

75
21



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

COMPARACION ENTRE DOS TIPOS DE MUESTREO EN ESTUDIOS DE DISOLUCION.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLÓGICA

P R E S E N T A I

LILIANA MUÑOZ PEIMBERT



MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

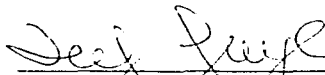
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición 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 H. JUNG COOK.
SECRETARIO. M. en C. S. MARGARITA RODRIGUEZ A.
1 er. SUPLENTE. Q.F.B LAURO MISAEL DEL RIVERO RAMIREZ
2 do SUPLENTE. M. en C. J. MANUEL MORALES HERNANDEZ.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:
LABORATORIO 112-113 (BIOFARMACIA), EDIFICIO "E"
FACULTAD DE QUIMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:



M. en C. HELGI H. JUNG COOK.

SUPERVISOR TÉCNICO:



M. en C. J. MANUEL MORALES HERNANDEZ.

SUSTENTANTE:



LILIANA MUÑOZ PEIMBERT.

A Dios:

Por darme la vida y haber estado a mi lado desde el principio hasta el final de esta meta.

A mis Padres:

Yolanda Peimbert e Ignacio Muñoz
ya que a ellos les debo todo lo que soy.
Papas: Muchas Gracias por su amor, comprensión,
dedicación y apoyo que me han brindado siempre
durante toda mi vida y por que esto no hubiera sido
posible sin ustedes. Los quiero Mucho.

A mis Hermanas:

Ericka y Jessica por el cariño, apoyo y confianza
que siempre nos ha unido

A Eduardo:

Por todos los momentos que pasamos juntos,
el apoyo, la confianza y el entusiasmo que siempre
estuvieron presentes en el transcurso de este trabajo.
Mil Gracias.

A la Maestra Helgi:

Por todo su apoyo, confianza y consejos brindados
para la realización de este trabajo y por todo lo que
me enseñó como persona que es lo que más le agradezco.
Muchas Gracias.

A la Maestra Inés:

Por su confianza, apoyo y amistad durante
mi estancia en el laboratorio. Gracias.

A Manolo:

Por ser tan buen amigo y nunca perder la paciencia.

A Misael:

Por la ayuda que siempre me brindo.

A la Maestra Margarita:

Por la ayuda prestada para la culminación de este trabajo.

A mis amigos del laboratorio de biofarmacia:

Los Willis, los Guillos, los Luises, por todos
los buenos ratos que pasamos juntos y que provocan
que las tesis no se quieran terminar pronto.

A mis amigas de toda la vida Gaby y Reyna :

Por ser uno de los mayores logros en mi vida.

A mis amigos de la Facultad:
Eduardo (siempre lo serás), Luis, Saúl, Lilian,
Cinthia, Carmina, Armando, Dulce, Jose Alfredo
Greta y Nelly por su honestidad y cariño.

A mi "alumna" Fabiola:
Por la lata que nos alegraba el día

A "My Friend":
Por todo lo que me ha enseñado en tan poco tiempo
y que me ha hecho crecer y por lo que espero me siga enseñando
¿te late? Muchas Gracias

A la Facultad de Química:
Por todo lo que aprendí y aprenderé gracias a ella.

**A mis maestros los buenos y malos por que de cada uno
de ellos aprendí algo mas de lo que nos daban en clase.
En especial a los mejores (por orden de aparición):**
Mtra. Ma. Elena Villatoro,
Mtro. Rafael Rion Arriola,
Mtro. Raúl Garza Velasco,
Mtra. Lorenia Mora Tovar,
Mtro. Francisco Hernández,
Mtro. Benjamin Robles y
Dra. Ofelia Espejo.
Muchas Gracias.

I. INDICE.

INDICE GENERAL

	Pag.
* INDICE DE FIGURAS.	I.
* INDICE DE TABLAS.	III.
I INTRODUCCION.	1.
II GENERALIDADES.	
2.1 Utilidad y aplicaciones de la prueba de disolución	6.
2.2 Características generales de los equipos de disolución.	7.
2.3 Descripción general de los disolutores farmacopéicos	8
2.4 Calibración de un sistema de disolución	11.
2.5 Factores que influyen en el proceso de disolución de fármacos.	15
2.6 Aspectos mecánicos y fisicoquímicos relacionados en el proceso de disolución	20.
2.7 Importancia de la disolución	21.
2.8 Panorama actual	22.
2.9 Monografía de los fármacos estudiados	
2.9.1 Tetraciclina	24.
2.9.2 Ibuprofeno	29.
2.9.3 Acetaminofen	33.
III PARTE EXPERIMENTAL.	
3.1 Selección de medicamentos	38.
3.2 Material y equipo	39.
3.3 Pruebas de control de calidad.	41.
3.3.1 Dureza	41.
3.3.2 Friabilidad	42.

3.3.3 Tiempo de desintegración	42.
3.3.4 Uniformidad de contenido	43.
3.3.5 Variación de peso	43.
3.3.6 Valoración del principio activo	44.
3.4 Validación de métodos analíticos para el estudio de disolución	48.
3.4.1 Linealidad	48.
3.4.2 Precisión	49.
3.5 Estudio de disolución	51.
IV RESULTADOS.	
4.1 Control de calidad de los productos	56.
4.2 Validación del método espectrofotométrico para el estudio de disolución	59.
4.3 Estudio de disolución	63.
V ANALISIS DE RESULTADOS.	
5.1 Control de calidad	69.
5.2 Validación del método analítico para el estudio de disolución.	70.
5.2.1 Acetaminofén	71.
5.2.2 Ibuprofeno	71.
5.2.3 Tetraciclina	71.
5.2.4 Precisión	72.
5.3 Perfiles de disolución	72.
5.3.1 Acetaminofén	73.
5.3.2 Ibuprofeno.	74.
5.3.3 Tetraciclina.	74.
VI CONCLUSIONES.	76.
VII BIBLIOGRAFIA.	77.

INDICE DE FIGURAS.

Figura.		Pag.
1.-	Diagrama de flujo utilizado para la cuantificación de acetaminofen en tabletas	45.
2 -	Diagrama de flujo utilizado para la cuantificación de ibuprofeno en tabletas	46.
3.-	Diagrama de flujo utilizado para la cuantificación de tetraciclina en cápsulas	47.
4.-	Preparación de la curva de calibración de acetaminofen en solución reguladora de fosfatos pH 5 8	49.
5.-	Preparación de la curva de calibración de ibuprofeno en solución reguladora de fosfatos pH 7 2	50.
6.-	Preparación de la curva de calibración de tetraciclina en agua destilada	50.
7.-	Metodología utilizada para el estudio de disolución de acetaminofen	53.
8.-	Metodología utilizada para el estudio de disolución de ibuprofeno	54.
9.-	Metodología utilizada para el estudio de disolución de tetraciclina	55.
10.-	Curva patrón de acetaminofen en solución amortiguadora de fosfatos pH 5 8	60.
11.-	Curva patrón de ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7 2	61.
12.-	Curva patrón de tetraciclina en agua destilada	62.
13.-	Perfil de disolución de los diferentes productos estudiados analizando individualmente la cantidad disuelta	65.

14.- Perfil de disolución de los diferentes productos bajo estudio analizando las alicuotas reunidas por medio del "pool"	65.
15.- Perfil de disolución comparativo para el producto A1 (tetraciclina)	66.
16.- Perfil de disolución comparativo para el producto A2 (tetraciclina)	66.
17.- Perfil de disolución comparativo para el producto B1 (ibuprofeno)	67.
18.- Perfil de disolución comparativo para el producto B2 (ibuprofeno)	67.
19.- Perfil de disolución comparativo para el producto C1 (acetaminofen)	68.
20.- Perfil de disolución comparativo para el producto C2 (acetaminofen)	68.

INDICE DE TABLAS.

Tabla.		Pag.
I.-	Clave de los productos empleados en el estudio	38.
II.-	Condiciones de operación en los estudios de disolución de los principios activos bajo estudio	52.
III.-	Resultados de friabilidad, dureza y tiempo de desintegración	57.
IV.-	Resultados de variación de peso	57.
V.-	Resultados de uniformidad de contenido	58.
VI.-	Resultados de la valoración del principio activo	58.
VII.-	Resultados de la linealidad del sistema espectrofotométrico para la cuantificación de acetaminofén en solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8	60.
VIII.-	Resultados de la linealidad del sistema espectrofotométrico para la cuantificación de ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2	61.
IX.-	Resultados de la linealidad del sistema espectrofotométrico para la cuantificación de tetraciclina en agua destilada	62.
X.-	Porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo	63.
XI.-	Porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo al trabajar con el "pool".	64.
XII.-	Análisis de varianza de Mauger y Chilko para los perfiles de disolución de cada principio activo por los dos métodos de muestreo utilizados en el estudio	75.

I. INTRODUCCION.

En los últimos años, los problemas de disponibilidad biológica, así como la cinética de disolución de los medicamentos han suscitado gran atención, especialmente por su aplicación al estudio de productos farmacéuticos

Las formas farmacéuticas sólidas, al ser administradas, requieren su disolución para la posterior absorción del fármaco que permita su paso a la circulación sistémica. Para que todo esto ocurra se deben considerar varios procesos fisicoquímicos, así como, las características físicas de la forma de dosificación, la humedad de la unidad, la habilidad de penetrar en el medio de disolución, la desintegración y la disgregación entre otros.

Varios investigadores han reafirmado el concepto de que el proceso de absorción de fármacos a nivel gastrointestinal esta controlado por la velocidad con que estos se disuelven en los medios fisiológicos

Para que un fármaco pueda ejercer su efecto, debe encontrarse en estado molecular libre y disuelto. Cuando un fármaco tiene baja disolución intrínseca (por sus propias características), su disolución es el paso limitante o mas lento en la cadena de eventos cinéticos.

Ha existido gran interés por conocer los factores de los cuales depende el proceso de disolución, así como la correlación de los resultados de estas experiencias con parámetros "in vivo", con el objeto de manejar datos precisos que puedan ser utilizados en el control de calidad de la industria farmacéutica y asegurar la biodisponibilidad del fármaco en el sitio de absorción

Existen diferentes metodologías para efectuar los estudios de disolución, las más utilizadas son las establecidas en la USP XXIII, entre las cuales se incluyen: paletas, canastillas, la celda de flujo continuo y el de Cilindro Reciprocante

En agosto de 1995 aparece en el Farmacopeial Forum la descripción de un nuevo procedimiento de muestreo que consiste en que a cada tiempo de muestreo se trabaje con un pool de las alícuotas tomadas de cada uno de los vasos de la disolución

Debido a la poca información que sobre esta propuesta existe a la fecha, el presente trabajo tiene como objetivo establecer si existe una equivalencia entre ambos métodos de muestreo, para lo cual se evaluaron 3 principios activos Acetaminofén, Ibuprofeno y Tetraciclina.

II. GENERALIDADES.

El efecto terapéutico de un medicamento es la suma de dos aspectos o factores complementarios la calidad biofarmaceutica uniforme y reproducible del producto y el estado fisiopatológico del organismo que lo recibe

Para establecer lo anterior , es necesario contar con indicadores que correlacionen los estudios "in vitro" con resultados de biodisponibilidad o efecto farmacológico

La primera prueba oficial al respecto fue la de "tiempo de desintegración" aplicada a formas farmacéuticas sólidas (comprimidos, grageas y capsulas) la cual se aplica desde hace 40 años. Esta prueba establece un limite de tiempo para que la forma de dosificación integra se transforme en pequeños gránulos o en una masa blanda inconsistente al contacto con un volumen dado de liquido y de agitación mecánica

Así mismo, la prueba en cuestion depende de los propios parámetros de la forma farmacéutica como peso, resistencia a la erosión, grado de porosidad, etc por lo que únicamente garantiza reproducibilidad desde un punto de vista tecnológico. De la misma manera, existen factores que no tienen relación con la desintegración y sí con la disolución, tales como: solubilidad, tamaño de partícula, estructura cristalina, etc.

Por todo ello y dado a que el tiempo de desintegración está incluido en el tiempo total de disolución, se recomienda suprimir la prueba de desintegración cuando se especifique una prueba de disolución, a excepción de cuando se utilice una solución hidroalcohólica, en cuyo caso tendrían que realizarse ambas

Actualmente, la prueba de desintegración sigue siendo utilizada para aquellas preparaciones sublinguales que presenten un tiempo corto de desintegración. En base a las características de solubilidad se empezó a considerar necesaria una prueba de disolución en fármacos que presentarán una solubilidad menor al 1% en medio acuoso

Aparecieron entonces los aparatos para realizar esta prueba, propuestos por la USP (United States Pharmacopeia), que fueron (1) canastas, principalmente destinadas a cápsulas y formas farmacéuticas que flotan o se desintegran lentamente, y (2) paletas, generalmente destinadas para tabletas y formas farmacéuticas desintegrantes

Teóricamente, dado que la canastilla gira imparte movimiento de fluido a través de ella, en cambio la paleta está diseñada para crear un movimiento de fluido en el vaso. Se elaboraron los instructivos respectivos y aparecieron también las tabletas calibradoras para las verificaciones periódicas del equipo

Las tabletas calibradoras están disponibles en dos lotes diferentes J y K para el tipo no desintegrante de ácido salicílico, así como I y J para las del tipo desintegrante de prednisona, de ambos tipos el fabricante determina las especificaciones correspondientes para el cumplimiento de la prueba (11).

En la actualidad, para fines farmacopéicos se establece que debe tomarse una primera muestra a un tiempo determinado, aunque se consideran los perfiles de disolución para establecer los tiempos de prueba y tolerancia

La prueba de disolución USP , se inició en 1970 y era oficial para doce fármacos En la actualidad la USP XXIII , contiene 481 monografías en las que se especifica la prueba de disolución (medicamentos sólidos simples) y 23 monografías más con este mismo requerimiento para productos de liberación modificada, ya sea de liberación retardada o bien prolongada.

2.1 UTILIDAD Y APLICACIONES DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

Las aplicaciones principales de una prueba de disolución son

- Como prueba fisicoquímica rutinaria de control de calidad

Es un indicador sencillo y eficaz de las Buenas Prácticas de Manufactura. Puede indicar en un momento dado, si la materia prima, o el proceso de producción están fuera de control.

Las pruebas de disolución farmacopéicas tienen un objetivo cuantitativo, establecer "no menos de un determinado por ciento de fármaco disuelto en un tiempo dado" (7) (13) (34)

- Durante el desarrollo del producto

Para determinar o evaluar la posible interferencia de los excipientes o del método de fabricación, sobre la liberación y disolución del principio activo a partir del medicamento (disolución aparente)

- Como indicador de biodisponibilidad

Los perfiles de disolución obtenidos durante los estudios de desarrollo del medicamento son útiles para intentar establecer correlación de parámetros de disolución "in vitro", con resultados de biodisponibilidad, a efecto de establecer la bioequivalencia de productos genéricos

- En el área de investigación.

Para productos que actualmente no están sujetos a la norma de disolución farmacopéica como pueden ser suspensiones, supositorios, productos veterinarios, etc. (7),(13),(14).

2.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS EQUIPOS DE DISOLUCIÓN.

A la fecha existe una gran diversidad de equipos y de técnicas para el estudio de la disolución aparente de fármacos contenidos en diversas formas farmacéuticas. Dado que el equipo y las metodologías influyen en el perfil de disolución aparente del fármaco y por ende en su posible correlación con resultados de biodisponibilidad, se debe decidir cuales métodos serán oficiales, por lo cual, un equipo debe reunir los siguientes requisitos básicos:

- Su diseño y funcionamiento debe permitir la producción en serie con altos estándares de calidad
- Debe permitir, obtener resultados reproducibles y veraces para los productos bajo estudio.

- Deben estar fabricados con materiales resistentes y fisicoquímicamente estables.
- Deben ser susceptibles de automatización, para resolver adecuadamente el problema de grandes volúmenes de trabajo
- Deben tener un costo accesible (4)(7)(11)

2.3 DESCRIPCION GENERAL DE LOS DISOLUTORES FARMACOPÉICOS

La farmacopea de cada país, contiene una descripción detallada acerca de las características del equipo, metodología a seguir y límites de aceptación para los productos farmacéuticos

A continuación, se describirán brevemente las características generales de los equipos más utilizados para pruebas de disolución.

Método I (Canastillas)

Este fue el primer método de disolución farmacopéico y data de 1970 Las seis flechas giran sincrónicamente por medio de una banda Al final de las flechas, se colocan las canastillas dentro de las cuales esta contenida la forma farmacéutica contenida en vasos de fondo redondo con capacidad de un litro (los hay también para dos litros) Las canastillas son de acero inoxidable tipo 316 Cuando el alto contenido de cromo y níquel de estas canastillas interfiere con un analisis fluorométrico del fármaco disuelto, se pueden emplear canastillas con baño de oro

VENTAJAS

> Mantiene la forma de dosificación confinada e inmersa totalmente en el medio de disolución, lo que es fundamental para obtener resultados de disolución aparente reproducibles y veraces

DESVENTAJAS

- > La ocasional obstrucción de los claros del tamiz de la canastilla
- > El problema de las partículas que logran salir de la canastilla y flotan al azar en el medio de disolución, lo que altera el patrón de flujo y el área de intercambio sólido-líquido, dando como resultado altos coeficientes de variación

Método II (Paletas)

El método de las paletas giratorias es el segundo en antigüedad como método de disolución farmacopéico y vino a resolver varios de los problemas generados por el método de la canastilla. La paleta es una sola pieza integrada y esta formada por la flecha o la columna vertical, al final de la cual se encuentra la paleta (propela) propiamente dicha. Las paletas son metálicas y están recubiertas con una película de material inerte

VENTAJAS.

- Un patrón de flujo estable y mejor dispersión del sólido para la disolución
- Buena inspección visual de la forma farmacéutica durante el tiempo de prueba.

DESVENTAJAS.

- Puede provocar variaciones en el patrón de flujo, por lo tanto una pequeña variación en la geometría o en la continuidad provocaría patrones de flujo distintos al normal
- La forma farmacéutica puede encontrarse en otro lugar que no sea exactamente el centro del fondo del vaso y provocaría resultados dispersos, no reproducibles o inexactos
- El empleo de "hundidores" que alteran el patrón de flujo normal lo que provoca una variación de resultados

2.4 CALIBRACIÓN DE UN SISTEMA DE DISOLUCIÓN.

Los estrictos límites de diseño, geometría y funcionalidad de un equipo de disolución son la mejor garantía para obtener resultados reproducibles y confiables de disolución

Dentro de los parámetros de los que depende la prueba de disolución, los únicos regulables por el farmacéutico son los relativos al medio de disolución y al dispositivo utilizado y para que los resultados de pruebas sucesivas de la misma forma farmacéutica sean reproducibles y consistentes, deben controlarse las variables que estén afectando mediante verificaciones y calibraciones periódicas del equipo como lo indican la USP, NIST (National Institute of Standards Technology), FDA (Food and Drug Administration) y otras normas internacionales, ya que es de esperar que cualquier procedimiento analítico de resultados repetibles

Los sistemas de disolución se calibraron de acuerdo a lo establecido en la USP y bajo las condiciones de Hanson Research Corporation, uno de los fabricantes más importantes de disolutores en Estados Unidos (14)(14)(22). A la fecha no se han especificado requisitos en cuanto a la frecuencia de calibración, sin embargo las BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) sugiere realizarla cada 6 meses, así como cuando el equipo sea movido o sufra cambios en su entorno (14)(10-12).

Los parámetros a medir en el sistema de disolución, son los siguientes

Inspección visual general.

La inspección visual general incluye limpieza y detección de grietas, roturas y/o cualquier otra condición del equipo que pueda provocar heterogeneidad en el medio de disolución y/o en el patrón de flujo de la muestra hacia la celda de lectura

Inspección del equipo de disolución.

La inspección del equipo se refiere tanto a la geometría (horizontalidad de la base), como al nivel del baño de disolución y a la vibración externa presente

Inspección del sistema de agitación.

Este punto incluye verificar la verticalidad y el centrado de las vastagos que sostienen las canastillas y/o paletas. Los vasos deben centrarse con una base de referencia

La medición de la altura auxilia a que las paletas y/o canastillas se sumergan en el medio de disolución a la altura necesaria y al mismo nivel

La velocidad del sistema de agitación consiste en establecer que las r.p.m. (revoluciones por minuto) coincidan con lo que indica el disolutor. La temperatura del medio de disolución debe medirse con equipo previamente calibrado. (15)(7)(31)

El bamboleo es una de las mediciones más importantes puesto que altera el patrón de movimiento que define el porcentaje de roce entre fluido y sólido. Se mide con un aparato especial y la toma de lectura se hace justo en la unión del vástago o flecha con la paleta o canasta.

Lineas, celdillas y filtros del sistema de muestreo.

Es importante que el sistema de muestreo este limpio y trabaje adecuadamente.

Flujo de la bomba.

Independientemente de cual sea la bomba que se utilice, se debe verificar que tome la cantidad adecuada de muestra en un intervalo de tiempo dado (equipos automatizados).

Es importante anotar que existen factores que influyen en el porcentaje de disolución, los cuales deben ser tomados en cuenta al momento de trabajar, como son, la desgasificación del medio de disolución, la correcta medición del pH, etc. También es necesario cuidar que todo el equipo analítico esté calibrado.

En la USP se encuentra el procedimiento de las pruebas de disolución. El fabricante indica las especificaciones de disolución que deben cumplir las tabletas calibradoras

Es importante que para la elaboración de un P O B (Procedimiento Básico de Operación) de disolución deben tomarse en cuenta diferentes especificaciones como las internas de un laboratorio, las que respaldan al laboratorio y las correspondientes al organismo encargado de la salud del país en que se encuentre el laboratorio, dado que no están unificados los criterios en este aspecto

2.5 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PROCESO DE DISOLUCIÓN DE FÁRMACOS. (2) (7) (9) (15) (31)

Los principales factores que intervienen en la disolución de cualquier forma farmacéutica se pueden agrupar en cinco grandes rubros

1.- *Propiedades fisicoquímicas del fármaco.*

Las propiedades fisicoquímicas juegan un papel primordial en el control de la disolución del fármaco a partir de su forma farmacéutica, siendo estas:

- pK_a , estado químico (ácido, base, sal anhidra, hidratos).

- Solubilidad acuosa - En la ecuación de Noyes y Whitney puede observarse la importancia de la solubilidad acuosa.

$$dC / dt = KS (C_s - C)$$

donde:

dC / dt = Velocidad de disolución en el líquido disolvente.

K = Constante de velocidad de disolución.

S = Superficie del sólido.

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

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

- **Tamaño de partícula** - Existe una relación directamente proporcional entre el área superficial del fármaco y su porcentaje de disolución. Generalmente un incremento en el área superficial aumenta la disolución, esto fundamenta el uso de la técnica de micronización para fármacos escasamente solubles.

- **Estado cristalino y polimorfo** - Se ha demostrado que la amorficidad, cristalinidad, estado de hidratación y estructura polimórfica tienen una influencia significativa en el porcentaje disuelto. Se ha encontrado que las formas amorfas de novobiocina, griseofulvina, fenobarbital y cloramfenicol tienen una mayor disolución que las formas cristalinas respectivas.

2.-Factores relativos a la forma farmacéutica.

Los efectos de varias formulaciones tienen magnitudes y significados que deben ser determinados individualmente para cada producto siendo, entre otros:

- Factores de la formulación
- Diluyentes y Desintegrantes
- Compactadores y Agentes granulantes
- Lubricantes
- Factores de proceso en tabletas y capsulas
- Fuerza de compresión (Métodos de tableteado)

Se ha demostrado que la adición de excipientes para satisfacer ciertas funciones farmacéuticas como diluyentes, secadores, agentes granulantes, desintegrantes y lubricantes, producen diferencias significativas en los porcentajes de disolución de sus principios activos.

(1)(2)(13)(16)(17)

Dentro de los factores deben considerarse los " Parámetros de liberación del fármaco de las formas farmacéuticas", tales como:

- Características de humectación de la forma farmacéutica.
- Capacidad de penetración del medio en la forma farmacéutica
- El proceso de hinchazón
- Desintegración y deagregación

3.- Parámetros de la prueba.

-Agitación, la disolución por libre convección es muy lenta, aún para fármacos muy solubles. La agitación lenta provoca una velocidad de difusión lenta. La agitación energética disminuye el espesor de la capa de la película formada

-Temperatura; al aumentar la energía cinética de las moléculas (agitación termicomolecular) se favorece la difusión y se disminuye en forma sensible la viscosidad, la cual es dependiente de la temperatura

-Medio de Disolución, debe ser desgasificado (hasta $\pm 50\%$) con el fin de que los gases disueltos no alteren los resultados de disolución por la disminución del área de contacto entre el sólido y el líquido, por depósito de las burbujas sobre la forma de dosificación, o en las canastillas que las contienen, ,

4.- Factores relativos al equipo de disolución.

Esencialmente, si no están dentro de especificaciones alteran el patrón de flujo en la interfase líquido-sólido, ocasionando con ello variaciones notorias en el porcentaje de disolución.

-Geometría del aparato de disolución La horizontalidad varia los resultados en un -25 a 2% con respecto a los valores de por ciento disuelto originales Mientras que el centrado de los vasos afecta los valores en un -13 a 2 % (31)

-Excentricidad del aparato de agitación y alineamiento (puede variar el porcentaje real disuelto en un -8 a 4 %) (31)

-Vibración Externa puede afectar la disolución entre un 5 y -10 % de los resultados originales (13).

-Porcentaje de agitación puede afectar los resultados de la disolución aproximadamente en un $\pm 10\%$

5.- Factores de almacenaje y empaque.

Se refieren básicamente a la temperatura y la humedad como condiciones de almacenamiento y empaque, ya que estas condiciones pueden alterar el contenido límite permisible de humedad del fármaco, o bien pueden sensibilizar la afinidad por la humedad de los diferentes excipientes, alterando con ello el proceso de disolución

Por otra parte, el proceso de disolución también se ve alterado por las altas temperaturas. (1) (2) (15) (14).

2.6 ASPECTOS MECÁNICOS Y FÍSICOQUÍMICOS RELACIONADOS EN EL PROCESO DE DISOLUCIÓN.

En este fenómeno, la facilidad y rapidez con que se renueva la interfase entre el sólido y el líquido, es la base para el proceso que incluye desintegración, desagregación y finalmente, la disolución de las moléculas contenidas en las partículas sólidas. Cada una de estas fases, requiere de un cierto tiempo, y cualquiera de ellos puede ser el factor limitante de la velocidad de disolución.

Uno de los factores más importantes y que más influye en el proceso de disolución es el

◆ Intercambio sólido-líquido

El fenómeno de disolución está regido por la afinidad natural (energía de disolución favorable) que exista entre las moléculas del sólido y las del líquido. El primer aspecto necesario para iniciar el proceso que finalmente conduzca a la disolución, es el intercambio que se efectúe entre el sólido y el líquido, a través de la penetración inicial de éste, en las partículas del sólido; a su vez el avance del líquido dentro de la partícula sólida está en función de:

- a) Tamaño y distribución de los poros en el sólido.*
- b) La tensión superficial del líquido o disolvente.*
- c) El ángulo de contacto o humectación entre ambas fases.*

2.7 IMPORTANCIA DE LA DISOLUCIÓN.

Disolución "*in vitro*" es importante ya que permite establecer el perfil de disolución del fármaco puro (disolución intrínseca), así como del fármaco ya integrado a la forma farmacéutica. El perfil de disolución es la cuantificación del fármaco disuelto en función del tiempo.

En un caso ideal los estudios de perfil de disolución de fármacos a partir de un medicamento permiten la búsqueda de correlación entre los parámetros de disolución "*in vitro*" con parámetros "*in vivo*"; lo cual ayudaría a pronosticar como influyen los cambios de formulación o de proceso de fabricación del medicamento, en la biodisponibilidad del principio activo.

Desde un punto de vista más práctico, las farmacopeas establecen como requerimiento de calidad (físicoquímico), la llamada "Prueba de Disolución" para formas farmacéuticas sólidas como comprimidos, grageas, cápsulas, incluyendo preparaciones de liberación controlada.

La prueba de disolución "*in vitro*" es un requerimiento clave para el desarrollo, registro y control de calidad de formas sólidas de dosis orales.

Así mismo la correlación "*in vitro* - *in vivo*", sirve para predecir el comportamiento de absorción o de biodisponibilidad en el organismo.

2.8 PANORAMA ACTUAL.

La creencia generalizada de que la cantidad de principio activo es la única base para asegurar la efectividad biológica de un producto farmacéutico, ha disminuido notablemente y en la actualidad se considera que la prueba de disolución es básica para el aseguramiento de la calidad de los medicamentos que finalmente llegan a las farmacias públicas, privadas y de hospital.

La prueba de disolución se utiliza en la actualidad principalmente para

- Evaluación de la Bioequivalencia La prueba de disolución no implica una sustitución ideal de la biodisponibilidad, pero ha llegado a ser la mejor arma disponible como indicador potencial de problemas en la absorción del fármaco

Paralelamente, el interés está puesto en estudios de disolución para otras formas farmacéuticas (cápsulas de gelatina suave, supositorios y ungamentos) y cada vez más para novedosas formas de dosificación (sistemas de liberación controlada, sistemas de liberación prolongada y productos transdérmicos). Además, extraoficialmente, la prueba se está utilizando en el control de calidad de vitaminas (como complemento alimenticio) y de productos veterinarios

A la fecha, la USP ha adoptado nuevos aparatos, con los que se incrementa el uso de métodos novedosos para las pruebas de disolución. Últimamente ha aumentado el interés por conocer cuales son los factores de los cuales depende el proceso de disolución, así como la correlación de los resultados de estas pruebas con parámetros "*in vivo*", en especial, con parámetros farmacocinéticos, con el objeto de obtener datos precisos que puedan ser utilizados en la industria farmacéutica y aseguren la disponibilidad biológica del fármaco después de la administración del medicamento.

El estudio de la velocidad de liberación de la forma farmacéutica es menor o al menos comparable con la velocidad de absorción en el tracto gastrointestinal.

2.9 MONOGRAFÍA DE LOS FÁRMACOS ESTUDIADOS.

2.9.1 TETRACICLINA.

La tetraciclina es un antibiótico que se obtiene de la fermentación de especies de *Streptomyces*, no obstante el abastecimiento general es a partir de la hidrogenación de la clortetraciclina. El clorhidrato es la sal más comúnmente utilizada y es el antibiótico más popular del grupo de las tetraciclinas, principalmente debido a que su concentración sanguínea es mayor y más prolongada que la de la oxitetraciclina y la clortetraciclina.

Nombres Comerciales

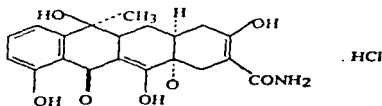
Tetrex, Acromicina, Ambotetra oral, Quimocyclar, Tetra-Atlantis, Zorbenal G

Nombre Genérico.

Clorhidrato de Tetraciclina

Fórmula condensada.

$C_{22}H_{23}ClN_2O_8 \cdot (C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl)$

Fórmula Desarrollada.**Peso Molecular.**

480.9

Descripción.

Polvo amarillento, cristalino, moderadamente higroscópico de sabor amargo. Estable al aire, pero la exposición a la luz y a la humedad produce oscurecimiento. Pierde potencia en soluciones de pH menores a 2 y se descompone rápidamente en soluciones alcalinas que contengan hidróxidos. Es muy soluble en agua, dando una solución clara que se enturbia con el reposo. Es soluble en carbonatos alcalinos, prácticamente insoluble en alcohol y éter. (12x17x19x23)

Propiedades Farmacológicas

La tetraciclina es principalmente bacteriostática y se piensa que ejerce su acción antibacteriana por inhibición de la síntesis proteica. Las tetraciclinas son activas contra una amplia gama de gérmenes gram positivos.

Usos

Se ha establecido que la tetraciclina es un agente útil en la terapia de diferentes enfermedades infecciosas. Entre las enfermedades en las que se ha comprobado que es útil están Fiebre Q, psitacosis, algunas enfermedades causadas por streptococos y estafilococos, algunos tipos de peritonitis, gonorrea, infecciones oculares, actinomycosis y acné. (12), (13).

Efectos Colaterales y Reacciones Adversas.

Al ser administrada oralmente puede producir irritación gastrointestinal en algunos individuos, presentándose síntomas como anorexia, náusea, glositis, disfagia, vómito y diarrea. En la piel, se puede presentar exantema cutáneo o maculopapular y eritematoso. Con menor frecuencia se ha reportado dermatitis exfoliativa.

Dosis prolongadas pueden dañar al hígado, mediante la formación de vacuolas pequeñas e incremento en grasa.

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad como urticaria, etc. Se ha reportado anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y eosinofilia.

La tetraciclina se deposita en áreas calcificadas de dientes causando una coloración amarilla. También se deposita en huesos. Se cree que esto se debe a la propiedad quelante de la tetraciclina. Se recomienda no administrarse a niños. (10), (11).

Interacciones.

Tomando en cuenta que los antibióticos bacteriostáticos pueden interferir con la acción bactericida de las penicilinas, es recomendable evitar la administración de tetraciclina junto con penicilinas, debido a que las tetraciclinas han demostrado disminuir la actividad de la protrombina plasmática en aquellos pacientes que están bajo terapia anticoagulante, se recomienda disminuir la dosis de anticoagulante. La absorción de la tetraciclina en el tracto gastrointestinal se ve reducida por la presencia de iones metálicos, ya que estos formarán quelatos o compuestos de coordinación con la tetraciclina. La absorción se reduce también en presencia de leche y productos lácteos. Algunos autores mencionan que en general la absorción se ve disminuida en presencia de cualquier alimento (11,10,10).

Farmacocinética.

La mayor parte de las tetraciclinas se absorbe en forma adecuada pero incompleta en el tracto gastrointestinal. El porcentaje de absorción de una dosis oral (con el estómago vacío) es de 60 a 80 %. El porcentaje que no se absorbe aumenta a medida que se incrementa la dosis. La mayor parte de la absorción tiene lugar en el estómago y en el intestino delgado alto, siendo mayor en estados de ayuno. Los niveles encontrados después de una dosificación múltiple fueron de 3-5µg/ml, cuando se administró inicialmente una dosis de 500 mg. Seguida por 250 mg cada 8 horas por vía oral.

Se concentra en la bilis por el hígado y se excreta en la orina en concentraciones elevadas y en las heces en forma biológicamente activa. (13),(19),(24)

Presentaciones.

Tabletas de 50 y 250 mg

Cápsulas de 250 y 500 mg

Suspensión de 125 mg

En Estados Unidos se encuentra disponible en tabletas de 250 y 500 mg , capsulas de 100, 250 y 500 mg, unguento (3 %), solución topica y suspensión oftálmica y oral.

(1800)

2.9.2 IBUPROFENO.

El Ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico con propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Actúa bloqueando la síntesis de prostaglandinas y presenta la ventaja, con respecto al ácido acetilsalicílico y derivados pirazolónicos, de una mejor tolerancia gástrica (20).

Nombres Comerciales

Advil, Butacortelone, Dibufen 200, Kedvil, Medifen, Motrin, Motrin retard, Proartinal, Quadrax, Tabalón 400.

Nombre Genérico.

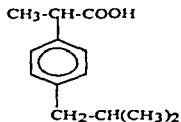
Ibuprofeno

Fórmula Condensada

$C_{13}H_{18}O_2$

Peso Molecular.

206.30

Fórmula Desarrollada**Descripción.**

Polvo blanco, cristalino. Es prácticamente insoluble en agua, la solubilidad en etanol es mayor (1 en 5) y menor en éter (1 en 2) y cloroformo (1 en 1). (1) (12)

Propiedades Farmacológicas.

El ibuprofeno es un analgésico, antipirético y antirreumático, se utiliza para el tratamiento de enfermedades del tejido conectivo, tales como la artritis reumatoide, la fiebre reumática, la osteoartritis, el reumatismo palindromico.

Usos

Se ha establecido que el ibuprofeno es útil en el tratamiento de molestias y dolores asociados con el resfriado común. Cefaleas, otalgias y odontalgias, dismenorrea, lumbalgia, torceduras y contusiones. (18) (29) (34)

Efectos Colaterales y Reacciones Adversas.

Ocasionalmente pueden presentarse manifestaciones de irritación gastrointestinal, náuseas, dolor epigástrico o diarrea. Raramente se presenta exantema, cefalea o vértigo. En caso de lupus eritematoso se ha llegado a reportar meningitis aséptica. Se han informado como reacciones poco frecuentes alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático y discrasias sanguíneas. Reacciones de hipersensibilidad (18)

(18)

Interacciones.

No existen evidencias de que el ibuprofen interfiera o potencialice la acción de hipoglucemiantes, anticoagulantes, diuréticos, betabloqueadores, ácido acetilsalicílico, probenecid, aún en pacientes de edad avanzada.

Se han reportado algunos casos de disminución del efecto de los diuréticos, en pacientes que han recibido dosis altas de ibuprofen por tiempo prolongado. El ibuprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria tanto "*in vitro*" como "*in vivo*" y alargar el tiempo de sangrado. (18) (19) (20)

Farmacocinética.

El ibuprofeno se absorbe rápidamente después de su administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas, se observan después de 1 a 2 horas. La vida media en el plasma es alrededor de 2 horas.

El ibuprofeno se une, por completo a las proteínas sinoviales pero solo ocupa una fracción de todos los lugares de unión con fármacos en las concentraciones habituales y permanece en ellos en mayor concentración después de disminuir la concentración plasmática.

La excreción de ibuprofeno es rápida y completa. Del 60 al 90 % de una dosis ingerida, se excreta por la orina como metabolitos o sus conjugados y no se encuentra ibuprofeno inalterado en la orina. (13), (14).

Presentaciones

Grageas de 200, 400, 600 y 800 mg.

Cápsulas de 400 mg.

Tabletas de 200 y 400 mg.

Tabletas de liberación prolongada de 800 mg.

2.9.3 ACETAMINOFEN.

El paracetamol (acetaminofén) es un derivado del paraminofenol que es el metabolito más importante y activo de fenacetina. Su actividad analgésica es igual a la del acetilsalicílico, pero no provoca irritación gástrica ni produce sangrado intestinal.

Nombres Comerciales.

Algitrin, Analphen, Datril, Febrim, Minofen, Neodol, Sinedol, Sinedol 500, Temporal, Tempra, Tylenol, Tylex 750, Tylex Cd, Winasorb

Nombre genérico.

Paracetamol

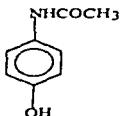
Fórmula Condensada.

$C_8H_9NO_2$

Peso molecular.

151.16

Fórmula Desarrollada.



Descripción.

Polvo cristalino, blanco, con olor característico, poco soluble en agua. (8) (12) (17) (26)

Propiedades Farmacológicas.

Tiene efectos analgésicos y antipiréticos, que no difieren en forma significativa de las de la aspirina, sin embargo solo tienen efectos antiinflamatorios débiles .

El acetaminofen inhibe ligeramente la biosíntesis de las prostaglandinas, aunque hay alguna evidencia que sugiere que puede ser mas efectivo contra enzimas en el SNC que en la periferia, tal vez por la elevada concentración de peróxidos que se encuentran en las lesiones inflamatorias

Uso.

Analgésico y antipirético. En tratamientos sintomáticos de padecimientos que cursen con fiebre y dolor: bronquitis, amigdalitis, faringitis, gastroenteritis, odontalgia. Util para reducir la fiebre y para alivio temporal de dolores leves, molestias asociadas al resfriado común y reacciones de fiebre. (18),(19)

Efectos Colaterales y Reacciones Adversas.

Agranulocitosis, anemia, dermatitis alérgica y hepatitis. Cólico renal con el uso prolongado y a altas dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Se pueden presentar náuseas, vómitos, diaforesis, malestar general, dolor epigástrico, erupciones cutáneas, ictericia, daño hepático, renal y metahemoglobinemia. (10),(11)

Interacciones.

Se ha observado que el acetaminofén puede aumentar la actividad de la hormona antidiurética.

Los medicamentos que inducen la producción de enzimas, como los barbitúricos o el alcohol pueden acelerar el metabolismo del acetaminofén incrementando el riesgo de desarrollarse necrosis hepática.

El acetaminofén puede intensificar la acción de los anticoagulantes de la cumarina.

No se recomienda su uso concomitante con agentes antiinflamatorios, analgésicos no esteroideos, como aspirina y salicilatos ya que existe evidencia de que su uso combinado aumenta significativamente el riesgo de nefropatía por analgésicos, necrosis papilar renal, insuficiencia renal terminal y cáncer del riñón y de la vejiga urinaria (18)(30)(31).

Farmacocinética.

Su absorción por vía oral es rápida y casi completa. Por vía rectal la rapidez y cantidad depende de la composición de la base. Su unión a proteínas no es significativa si los niveles plasmáticos se encuentran por debajo de 60 µg/ml.

Aproximadamente del 90 al 95 % de la dosis es metabolizada por el hígado, principalmente por conjugación con ácido glucurónico, ácido sulfúrico y cisteína.

Su vida media es de 2 horas. Su eliminación principal es en forma de metabolitos por vía renal principalmente conjugados, el 3% de la dosis puede excretarse inalterada.

Como analgésico puede actuar principalmente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. En el sistema nervioso central y en menor proporción a través de su acción periférica bloqueando la generación del impulso doloroso. Como antipirético probablemente ejerce su acción a nivel central sobre el centro termorregulador del hipotálamo, produciendo vaso dilatación periférica lo que aumenta el flujo sanguíneo sobre la piel dando como resultado sudoración y pérdida de calor. (13)(14).

Presentaciones.

Tabletas de 160, 300 y 500 mg

Tabletas masticables de 80 y 160 mg.

Jarabe de 24 y 32 mg

Gotas pediátricas de 100 mg.

Supositorios de 100 y 300 mg.

Solución de 32 y 100 mg.

III. PARTE
EXPERIMENTAL.

3.1 SELECCION DE LOS MEDICAMENTOS.

Se estudiaron tres principios activos (Tetraciclina, Ibuprofeno, y Acetaminofén), y dos fabricantes por principio activo, de los cuales se analizó un lote de cada uno

Los lotes se adquirieron directamente en la farmacia y todos eran productos nacionales.

Las claves asignadas a cada producto se muestran en la Tabla I.

Las formas farmacéuticas de los productos fueron: tabletas y cápsulas.

Tabla I
Clave de los productos empleados en el estudio.

Producto	Lote	Forma Farmacéutica.	Dosis
A	1	Cápsulas.	250 mg.
Tetraciclina	2	Cápsulas.	250 mg.
B	1	Tabletas	200 mg
Ibuprofeno.	2	Tabletas	200 mg.
C	1	Tabletas	500 mg.
Acetaminofén	2	Tabletas	500 mg

3.2 MATERIAL Y EQUIPO.

Reactivos.

Acetona R.A. Baker Lote 19284

Cloroformo Baker Lote 39225

Etanol R. A. Baker Lote 52293

Fenofaleína.

Fosfato de Potasio monohidratado J.T. Baker Lote K12452.

Hidróxido de Sodio J.T. Baker Lote 3722-01.

Acetaminofén estándar secundario pureza de 99.8 % Lote 000037. Syntex (proveedor)

Ibuprofeno estándar secundario pureza de 100.0 % Lote 0620.95. Promeco (proveedor).

Tetraciclina clorhidrato estándar secundario potencia 996.98 µg/mg. Lote 13994.
Grossman (proveedor).

Equipo

Balanza analítica SARTORIUS Mod. A210

Baño de ultrasonido METTLER ELECTRONICS.

Desintegrador marca ELECSA Mod. DSE 30.

Disolutor Vankel Mod. VK7000.

Durómetro marca SCHELEUNINGER Mod. 2E1106.

Espectrofotómetro BECKMAN UV/VIS Mod. DU 68.

Friabilizador marca ELECSA Mod. DSE 30.

Muestreadores Millipore de 9.0 cm. de longitud.

Swinnex Millipore de 25 mm. de diámetro.

3.3 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

Las pruebas de control de calidad realizadas a cada lote, fueron las siguientes:

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

3.3.1 DUREZA (29)

Esta prueba permite conocer la resistencia que tienen las tabletas al aislamiento, agrietamiento o ruptura.

Se realiza obteniendo el promedio de la determinación de dureza de no menos de 10 unidades, la cual debe estar dentro del límite de 4 a 10 Kg..

3.3.2. FRIABILIDAD (34)

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

Para tabletas convencionales la pérdida en cuanto a su peso se propone que no sea mayor al 1%.

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

3.3.3. TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN. (25)

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

TABLETAS

En cada uno de los 6 tubos depositar una tableta, colocar un disco y poner el aparato en movimiento, usando como líquido de inmersión agua destilada a $37^{\circ} C \pm 2^{\circ} C$, a una frecuencia de 28 y 32 ciclos por minuto. Cuando ha transcurrido el tiempo elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas. El tiempo de desintegración no debe ser mayor de 30 minutos. (25)

CÁPSULAS.

Aplicar la prueba para tabletas omitiendo el uso de discos. En lugar de discos, colocar un tamiz de alambre removible (malla No 10) en la parte superior de la canastilla. Observar las cápsulas cuando ha transcurrido el tiempo especificado. El tiempo de desintegración no debe ser mayor de 30 minutos. (25)

3.3.4 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO (11)

Se analizaron 10 unidades individualmente de acuerdo a lo indicado en la valoración de la monografía individual. Las especificaciones indican los siguientes valores de 90.0 a 110.0 % para acetaminofén (34), de 90.0 a 125.0 % para la tetraciclina (34) y de 90.0 a 110.0 % para ibuprofeno (35), de la cantidad especificada en el marbete. La desviación estándar relativa deberá ser menor o igual al 6.0%.

3.3.5. VARIACIÓN DE PESO.(38)

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

TABLETAS.

Pesar individualmente 20 unidades y determinar su peso promedio. La cantidad del principio activo de cada una de las tabletas deberá estar en el rango de 90-100 % de la cantidad especificada en el marbete y la desviación estándar relativa deberá ser menor al 6 %.

CÁPSULAS.

Pesar una cápsula completa, abrir la cápsula y vaciar el polvo, pesar la cápsula vacía y sacar el peso del contenido por diferencia, repetir la operación para otras 9 unidades. La cantidad del principio activo de cada una de las cápsulas deberá estar en el rango de 90-125 % de la cantidad especificada en el marbete y la desviación estándar relativa deberá ser menor al 6 %.

3.3.6. VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.⁽³⁶⁾

La valoración de los principios activos se realizó empleando los métodos presentados en las figuras 1, 2 y 3

Los límites farmacopéicos son:

Acetaminofén de: 90.0 a 110.0 %.

Ibuprofeno de: 90.0 a 110.0 %.

Tetraciclina de: 90.0 a 125.0 % .

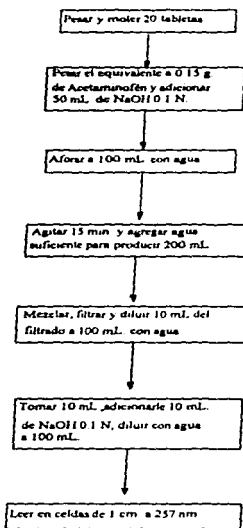


Fig. No.1 Diagrama de flujo utilizado para la cuantificación de Acetaminofén en tabletas.

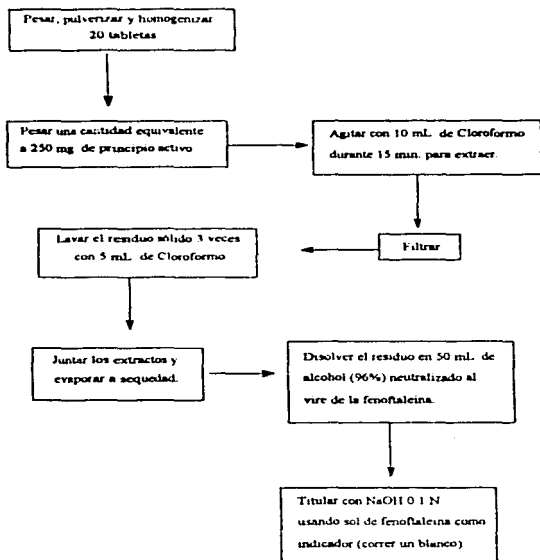


Fig. No.2 Diagrama de flujo utilizado para la cuantificación de Ibuprofeno en tabletas.

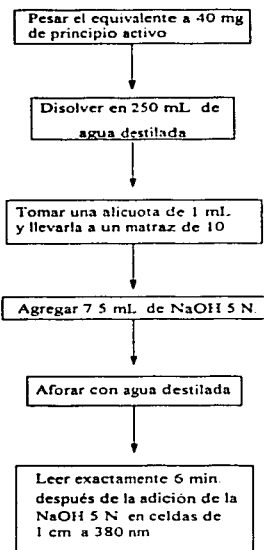


Fig. No.3 Diagrama de flujo utilizado para la cuantificación de Tetraciclina en cápsulas.

3.4. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.

Los métodos analíticos utilizados para cuantificar los fármacos en sus respectivos medios de disolución fueron validados en cuanto a su linealidad y repetibilidad

3.4.1 Linealidad

Acetaminofén: Se prepararon 3 curvas de calibración independientes a concentraciones de 2, 10, 16, 20 y 24 $\mu\text{g/ml}$ y se leyeron a 255 nm

Ibuprofeno: Se prepararon 3 curvas de calibración independientes usando concentraciones de 4, 12, 16, 20 y 24 $\mu\text{g/ml}$ de ibuprofeno las cuales se leyeron a 221 nm

Tetraciclina: Se prepararon 3 curvas de calibración independientes con las siguientes concentraciones de tetraciclina estándar 2, 10, 20, 40, y 60 $\mu\text{g/ml}$ estas curvas fueron leídas a 274 nm.

Para cada una de las curvas se determino el coeficiente de correlación (r), la pendiente (m) y la ordenada al origen (b) Las muestras se analizaron utilizando el diagrama descrito en las figuras 4, 5 y 6 respectivamente

3.4.2 Precisión (Repetibilidad en diferentes días)

Con el fin de determinar la repetibilidad del método analítico en el mismo día y bajo las mismas condiciones de operación, se prepararon 3 curvas de calibración independientes durante dos días diferentes siguiendo los lineamientos descritos en la sección 3.4.1. En este caso solo se determinó la variación entre días con el mismo analista.

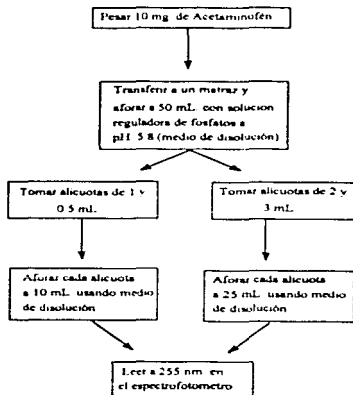


Fig. No.4 . Preparación de la curva de calibración de Acetaminofén en solución reguladora de fosfatos pH 5.8

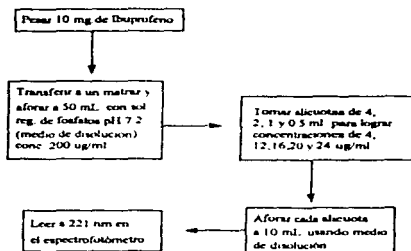


Fig. No.5. Preparación de la curva de calibración de Ibuprofeno en solución reguladora de fosfatos pH 7 2

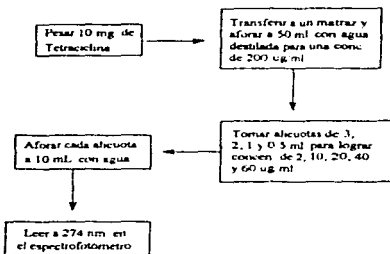


Fig. No.6. Preparación de la curva de calibración de Tetraciclina en agua destilada.

3.5 ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.

Las condiciones de operación para la prueba de disolución fueron las especificadas en la USP XXIII tanto para tabletas como para cápsulas. Se colocó una tableta o cápsula en cada una de las seis canastillas (Aparato 1) o bien se colocó una tableta o cápsula en cada uno de los vasos del disolutor (Aparato 2) así mismo los medios de disolución se prepararon de acuerdo a lo indicado en la USP XXIII, se tomaron muestras de 3 ml a los 5, 15, 30, 45, 60, 75, y 90 minutos. Dicha muestra se dividió en dos alícuotas de 1.5 ml cada una, una de ellas se analizó de acuerdo al método tradicional, mientras que la otra se reunió con las demás alícuotas procedentes de cada uno de los vasos, formando el "pool" para cada tiempo de muestreo.

Para el análisis de las muestras se efectuaron diluciones 1:10 con el mismo medio de disolución cuando así se requiera. Posteriormente se analizaron en el espectrofotómetro a la longitud de onda indicada en la tabla II para cada principio activo.

Los resultados se interpolaron en las curvas de calibración correspondientes a cada principio activo, las cuales fueron preparadas el mismo día. En las figuras 7, 8 y 9 se muestran las metodologías de disolución empleadas en el trabajo.

En la tabla II se resumen las condiciones de operación.

Tabla II.
Condiciones de operación en los estudios de disolución de los principios activos bajo estudio

CONDICION	PRINCIPIO ACTIVO.		
	ACETAMINOFEN	IBUPROFENO	TETRACICLINA
Medio de disolución	Sol Reg. de fosfatos pH 5.8	Sol Reg. de fosfatos pH 7.2	Agua destilada
Velocidad de agitación.	50 rpm	150 rpm	75 rpm
Método.	Paletas (Aparato 2)	Canastillas (Aparato 1)	Paletas (Aparato 2)
Temperatura	37 ± 0.5 °C.	37 ± 0.5 °C	37 ± 0.5 °C
Longitud de onda.	255 nm	221 nm.	274 nm.
Criterios de aceptación.	Q = 80 % t = 30 min	Q = 70 % t = 30 min	Q = 80 % t = 60 min.
Volumen del medio.	900 ml	900 ml.	900 ml

Una vez obtenidos los perfiles de disolución de todos los productos en estudio se realizó el análisis estadístico de Mauger y Chilko (24)

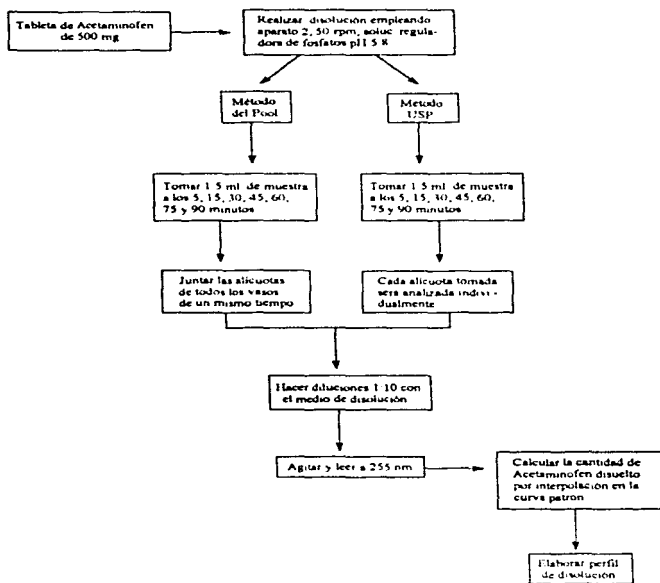


Fig. No. 7. Metodología utilizada para el estudio de disolución de Acetaminofen.

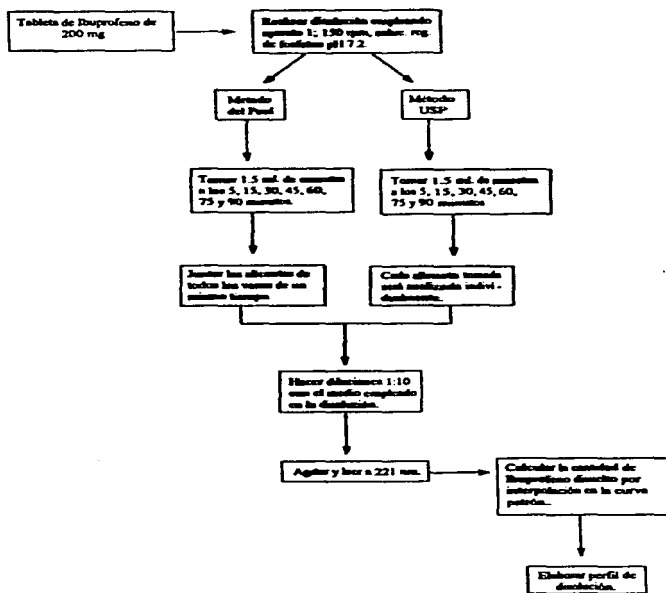


Fig. No.8. Metodología utilizada para el estudio de disolución de Ibuprofeno.

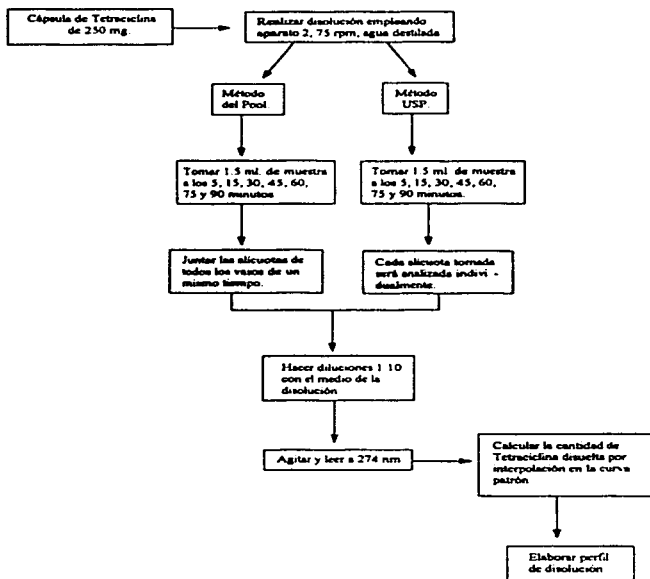


Fig. No.9. Metodología utilizada para el estudio de disolución de Tetraciclina

IV. RESULTADOS.

4.1 CONTROL DE CALIDAD DE LOS PRODUCTOS.

Friabilidad, Dureza y Tiempo de Desintegración.

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

Variación de Peso.

Los resultados de variación de peso de lotes estudiados se reportan en la tabla IV.

Uniformidad de Contenido

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

Valoración del principio activo.

Los resultados de los lotes estudiados se encuentran en la tabla VI.

Tabla III.

Resultados de Friabilidad, dureza y tiempo de desintegración.

Lote	Dureza (kg)	Friabilidad (%)	Desintegración (minutos)
A1	N	N	9 04
A2	N	N	9 13
B1	9.80	0.98	5.41
B2	9.45	1.00	7.07
C1	9.41	1.06	6.30
C2	5.90	1.45	6.50

N = no se realizó.

Tabla IV.

Resultados de Variación de peso.

Lote	Media (g)	D.E.R. (%)
A1	0.3554	0.005
A2	0.2601	0.006
B1	0.3413	0.006
B2	0.3531	0.009
C1	0.7184	0.01
C2	0.7163	0.01

Tabla V.
Resultados de Uniformidad de Contenido.

Lote	Media (%)	D E R (%)	% min.	% máx.
A1	100.9	1.4	99.0	104.3
A2	102.3	2.2	99.4	105.9
B1	85.2	1.5	82.5	87.9
B2	91.4	2.2	87.5	96.8
C1	102.0	1.8	98.9	105.8
C2	102.2	1.6	98.0	105.0

Tabla VI.
Resultados de la valoración del principio activo

Lote	Valoración mg/unidad	Valoración (%)
A1	252.29	100.9
A2	256.46	102.5
B1	213.03	106.5
B2	228.81	109.4
C1	510.72	102.1
C2	516.52	103.3

4.2 Validación del Método Espectrofotométrico para el Estudio de Disolución.

A) Linealidad del sistema

En las tablas VII, VIII y IX se presentan los resultados de linealidad del sistema para la cuantificación de acetaminofén, ibuprofeno y tetraciclina respectivamente, en las cuales se encuentran los valores de absorbancia individuales y promedio, el coeficiente de variación de cada nivel, y los valores de coeficiente de correlación (r), ordenada al origen (b), y pendiente (m)

B) Precisión (Repetibilidad en diferentes días)

Los resultados de la precisión del método espectrofotométrico se muestran en las tablas VII, VIII y IX ya que para su evaluación se emplea el valor de coeficiente de variación que debe ser menor a 3 %

Tabla VII.

Resultados de la linealidad del sistema espectrofotométrico para la cuantificación de Acetaminofén en solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8

Concentración $\mu\text{g/ml}$	Curva 1 absorbancia	Curva 2 absorbancia	Curva 3 absorbancia	Promedio	C.V. %
2	0.1270	0.1330	0.1290	0.1296	1.92
10	0.4650	0.4730	0.4380	0.4586	3.26
16	0.7300	0.7530	0.7300	0.7376	1.46
20	0.8760	0.9000	0.9320	0.9026	2.54
24	1.0600	1.1100	1.0490	1.0730	2.47
r^2	0.9997*	0.9993	0.9994	0.9994	
b	0.0437	0.0399	0.0414	0.0416	
m	0.0422	0.0440	0.0429	0.0430	

b = ordenada al origen m = pendiente r^2 = coeficiente de correlación C.V. = coeficiente de variación

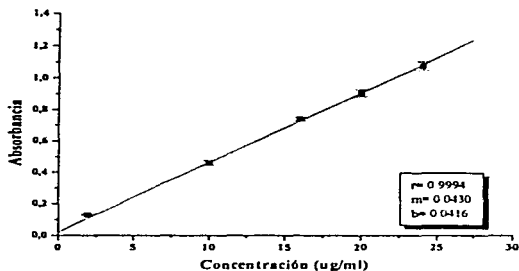


Fig. No. 10. Curva Patrón de Acetaminofén en solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8

Tabla VIII.

Resultados de la linealidad del sistema espectrofotométrico para Ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.

Concentración µg/ml	Curva 1 Absorbancia	Curva 2 Absorbancia	Curva 3 Absorbancia	Promedio	C.V. %
4	0.1680	0.1690	0.1687	0.1685	0.24
12	0.5240	0.5060	0.5170	0.5156	1.43
16	0.7090	0.6630	0.6790	0.6836	2.48
20	0.8440	0.8150	0.8345	0.8311	1.45
24	0.9940	0.9290	0.9670	0.9633	2.46
r =	0.9992	0.9997	0.9996	0.9993	
b =	0.0182	0.0319	0.0225	0.0241	
m =	0.0414	0.0384	0.0401	0.0400	

b = ordenada al origen. m = pendiente. r = coeficiente de correlación. C.V. = coeficiente de variabilidad.

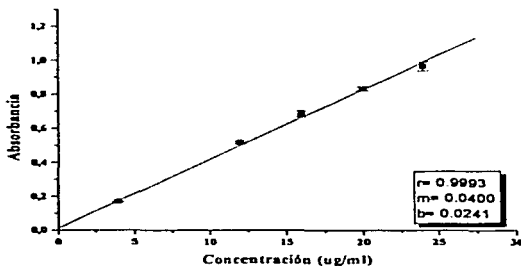


Fig. No.11. Curva Patrón de Ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2.

Tabla IX.

Resultados de la linealidad del sistema espectrofotométrico para cuantificación de Tetraciclina en agua destilada

Concentración $\mu\text{g/ml}$	Curva 1 Absorbancia	Curva 2 Absorbancia	Curva 3 Absorbancia	Promedio	C. V. %
2	0.0670	0.0670	0.0620	0.0653	2.50
10	0.3500	0.3300	0.3290	0.3363	2.40
20	0.6770	0.6650	0.6460	0.6626	1.92
40	1.3670	1.3310	1.3200	1.3393	1.49
60	2.0130	2.0150	1.9810	2.003	0.77
r =	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999	
b =	0.0082	0.0046	0.0064	0.0064	
m =	0.0335	0.0335	0.0331	0.0333	

b = ordenada al origen m = pendiente r = coeficiente de correlación C.V. = coeficiente de variación.

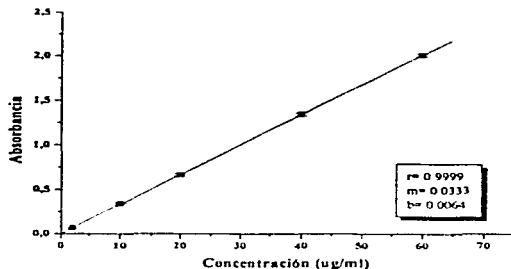


Fig. No. 12. Curva Patrón de Tetraciclina en agua destilada.

4.3 ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.

En la tabla X se presenta el valor promedio del porcentaje disuelto de cada principio activo a cada tiempo de muestreo así como la desviación estándar entre cada vaso

Tabla X.

Porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo

Producto	5 min.	15 min	30 min.	45 min.	60 min.	75 min	90 min.
A 1	51.04 (10.6)	73.96 (7.8)	90.35 (6.1)	95.89 (5.7)	96.85 (4.3)	98.88 (5.2)	93.90 (11.6)
A 2	70.02 (6.9)	85.93 (1.5)	90.62 (1.6)	95.48 (2.8)	94.90 (3.8)	95.72 (1.9)	93.76 (7.1)
B 1	69.14 (3.7)	85.22 (6.9)	88.53 (1.3)	88.79 (1.8)	91.54 (4.0)	87.9 (1.6)	89.96 (2.8)
B 2	69.27 (4.3)	83.55 (2.5)	85.95 (1.7)	87.66 (1.7)	86.42 (2.0)	86.38 (0.9)	85.87 (1.4)
C 1	56.34 (9.7)	77.10 (4.4)	94.93 (3.6)	100.01 (1.8)	100.02 (0.8)	99.84 (1.6)	96.88 (2.4)
C 2	65.62 (2.9)	82.71 (2.1)	92.85 (1.8)	96.39 (1.7)	98.70 (2.4)	96.34 (1.8)	98.06 (1.9)

() = desviación estándar entre vasos

En la tabla XI se encuentran los valores obtenidos al trabajar con el "pool" para cada uno de los productos estudiados

Tabla XI
Porcentaje disuelto a cada tiempo de muestreo al trabajar con el "pool"

Producto	5 min.	15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	75 min.	90 min.
Pool A 1	52.82	81.84	100.28	101.65	103.86	99.48	102.00
Pool A 2	72.74	93.49	91.46	95.32	89.78	88.42	-----
Pool B 1	65.52	80.49	84.43	88.68	89.24	84.74	86.50
Pool B 2	66.14	81.10	86.40	86.54	86.78	85.11	85.67
Pool C 1	55.90	73.56	95.92	98.34	99.49	99.64	99.22
Pool C 2	65.59	83.04	93.42	97.13	96.44	97.99	99.33

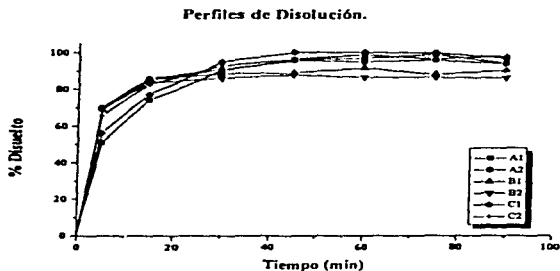


Fig.No.13. Perfiles de Disolución de los diferentes productos estudiados analizando individualmente la cantidad disuelta.

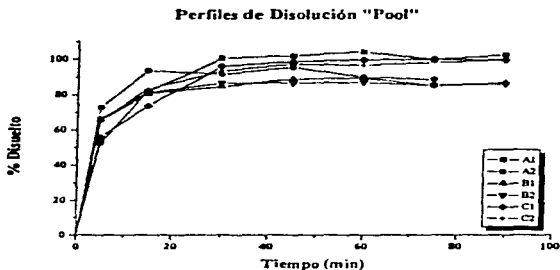


Fig. No.14. Perfiles de Disolución de los diferentes productos bajo estudio analizando las alícuotas reunidas por medio del "pool"

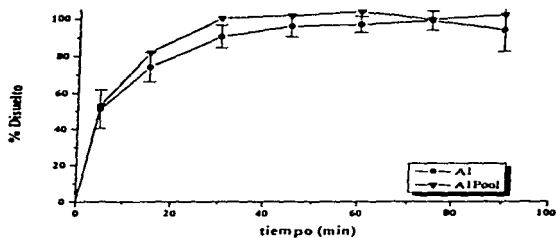


Fig. No.15. Perfiles de disoluci3 comparatius para el producto A1 (Tetraciclina)

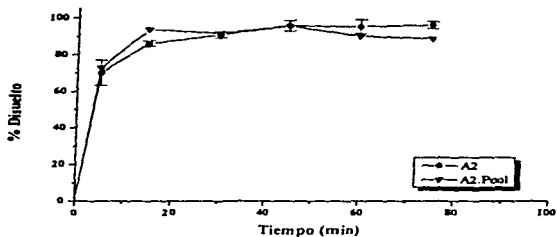


Fig. No.16. Perfiles de disoluci3 comparatius para el producto A2 (Tetraciclina)

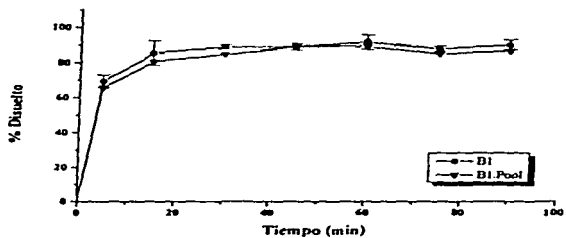


Fig. No.17. Perfiles de disolución comparativos para el producto B1 (Ibuprofeno).

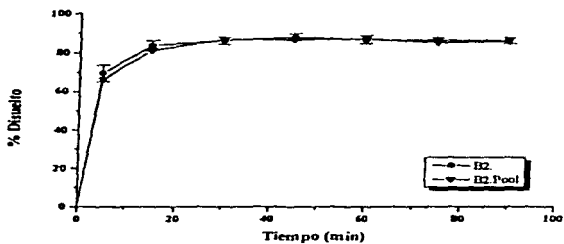


Fig. No. 18. Perfiles de disolución comparativos para el producto B2 (Ibuprofeno).

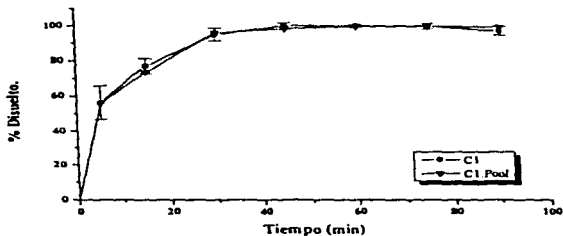


Fig.No.19. Perfiles de disolución comparativos para el producto C1 (Acetaminofén).

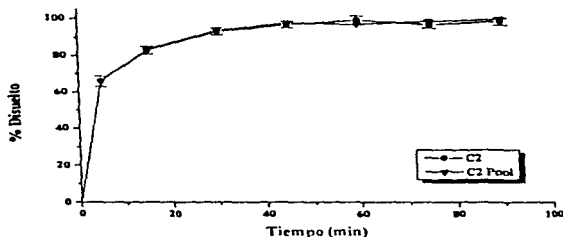


Fig. No.20. Perfiles de disolución comparativos para el producto C2 (Acetaminofén).

V. ANALISIS
DE
RESULTADOS.

5.1 CONTROL DE CALIDAD.

Dureza.

Considerando que el valor promedio de dureza para tabletas es de 4 a 10 kg/cm², los lotes estudiados cumplen con las especificaciones para este parámetro.

Friabilidad.

Se ha establecido de manera general, un 1 % ¹³⁴, como límite en la pérdida de peso para las tabletas que se someten a esta prueba. De los lotes estudiados, el C2 se encuentra por arriba del criterio de aceptación ya que presenta un valor superior de 1.45 %.

Desintegración.

Se ha establecido que los productos deberán presentar un tiempo máximo de desintegración de 30 minutos como se observa en la tabla III los productos estudiados cumplieron con esta especificación.

Uniformidad de Contenido.

En la tabla V se puede observar que los productos estudiados se encuentran dentro de los límites establecidos.

Variación de peso.

Los productos estudiados cumplen con los criterios especificados (Tabla IV)

Valoración del principio activo

Se observa que todos los productos conteniendo Clorhidrato de Tetraciclina, Ibuprofeno y Acetaminofén cumplen con las especificaciones de valoración (Tabla VI).

5.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.

Considerando que para obtener resultados confiables es necesario contar con un método validado, los métodos utilizados para la cuantificación de los fármacos bajo estudio: Acetaminofén, Tetraciclina e Ibuprofeno fueron validados en cuanto a linealidad y repetibilidad con el fin de asegurar la calidad de los resultados que se derivaran del análisis de las muestras

5.2.1 Acetaminofén.

Se encontró que el método para la cuantificación de acetaminofén en solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8 es lineal y repetible en el rango de 2 a 24 µg/ml, con un coeficiente de correlación promedio de 0.9994 y valores de coeficiente de variación menores al 2.5 % (Tabla VII y Fig. 10)

5.2.2 Ibuprofeno.

En la figura 11 se observa la linealidad del sistema para la cuantificación de ibuprofeno en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2 en el intervalo de 4 a 24 µg/ml, la curva patrón presentó un coeficiente de correlación de 0.9993 y coeficientes de variación menores a 2.5 % (Tabla VIII)

5.2.3 Tetraciclina.

Se observó que el método para la cuantificación de tetraciclina en agua destilada es lineal y repetible dentro del rango de 2 a 60 µg/ml, ya que se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.9999 y valores bajos de coeficiente de variación (0.77 a 2.5 %) (figura 12 Tabla IX).

5.2.4 Precisión.

Con los resultados de las tablas VII, VIII y IX se puede observar que el valor del coeficiente de variación en todos los casos es menor de 3 %, por lo que no existen diferencias significativas al efectuar el análisis en diferentes días

5.3 PERFILES DE DISOLUCIÓN.

El volumen 21 del Pharmacopoeial Forum de 1995 propone que para el análisis de estudios de disolución se tome a cada tiempo de muestreo una alícuota de cada vaso, éstas se reúnan y se efectúe una sola lectura, a ello le llaman "pool". En esta propuesta se ha indicado que la cuantificación de las muestras del estudio de disolución utilizando el "pool" solo se aplicaría a fármacos cuya disolución haya sido ya ampliamente estudiada, sin embargo, en nuestro país no existe información acerca de los resultados a obtener al analizar una sola muestra de "pool" en lugar de analizar los 6 vasos individualmente. Con base a lo anterior en el presente trabajo se efectuó el análisis de las muestras tanto de forma individual como en el "pool" con el fin de establecer semejanzas entre ambas técnicas

Para determinar los perfiles de disolución de los 6 lotes se tomaron muestras hasta los 90 minutos. Las figuras 13 y 14 muestran los perfiles de disolución de los 6 lotes analizados bajo el método USP y bajo el método del "pool" respectivamente. La USP XXIII indica que no menos del 70 % de la cantidad etiquetada de Ibuprofeno deberá disolverse a los 30 minutos, mientras que para la Tetraciclina y el Acetaminofén la especificación es de no menos del 80 % a los 30 minutos. En las figuras 15 a 20 se puede observar que con ambas técnicas los productos cumplen con las especificaciones.

5.3.1 Acetaminofén.

Al comparar los perfiles de disolución de los dos productos conteniendo acetaminofén se encontró que los perfiles son semejantes e independientes del método de muestreo utilizado (Fig. 19 y 20)

Así mismo al efectuar el análisis estadístico de Mauger y Chilko ⁽²⁴⁾ (tabla XII) se encontró que aun cuando no existen diferencias significativas en cuanto a nivel y paralelismo (F2 y F3) entre los perfiles si se presentan en cuanto a la forma (F1).

5.3.2 Ibuprofeno.

Al realizar las disoluciones, por ambos métodos, para los productos que contienen ibuprofeno se encontró que las diferencias entre un método y otro son mínimas ya que ambos cumplen con las especificaciones de la USP XXIII y el perfil que se obtiene de los lotes estudiados es semejante (Fig 17 y 18)

Al efectuar el análisis estadístico, se encontró que no existen diferencias en los resultados entre el uso de una técnica u otra en cuanto a los parámetros de concentración y paralelismo (F2 y F3), ya que ambos cumplen con el criterio de aceptación para la prueba de Mauger y Chilko (24) sin embargo en lo que respecta a la forma de los perfiles (F1) el resultado muestra diferencias en este aspecto (tabla XII)

5.3.3 Tetraciclina.

Al realizar los estudios de disolución a los lotes de tetraciclina el perfil de disolución que se obtuvo por ambos métodos es tan parecido que se encuentran dentro de la misma desviación estándar (Fig 15 y 16); así mismo los productos cumplen con las especificaciones de la USP XXIII para este principio activo. Al realizar el análisis estadístico de Mauger y Chilko (24) (tabla XII) para estos dos métodos, los resultados de F2 y F3 (concentración y paralelismo respectivamente) cumplen con el criterio de aceptación no así para F1 donde indica que los perfiles son diferentes en cuanto a la forma que presentan

Aun cuando los resultados demuestran que no existen diferencias importantes entre los métodos de vaso individual y "pool", a la fecha el número de lotes estudiados es pequeño por lo que sería conveniente analizar un número mayor de lotes, seleccionando de manera preferente aquellos lotes cuya disolución se encuentre en el límite de la especificación con el fin de garantizar los resultados con ambos métodos

Tabla XII.

Análisis de varianza de Mauger y Chilko (24) para los perfiles de disolución de cada principio activo por los dos métodos de muestreo utilizados en el estudio

PRUEBA F	ACETAMINOFEN	IBUPROFENO	TETRACICLINA	F teo. p=0.05	G.L.
F1	335.312	453.154	109.93	5.98	(1,6)
F2	0.5561	3.0226	1.9779	3.70	(3,10)
F3	1.6863	1.6786	1.1318	1.77	(18,60)

VI. CONCLUSIONES.

- ♣ Los diferentes lotes de los productos comerciales bajo estudio, conteniendo Clorhidrato de Tetraciclina, Acetaminofén e Ibuprofeno cumplieron con las especificaciones de calidad que marca la FEUM.

- ♣ Los métodos analíticos utilizados para la cuantificación de Tetraciclina, Ibuprofeno y Acetaminofén en sus respectivos medios de disolución fueron lineales y repetibles por lo que se consideraron adecuados para los estudios de disolución

- ♣ Al realizar los estudios de disolución utilizando el método de muestreo señalado en la farmacopea y el método propuesto en el Pharmacopeial Forum, se encontró que no existen diferencias estadísticamente significativas al utilizar ambos métodos

- ♣ Se propone que este método sea utilizado con otros principios activos para seguir obteniendo información utilizando productos que estén en el límite de la especificación de disolución.

- ♣ Al utilizar el método del "pool", disminuye el número de muestras para analizar y por tanto el material, reactivos y tiempo de análisis es mucho menor, lo que reditúa en una reducción importante del costo

VII. BIBLIOGRAFIA.

- 1) Abdou M. H. "Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence", Easton PA. 1-292, 1989.
- 2) Ainche J.M, et al . " Biofarmacia", 2da. Edición. El Manual Moderno, Francia. 1-20,166-188,320-333, 1976
- 3) Arguello M. L. "Disolución Comparativa de Fenitoina utilizando CLAR y Espectrofotometría UV como métodos analíticos", TESIS de licenciatura , UNAM , México 1-2,28-31,37-38, 1995
- 4) Banakav V. "Pharmaceutical Dissolution Testing" , Marcel Dekker Inc USA. 133-181, 1992
- 5) Cabana E. "In Vivo Predictability of In Vitro dissolution", Presented at the 15th Annual Industrial Pharmacy Management Conference, Wisconsin Pharmaceutical Association, Madison, October 27 1-18, 1982.
- 6) Cabana E. "The Role of Dissolution in New Drug Approval and Assurance of Drug Bioavailability", Presented at the 20th Annual National Industrial Pharmaceutical Research Conference, June 12-16, 1978
- 7) Cárdenas H.L, Cortés A.R "Aspectos biofarmaceuticos de la evaluación de medicamentos", UAM Unidad Xochimilco 46-49,63-69,74-75,81-82, 1996.
- 8) Clarke E.G "Isolation and Identification of Drugs": The Pharmaceutical Press, London. 465-466,562-563, 1978.
- 9) Cox D C et al, "Guidelines for Dissolution Testing" Pharm, Technol. 2, 41-53, 1978.
- 10) Del Rivero L.M. "Estudio Comparativo de Disolución de Productos Comerciales Conteniendo Cimetidina", TESIS de licenciatura, UNAM, México. 27-31,34-36, 1994.

- 11) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6ta Edición Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaria de Salud, México, 121,806,1326, 1994
- 12) Florey K. "Analytical of Drug Substances", Ed por Klaus Florey, London 433-457, 1989.
- 13) Goodman and Gilman "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", 8a edición Editorial Panamericana 398-401,458-463,793-799, 1989
- 14) Haan P and Lerk E "Studies on different dissolution models" Pharmaceutisch Weekblonef Scientific Edition 4, 191-196, 1982
- 15) Hanson J M "Handbook of Dissolution Testing", Auster Publishing Springfield , OR 27-34, 1990
- 16) Helman J F "Farmacotecnia Teórica y Práctica" II, III y VIII CECSA, México 348,368,370,375,378-379,1173,2334, 1981
- 17) "Información de Medicamentos", I y II Ministerio de Salubridad y Consumo de España, Madrid 112-119,271-280,1788-1789,2054-2061, 1989
- 18) James W L "The essential guide to prescription drugs", ed , Harper Perennial, Nueva York 681-684,774-780,902-906, 1991
- 19) Jung H "Estudios in vitro e in vivo de productos de tetraciclina existentes en el mercado nacional", TESIS de maestria-Biofarmacia, UNAM, Mexico 12-15,18-24,55, 1984.
- 20) Korolkovas A "Compendio esencial de química farmacéutica", Ed reverté, s.a. España 187-188,191, 1978

- 21) Levy G and Hollister L. "Dissolution rate limited absorption in man", *Journal of Pharmaceutical Sciences* 54, 1121-1125, 1962
- 22) "Martindale The Extra Pharmacopeia", 28 ed London 234-266, 1982
- 23) Matrok G L., et al "Technical Problems of the USP/ NF Dissolution test", *Journal of Pharmaceutical Sciences* 6, 460-461, 1972
- 24) Mauger J. And Chilko D "On The Analysis Dissolution Data", *Drug Development and Industrial Pharmacy* 12, 969-992, 1986
- 25) Pharma Europa monografía para tabletas Comprimi 478, 1990.
- 26) "The Pharmaceutical Codex", Pharmaceutical Society of Great Britain 11a ed The Pharmaceutical Press, Londres 697-700,923-926, 1979
- 27) Qureshi S A "A critical assesment of the USP dissolution apparatus suitability test criteria", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21, 905-924, 1995
- 28) Qureshi S A "Impact of different deaeration methods on the USP dissolution apparatus suitability test criterio", *Pharmaceutical Forum* 20, 8568, 1994
- 29) "Remingtons Pharmaceutical Sciences", 18a ed Mack Publishing Co, Easton Pennsylvania 582-602,1078-1118,1215-1241,1558-1559, 1990
- 30) Rizac M. A. "The medical letter. Handbook of adverse drug interactions", 21a ed The Pharmaceutical Press, London 88-90,95-99,1112-113, 1982
- 31) Rojas R "Disolución Comparativa Tecnología Automatizada y Productos Comerciales", TESIS de licenciatura, U Veracruzana, Jalapa, Ver 4,12-14,18-19,26-27,33-34, 1994

- 32) Siewert M. "Perspectives of in Vitro Dissolution Tests in Establishing In vivo / In vitro Correlations". Eur. J. Drug. Metab and Pharmacokinetics 18, 7-18, 1993
- 33) Skoug W et al "Estrategia para el desarrollo y validación de pruebas de disolución para formas sólidas orales", Pharmaceutical Technology Diciembre, 8-15, 1996
- 34) USP Pharmacopeial Forum 16, 299-300, 1990
- 35) USP Pharmacopeial Forum 21, 1169-1174, 1995.
- 36) United States Pharmacopeia USP XXII, 22th Revision, Washington D.C; USA Inc. 674-676, 1990.
- 37) United States Pharmacopeia USP XXIII, 23th Revision, Washington D C; USA Inc. 786-788,917-919,1073-1075,1578-1579, 1995.
- 38) "Vademecum Farmacéutico" versión 1993.
- 39) Yamamoto K et al "Dissolution behavior and bioavailability of Phenytoin from a ground mixture with microcrystalline cellulose", Journal of Pharmaceutical Sciences 65, 1484-1488, 1976.