatoide juvenil moderada o intensa. Osteoartritis. Artropatía degenerativa de la cadera. Espándilitis anquilosante. Artritis gotosa aguda. Trastornos musculoesqueléticos agudos, como bursitis, tendinitis, sinovitis, esguinces y distensiones. Dolor lumbosacro (lumbago).Inflamación, dolor y tumefacción consecutivos a operaciones ortopédicas o a maniobras de reducción e inmovilización de fracturas o luxaciones.

**Farmacocinética en humanos** (5.10.14.20)

Después de la administración de dosis orales únicas de 25 a 50 mg de indometacina en cápsulas, la indometacina se absorbe fácilmente y alcanza concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 1 y 2 mcg/ml, respectivamente, unas dos horas después de la administración. La indometacina administrada en cápsulas por vía oral tiene una biodisponibilidad de prácticamente 100% y a las cuatro horas se ha absorbido 90% de la dosis administrada.

La indometacina es eliminada por metabolismo hepático, seguido por la excreción renal y biliar, experimenta una considerable circulación enterohepática. Se ha calculado que su vida media es de alrededor de 4.5 horas. Con un régimen terapéutico de 25 ó 50 mg tres veces al día, las concentraciones plasmáticas de equilibrio son en promedio 1.4 veces mayores que las producidas por la primera dosis. La unión a proteínas en plasma es muy alta (99%).

**Mecanismo de acción:**(5,10,14)

La indometacina inhibe la actividad de la enzima ciclo-oxigenasa para disminuir la formación de precursores de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Aunque muchos de los efectos terapéuticos y adversos se pueden producir por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en distintos tejido.

**Contraindicaciones:** (5,10,14,27)

Pacientes que hayan presentado ataques asmáticos agudos, urticaria o rinitis, precipitados por ácido acetilsalicílico u otros medicamentos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. No debe administrarse a pacientes con úlcera péptica activa o con antecedentes de ulceración gastrointestinal recurrente. No debe administrarse durante el embarazo y lactancia, ni a niños menores de 2 años.

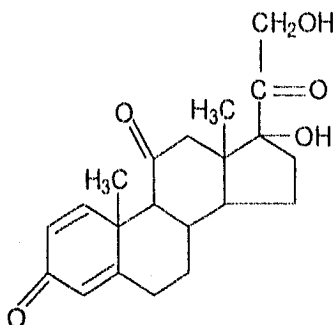
**Reacciones secundarias y adversas:** (5,10,14,27)

Náuseas, anorexia, vómito, malestar epigástrico, dolor abdominal, estreñimiento o diarrea, ulceraciones únicas o múltiples, inclusive con perforación y hemorragia del esófago, el estómago, el duodeno, el intestino delgado y grueso. Puede aparecer cefalea, a veces acompañada de mareo o aturdimiento;. Prurito, eritema nodoso, edema , posibilidad de ataque asmático en paciente alérgicos al ácido acetilsalicílico u otro antiinflamatorio analgésico no esteroideo. En tratamientos prolongados se han observado depósitos en la córnea y trastornos retinianos, incluso de la mácula. Debe ser empleada en pacientes con infecciones controladas. Raramente leucopenia, petequias, púrpura, trombocitopenia, anemia hemolítica.

## 2.7. PREDNISONA

**Propiedades Físicoquímicas:** (4,5,7,9,10,14,20,27)

**Fórmula desarrollada:**



**Fórmula condensada:**  $C_{21}H_{26}O_5$ .

**Nombre químico:** 1,4-Pregnadienol-17 alfa,21-triona-3,11,20.

**Peso molecular:** 358.43.

**Descripción:** Polvo cristalino blanco, o prácticamente blanco, inodoro, con persistente sabor amargo. Funde con cierta descomposición, cerca de los 235 °C.

**Solubilidad:** Muy poco soluble en agua; poco soluble en etanol, en cloroformo, en dioxano y en metanol.

**Indicaciones terapéuticas:**(5,10,14,20)

Es un medicamento antiinflamatorio esteroide, inmunosupresor, antiemético en la quimioterapia anticancerosa. Esta indicado en:

- Enfermedades endocrinas: Insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria.
- Afecciones reumáticas: para administrarse durante periodos limitados en artritis reumatoide, artritis gotosa aguda.
- Enfermedad del colágeno: de mantenimiento en casos selectos de lupus eritematoso sistémico, carditis reumática aguda y dermatomiositis sistémica.

- Afecciones dermatológicas: Pénfigo, dermatitis herpetiforme bulosa; eritema multiforme grave (síndrome de Stevens-Johnson); dermatitis exfoliativa micosis.
- Estados alérgicos: Control de afecciones alérgicas graves o incapacitantes que no respondan a tratamientos convencionales.
- Afecciones oftálmicas: Procesos inflamatorios y alérgicos graves, agudos y crónicos que envuelvan los ojos y anexos como conjuntivitis alérgica, queratitis.
- Enfermedades respiratorias: Sarcoidosis sintomática, tuberculosis pulmonar.
- Afecciones hematológicas: Trombocitopenia idiopática y secundaria en adultos, anemia hemolítica adquirida (autoinmune);
- Enfermedades neoplásicas: Para el control paliativo de leucemia y linfomas en adultos y leucemia aguda en niños.

#### **Farmacocinética en humanos. (5,10,14,20)**

Presenta una absorción oral rápida completa. Se metaboliza extensamente por vía hepática; La prednisona se metaboliza a su metabolito activo la prednisolona. El comienzo, la duración y el efecto máximo de la acción dependen de la vía de administración, de la solubilidad de la forma farmacéutica, de la dosis administrada y de la enfermedad a tratar. Eliminación principalmente mediante metabolismo hepático hasta un 75%, seguido de excreción renal de los metabolitos. El volumen de distribución es de 0.60 a 0.80 L/Kg. El tiempo de vida media es de 3 a 4 horas.

#### **Mecanismo de acción: (5,10,14,20)**

- Se difunde a través de las membranas celulares y forman complejos con receptores citoplasmáticos específicos. Después estos complejos penetran en el núcleo de la célula, se unen al ADN (cromatina) y estimulan la transcripción del ARN mensajero y la posterior síntesis de varias enzimas que, se piensa, son las responsables de dos tipos de efectos de los corticosteroides sistémicos. Pueden suprimir la transcripción del ARNm en algunas células (por ejemplo, linfocitos).

**Para los efectos glucocorticoides:**

- **Antiinflamatorio (esteroide):** disminuye o previene la respuestas del tejido a los proceso inflamatorios, reduciendo así la manifestación de los síntomas de la inflamación sin tratar la causa subyacente. Inhibe la acumulación de las células inflamatorias, incluyendo los macrófagos y los leucocitos, en las zonas de inflamación. También inhibe la fagocitosis. aumenta la síntesis de lipomodulina (macrocortina), inhibidor de la liberación de ácido araquidónico, y derivados de dicho ácido (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) mediadores de la inflamación.
- **Inmunosupresores:** Reducen la concentración de linfocitos timo-dependientes (linfocitos T), monocitos y eosinófilos. Disminuyen la unión de las inmunoglobulinas a los receptores celulares de superficie e inhiben la síntesis y/o liberación de las interleukinas, disminuyendo así la blastogénesis de los linfocitos T y reduciendo la importancia de la respuesta inmune primaria.

**Contraindicaciones:** (5,10,14,27)

En infecciones sistémicas por hongos, hipersensibilidad a la prednisona, a otros corticosteroides. Los pacientes no deben vacunarse contra la viruela mientras se encuentren en tratamientos con corticosteroides. No deberán iniciarse otros procedimientos de inmunización en enfermos que reciban dosis elevadas.

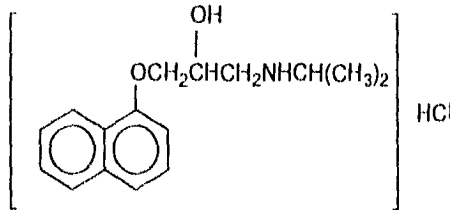
**Reacciones secundarias y adversas:** (5,10,14,27)

Dolor o ardor abdominal o del estómago continuo (úlceras pépticas; pancreatitis). Acné u otros problemas cutáneos. Heces sanguinolentas o alquitranadas. Rostro redondo, cara de luna (síndrome de Cushing). Dolor en la cadera u hombro. Aumento de la presión arterial o hinchazón de los pies o parte inferior de las piernas o aumento de peso no habitual. (retención de sodio y líquidos). Latidos cardiacos irregulares, calambres, dolor muscular o debilidad o cansancio no habitual (perdida de potasio). Trastornos en la menstruación (desequilibrio endócrino). Náuseas o vómito. Dolor en la espalda, costillas, brazos o piernas (osteoporosis; fracturas óseas,). Piel delgada y brillante. Estrías rojizo purpúreas en los brazos, cara, piernas, tronco o ingles. Hematomas no habituales, heridas que no cicatrizan.

## 2.8. PROPRANOLOL, CLORHIDRATO DE

**Propiedades Físicoquímicas:**(4,5,7,9,10,14,20,27)

**Fórmula desarrollada:**



**Fórmula condensada:**  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ .

**Nombre químico:** Clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(naftiloxi-1)-propanol-2.

**Peso molecular:** 295.81.

**Descripción:** Polvo cristalino blanco, o prácticamente blanco, punto de fusión 164 °C.

**pK:** 9.5.

**Solubilidad:** Poco soluble en agua , soluble 1 en 20 de agua y etanol, prácticamente insoluble en éter, ligeramente soluble en cloroformo.

**Indicaciones terapéuticas:**(5,10,14,20)

Es un fármaco bloqueador de receptores beta adrenérgicos. Está indicado para:

El control de la hipertensión. El tratamiento de la angina. La profilaxis a largo plazo después de restablecerse el paciente de un infarto agudo de miocardio. El control de la mayoría de las arritmias cardíacas. La profilaxis de la migraña. El control de la ansiedad y de la taquicardia de ansiedad. El tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica obstructiva..



**Farmacocinética en humanos.**(5,10,14)

El propranolol es un antagonista competitivo tanto de receptores adrenérgicos beta<sub>1</sub> como de los beta<sub>2</sub>. No tiene actividad agonista al adrenoceptor beta, pero posee actividad estabilizadora de membrana a concentraciones superiores a 1 a 3 mg/l, aunque tales concentraciones no se suelen obtener durante tratamientos orales. Se absorbe completamente después de su administración oral y las concentraciones plásticas máximas se manifiestan de 1 a 2 horas después de su administración a un paciente en ayunas. El hígado metaboliza hasta el 90% de una dosis oral, con una vida media de eliminación de 3 a 6 horas; se distribuye rápida y ampliamente por el cuerpo con máximos niveles en los pulmones, hígado, riñones, cerebro y corazón. Tiene gran afinidad a las proteínas (80 a 95%). Se puede administrar por vía intravenosa 1 mg por minuto.

**Contraindicaciones:** (5,10,14)

No debe ser utilizado en presencia de bloqueo cardíaco de segundo y tercer grado. En pacientes con shock cardiogénico, ni con antecedentes de broncoespasmo o después de ayuno prolongado, o con acidosis metabólica.

**Reacciones secundarias y adversas:** (5,10,14,20)

Efectos colaterales menores tales como extremidades frías, trastornos gastrointestinales, disturbios del sueño, laxitud y fatiga son a menudo pasajeros. Se pueden presentar ocasionalmente deterioro de la insuficiencia cardíaca y alteraciones del estado de ánimo; así mismo puede presentarse precipitación de bloqueo cardíaco en pacientes susceptibles. Se han reportado casos aislados de parestesias en las manos, alopecia, bradicardia, trombocitopenia y alucinaciones.

## CAPÍTULO III

### PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. SELECCION Y CLASIFICACION DE LOS MEDICAMENTOS.

Para el estudio se seleccionaron medicamentos que contienen fármacos poco solubles en agua, como son tabletas de clortalidona, cápsulas de indometacina, tabletas de prednisona y tabletas de clorhidrato de propranolol

Para las formas farmacéuticas que contienen clortalidona, indometacina y propranolol se analizaron 2 lotes de cada uno de laboratorios diferentes, para prednisona fueron 2 lotes de un mismo laboratorio, con un total de 14 lotes. Se les determinaron los controles de calidad especificados en la FEUM 5a. Ed. y se realizaron sus perfiles de disolución utilizando diferentes tipos de filtros (membrana tamaño de poro 0.45 micras, papel tamaño de poro 2.5 micras y teflón tamaño de poro 10 micras).

La TABLA No. I muestra los medicamentos seleccionados para el estudio.

TABLA No. I

MEDICAMENTOS SELECCIONADOS PARA EL ESTUDIO

FARMACO	FORMA FARMACEUTICA	LABORATORIO	LOTE
CLORTALIDONA	TABLETAS DE 50 mg:	1	CLO-1
			CLO-2
		2	CLO-3
			CLO-4
INDOMETACINA	CAPSULAS DE 25 mg:	1	INDO-1
			INDO-2
		2	INDO-3
			INDO-4
PREDNISONA	TABLETAS DE 5 mg:	1	PRE-1
			PRE-2 <sup>⊕</sup>
PROPRANOLOL	TABLETAS DE 40 mg.	1	PRO-1
			PRO-2
		2	PRO-3
			PRO-4

⊕: Lote comprado, todos los demás fueron donados.

### 3.2 EQUIPO, ESTANDARES Y REACTIVOS

- ◆ Balanza Analítica Sartorius (Modelo A210P).
- ◆ Centrifuga, DAMON, (Modelo IEC HN-II)
- ◆ Columna C<sub>18</sub> de 4.6 mm x 25 cm.
- ◆ Cromatógrafo Waters Millipore, (modelo 481).
- ◆ Deionizador, Milli-Q, Water System, Millipore.
- ◆ Desintegrador y Aparato para Friabilidad ELECSA.
- ◆ Disolutor Hanson-Research (Modelo SR6).
- ◆ Durómetro Shleuniger 112008 SICOMA
- ◆ Espectrofotómetro Beckman UV-VIS (Modelo DU-68).
- ◆ Filtro de membrana hidrofílica, millipore de fluoride polyvinylidene tamaño de poro 0.45 micras.
- ◆ Filtro de papel Whatman No. 42 filtración lenta tamaño de poro 2.5 micras.
- ◆ Filtro de teflón de polietileno tamaño de poro 10 micras.
- ◆ Muestreadores Millipore con 9.0 cm. de longitud.
- ◆ Potenciómetro CORNING (Modelo 7).
- ◆ Sonificador Branson (Modelo 5210).
- ◆ Swinnex Millipore de polipropileno con silicón con 25 mm de diámetro.

	PUREZA
● Acetanilida, estandar secundario.	100.90%
● Clortalidona, estándar secundario.	100.20%
● Indometacina, estándar secundario.	100.62%
● Prednisona, estándar secundario.	101.78%
● Propranolol.HCl, estándar secundario.	100.55%
* Acido Clorhídrico concentrado, R.A.	(J.T. Baker)
* Diclorometano, R.A.	(Merck)
* Etanol, R.A.	(Mallinckrodt)
* Fofato dibásico de sodio, R.A.	(Mallinckrodt)
* Fosfato monobásico de potasio, R.A.	(Mallinckrodt)
* Heptano, R.A.	(Merck)
* Hidróxido de Sodio (Lentejas), R.A.	(Mallinckrodt)
* Metanol, HPLC.	(Mallinckrodt)
* Metanol, R.A.	(Mallinckrodt)
* Tetrahidrofurano, HPLC.	(Fisher Scientific)
*	

### 3.3. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Las pruebas de control de calidad que se realizaron a cada uno de los lotes fueron los siguientes:

3.3.1. Identificación del principio activo

3.3.2. Dureza

3.3.3. Friabilidad.

3.3.4. Tiempo de desintegración.

3.3.5. Variación de peso.

3.3.6. Uniformidad de contenido.

3.3.7. Valoración del principio activo.

### 3.4. Disolución.

#### 3.3.1. IDENTIFICACION DEL PRINCIPIO ACTIVO.(9)

Para clortalidona, indometacina y propranolol, se obtuvo el espectro de absorción en la región ultravioleta con la preparación de la muestra. Como se indica en la valoración, dicho espectro debe corresponder con el obtenido con la solución de referencia especificado en la FEUM 5a. Ed. en donde los picos de máxima absorbancia de la solución de la muestra deberán corresponder a los obtenidos en la solución estándar.

Para prednisona la identificación se hizo por CLAR, El valor del tiempo de retención obtenido en el cromatograma de la muestra, en la valoración, debe corresponder al valor del tiempo de retención obtenido en el cromatograma de referencia.

#### 3.3.2. DUREZA. (30)

Esta prueba permite conocer la resistencia que ofrecen las tabletas al astillamiento, agrietamiento o ruptura.

La prueba se realizó en 10 unidades, se propone como límite una dureza no menor de 4 Kg fuerza para tabletas convencionales. (24)

### 3.3.3. FRIABILIDAD.

Consiste en evaluar la capacidad que tienen las tabletas de resistir la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte, sin perder parte de su composición por formación de polvos, despostillamiento en los bordes, rompimiento y decapado de su estructura.

La prueba se realizó en 10 unidades, pesándolas y colocándolas en el friabilizador por 4 min. a 25 rpm. Se pesaron, y se determinó el peso perdido, el cual no debe ser mayor del 1% del peso inicial(24).

### 3.3.4. TIEMPO DE DESINTEGRACION.(9)

Es el tiempo necesario para que las tabletas o cápsulas se desintegren y queden sobre la malla del aparato de prueba, una pasta suave sin núcleo palpable duro.

El medio de prueba fué agua destilada para todos los casos a una temperatura de  $37 \pm 2$  °C. El tiempo de desintegración que propone la FEUM debe ser máximo de 30 minutos o lo que especifique la monografía.

### 3.3.5. VARIACION DE PESO.(2,9,34)

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 o cápsulas.

**Para tabletas:** pesar individualmente 20 tabletas, determinar el peso promedio. Para un peso promedio de más de 80 mg y menos de 250 mg, no más de 2 unidades deben sobrepasar el 7.5 % de desviación del peso promedio.

**Para cápsulas:** pesar individualmente 20 cápsulas intactas, abrirlas y remover el contenido, limpiar las cápsulas y pesarlás, determinar el peso del contenido por la diferencia entre el peso de las cápsulas intactas y las cápsulas vacías, determinar el peso promedio,, para un peso promedio de contenido de menos de 300 mg, no más de 2 unidades deben sobrepasar el 10 % de desviación del peso promedio.

### 3.3.6. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.(1,7,28)

Esta prueba asegura la homogeneidad de contenido en las tabletas o cápsulas, y se realizó de la siguiente manera analizar 10 unidades individualmente como lo indica la monografía individual (para indometacina y propranolol) o como se indica en la valoración (para clortalidona y prednisona).

La cantidad de principio activo de cada una de las tabletas o cápsulas deberá estar en el rango de 85-115 % de la cantidad especificada en el marbete, y la desviación estándar relativa deberá ser menor o igual al 6 %.

Para clortalidona y prednisona se utiliza la misma metodología utilizada para la valoración (DIAGRAMA III y IV) respectivamente.

Para indometacina y propranolol se sigue la metodología para la uniformidad de contenido, la cual se resume en los DIAGRAMAS I y II respectivamente.

### 3.3.7. VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO.(9)

En los DIAGRAMAS, III a VI se resume la metodología utilizada para la cuantificación de los principios activos a partir de su forma farmacéutica.

### 3.4. DISOLUCION. (9)

Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en solución; se realiza colocando una tableta o cápsula en cada uno de los seis vasos del disolutor, se realiza el estudio de disolución tomando muestras del medio de disolución, a los 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min. usando los filtros de membrana, papel y teflón, respectivamente, y leyendo directamente en el espectrofómeto. La metodología se resume en la TABLA No.II

#### 3.4.1. VALIDACION DE LOS METODOS ANALITICOS PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCION.

Antes de proceder a realizar los perfiles de disolución, se validaron los métodos analíticos para cuantificar los fármacos bajo estudio en sus respectivos medios de disolución. Para cada uno de ellos se evaluó la linealidad y repetibilidad.

**LINEARIDAD:**

Para determinar si la relación entre la concentración y la absorbancias era lineal, se prepararon 3 curvas estándar a concentraciones diferentes para cada fármaco, según la TABLA No. III.

Para cada una de las curvas se determinó la pendiente (m), la ordenada al origen (b), y el coeficiente de correlación (r), el cual debe ser  $r = 0.99$  y  $r^2 = 0.98$ .

**REPETIBILIDAD:**

Expresa la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones de operación (analista, aparato, tiempo, laboratorio) Para determinar la repetibilidad se realizaron 3 curvas estándar para cada fármaco durante dos días diferentes, según la TABLA No. III

Se determina el porcentaje de coeficiente de variación (%C:V) de las curvas estándar para los dos días el cual debe ser menor al 3 % para métodos espectrofotométricos.

DIAGRAMA No I

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE INDOMETACINA  
(FEUM 5a. Ed.)

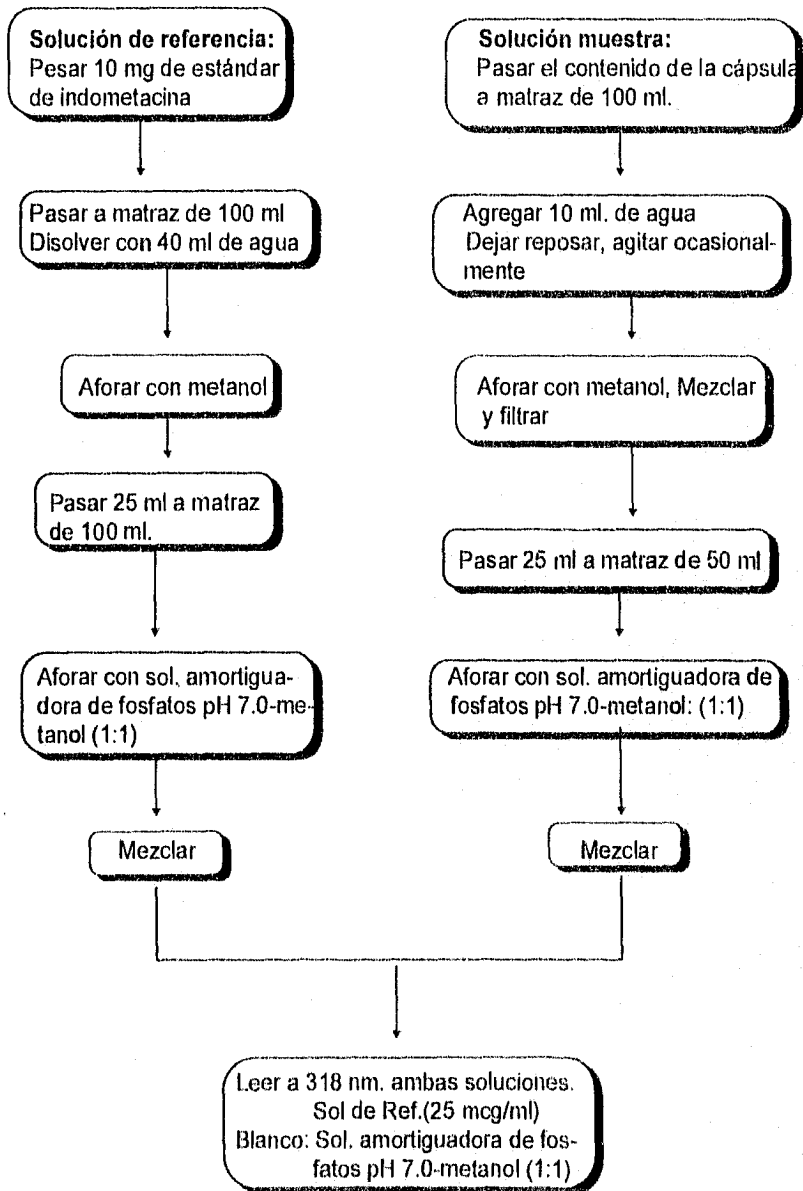




DIAGRAMA No II  
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE PROPRANOLOL  
(FEUM 5a. Ed.)

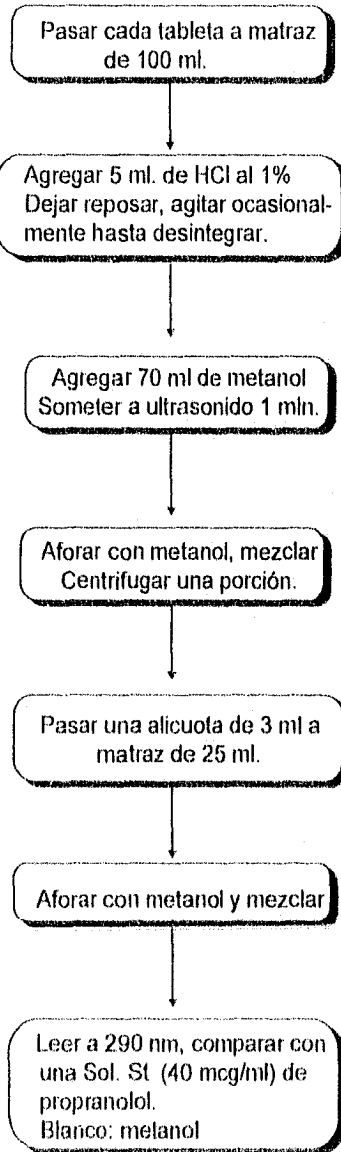


DIAGRAMA No III

VALORACION DE CLORTALIDONA  
(BP. 1993)

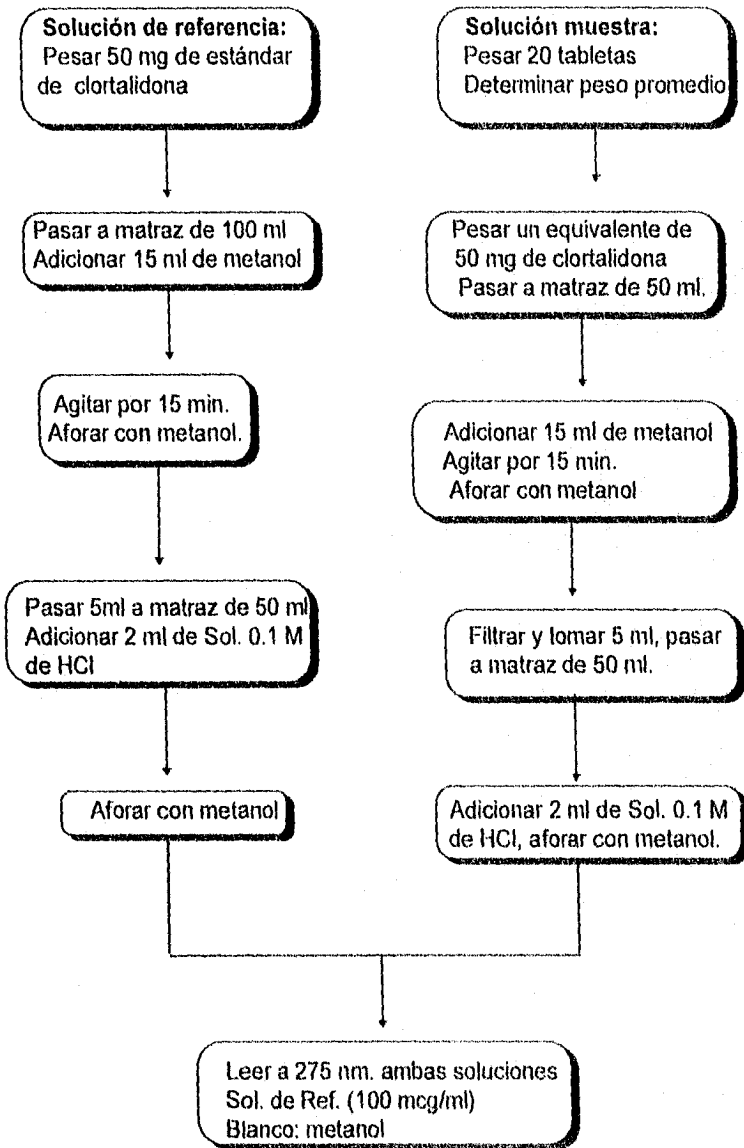


DIAGRAMA No IV

VALORACION DE INDOMETACINA  
(FEUM 5a. Ed.)

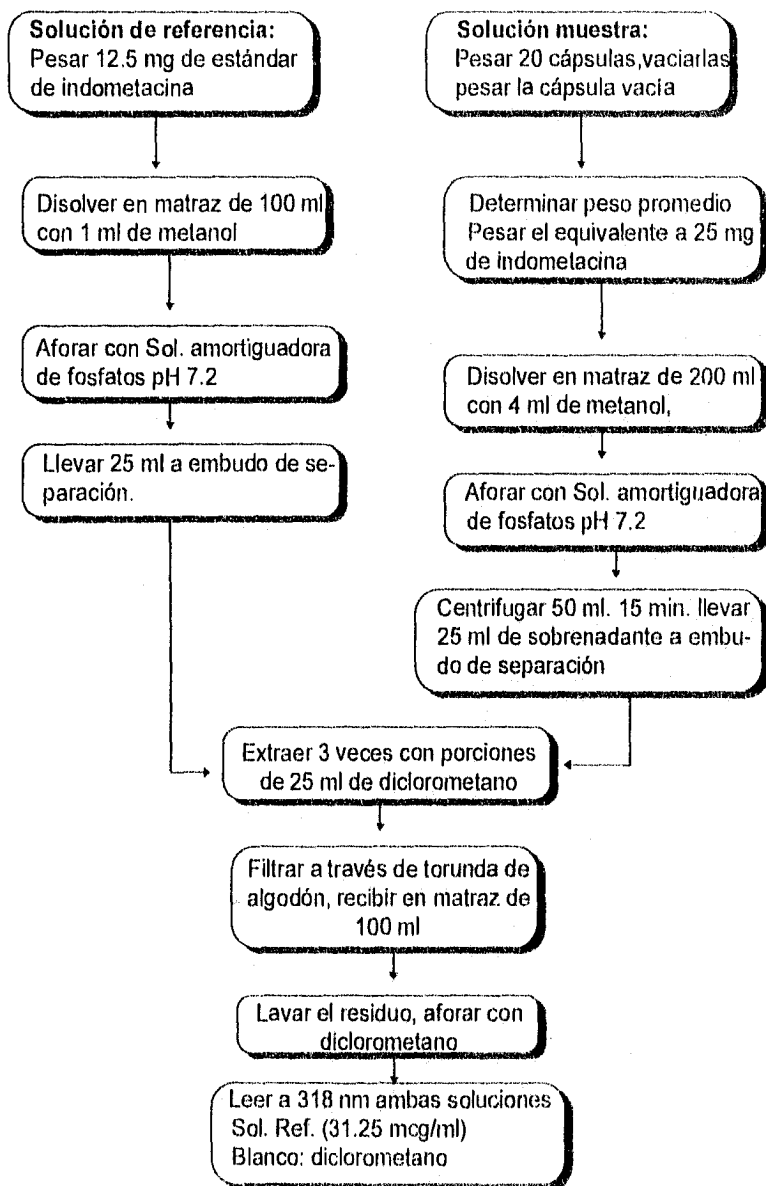


DIAGRAMA No V

VALORACION Y UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE PREDNISONA  
POR CLAR ( FEUM 5a. Ed. )

Condiciones del equipo

Fase móvil:

agua-tetrahidrofurano-metanol.(688:250:62) grado cromatográfico (G.C.)

Detector: ultravioleta 254 nm.

Columna: de 4,6 mm x 25 cm. C<sub>18</sub>.

Flujo: 1.0 ml/rnin.

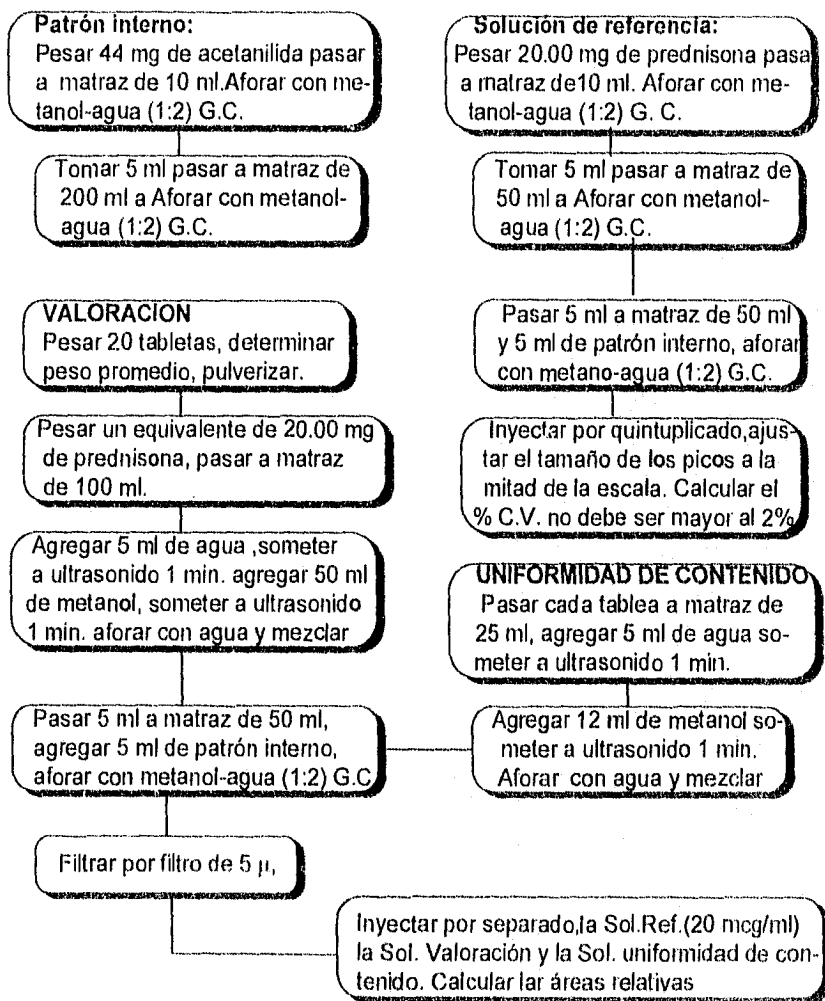


DIAGRAMA No VI

VALORACION DE PROPRANOLOL  
( FEUM 5a. Ed. )

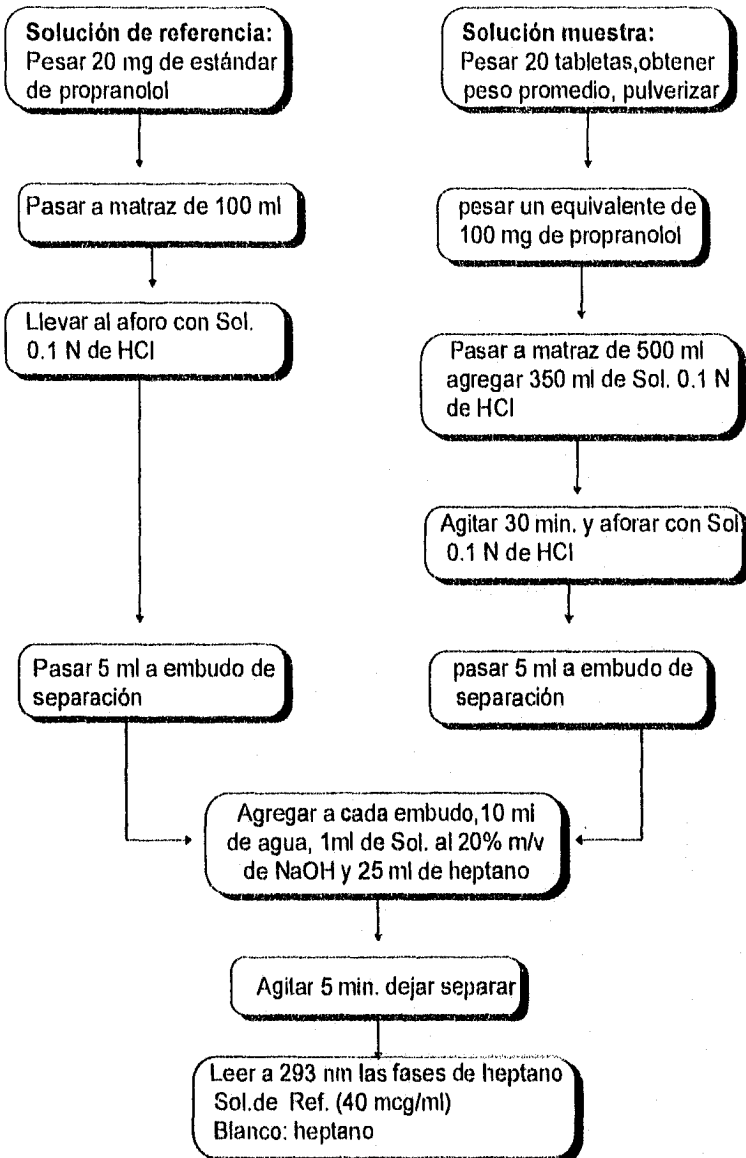


TABLA No.II

**METODOLOGIA DE LOS PERFILES DE DISOLUCION**

FARMACO	APARATO (*)	MEDIO DISOLUCION	VOL. (ml)	VEL. DE AGITACION rpm	MUESTRA (ml)	$\lambda$ nm.	Q (%)	$\clubsuit$ (min)
CLORTALIDONA	2	Agua	900	100	5	275	50	60
INDOMETACINA	1	Sol.amortigua- dora de fosfa- fos pH 7.2- agua (1:4)	750	100	5	318	80	20
PREDNISONA	2	Agua	500	50	3	242	80	30
PROPRANOLOL	1	solución 1:100 de HCl	1000	100	5	289	75	30

(\*): 1: CANASTILLAS,  
2: PALETAS.

$\clubsuit$  Especificaciones para la prueba de disolución Q + 5% al tiempo indicado para 6 tabletas o cápsulas según FEUM 5a. Ed.(7) USP XXII (28) y BP 1993 (1).

TABLA No.III

CURVAS ESTANDAR PARA LA CUANTIFICACION  
EN LOS PERFILES DE DISOLUCION

FARMACO	CONCENTRACIONES (mcg/ml)	$\lambda$ (nm)
CLORTALIDONA	4,10,20,40,80.	275
INDOMETACINA	4,10,20,40,60.	318
PREDNISONA	2,4,8,10,16.	242
PROPRANOLOL	4,10,20,40,60.	289

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS Y ANÁLISIS

#### 4.1. CONTROLES DE CALIDAD

##### 4.1.1. Identificación de los principios activos:

Para clortalidona, indometacina y propranolol, por espectrofotometría ultravioleta, las soluciones muestra de los fármacos presentaron los mismos máximos a las mismas longitudes de onda que una solución estándar del mismo fármaco, por lo tanto la identificación es positiva.

Al analizar la prednisona por CLAR, la solución muestra de prednisona presentó el mismo tiempo de retención que la solución estándar, por lo tanto la identificación es positiva.

##### 4.1.2. Prueba de dureza:

Los lotes que no cumplen con esta prueba fueron los que contenían clortalidona (CLO-1), Los 2 lotes de prednisona y propranolol (PRO-4), presentaron una dureza menor de 4 Kg., las especificaciones son de 4 a 10 kg. (24); todos los demás lotes si cumplen con la prueba. Los resultados se presentan en la TABLA No.IV.

##### 4.1.3. Friabilidad:

Todos Los lotes estudiados cumplen con las especificaciones de la prueba, ya que el porcentaje de pérdida de peso fue menor de 1%. Los resultados se presentan en la TABLA No.IV.

##### 4.1.3. Tiempo de desintegración:

Todos los lotes pasan la prueba, ya que el tiempo de desintegración fue menor a 10 minutos, la FEUM 5a. Ed. especifica no más de 30 min. para la desintegración de tabletas y cápsulas(7). Los resultados se presentan en la TABLA No.IV.

##### 4.1.5. Variación de peso:

Todos los lotes estudiados se encuentran dentro de especificaciones farmacopéicas. Los resultados se presentan en la TABLA No.IV.



#### 4.1.6. Uniformidad de contenido:

De acuerdo a los resultados se observa que los lotes estudiados se encontraron dentro de especificaciones que marca la FEUM 5a Ed. contienen no menos del 85.0% y no más del 114.0% de lo indicado en el marbete, y tienen una D.E.R menor o igual a 6%. Los resultados se presentan en la TABLA No.V.

#### 4.1.7. Valoración:

Los lotes estudiados se encontraron dentro de las especificaciones que marca la FEUM 5a Ed. y sus valores se encuentran en la TABLA No.V.

### 4.2. VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS, PARA CUANTIFICAR LOS FÁRMACOS EN MEDIO DE DISOLUCIÓN.

#### Linealidad:

para todos los métodos analíticos se encontró un coeficiente de correlación de  $r = 0.9999$ , por lo que existe una relación lineal entre la concentración y la absorbancia en los intervalos utilizados para las curvas estándar. En las GRÁFICAS 1 a 4 se observa la linealidad de los métodos analíticos en medio de disolución, tomando el promedio de las curvas estándar de los días 1 y 2.

#### Repetibilidad:

En todos los métodos analíticos se encontró un porcentaje de coeficiente de variación menor al 3% de los días 1 y 2, que es lo especificado para los métodos espectrofotométricos Los resultados se presentan en las TABLAS No.VI a IX.

### 4.3 DISOLUCIÓN:

Los porcentajes disueltos de los fármacos después de utilizar los tres filtros se presentan en las TABLAS X a XIII.

Los perfiles de disolución para los fármacos con los tres filtros y el porcentaje disuelto al tiempo especificado, se presentan en las GRÁFICAS 5 a 18.

Todos los lotes de clortalidona pasan con la prueba de disolución utilizando los tres filtros, cumplen con las especificaciones de la FEUM 5a Ed.,  $Q=50\%$  a los 60 min., y ninguno de los resultados individuales

de las 6 muestras es menor de  $Q + 5\%$ , lo que se observa en las GRÁFICAS No. 5 a 8.

El lote (INDO-1), pasa la prueba de disolución utilizando los tres filtros, cumplen con las especificaciones de la FEUM 5a Ed.,  $Q=80\%$  a los 20 min., y ninguno de los resultados individuales de las 6 muestras es menor de  $Q + 5\%$ , lo que se observa en la GRÁFICA No. 9.

El lote (INDO-2), no pasó la prueba de disolución al emplear los tres filtros (membrana, papel y teflón) no cumplen con las especificaciones de la FEUM 5a Ed.,  $Q=80\%$  a los 20 min., y ninguno de los resultados individuales de las 6 muestras es menor de  $Q + 5\%$ , considerando que no existe influencia de los filtros en la disolución. lo que se observa en la GRÁFICA No. 10 y en la TABLA No. XI.

Los lotes (INDO-3 y 4) no pasan la prueba de disolución con el filtro de membrana, ya que en ambos lotes una muestra se disuelve menos del  $85\%$  ( $Q + 5\%$ ) a los 20 min., en este caso era necesario repetir la prueba con otras 6 cápsula, sin embargo la prueba no se repitió por falta de filtros, lo que se observa en la TABLA No. XI. Con los filtros de papel y teflón si pasan la prueba de disolución. En las GRÁFICAS No. 11 y 12 se observa que los porcentajes disueltos menores los presenta el filtro de membrana, por lo que si está influyendo el tamaño del poro del filtro en la prueba de disolución.

Todos los lotes de prednisona cumplen con las especificaciones de disolución de la FEUM 5a Ed.,  $Q=80\%$  a los 30 min., y ninguno de los resultados individuales de las 6 muestras es menor de  $Q + 5\%$ , lo que se observa en la TABLA No. XII y en las GRÁFICAS No. 13 y 14, también existen diferencias en los porcentajes disueltos, los porcentajes mínimos se observan con el filtro de membrana donde no alcanzan un  $100\%$  de disolución, en los filtros de papel y teflón se obtuvieron porcentajes de disolución mayores del  $100\%$

Los lotes de propranolol (PRO-1 y 2) cumplen con la prueba de disolución al utilizar los tres filtros, especificado por la FEUM 5a Ed.,  $Q=75\%$  a los 30 min., y ninguno de los resultados individuales de las 6 muestras es menor de  $Q + 5\%$ . A los 10 min. se disolvió casi el  $100\%$ , por lo cual no existe influencia del tamaño de poro del filtro, lo que se observa en las GRÁFICAS No. 15 y 16.

Los lotes (PRO-3 y 4), pasan la prueba de disolución utilizando los tres filtros, cumpliendo con las especificaciones de la FEUM 5a Ed., Q=75% a los 30 min., y ninguno de los resultados individuales de las 6 muestras es menor de Q + 5%, lo que se observa en las GRÁFICAS No. 17 y 18.

TABLA No IV

RESULTADOS DE CONTROL DE CALIDAD

CLAVE	Dureza	friabilidad	Desinte- gración n=6	Variación de peso		
	n=10 Kg	n=10 %		n=20		
			min.	Prom mg.	Mín %	Máx. %
CLO-1	3.98*	0.3737	0.316	142.7	97.99	102.55
CLO-2	4.02*	0.3312	0.366	142.2	98.45	101.75
CLO-3	5.58	0.2650	4.816	169.2	98.50	101.51
CLO-4	6.46	0.2591	7.083	171.6	98.40	101.13
INDO-1	⊛	⊛	8.533	290.3	97.85	102.43
INDO-2	⊛	⊛	8.850	286.6	96.76	106.87
INDO-3	⊛	⊛	9.250	247.3	96.90	105.17
INDO-4	⊛	⊛	7.533	245.4	94.42	103.60
PRE-1	3.83*	0.0979	2.750	103.2	97.68	101.46
PRE-2	3.97*	0.0665	2.133	102.4	97.00	103.26
PRO-1	5.52	0.2740	6.70	150.4	97.79	102.51
PRO-2	5.3	0.4391	5.25	147.5	98.16	101.48
PRO-3	5.8	0.3530	1.20	198.6	96.80	102.70
PRO-4	4.19*	0.4848	1.033	201.3		102.66

(\*): No pasan la prueba de dureza.

⊛: No se aplica la prueba a cápsulas.

TABLA No. V  
 RESULTADOS DE CONTROL DE CALIDAD

CLAVE	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO n=10				VALORACION n=20 *	
	Promedio %	Mínimo %	Máximo %	D.S.R. %	%	Límites
CLO-1	99.81	96.90	102.73	2.91	98.7	No menos del 92.0% y no más del 108.0%
CLO-2	98.07	96.71	100.25	1.20	99.2	
CLO-3	99.03	96.15	101.76	0.97	99.2	
CLO-4	101.49	99.71	102.48	0.83	100.5	
INDO-1	99.70	93.02	104.86	4.26	98.5	No menos del 90.0% y no más del 110.0%
INDO-2	97.70	93.86	100.21	2.97	95.7	
INDO-3	101.4	98.73	104.20	2.42	99.6	
INDO-4	100.7	96.42	104.83	2.98	95.8	
PRE-1	98.94	94.80	102.30	2.39	99.7	> 90.0% y < 110.0%
PRE-2	100.67	94.60	104.80	3.03	99.1	
PRO-1	98.32	96.13	100.36	1.50	101.2	No menos del 90.0% y no más del 110.0%
PRO-2	97.96	99.81	100.26	2.70	95.7	
PRO-3	98.74	95.62	100.26	1.80	102.8	
PRO-4	95.82	90.08	99.15	3.45	101.5	

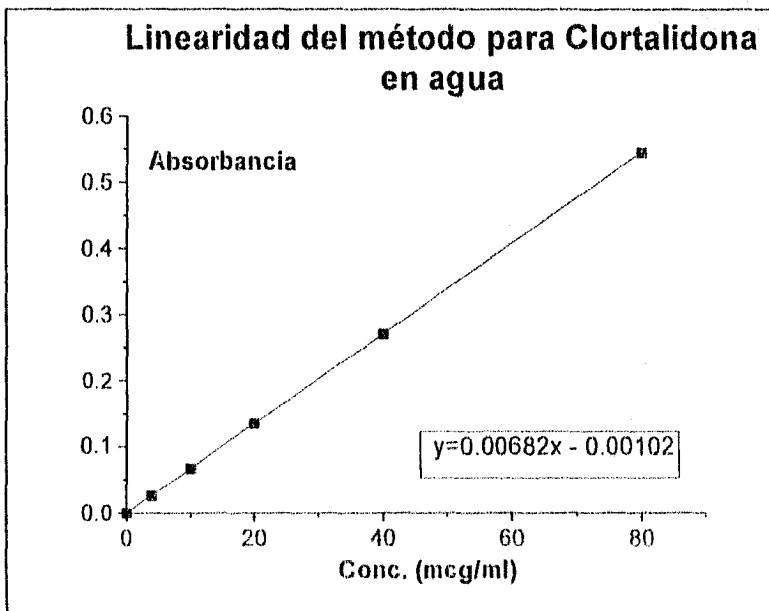
\*: Especificaciones de la FEUM 5a. Ed.

TABLA No. VI

VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE CLORTALIDONA EN MEDIO DE DISOLUCION (AGUA)

	CONCENTRACION (mcg/ml.)					r	m	b
	4	10	20	40	80			
<b>A</b> Dia 1	0.027	0.067	0.134	0.270	0.542	0.9999	0.0068	-0.00087
	0.026	0.066	0.135	0.268	0.542	0.9999	0.0068	-0.00166
	0.027	0.068	0.135	0.269	0.540	0.9999	0.0067	-0.00006
Promedio	0.026	0.067	0.134	0.269	0.541	0.9999	0.0067	-0.00085
% C.V:	2.165	1.49	0.428	0.371	0.213			
<b>A</b> Dia 2	0.027	0.068	0.138	0.277	0.554	0.9999	0.0069	-0.00089
	0.026	0.068	0.136	0.274	0.550	0.9999	0.0069	-0.00146
	0.027	0.066	0.135	0.269	0.542	0.9999	0.0068	-0.00108
Promedio	0.026	0.067	0.136	0.273	0.548	0.9999	0.0067	-0.00114
% C.V:	2.165	1.715	1.120	1.478	1.113			

A: Absorbancia. r: Coeficiente de correlación. m: Pendiente. b: Ordenada al origen.



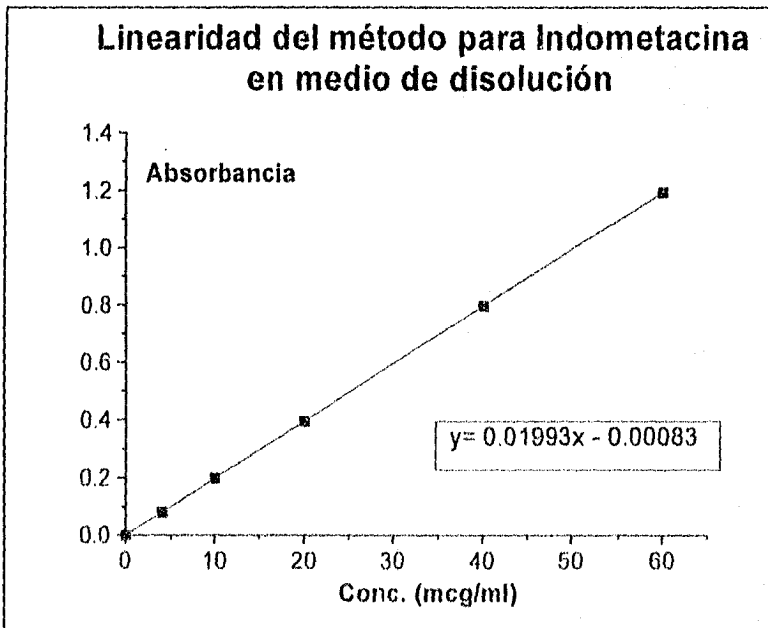
GRAFICA No. 1

TABLA No. VII

VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE  
INDOMETACINA EN MEDIO DE DISOLUCION SOL. REGULADORA DE  
FOSFATOS pH 7.2-AGUA (1:4)

	CONCENTRACION (mcg/ml.)					r	m	b
	4	10	20	40	60			
<b>A</b>	0.08	0.199	0.399	0.801	1.205	0.9999	0.0200	-0.00175
Día 1	0.081	0.202	0.406	0.814	1.216	0.9999	0.0202	-0.000004
	0.079	0.196	0.393	0.792	1.190	0.9999	0.0198	-0.0022
Promedio	0.08	0.199	0.399	0.802	1.203	0.9999	0.0199	-0.001318
% C.V:	1.25	1.50	1.63	1.38	1.084			
<b>A</b>	0.078	0.199	0.397	0.802	1.172	0.9998	0.0196	-0.0034
Día 2	0.079	0.198	0.394	0.791	1.200	0.9999	0.0199	-0.0033
	0.079	0.196	0.393	0.792	1.183	0.9999	0.0197	-0.0006
Promedio	0.078	0.197	0.394	0.795	1.185	0.9999	0.0197	-0.00246
% C.V:	0.737	0.772	0.527	0.765	1.190			

A:Absorbancia. r:coeficiente de correlación. m:pendiente. b:Ordenada al origen.



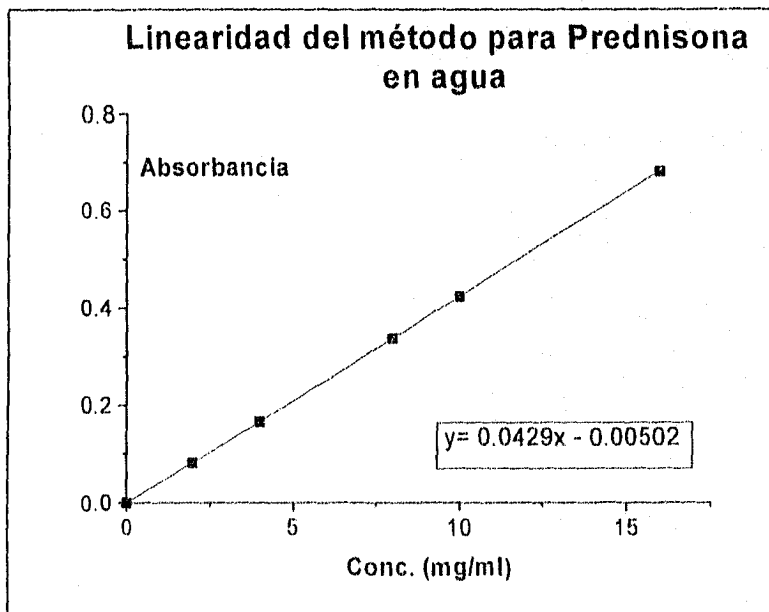
GRAFICA No. 2

TABLA No. VIII

VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE PREDNISONA EN MEDIO DE DISOLUCION (AGUA)

	CONCENTRACION (mcg/ml.)					r	m	b
	2	4	8	10	16			
<b>A</b>	0.083	0.167	0.333	0.420	0.680	0.9999	0.0426	-0.00433
Día 1	0.082	0.164	0.341	0.432	0.687	0.9999	0.0434	-0.00626
	0.082	0.165	0.332	0.417	0.670	0.9999	0.0420	-0.00293
Promedio	0.082	0.165	0.335	0.423	0.679	0.9999	0.0426	-0.004506
% C.V:	0.701	0.923	1.471	1.87	1.258			
<b>A</b>	0.082	0.167	0.337	0.424	0.686	0.9999	0.0431	-0.00586
Día 2	0.080	0.167	0.339	0.428	0.685	0.9999	0.0432	-0.00606
	0.083	0.168	0.340	0.425	0.687	0.9999	0.0431	-0.00446
Promedio	0.081	0.167	0.338	0.425	0.686	0.9999	0.0431	-0.00546
% C.V:	1.87	0.345	0.600	0.489	0.145			

A:Absorbancia. r:coeficiente de correlación. m:pendiente. b:Ordenada al origen.



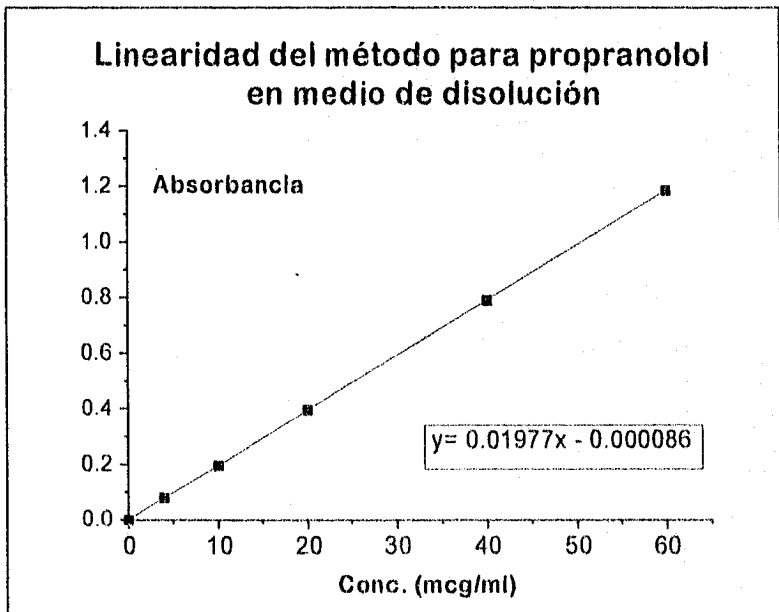
GRAFICA No. 3

TABLA No. IX

VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE  
 PROPRANOLOL EN MEDIO DE DISOLUCION SOL. 1:100 DE ACIDO  
 CLORHIDRIDO

	CONCENTRACION (mcg/ml.)					r	m	b
	4	10	20	40	60			
<b>A</b> Día 1	0.079	0.196	0.396	0.794	1.186	0.9999	0.0197	-0.000416
	0.081	0.198	0.397	0.796	1.177	0.9999	0.0190	-0.00329
	0.080	0.197	0.395	0.786	1.176	0.9999	0.0195	-0.001938
Promedio	0.08	0.197	0.396	0.792	1.179	0.9999	0.0196	-0.001938
% C:V:	1.25	0.507	0.252	0.668	0.466			
<b>A</b> Día 2	0.079	0.195	0.396	0.791	1.194	0.9999	0.0199	-0.0026
	0.08	0.196	0.392	0.792	1.190	0.9999	0.0198	-0.00115
	0.08	0.196	0.390	0.790	1.192	0.9999	0.0198	-0.00194
Promedio	0.079	0.195	0.395	0.791	1.192	0.9999	0.0198	-0.00189
% C:V:	0.724	0.295	0.253	0.126	0.167			

**A:**Absorbancia. **r:**coeficiente de correlación. **m:**pendiente. **b:**Ordenada al origen.



GRAFICA No. 4



TABLA No. X

PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA TABLETAS DE CLORTALIDONA

TIEMPO (min.)	% DISUELTO											
	LABORATORIO 1						LABORATORIO 2					
	CLO-1			CLO-2			CLO-3			CLO-4		
	F.M	F.P	F.T	F.M	F.P	F.T	F.M	F.P	F.T	F.M	F.P	F.T
5	32.85 (2.62)	33.03 (8.87)	37.92 (3.70)	33.27 (8.81)	27.86 (5.63)	38.46 (4.34)	64.43 (7.33)	65.91 (9.18)	69.54 (7.04)	30.81 (10.73)	31.99 (5.73)	40.63 (10.32)
10	47.62 (0.86)	45.43 (12.09)	48.93 (3.89)	49.63 (5.98)	43.49 (3.47)	49.75 (4.47)	94.48 (2.62)	95.88 (2.75)	93.73 (1.31)	68.23 (3.25)	71.60 (4.75)	79.79 (5.37)
15	55.55 (1.98)	54.53 (7.22)	56.43 (4.87)	56.31 (6.79)	51.72 (1.54)	56.41 (4.50)	98.52 (2.81)	100.42 (2.36)	97.19 (1.48)	91.15 (1.19)	90.96 (1.13)	93.85 (1.99)
20	61.60 (1.70)	60.88 (5.06)	61.78 (5.01)	61.13 (4.78)	58.74 (1.91)	62.09 (4.67)	99.82 (2.25)	101.36 (1.90)	98.23 (1.34)	97.55 (0.53)	96.69 (1.63)	96.51 (1.34)
30	71.10 (2.13)	69.11 (5.57)	70.23 (5.01)	69.73 (4.64)	66.56 (1.73)	70.03 (5.68)	99.12 (2.33)	102.10 (2.64)	98.77 (1.46)	99.94 (0.51)	99.26 (2.75)	97.99 (1.15)
45	78.79 (2.29)	77.07 (6.11)	78.62 (5.12)	76.74 (4.21)	75.08 (1.31)	77.55 (5.87)	98.81 (1.94)	100.78 (2.39)	98.03 (1.36)	99.68 (0.69)	96.73 (2.61)	97.43 (1.66)
60	84.86 (2.01)	85.02 (2.62)	84.31 (4.87)	82.01 (3.88)	80.48 (1.74)	79.49 (1.31)	98.03 (2.21)	100.33 (2.58)	97.59 (1.37)	98.85 (0.75)	96.65 (1.71)	96.56 (0.95)

F.M: Filtro de membra.

F.P: Filtro de papel.

F.T: Filtro de teflon

Los valores entre paréntesis representan el % de coeficiente de variación.

TABLA No. XI  
PERFILES DE DISOLUCION PARA CÁPSULAS DE INDOMETACINA

TIEMPO (min.)	% DISUELTO											
	LABORATORIO 1						LABORATORIO 2					
	INDO-1			INDO-2			INDO-3			INDO-4		
	F.M	F.P	F.T	F.M	F.P	F.T	F.M	F.P	F.T	F.M	F.P	F.T
5	32.10 (11.28)	33.89 (16.39)	39.86 (7.85)	25.77 (26.86)	28.09 (20.03)	33.08 (22.71)	44.71 (25.10)	46.64 (7.95)	53.25 (23.26)	58.87 (25.56)	62.83 (23.58)	56.96 (18.18)
10	73.03 (5.55)	71.91 (2.65)	75.98 (2.20)	58.20 (7.08)	55.76 (10.34)	55.53 (17.94)	85.66 (7.80)	71.45 (10.14)	90.39 (4.73)	87.32 (12.61)	96.86 (3.52)	92.35 (3.30)
15	89.84 (2.74)	89.20 (3.75)	90.04 (2.81)	75.37 (3.87)	69.97 (3.28)	70.05 (11.29)	93.40 (6.74)	95.27 (2.09)	95.77 (1.97)	94.68 (7.68)	100.51 (2.05)	98.41 (2.62)
20	89.21 (2.74)	88.58 (3.75)	89.41 (2.81)	74.84 (3.87)	74.07 (3.51)	77.52 (5.87)	94.60 (6.91)	98.24 (1.70)	97.08 (2.02)	94.45 (8.02)	100.71 (1.76)	99.67 (3.19)
30	92.47 (3.54)	90.52 (4.29)	91.54 (2.61)	79.02 (4.34)	77.00 (3.63)	84.04 (4.76)	94.88 (6.70)	98.62 (1.84)	97.60 (2.19)	93.90 (7.94)	99.67 (1.94)	100.04 (3.49)
45	93.49 (3.41)	91.76 (4.20)	93.00 (2.59)	81.02 (4.15)	78.85 (4.37)	88.22 (4.88)	94.03 (6.76)	98.34 (2.17)	97.35 (2.06)	93.44 (7.77)	99.40 (1.91)	99.54 (3.66)
60	92.85 (2.81)	92.58 (3.82)	94.77 (2.91)	82.67 (4.02)	78.84 (4.36)	90.87 (5.20)	92.40 (6.26)	97.59 (1.96)	96.90 (2.14)	92.66 (7.78)	98.34 (1.98)	99.11 (3.53)

F.M: Filtro de membrana.

F.P: Filtro de papel.

F.T: Filtro de teflon.

Los valores entre paréntesis representan el % de coeficiente de variación.

( ♦ ): No pasa la prueba en todos los vasos.

( ♥ ): No pasa la prueba en el vaso-2.

( ▲ ): No pasa la prueba en el vaso-6.

TABLA No. XII

PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA TABLETAS DE PREDNISONA

TIEMPO (min.)	% DISUELTO					
	PRE-1			PRE-2		
	F.M.	F.P.	F.T.	F.M.	F.P.	F.T.
5	23.44 (36.19)	64.66 (9.33)	70.20 (13.67)	18.98 (14.01)	65.36 (18.45)	63.81 (10.08)
10	72.17 (13.78)	93.54 (6.96)	88.98 (8.10)	73.16 (12.32)	72.42 (14.14)	89.46 (7.03)
15	89.63 (5.92)	101.68 (3.43)	103.15 (2.52)	91.77 (4.57)	91.92 (8.97)	100.28 (7.69)
20	97.23 (3.03)	104.56 (1.14)	102.60 (1.46)	97.38 (5.64)	101.59 (5.17)	102.49 (8.10)
30	98.50 (1.93)	106.02 (1.00)	102.00 (1.16)	97.96 (5.94)	102.68 (4.92)	102.49 (8.28)
45	99.60 (1.89)	105.55 (1.37)	101.85 (1.46)	97.51 (6.20)	103.11 (5.18)	102.41 (8.15)
60	98.90 (1.62)	104.44 (1.55)	102.95 (1.10)	96.94 (6.15)	102.69 (4.99)	102.22 (8.52)

F.M: Filtro de membrana.

F.P: Filtro de papel.

F.T: Filtro de teflon.

Los valores entre paréntesis representan el % de coeficiente de variación.

TABLA No. XIII

PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA TABLETAS DE PROPRANOLOL

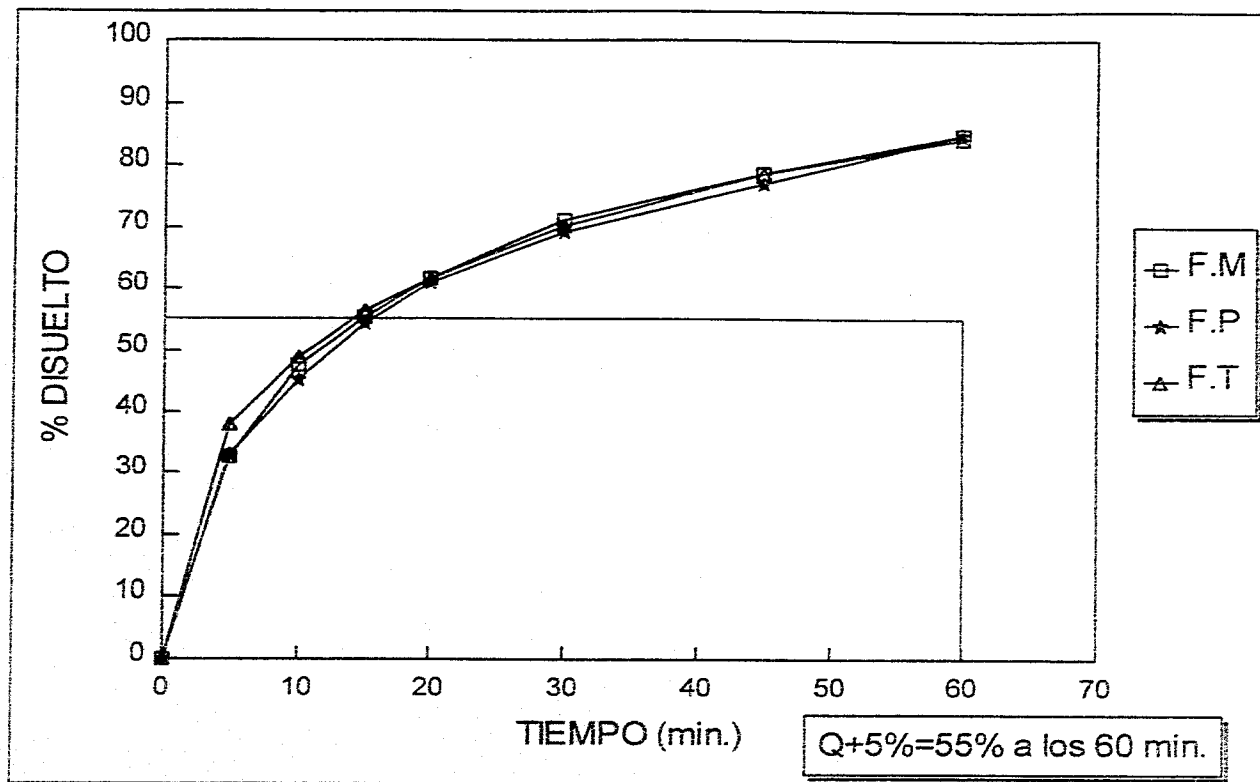
TIEMPO (min.)	% DISUELTO											
	LABORATORIO 1						LABORATORIO 2					
	PRO-1			PRO-2			PRO-3			PRO-4		
	F.M	F.P	F.T	F.M	F.P	F.T	F.M	F.P	F.T	F.M	F.P	F.T
5	99.02	97.95	100.60	98.51	97.99	104.38	38.29	36.44	35.17	35.57	29.30	40.01
%C.V.	(1.68)	(1.35)	(2.39)	(2.06)	(2.28)	(3.55)	(6.50)	(9.08)	(3.71)	(6.73)	(12.79)	(7.84)
10	98.53	97.39	100.69	99.08	97.39	101.87	73.02	70.35	67.14	70.73	91.81	77.27
%C.V.	(1.91)	(1.16)	(2.12)	(1.96)	(2.51)	(3.14)	(9.23)	(10.70)	(9.30)	(6.79)	(4.41)	(13.17)
15	97.54	97.11	100.43	98.62	96.54	100.81	94.13	94.62	92.69	96.52	97.20	98.82
%C.V.	(2.04)	(1.07)	(1.99)	(1.89)	(2.13)	(2.91)	(2.35)	(1.48)	(5.01)	(2.22)	(1.18)	(1.15)
20	97.71	96.83	99.65	98.23	96.20	99.91	95.54	96.07	96.13	98.00	96.70	99.10
%C.V.	(3.17)	(1.24)	(2.09)	(2.13)	(2.15)	(3.03)	(1.16)	(1.00)	(1.50)	(1.45)	(1.18)	(1.57)
30	96.43	96.13	99.16	97.89	95.79	99.24	95.01	95.40	95.91	97.42	96.40	98.80
%C.V.	(2.30)	(1.15)	(2.09)	(2.01)	(2.31)	(2.96)	(1.03)	(1.28)	(1.53)	(1.61)	(1.11)	(1.95)
45	95.75	95.66	98.36	98.06	95.01	98.35	94.60	94.93	95.17	96.44	95.82	97.73
%C.V.	(2.30)	(1.25)	(2.18)	(1.78)	(2.20)	(2.89)	(1.12)	(1.25)	(1.72)	(1.59)	(1.14)	(1.21)
60	97.40	95.52	98.04	96.58	94.64	98.03	94.20	94.38	94.84	95.80	95.78	97.37
%C.V.	(2.28)	(1.10)	(2.15)	(2.08)	(2.15)	(2.87)	(1.88)	(1.43)	(1.56)	(1.61)	(0.98)	(1.30)

F.M: Filtro de membrana.

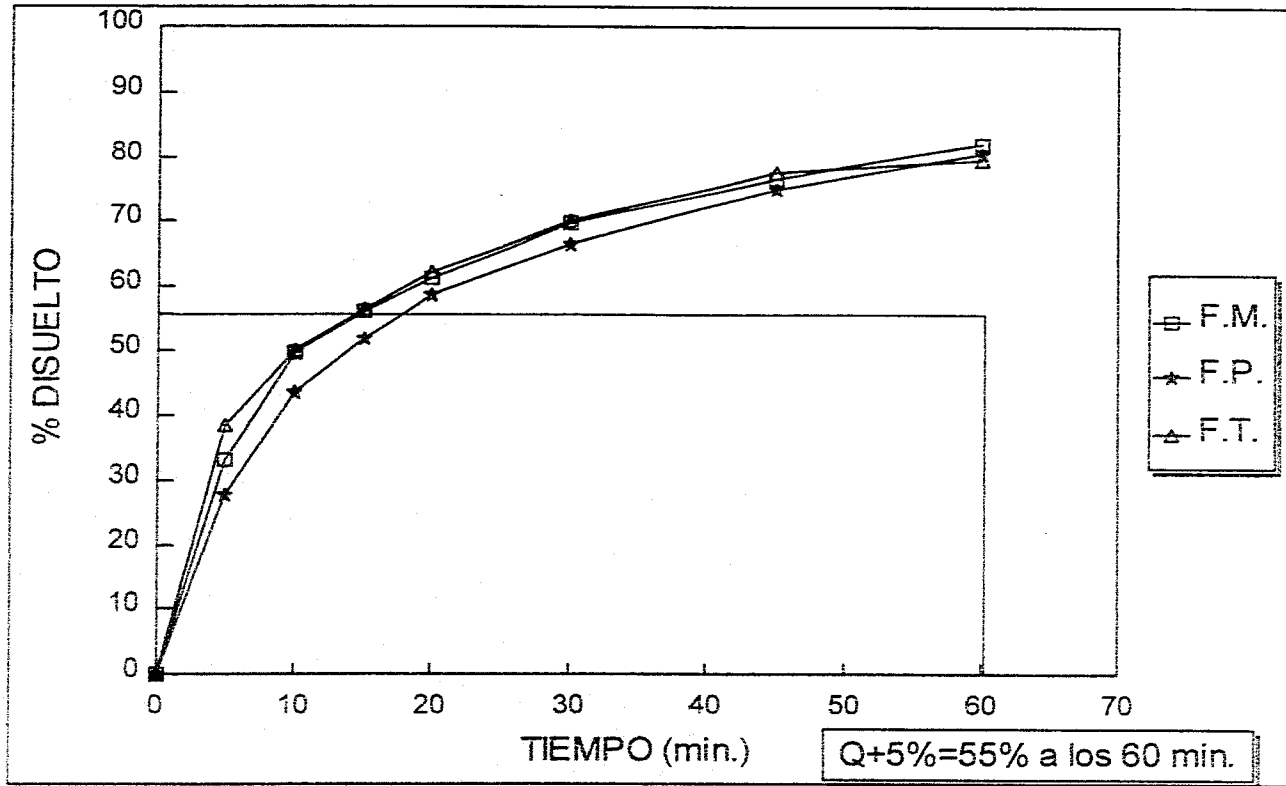
F.P: Filtro de papel.

F.T: Filtro de teflon.

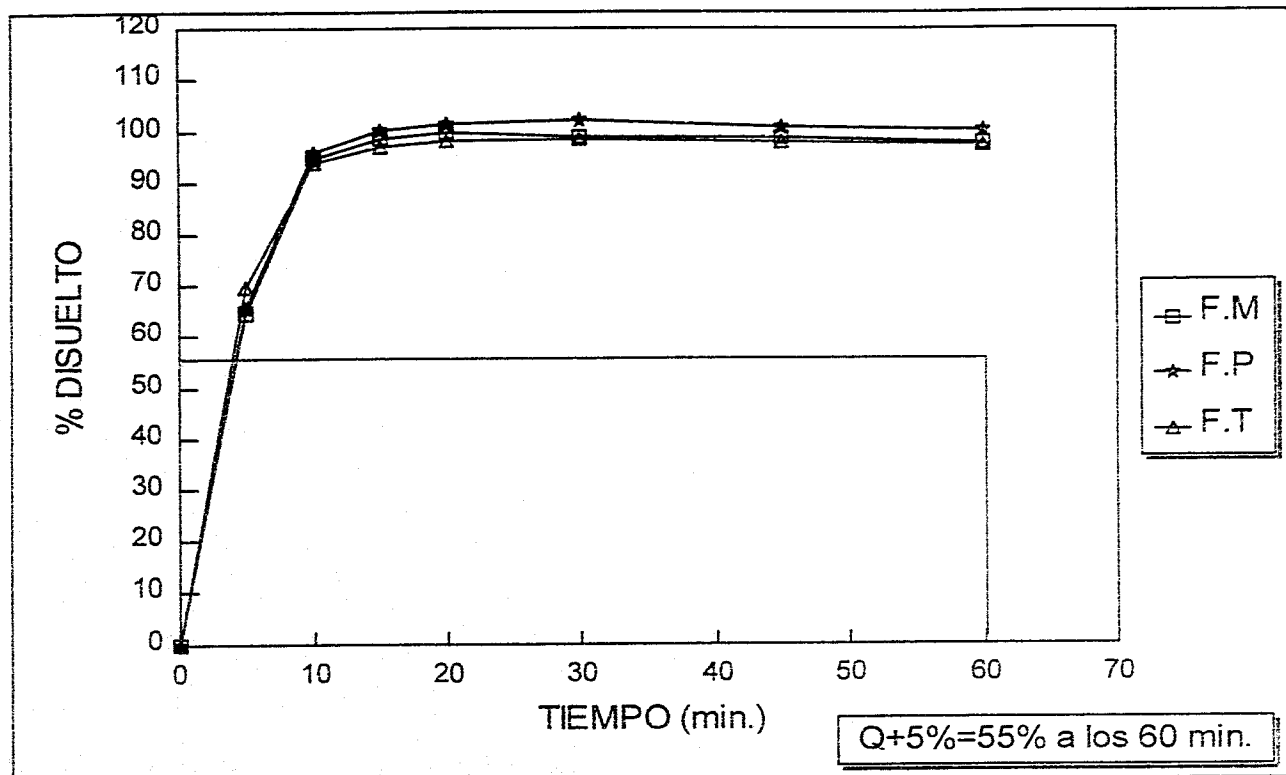
Los valores entre paréntesis representan el % de coeficiente de variación.



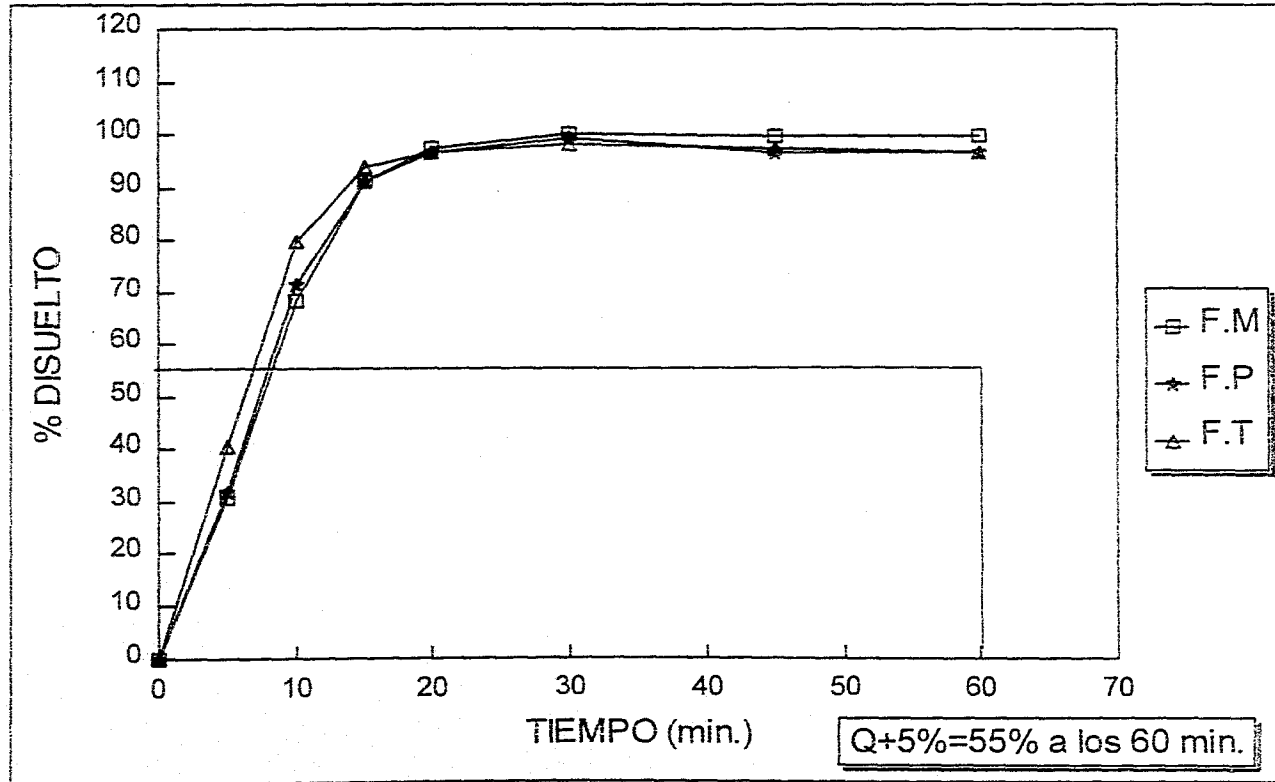
GRAFICA No. 5. PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE CLORTALIDONA (CLO-1)



GRAFICA No. 6: PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE CLORTALIDONA (CLO-2)

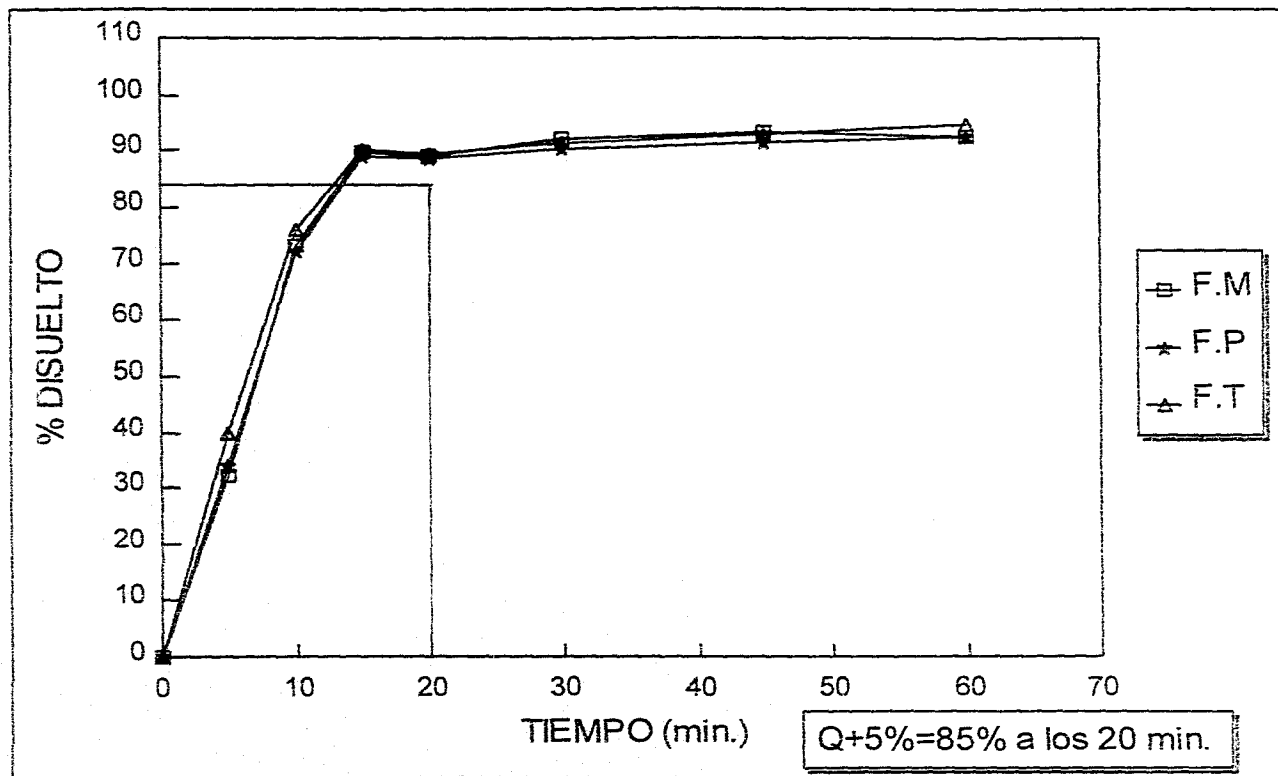


GRAFICA No. 7: PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE CLORTALIDONA (CLO-3)

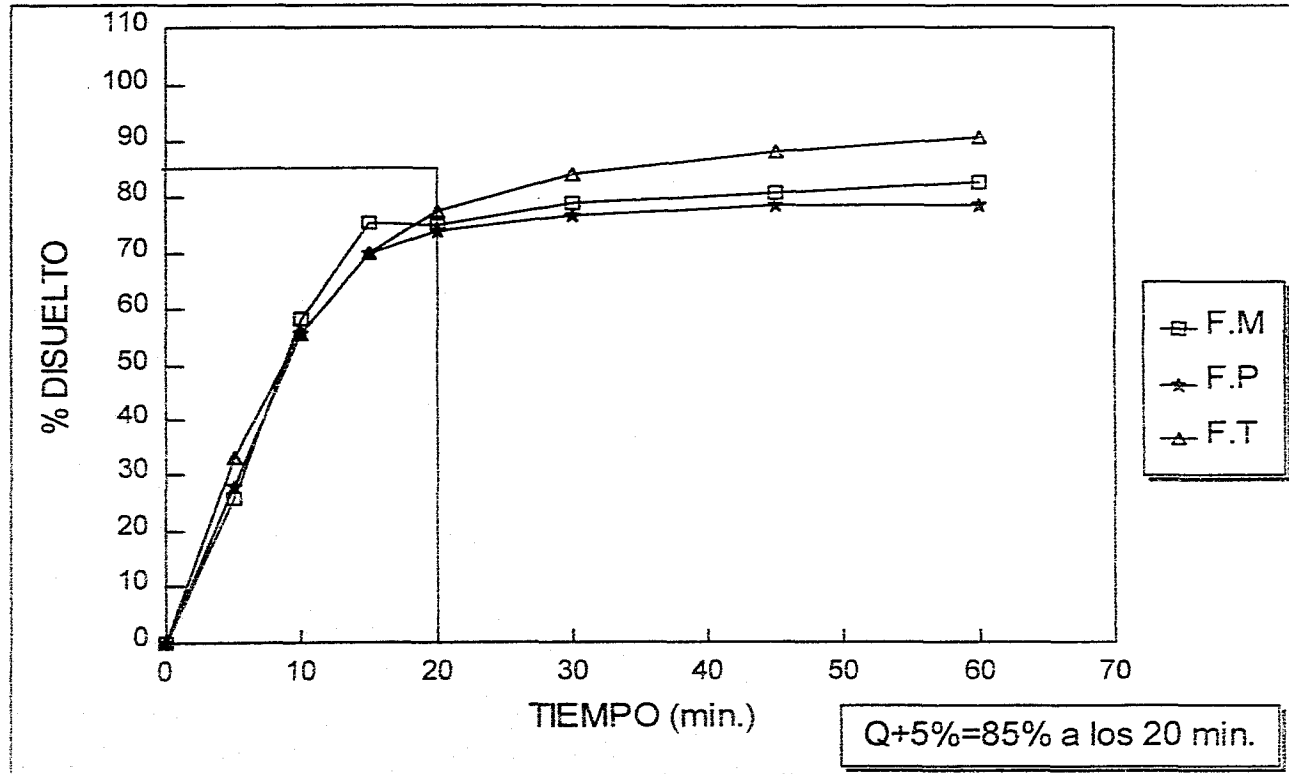


GRAFICA No. 8: PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE CLORTALIDONA (CLO-4)

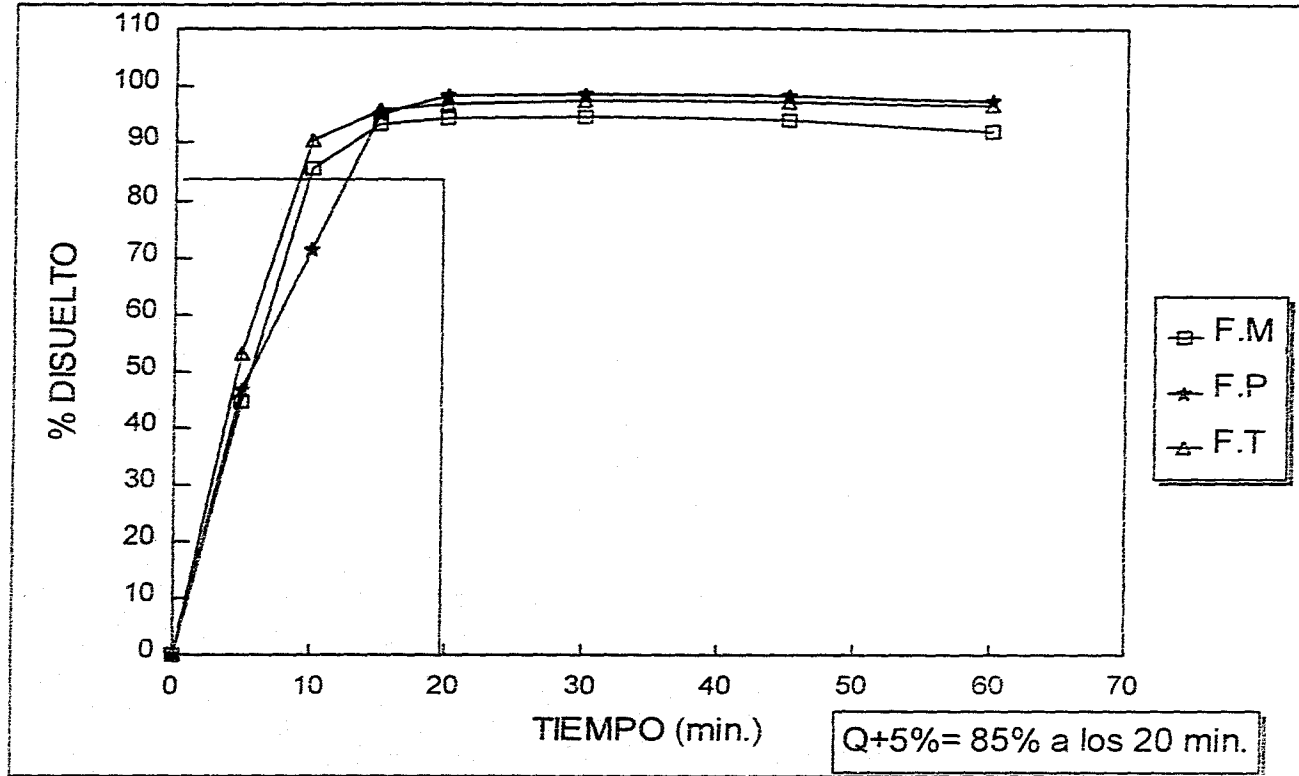




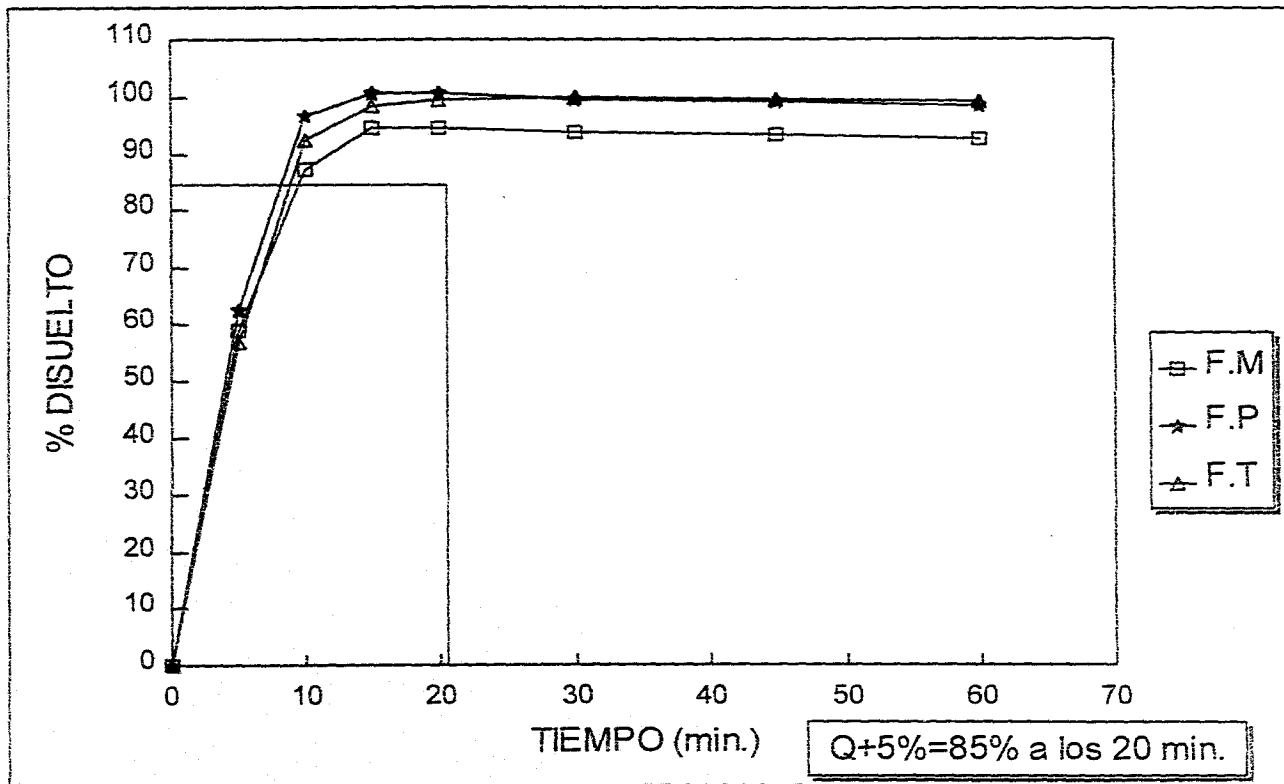
GRAFICA No. 9: PERFILES DE DISOLUCION DE CAPSULAS DE INDOMETACINA (INDO-1)



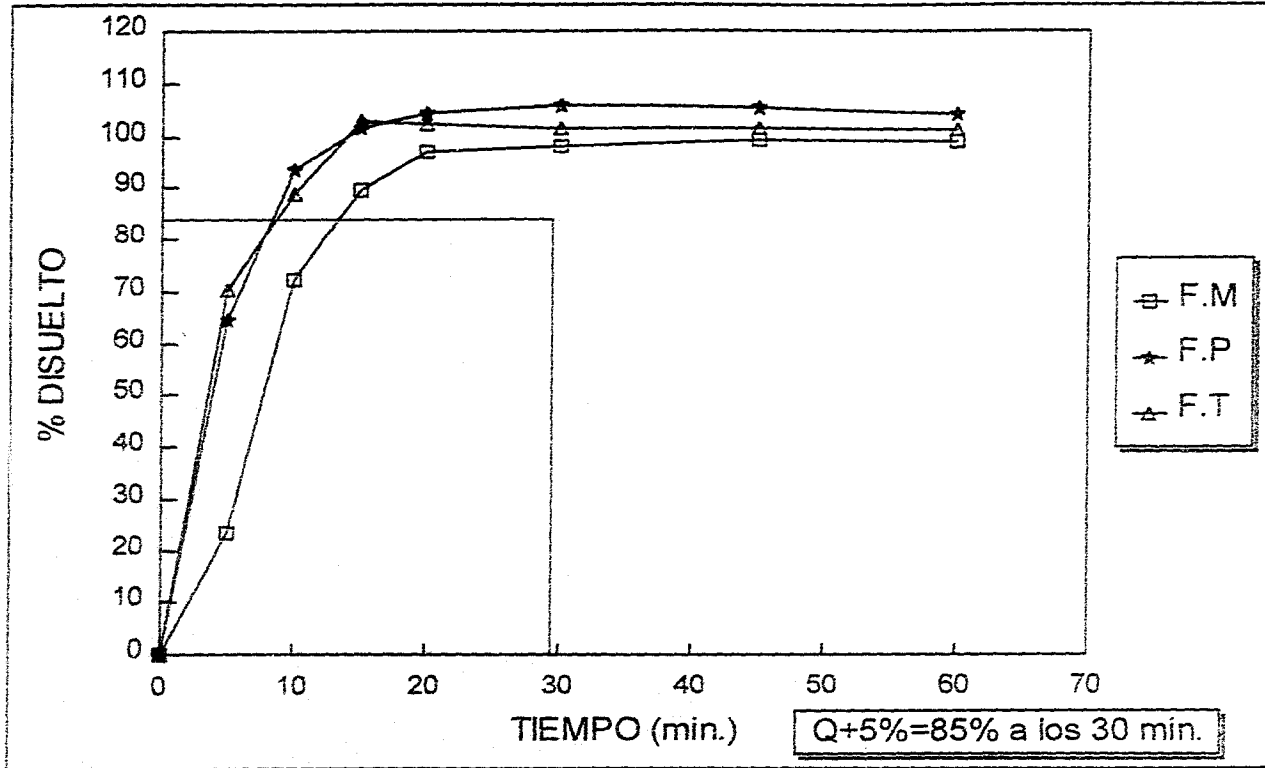
GRAFICA No. 10: PERFILES DE DISOLUCION DE CAPSULAS DE INDOMETACINA (INDO-2)



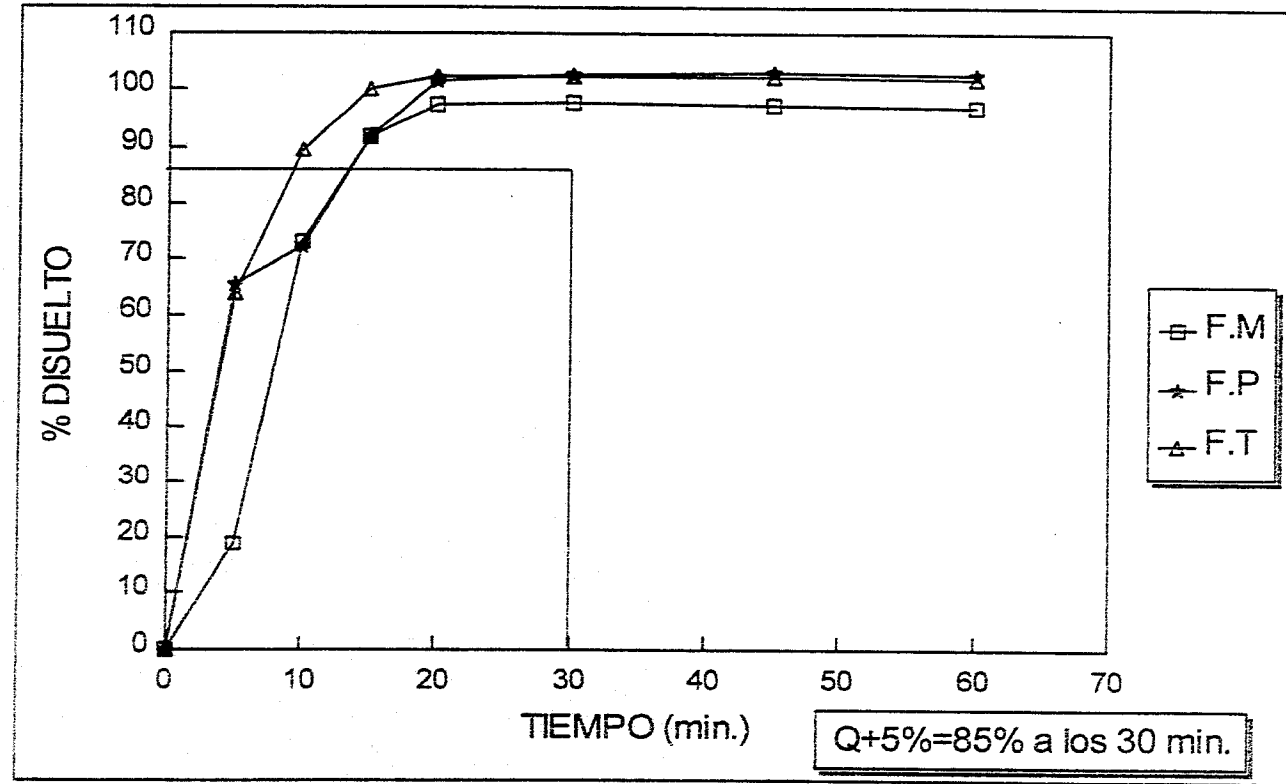
GRAFICA No. 11: PERFILES DE DISOLUCION DE CAPSULAS DE INDOMETACINA (INDO-3)



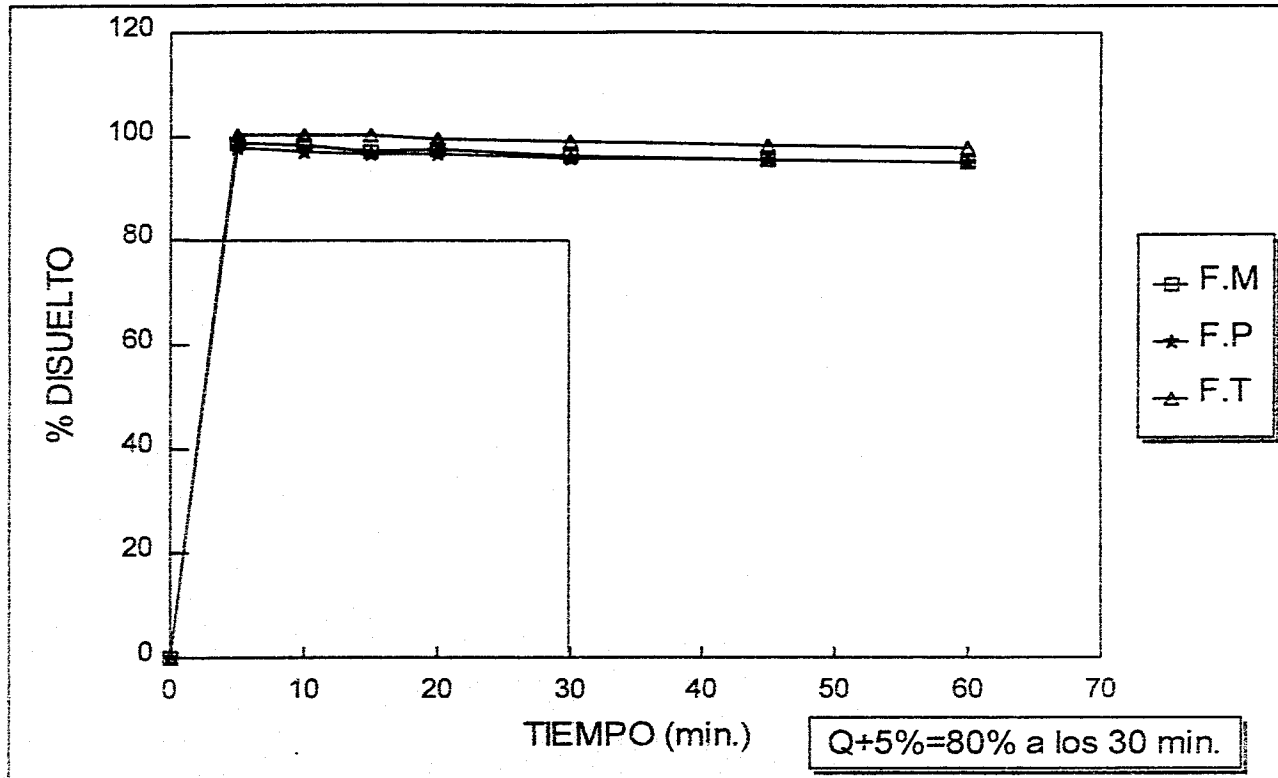
GRAFICA No. 12: PERFILES DE DISOLUCION DE CAPSULAS DE INDOMETACINA (INDO-4)



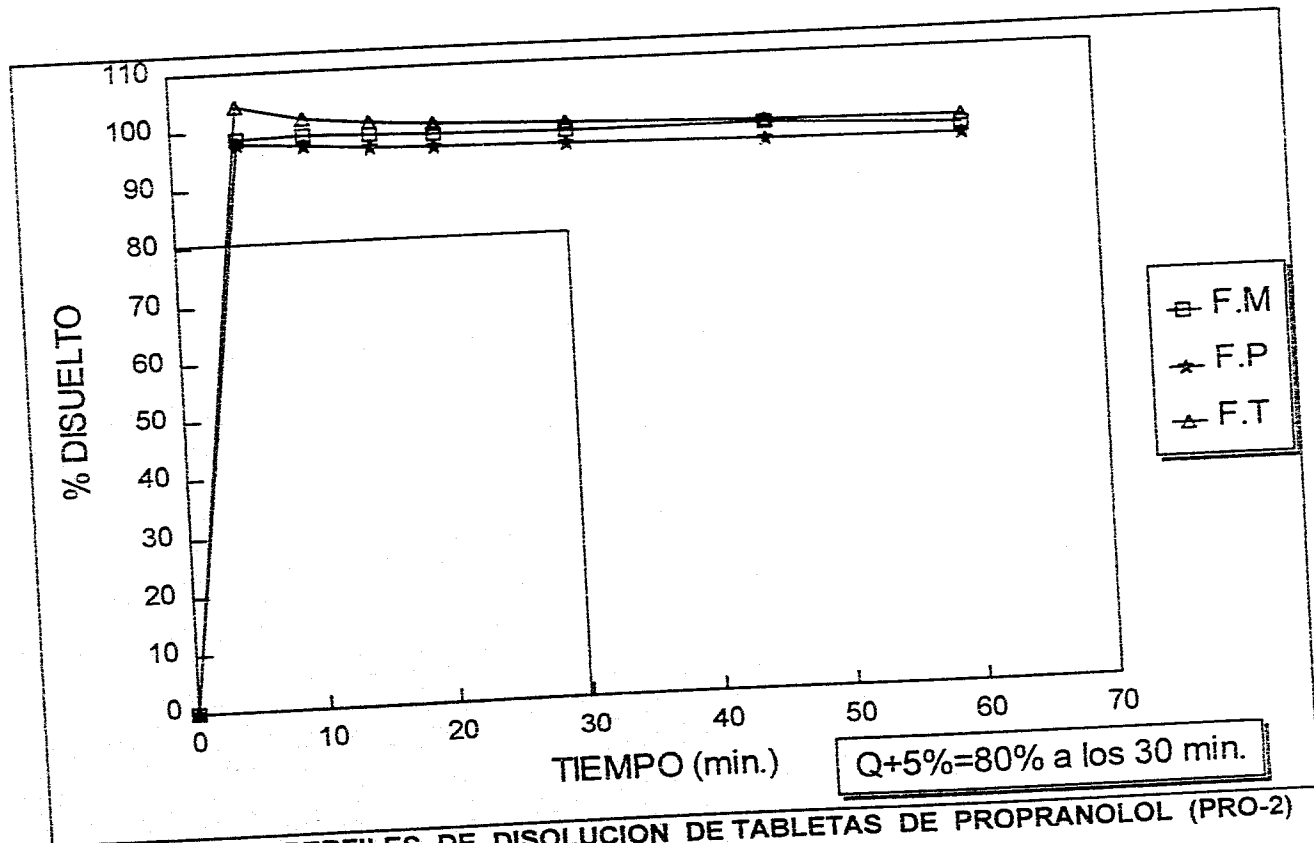
GRAFICA No. 13: PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE PREDNISONA (PRE-1)



GRAFICA No. 14: PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE PREDNISONA (PRE-2)



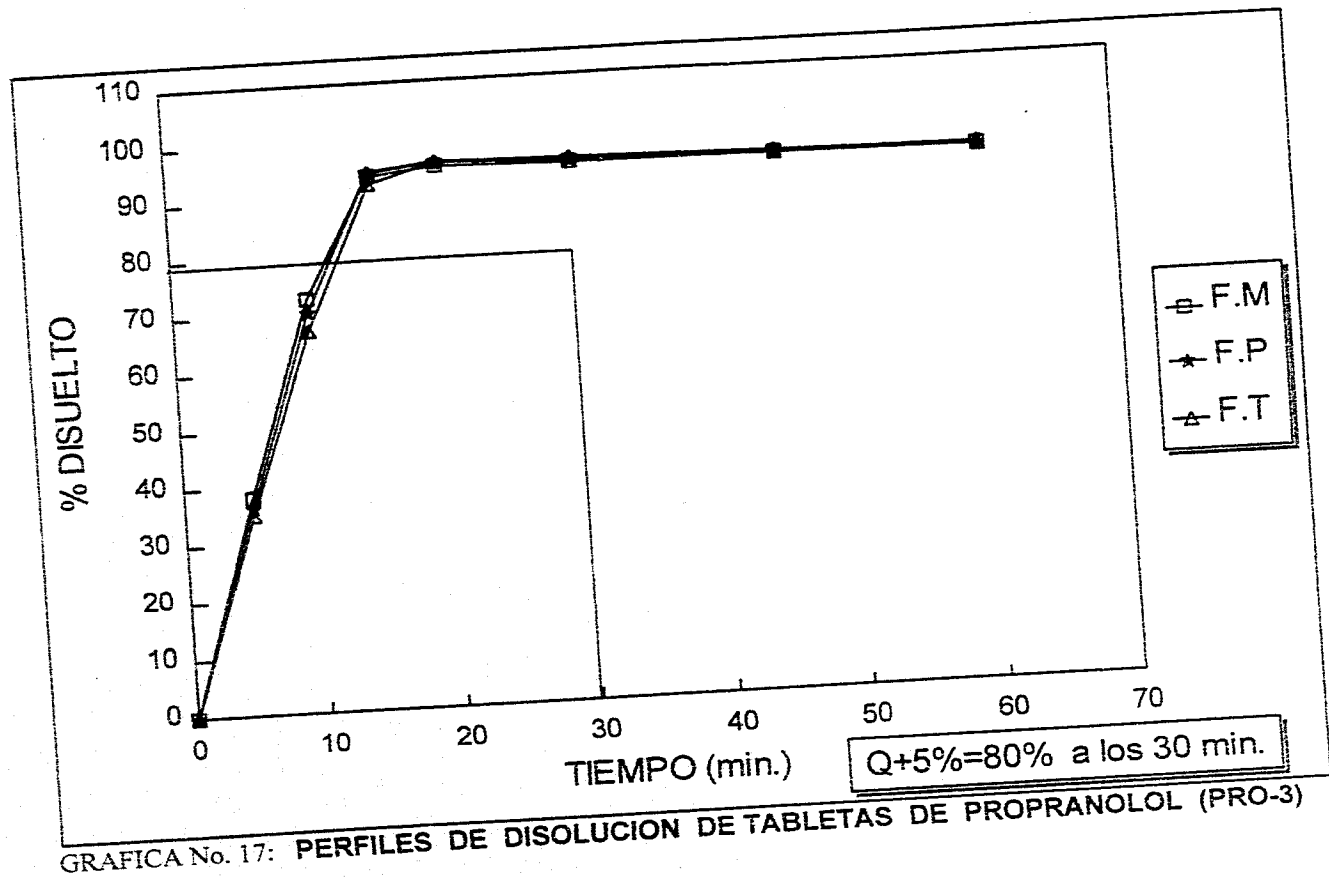
GRAFICA No. 15: PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE PROPRANOLOL (PRO-1)

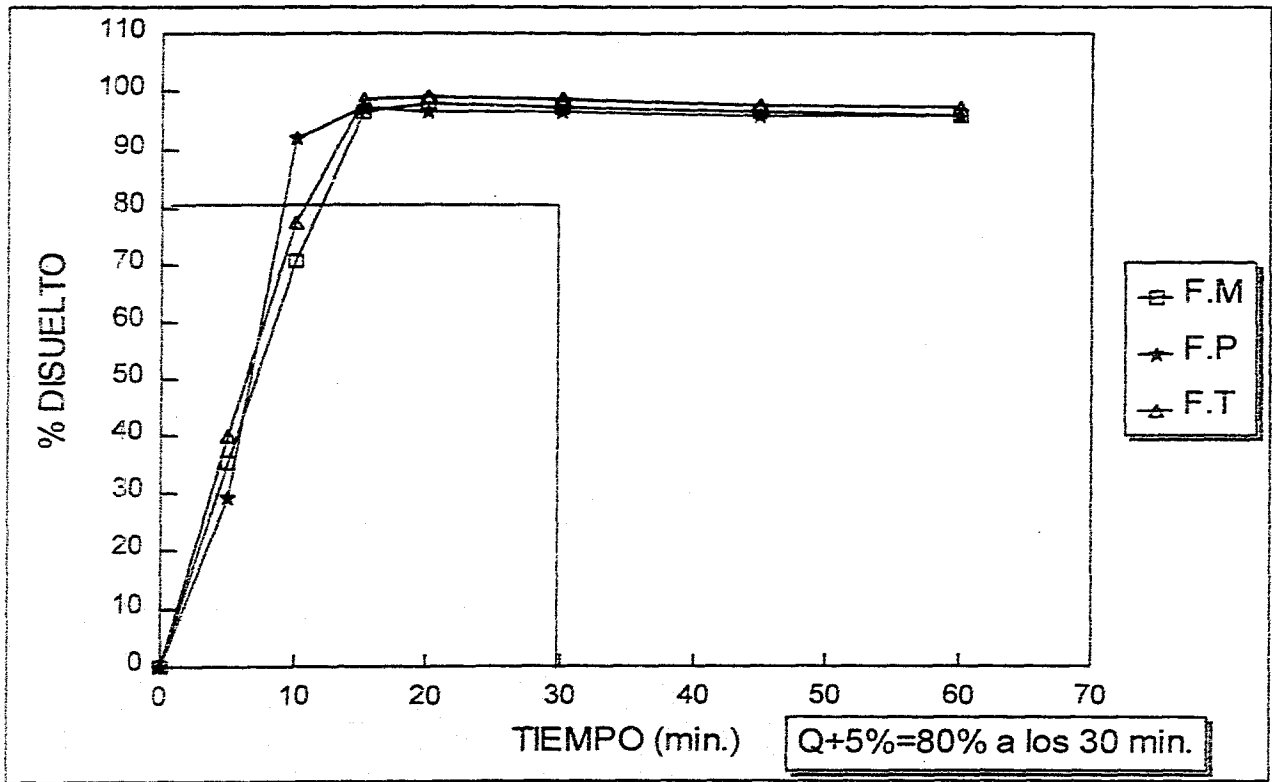


GRAFICA No. 16: PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE PROPRANOLOL (PRO-2)

RESULTADOS Y ANALISIS







GRAFICA No. 18: PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE PROPRANOLOL (PRO-4)

#### 4.4. CINÉTICA DE DISOLUCIÓN:

Para determinar a que modelo de disolución se ajustan los perfiles de disolución de los fármacos para cada filtro se aplicó las fórmulas indicados en las secciones 2.2.1. a 2.3.5. y se determinó el coeficiente de correlación ( $r$ ) para cada modelo de disolución, eligiéndose como el orden aquel que se aproxime más a 0.9999 es el orden de disolución del perfil. Los resultados se presentan en la TABLA No. XIV.

Los perfiles de disolución de todos los lotes de clortalidona utilizando los tres filtros se ajustaron a una cinética de disolución de primer orden.

El perfil de disolución del lote de indometacina (INDO-1) con el filtro de papel se ajustó a una cinética de disolución de orden cero, todos los demás lotes utilizando los tres filtros se ajustaron a una cinética de disolución de primero orden.

Los perfiles de disolución de todos los lotes de prednisona utilizando los tres filtros se ajustaron a una cinética de disolución de primer orden.

Los perfiles de disolución los lotes de propranolol (PRO-1 y 2) utilizando los tres filtros no se determino la cinética de disolución debido a su rápida disolución, por lo cual no se tuvieron suficientes punto de muestreo, en el intervalo de 0 a 10 min.

Los perfiles de disolución de los lotes de propranolol (PRO-3 y 4) utilizando los tres filtros se ajustaron a una cinética de disolución de orden cero.

#### 4.5. PARÁMETROS DE DISOLUCIÓN:

Al determinar a que modelo de disolución se ajustan los perfiles, se determinó la pendiente y se calculó la constante de disolución ( $k_{dis}$ ) y el tiempo de vida media de dosolución ( $t_{1/2}$ ). El tiempo medio de disolución (TMD) se calculó según la ecuación de Yamaoka (38) Los resultados se presentan en las TABLAS No. XV y XVI.

#### 4.6 ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN Y PARA LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

Para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en los perfiles de disolución de los fármacos con los tres filtros en los dos lotes del mismo laboratorio, se aplicó un análisis de varianza (ANADEVA), propuesto por Mauger (25), en los que se toman en cuenta el % disuelto en todos los vasos y todos los intervalos de tiempo.

La prueba compara los perfiles,  $F_2$  si están al mismo nivel de concentración, y  $F_3$  si tienen la misma forma o paralelismos, si estos estadígrafos son menores que los de tablas podemos concluir que no hay diferencias estadísticas entre los perfiles de disolución.  $F_1$  determina la homogeneidad entre todas las medias. Los datos se analizaron en base a la tabla del APÉNDICE I., los resultados de ANADEVA se presentan en la TABLA No. XVII.

Para determinar si hay diferencias estadísticas significativas en el porcentaje disuelto al tiempo de la prueba de disolución para los dos lotes del mismo laboratorio, se analizaron los datos en el programa STATGRAPHICS, los resultados de ANADEVA se presentan en la TABLAS No. XVIII y XIX.

#### CLORTALIDONA:

La prueba de ANADEVA (TABLA No XVII) para evaluar la diferencia entre los perfiles de disolución utilizando los tres filtros (membrana, papel y teflón), para los lotes de clortalidona del laboratorio 1 (CLO-1 y 2), muestra que no se encuentran al mismo nivel de concentración y tienen la misma forma o paralelismo, por lo cual existen diferencias estadísticamente significativas y los perfiles de disolución con los tres filtros son diferentes, aunque gráficamente no se observa una gran diferencia entre los perfiles. GRÁFICAS No 5 y 6.

La prueba de ANADEVA (TABLA No XVII) para evaluar la diferencia entre los perfiles de disolución utilizando los tres filtros (membrana, papel y teflón), para los lotes de clortalidona del laboratorio 2 (CLO-3 y 4), muestra que no se encuentran al mismo nivel de concentración y no tienen la misma forma o paralelismo, por lo cual existen diferencias estadísticamente significativas y los perfiles de

disolución con los tres filtros son diferentes, aunque gráficamente no se observa una gran diferencia entre los perfiles. GRÁFICAS No 7 y 8.

La prueba de ANADEVA (TABLA No XVIII) al tiempo de prueba de disolución el porcentaje disuelto de clortalidona a los 60 min. no hay diferencias estadísticas significativas entre los lotes del mismo laboratorio.

#### **INDOMETACINA:**

La prueba de ANADEVA (TABLA No XVII) de los perfiles de disolución del lote (INDO-1) utilizando los tres filtros, están al mismo nivel de concentración, no tienen la misma forma o paralelismo, por lo cual existen diferencias estadísticamente significativas y los perfiles de disolución con los tres filtros son diferentes, aunque gráficamente no se observa una gran diferencia entre los perfiles. GRÁFICA No 9.

El lote (INDO-2) no pasa la prueba de disolución con los tres filtros, por lo cual no se le hizo análisis de varianza para los perfiles ni para la prueba de disolución. GRÁFICA No 10.

La prueba de ANADEVA (TABLA No XVII) de los perfiles de disolución de los lotes (INDO-3 y 4) utilizando los tres filtros, muestra que no están al mismo nivel de concentración, y no tienen la misma forma o paralelismo, por lo cual existen diferencias estadísticamente significativas y los perfiles de disolución utilizando los tres filtros son diferentes, GRÁFICA No 11 y 12.

La prueba de ANADEVA (TABLA No XIX) para el lote (INDO-1) al tiempo de prueba de disolución el porcentaje disuelto de indometacina a los 20 min. no hay diferencias estadísticamente significativas, por lo que no hay influencia del tipo de filtro en la prueba de disolución.

La prueba de ANADEVA (TABLA No XVIII) para los lotes (INDO-3 y 4) el porcentaje disuelto a los 20 min. se encontraron diferencias estadísticamente significativas, por lo cual si existe efecto del filtro en la prueba de disolución.

**PREDNISONA:**

La prueba de ANADEVA (TABLA No XVII) de los perfiles de disolución de prednisona utilizando los tres filtros, muestra que no están al mismo nivel de concentración, y no tienen la misma forma o paralelismo, por lo cual existen diferencias estadísticamente significativas y los perfiles de disolución utilizando los tres filtros son diferentes, GRÁFICA No 13 y 14.

La prueba de ANADEVA (TABLA No XVIII) para el porcentaje disuelto a los 30 min. demostró que existen diferencias estadísticamente significativo al utilizar los diferentes filtros, aunque todos los lotes pasan la prueba con los tres filtros.

**PROPRANOLOL:**

Los lotes del laboratorio 1 (PRO-1 y 2) utilizando los tres filtros a los 10 min. se disolvió casi el 100%, por lo que no hay influencia del tamaño de poro del filtro, y tampoco se le aplicó la prueba de ANADEVA para los perfiles de disolución ni para la prueba de disolución. GRÁFICA No 15 y 16.

La prueba de ANADEVA (TABLA No XVII) de los perfiles de disolución de los lotes del laboratorio 2 (PRO-3 y 4) utilizando los tres filtros, muestra que están al mismo nivel de concentración, y no tienen la misma forma o paralelismo, por lo cual existen diferencias estadísticamente significativas, y los perfiles de disolución utilizando los tres filtros son diferentes, aunque gráficamente no se observan diferencias. GRÁFICA No 17 y 18.

La prueba de ANADEVA (TABLA No XVIII) para el porcentaje disuelto a los 30 min. demostró que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al utilizar los diferentes filtros.

TABLA No. XIV  
 RESULTADOS DE COEFICIENTES DE CORRELACION PARA CADA MODELO DE DISOLUCION.

ORDEN		CERO	PRIMERO	RAIZ CUADRADA	RAIZ CUBICA	RAIZ DOS TERCIOS
CLAVE	FILTRO	r	r	r	r	r
CLO-1	F.M.	0.8974	0.9988	0.9451	0.9605	0.9275
CLO-1	F.P.	0.9044	0.9997	0.9596	0.9723	0.9444
CLO-1	F.T.	0.9296	0.9970	0.9625	0.9741	0.9490
CLO-2	F.M.	0.8703	0.9970	0.9236	0.9404	0.9050
CLO-2	F.P.	0.8853	0.9980	0.9288	0.9446	0.9112
CLO-2	F.T.	0.9492	0.9990	0.9148	0.9272	0.9012
CLO-3	F.M.	0.8528	0.9940	0.8760	0.9367	0.8155
CLO-3	F.P.	0.9577	0.9934			
CLO-3	F.T.	0.7191	0.9980	0.6614	0.7132	0.6145
CLO-4	F.M.	0.9220	0.9930	0.7648	0.8125	0.7180
CLO-4	F.P.	0.8115	0.9940	0.8667	0.9217	0.8094
CLO-4	F.T.	0.9362	0.9990	0.7648	0.8125	0.7180
INDO-1	F.M.	0.7795	0.9968	0.5720	0.6065	0.5391
INDO-1	F.P.	0.8819	0.9880	0.8563	0.8661	0.8441
INDO-1	F.T.	0.9624	0.9999	0.5883	0.6183	0.5589
INDO-2	F.M.	0.9220	0.9930	0.6388	0.6593	0.6185
INDO-2	F.P.	0.8115	0.9940	0.6520	0.6725	0.6316
INDO-2	F.T.	0.9362	0.9990	0.8332	0.8614	0.8037
INDO-3	F.M.	0.8338	0.9939	0.6152	0.6447	0.5871
INDO-3	F.P.	0.9695	0.9999	0.8037	0.8362	0.7678
INDO-3	F.T.	0.8051	0.9948	0.8037	0.8382	0.7678
INDO-4	F.M.	0.9611	0.9814	0.9520	0.9684	0.9339
INDO-4	F.P.	0.9713	0.9491	0.6345	0.7102	0.5740
INDO-4	F.T.	0.7991	0.9950	0.8825	0.9369	0.8273
PRE-1	F.M.	0.8944	0.9981	0.5215	0.5238	0.5192
PRE-1	F.P.	0.8435	0.9990			
PRE-1	F.T.	0.9486	0.9962			
PRE-2	F.M.	0.9777	0.9850	0.4661	0.4680	0.4643
PRE-2	F.P.	0.9161	0.9710			
PRE-2	F.T.	0.9378	0.9890			
PRO-3	F.M.	0.9922	0.9328	0.9212	0.9320	0.9067
PRO-3	F.P.	0.9961	0.9870	0.9262	0.9338	0.9150
PRO-3	F.T.	0.9975	0.9397	0.9547	0.9639	0.9423
PRO-4	F.M.	0.9974	0.9186	0.9325	0.9409	0.9202
PRO-4	F.P.	0.9788	0.9170	0.7200	0.7462	0.8508
PRO-4	F.T.	0.9997	0.9830	0.9083	0.9142	0.8952

TABLA No XV

PARAMETROS DE DISOLUCION DE CLORTALIDONA  
E INDOMETACINA

CLAVE	FILTRO	$K_{dis}$	$t_{1/2}$ (min)	TMD (min)
CLO-1	F.M. ♣	0.0527	13.15	18.23
	F.P. ♣	0.0462	15.00	19.08
	F.T. ♣	0.0514	13.48	17.81
CLO-2	F.M. ♣	0.0537	12.91	17.23
	F.P. ♣	0.0552	12.55	18.66
	F.T. ♣	0.058	11.95	15.49
CLO-3	F.M. ♣	0.298	2.33	7.10
	F.P. ♣	0.258	2.69	7.23
	F.T. ♣	0.267	2.60	6.87
CLO-4	F.M. ♣	0.227	3.05	10.72
	F.P. ♣	0.294	2.36	10.46
	F.T. ♣	0.248	2.79	9.18
INDO-1	F.M. ♣	0.154	4.49	10.20
	F.P. ♣	0.110	6.30	10.45
	F.T. ♣	0.113	6.14	9.92
INDO-2	F.M. ♣	0.109	6.37	12.27
	F.P. ♣	0.128	5.40	11.20
	F.T. ♣	0.097	7.14	14.30
INDO-3	F.M. ♣	0.291	2.38	8.24
	F.P. ♣	0.129	5.38	8.68
	F.T. ♣	0.273	2.54	7.79
INDO-4	F.M. ♣	0.255	2.72	7.29
	F.P. ♦	9.680	1.29	7.08
	F.T. ♣	0.289	2.39	7.65

♦: Cinética de orden cero (mg/min)

♣: Cinética de primer orden ( $\text{min}^{-1}$ ).



TABLA No. XVI

PARAMETROS DE DISOLUCION DE PREDNISONA  
Y PROPRANOLOL.

CLAVE	FILTRO	$K_{dis}$	$t_{1/2}$ (min)	TMD (min)
PRE-1	F.M. ♣	0.152	4.56	10.94
	F.P. ♣	0.216	3.20	7.88
	F.T. ♣	0.198	3.49	7.28
PRE-2	F.M. ♣	0.322	2.15	10.67
	F.P. ♣	0.193	3.59	9.07
	F.T. ♣	0.252	2.75	7.63
PRO-3	F.M. ♦	6.342	3.154	9.25
	F.P. ♦	6.355	3.147	9.52
	F.T. ♦	6.200	3.226	9.88
PRO-4	F.M. ♦	6.494	3.080	9.71
	F.P. ♦	9.181	2.178	8.77
	F.T. ♦	7.727	2.588	9.09

♣: Cinética de cero orden (mg/min)

♦: Cinética de primer orden ( $\text{min}^{-1}$ ).

( $K_{dis}$ ): Constante de disolución.

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

(TMD): Tiempo medio de disolución ( 63.2% disuelto).

TABLA No XVII

ANADEVA PARA LOS PERFILES DE DISOLUCION

Perfiles de disolución			
F. tablas	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>
G.L.	6, 198	2, 33	12, 198
F tablas p<0.05	2.10	3.32	1.75
F experimen.	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>
CLO-1 y 2	5.62	13.59	0.098
CLO-3 y 4	1827.17	5.41	139.02
INDO-3 y 4	333.71	6.01	7.03
PRE-1 y 2	180.27	15.58	37.50
PRO-3 y 4	747.70	2.50	32.48

TABLA No XVII (continuación)

Perfiles de disolución			
F tablas	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>
G.L.	6, 90	2, 15	12, 90
F tablas p<0.05	2.17	3.68	1.92
F experimen.	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	F <sub>3</sub>
INDO-1	477.38	0.989	41.177

F<sub>1</sub>: Homogeneidad entre todas las medias.

F<sub>2</sub>: nivel de concentración.

F<sub>3</sub>: Forma o paralelismo.

TABLA No XVIII

PRUEBA DE ANADEVA PARA EL TIEMPO DE PRUEBA DE DISOLUCION

	Prueba de disolución
G.L.	2, 33
F tablas p<0.05	3.32
F experimen.	F
CLO-1 y 2	0.985
CLO-3 y 4	1.676
INDO-3 y 4	3.522
PRE-1 y 2	4.455
PRO-3 y 4	1.987

TABLA No XIX

PRUEBA DE ANADEVA PARA EL TIEMPO DE PRUEBA DE DISOLUCION

	Prueba de disolución
G.L.	2, 15
F tablas p<0.05	3.68
F experimen.	F
INDO-1	0.131

## CAPÍTULO V

### CONCLUSIONES

La mayoría de los productos estudiados cumplieron con el control de calidad especificado en la monografía correspondiente para cada forma farmacéutica establecido en la FEUM, excepto el lote de indometacina (INDO-2), el cual no cumplió con la prueba de disolución.

Los métodos analíticos utilizados para los perfiles de disolución fueron lineales, precisos y repetibles en los intervalos de prueba establecidos.

Se encontró que no existe influencia de los filtros en los perfiles de disolución de clortalidona y propranolol, no sucediendo lo mismo con prednisona e indometacina en donde si se observó este efecto. En todos los casos la influencia de los filtros no afectó el porcentaje disuelto, de tal forma que se pudiera aceptar o rechazar el producto.

Se recomienda que para cada producto estudiado del mismo fabricante, se verifique este efecto utilizando los diferentes filtros al tiempo establecido de disolución.

Se recomienda continuar con este tipo de estudios en los que la solubilidad puede ser un factor determinante en la disolución, ya que existen otros reportes en los que medicamentos que contienen glibenclamida y nitrofurantoina (fármacos poco solubles en agua) influyeron los filtros en la disolución. (31)

## CAPÍTULO VI

**TABLA DE ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS Y CÁPSULAS.**

FUENTE DE VARIACIÓN	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	$Q2 = p \sum_{k=1n}^g n_k (\bar{x}_{...k} - \bar{x}_{...})^2$	
Tabletas ó cápsulas por cada lote	(N - g)	$Q3 = p \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^k (\bar{x}_{i.k} - \bar{x}_{...k})^2$	$F2 = \frac{(N-g)Q2}{(g-1)Q3}$
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)	$Q5 = \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^p (x_{ijk} - \bar{x}_{.jk} - \bar{x}_{i.k} - \bar{x}_{...k})^2$	$F3 = \frac{(N-g)Q4}{(g-1)Q5}$
Total	Np - 1	$Q6 = \sum_k \sum_i \sum_j (x_{ijk} - \bar{x}_{...})^2$	

CAPITULO VII  
BIBLIOGRAFÍA

1. British Pharmacopoeia, BP. London. 1980 y 1993. págs. 539, 728, 1070, 1136.
2. Cartensen, J. T., Dissolution Technology, 1st. Ed., Academy of Pharmaceutical Sciences. 1974, págs 5-8, 36-41.
3. Cid Cárcamo, Edison.: Cinética de Disolución de Medicamentos. Organización de los Estados Americanos, Washington, D.C.1981. págs. 11-25.
4. Clarke, Isolation and Identification of Drug, Grant Britain 1978. V-I. págs. 259-260.
5. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 40a. Ed. Ediciones PLM. México 1994. págs. 797-798, 841, 842-843, 1033-1034.
6. Eriksson, S.O. Sven. Farm. Tidskr., 65: 1968. pág. 353.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, FEUM. 5a. Ed. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 1988. págs. 1099-1100, 1275-1276, 1410-1411, 1420-1421.
8. Felmeister, A.: J. Pharm.Sci., 61: 1972. pág. 151.
9. Florey, K.: Analytical Profiles of Drug Substances, Academic Press, California, U.S.A., 1985, V 13, pág. 211, V 14 págs. 1-34.
10. Goodman and Gillman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 8a. Ed. Editorial Panamericana, México 1991. págs. 241, 644, 702, 1396-1399, 1649.
11. Hanson, W.: Handbook of Dissolution Testing. Aster Publishing Corporation. U.S.A. 1991. págs. 69-91.
12. Higuchi, T. and Kuramoto, R.: J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., 43. 1954. pág. 393.
13. Hirschorn, J. Kornblum, S.: J. Pharm. Sci., 60: 1971. pág. 445.
14. Información de Medicamentos; USP DI, Ministerio de Sanidad y Consumo de España, 1989, V-I. 470-471, págs. 826-829, 966-968.
15. Langenbucher F.: Pharm. Acta Helv., 49: 1974. págs. 1371.
16. Levy G, Leonard J, Procknal J.: J. Pharm. Sci., 56: 1967. pág. 1365.
17. Levy G.: Am. J. Pharm., 135: 1963. pág. 78.
18. Levy, G.: J. Pharm. Sci., 50: 1961. pág. 388

19. Marques de Cantú, María José. Probabilidad y Estadística para Ciencias Químico Biológicas, UNAM, 1a. Ed. México 1988. págs. 1363-1374.
20. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28 Th. Ed. The Pharmaceutical Press, London 1982. págs. 591-592, 479-480, 483, 1325-1329
21. Mauger, J., Chilko, D. And Howard, S.: On The Dissolution Data, Drug Dev. and Industrial Pharm., 12 (7), 1986. págs. 969-992.
22. Molyneux, P. and Frank, H.: J. Amer. Chem. Soc., 83: 1961. pág. 1698,
23. Noyes, A. y Whitney, W.R.: J. Am. Chem. Soc., 19: 1897. 930.
24. Remington, Anderson, Bendush, Chase, Gennard, et. al. Remington Pharmaceutical Science. 15 Th. Mack Publishing Co. 1975. págs. 289-312.
25. Román, F. y Garzón A., Rev. de la Sociedad Química de México, 25, No. 3. 1981. págs. 447-452.
26. Simonelli, A.P., Mehta, S.C. and Higuchi, W.I.: J. Pharm. Sci., 58: 1969, pág. 538.
27. The Merck Index. 11th. Ed. U.S.A. 1989. págs. 339-340.
28. The United States Pharmacopoeia, USP XXII. 22Th. Washington, D.C. United States Pharmacopoeial Convention, Inc. 1990.
29. Wagner, J.: Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, Drug Intelligence, 1971. págs. 98-140.
30. 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: 1982. pág. 1088-1089.
31. Sánchez Pérez César F., Tesis de Licenciatura. Influencia de la Filtración en el perfil de disolución de formas farmacéuticas sólidas (Estudio II), Facultad de Química, UNAM, 1995.