



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
CIUDAD UNIVERSITARIA

Estudio Comparativo de Perfiles de
Disolución de Tabletas de Liberación
Sostenida Conteniendo Diclofenaco
Sódico como Monofármaco



T E S I S

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

Que para obtener el título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a:

GERARDO GUERRERO MOTA

273773
24842



México, D. F.

Año 2000



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.

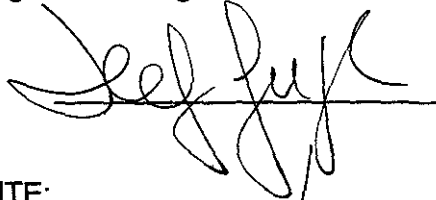
Presidente: Dra. Helgi Helen Jung Cook.
Vocal: Q.F.B. Rosa Lorenia Mora Tovar.
Secretario: M. en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado.
1^{er}. Suplente: Q.F.B. Ricardo Rodríguez Sáenz.
2^{do}. Suplente: M. en C. Lauro Misael del Rivero Ramírez.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO DE BIOFARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA, EDIFICIO "E"
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
UNAM**

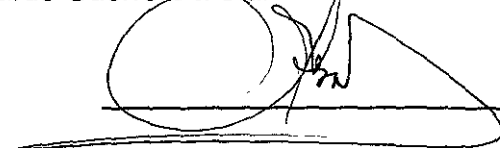
ASESOR DEL TEMA:

Dra. Helgi Helen Jung Cook.



SUSTENTANTE:

Gerardo Guerrero Mota.



DEDICO ESTE TRABAJO A:

A DIOS.

QUE CON SU INFINITA BONDAD ME DIÓ LA VIDA, LA INTELIGENCIA,
LA SALUD Y EL DESEO DE TERMINAR UNA CARRERA.

A MIS PADRES.

POR SU AMOR, APOYO INCONDICIONAL Y CONFIANZA SIEMPRE PUESTA
EN MI, SU HIJO. QUE DIOS LOS BENDIGA SIEMPRE, LOS AMO.

A MIS HERMANOS.

POR SU APOYO, COMPENSIÓN Y CARIÑO QUE SIEMPRE HAN TENIDO
PARA MI LOS QUIERO MUCHO.

A MI QUERIDA BERE Y NUESTRO FUTURO BEBE.

POR AMOR.

A MI TÍA TITA.

POR SU CARIÑO Y APOYO, POR ESTAR SIEMPRE ATENTA A MIS
NECESIDADES, GRACIAS TIA.

A MIS TÍOS AUREA, CÁNDIDO Y PRIMOS.

POR SU APOYO EN MI FORMACIÓN Y POR SER PARTE IMPORTANTE EN EL
ÉXITO OBTENIDO, MIL GRACIAS.

A DON MARIO GARCÍA DOÑA FELISA SILVA E HIJOS.

POR TODO EL APOYO Y CARIÑO QUE RECIBÍ DURANTE MI FORMACIÓN
UNIVERSITARIA, MIL GRACIAS.

AL NEGRO.

POR NUESTRA GRAN AMISTAD, Y POR TODO EL APOYO QUE SIEMPRE
RECIBÍ DE TI, GRACIAS NEGRO.....

A MI ASESORA.

DRA. HELGI POR SU APOYO INCONDICIONAL EN LA REALIZACIÓN DEL
PRESENTE Y POR SU AMISTAD TAN VALIOSA.

A MI JURADO.

POR SER PARTE DE MI FORMACIÓN, POR SU AMISTAD Y POR SU TIEMPO
MIL GRACIAS.

A MI QUERIDISIMA UNAM.

POR DARME LA FORMACIÓN PROFESIONAL.

ÍNDICE GENERAL

	Página
1.0 Introducción.	1
2.0 Generalidades.	2
2.1 Liberación modificada de fármacos.	2
2.2 Aspectos biofarmacéuticos.	5
2.2.1 Factores biológicos que influyen en el diseño y desarrollo de productos de liberación modificada.	6
2.2.2 Fármacos adecuados para formulaciones de liberación modificada.	8
2.3 Conceptos generales de disolución.	8
2.3.1 Metodología para estudios de disolución de medicamentos orales.	9
2.4 Criterios de aceptación para evaluar la disolución de formas farmacéuticas de liberación modificada.	13
2.5 Monografía del diclofenaco sódico.	15
2.5.1 Propiedades fisicoquímicas.	15
2.5.2 Forma farmacéutica e ingrediente activo.	16
2.5.3 Indicaciones terapéuticas.	17
2.5.4 Farmacocinética en humanos.	17
2.5.5 Farmacodinamia.	19
2.5.6 Contraindicaciones.	19
2.5.7 Precauciones en lactancia y embarazo.	19
2.5.8 Interacciones medicamentosas.	20
2.5.9 Dosis y vía de administración.	20
2.5.10 Sobredosificación o ingesta accidental.	21
3.0 Parte experimental.	22
3.1 Selección de medicamentos.	22
3.2 Pruebas de control de calidad.	23
3.2.1 Peso promedio.	23
3.2.2 Uniformidad de dosis (Uniformidad de contenido).	23
3.2.3. Valoración.	26

3.3. Estudio de disolución.	28
3.3.1 Instrumentos y equipos.	28
3.3.2 Reactivos y sustancia de referencia.	29
3.3.3 Preparación de los medios de disolución.	29
3.3.4 Validación.	30
3.3.5 Perfil de disolución.	33
4.0 Resultados.	36
4.1.1 Peso promedio.	36
4.1.2 Uniformidad de dosis.	37
4.1.3 Valoración.	38
4.2 Prueba de disolución.	38
4.2.1 Pruebas de validación del método analítico para la cuantificación de diclofenaco sódico en los medios de disolución.	38
4.3 Estudio de disolución.	44
5.0 Análisis de resultados.	54
5.1 Control de calidad.	54
5.2 Pruebas de validación de algunos parámetros del método analítico para el estudio de disolución.	54
5.2.1 Linearidad.	54
5.2.2 Precisión evaluada como repetibilidad.	55
5.3 Perfiles de disolución.	55
6.0 Conclusiones.	63
7.0 Bibliografía.	64

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Curvas típicas de concentración de fármacos en sangre.	6
2. Aparato III de la USP, Bio-dis®.	12
3. Linearidad del sistema en HCl 0.1N pH 1.2.	42
4. Linearidad del sistema en sol. amortiguadora de fosfatos pH 6.8.	42
5. Valores promedio de los perfiles de disolución aparato II USP.	46
6. Valores promedio de los perfiles de disolución aparato III USP.	47
7. Perfil de disolución del lote A en los dos aparatos de disolución.	48
8. Perfil de disolución del lote B en los dos aparatos de disolución.	49
9. Perfil de disolución del lote C en los dos aparatos de disolución.	50

LISTA DE TABLAS

	Página
I. Clasificación de los lotes utilizados para el estudio.	22
II. Curva de calibración para diclofenaco sódico.	31
III. Peso promedio de los lotes.	36
IV. Resultados de uniformidad de dosis.	37
V. Resultados de la valoración.	38
VI. Valores de linealidad y repetibilidad del sistema para la cuantificación de diclofenaco sódico en HCl 0.1 N pH 1.2.	39
VII. Valores de repetibilidad del sistema para la cuantificación de diclofenaco sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.	40
VIII. Linealidad del sistema para la cuantificación de diclofenaco sódico en solución HCl 0.1N pH 1.2.	41
IX. Linealidad del sistema para la cuantificación de diclofenaco sódico en solución amortiguadora de fosfatos.	41
X. Precisión del sistema (solución HCl 0.1N pH 1.2).	43
XI. Precisión del sistema (solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8).	43
XII. Resultados de los perfiles de disolución utilizando el aparato II.	44
XIII. Resultados de los perfiles de disolución utilizando el aparato III.	45
XIV. Cinética de disolución de los productos estudiados en aparato II.	51
XV. Cinética de disolución de los productos estudiados en aparato III.	51
XVI. Resultados de las K_{disol} , t_{disol} , TMD (h) por lote en aparato II.	52
XVII. Resultados de las K_{disol} , t_{disol} , TMD (h) por lote en aparato III.	53

XVIII. Valores de f comparando el lote B innovador con los otros.	56
XIX. Análisis de varianza de dos vías de la cantidad disuelta a las 2 horas entre los fabricantes y entre aparatos.	59
XX. Análisis de varianza de dos vías de la cantidad disuelta a las 4 horas entre los fabricantes y entre aparatos.	59
XXI. Análisis de varianza de dos vías de la cantidad disuelta a las 6 horas entre los fabricantes y entre aparatos.	60
XXII. Análisis de varianza de dos vías de la cantidad disuelta a las 12 horas entre los fabricantes y entre aparatos.	60

1.0 INTRODUCCIÓN.

En México en la actualidad, existe una gran inquietud por la implementación de los estudios de biodisponibilidad de medicamentos, sin embargo otros países como Estados Unidos y Alemania, esta prueba ha sido oficial desde hace muchos años.

De la misma manera, el problema de Bioequivalencia de productos genéricos ya ha salido a relucir en nuestro país y, como consecuencia, la prueba de disolución. Dicha prueba juega un papel muy importante en la evaluación de los medicamentos durante su desarrollo, ya que se pretende correlacionarla con la biodisponibilidad de ciertos medicamentos, además de que la prueba de disolución está considerada como una prueba de control de calidad en las farmacopeas de los diferentes países.

Para el presente trabajo se seleccionó un medicamento cuyo principio activo es el diclofenaco sódico, el cual es de alto consumo en nuestro país y en algunos otros países del mundo; dado que es un fármaco relativamente nuevo, no existen especificaciones oficiales acerca de sus características de disolución. Por lo que se llevó a cabo un estudio comparativo de los perfiles de disolución de diclofenaco sódico en formulaciones de liberación modificada utilizando dos equipos de disolución diferentes: el aparato de paletas y el Bio-dis®.

2.0. GENERALIDADES.

2.1. LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS.

En los últimos años, se han venido desarrollando nuevos sistemas para la liberación de fármacos o principios activos. El concepto de liberación modificada se empezó a manejar desde hace más de 50 años con la administración parenteral de formas *depot*, las cuales correspondían a formas farmacéuticas que contenían uno o varios principios activos con características de solubilidad baja, que se depositaban en el músculo y liberaban los principios activos lentamente.

No fue sino hasta el año 1952 cuando la compañía Smith Kline & French desarrolló y lanzó al mercado un sistema llamado *spansule*, con la finalidad de prolongar la acción de un fármaco. En este sistema los gránulos en cuyo centro se encontraba el principio activo, fueron cubiertos con capas de cera de abeja. Cada gránulo tenía un grosor distinto lo que permitió que el fármaco fuera liberado con un gradiente de velocidad. A partir de entonces, la compañía mencionada ha lanzado ya, más de 15 productos con sistemas de liberación modificada.

En los últimos años han aparecido cambios en los sistemas de liberación de principios activos, por ejemplo las tradicionales cápsulas o ungüentos se han reemplazado en algunos casos por microgránulos fabricados con resinas de intercambio iónico o por parches transdérmicos. En la actualidad, uno de los objetivos más ambiciosos es la incorporación de la Ingeniería biomédica a este tipo de sistemas; se estima que en los próximos 18 años, el 40 % de los

productos farmacéuticos comercializados en los Estados Unidos de Norte América, estarán disponibles en formas farmacéuticas novedosas.⁽²¹⁾

Existe una gran confusión respecto a los términos utilizados en los sistemas de liberación de fármacos, ya que reciben una gran y amplia variedad de denominaciones; entre las más comunes se encuentran:

Liberación sostenida, Liberación controlada, Liberación modificada, Liberación retardada, Liberación programada; estos términos son utilizados normalmente como sinónimos, sin embargo ésto es incorrecto. Algunos términos se refieren a la liberación del fármaco o a su acción, otros, se refieren a su velocidad de liberación, algunos más, a la frecuencia de administración aunque la USP (United States Pharmacopoeia) y la FDA (Food & Drug Administration) han decidido llamar a todo este grupo de medicamentos como formulaciones de liberación modificada,^(5,19) a continuación se señalan algunas definiciones:

LIBERACIÓN RETARDADA.

Este tipo de medicamentos retrasan el momento y sitio de liberación total del fármaco, quedan dentro de este sistema incluidas, las cápsulas de gelatina dura y por supuesto, las tabletas recubiertas con capa entérica.⁽²¹⁾

LIBERACIÓN PROLONGADA.

Este tipo de medicamentos tiene por objeto prolongar la acción del medicamento; es importante mencionar que para poder considerar oficialmente una forma farmacéutica como de liberación prolongada, es necesario que por lo menos, se reduzca a la mitad la frecuencia

de administración del medicamento, en comparación con una forma convencional.

Dentro de los métodos para lograr una liberación prolongada, se pueden distinguir 3 subgrupos principales:

LIBERACIÓN SOSTENIDA.

Este tipo de medicamentos está diseñado para liberar con rapidez, una fracción predeterminada del fármaco, para obtener la respuesta terapéutica normal (niveles plasmáticos con significancia terapéutica) y continuar con la liberación para mantener niveles y por ende la acción en un período prolongado y constante.⁽²¹⁾

LIBERACIÓN CONTROLADA.

Este tipo de medicamentos no liberan inicialmente una dosis elevada del fármaco, sino que desde el inicio lo liberan en una forma más lenta, por un período específico.

LIBERACIÓN PROGRAMADA.

A diferencia de los de liberación sostenida y controlada, en este tipo de formulaciones la liberación es independiente del medio ambiente que los rodea, como es el caso del pH o motilidad gastrointestinal, y la velocidad de liberación del fármaco en forma programada está determinada, por el sistema mismo.⁽²¹⁾

Las ventajas que se obtienen con estos sistemas son:

1. Reducción en el número y frecuencia de la dosis administrada.
2. Eliminación de los cambios y fluctuaciones de la concentración sanguínea del fármaco que son inevitables al administrar dosis divididas.

-
3. Disminución de la cantidad de fármaco a administrar para mantener niveles terapéuticos por un período de tiempo prolongado sin alcanzar niveles tóxicos y evitando la acumulación de fármaco en terapias de uso crónico.
 4. Disminución de la posibilidad de que el paciente interrumpa su tratamiento por olvido y eliminación del inconveniente de administraciones nocturnas.
 5. La posibilidad de repatentar fármacos que han tenido gran éxito a través de desarrollos farmacéuticos, en los cuales se controle la liberación del fármaco.^(1,15,21)
 6. Mayor aceptación por parte del paciente.
 7. Reducción de irritación gastrointestinal y otros efectos colaterales relacionados con la dosis.

Si bien es cierto que este tipo de formulaciones brinda un amplio número de ventajas, también es conveniente considerar las desventajas que presentan para así poder adquirir y desarrollar un criterio sobre su eficacia real, las cuales son:

1. Es probable que el tamaño de la forma farmacéutica sea más grande que el de un medicamento de liberación convencional.
2. La tecnología utilizada en este tipo de formulaciones es costosa.^(1,15,21)

2.2 ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS.

En los sistemas de liberación modificada, uno de los objetivos más importantes es mantener los niveles sanguíneos constantes durante un período de tiempo prolongado, en comparación con las formas convencionales, como se muestra en la **figura 1**.

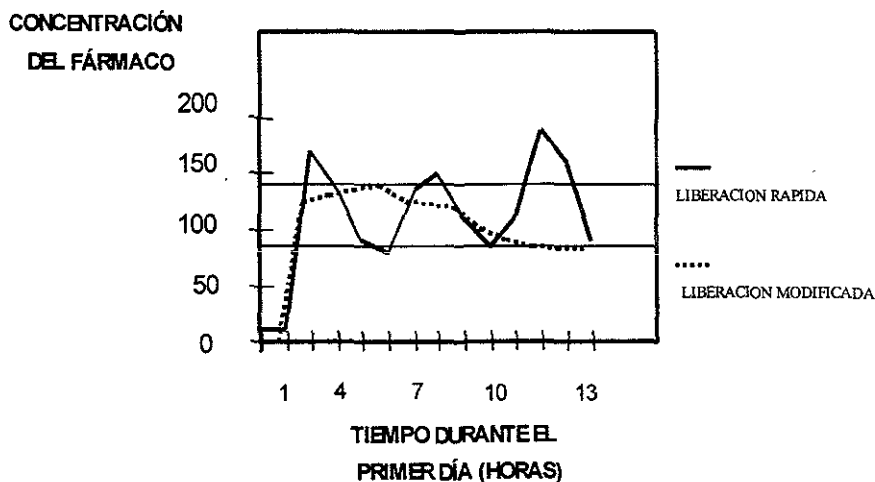


Figura 1. Curvas típicas de concentración de fármaco en sangre.

2.2.1 FACTORES BIOLÓGICOS QUE INFLUYEN EN EL DISEÑO Y DESARROLLO DE PRODUCTOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

Para lograr el diseño de una formulación de liberación modificada deben examinarse las características del sistema ADME del principio activo después de su administración:

ABSORCIÓN:

Para mantener niveles constantes de fármacos en sangre y tejidos, la liberación del fármaco de la forma farmacéutica, debe ser uniforme.

Lo ideal sería que la dosis liberada sea completamente absorbida. Usualmente el paso limitante para la absorción del fármaco es la velocidad de liberación

del mismo de la forma farmacéutica. Así se espera que una rápida absorción del fármaco se deba a una rápida liberación de éste, pero muchas veces éste no es el caso.

DISTRIBUCIÓN:

La distribución de un fármaco en tejidos es un factor importante sobre todo en la cinética de eliminación del fármaco.

Fármacos con altos volúmenes de distribución, son malos candidatos para este tipo de formulaciones ya que al variar el volumen de distribución, la velocidad de eliminación del fármaco se ve directamente influida.⁽¹⁵⁾

DURACIÓN DEL EFECTO:

La vida media y por tanto la duración de la acción de un fármaco juegan un papel importante en el proceso de consideración para que un fármaco sea candidato a ser formulado en un sistema de liberación modificada.⁽¹⁵⁾

Los fármacos con vida media corta requieren de dosificación frecuente con el fin de obtener mínimas fluctuaciones en los niveles sanguíneos al utilizar formas farmacéuticas convencionales, por lo tanto, este tipo de fármacos son adecuados para formularse en sistemas de liberación modificada, pues así es posible ampliar el intervalo de dosificación. Hasta el momento, el límite de vida media no se ha definido para éstas formulaciones.

Así, para fármacos de vida media corta, la velocidad de liberación deseada puede ser bastante larga.⁽¹⁵⁾

2.2.2 FÁRMACOS ADECUADOS PARA FORMULACIONES DE LIBERACIÓN MODIFICADA.⁽³¹⁾

Las características para que un fármaco sea adecuado para formulaciones de liberación modificada son:

- **Vida media de eliminación corta**
- **Grandes dosis**
- **Baja absorción**
- **Baja solubilidad**
- **Estrecho margen terapéutico**

Fármacos con una vida media de eliminación menor a dos horas, son excelentes candidatos para ser administrados en dosis altas, en formulaciones de liberación modificada.

La absorción de fármacos poco solubles en agua, es muchas veces la limitante en la velocidad de disolución. Incorporar tales fármacos en formulaciones de liberación modificada no es práctico pues reduce la eficiencia de la absorción.

2.3. CONCEPTOS GENERALES DE DISOLUCIÓN.

La disolución de un sólido, corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea. Las partículas así liberadas, se distribuyen en la fase solvente mediante el proceso de difusión que tiene lugar a partir de la superficie del sólido, llegando a ocupar todo el seno de la solución.

La disolución puede considerarse como el proceso inverso de la cristalización. Es bien conocido por los expertos del área biofarmacéutica y áreas afines, que la disponibilidad fisiológica y por lo tanto el efecto terapéutico del fármaco dependen de su liberación a partir de la forma farmacéutica.⁽¹²⁾

Debe considerarse que, la velocidad de disolución es un concepto distinto a la solubilidad de una sustancia, la solubilidad se puede expresar como la cantidad de soluto que puede estar molecularmente dispersa en una determinada cantidad de solvente, mientras que el proceso por el cual un soluto cambia de un estado que puede ser cristalino, polvo, líquido a otro estado, en forma de dispersión molecular en el solvente se le conoce como: velocidad de disolución.⁽²⁰⁾

2.3.1 METODOLOGÍA PARA ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS ORALES.

La prueba de disolución se basa en la determinación cuantitativa del principio activo, que se encuentra en solución, después de un tiempo de agitación de la forma farmacéutica en determinadas condiciones; a diferencia de los perfiles de disolución, en la prueba de disolución sólo se evalúa la concentración del fármaco en un sólo punto (un sólo tiempo), mientras que en el perfil de disolución, se evalúan diferentes puntos (0.25 D, 0.50 D, y 1.0 D).

Se han desarrollado varios equipos e instrumentos para realizar la prueba de disolución; sin embargo los equipos que han presentado una correlación mayor con los estudios *in vivo* son los siguientes:⁽²¹⁾

1. Equipo de Canastillas USP
2. Equipo de Paletas USP
3. Cilindro recíproco (Bio-dis[®])
4. Celda de flujo continuo
5. Frascos giratorios

Los tres primeros son los de mayor uso en nuestro país debido, principalmente, a que los dos primeros son extensamente utilizados para formulaciones de liberación rápida y el tercero se ha empleado para formulaciones de liberación modificada.

1.-DISOLUTOR DE CANATILLAS (APARATO I USP).

Fue el primer método de disolución descrito en la USP XIX. Posteriormente este equipo fue modificado respecto a la forma del recipiente, ya que en el primero, los vasos tenía el fondo plano aunque con el mismo volumen que el actual. En la USP XX, se le denominó Aparato 1.^(5,25,28)

2.-DISOLUTOR DE PALETAS (APARATO II USP).

Este aparato también fue propuesto por la USP XIX hace ya casi 20 años. Consta del mismo tipo de sistema que el Aparato 1, con la única diferencia, de que el agitador, tiene en su extremo un dispositivo en forma de paleta.^(5,24,25,28)

3.-DISOLUTOR BIO DIS® (APARATO III USP) ver figura 2.

Con la inclusión de este equipo se incrementa la posibilidad de tener un método de disolución con el que se pueda encontrar una correlación aceptable *in vivo* - *in vitro* para formulaciones de liberación modificada.

- Este dispositivo, se basa en el mismo principio que el equipo para realizar las pruebas de desintegración de cápsulas y de tabletas, está formado por una serie de tubos que están fijados con unas varillas de acero inoxidable que permite que se sumerjan en los vasos disolutores cuya capacidad máxima es de 300 mL, dentro de los tubos, se coloca el medicamento y en el extremo inferior llevan una malla que puede cambiarse dependiendo del tipo de formulación. Es un aparato semiautomatizado y programable para realizar diferentes funciones, dentro de las cuales se encuentran:
- Tomar alícuotas a los tiempos determinados por el operario. Realizar el estudio en diferentes medios de disolución, pudiendo implementar gradientes de concentración o de pH.
- Se pueden hacer disoluciones de hasta 24 h, teniendo todas las variables controladas.^(24,25,28,30)

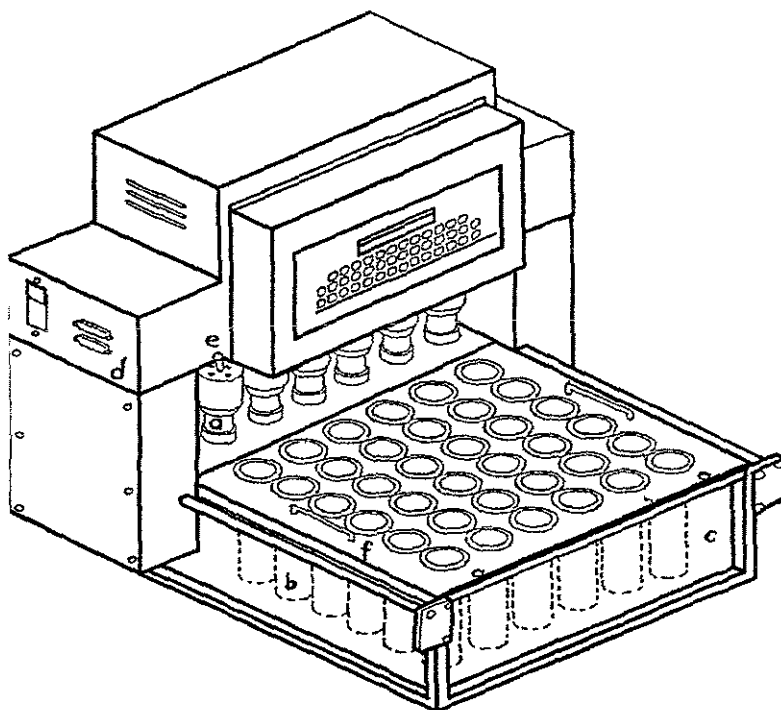


Figura 2. Aparato III USP, Bio-dis® .

a. Tubos interiores.

b. Tubos exteriores.

c. Termostato para el baño de agua.

d. Cpu de la computadora.

e. Eje vertical (sale y entra a diferentes velocidades y tiempos dependiendo de cómo lo programe el operador).

f. Rejilla de acero inoxidable.

2.4 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA EVALUAR LA DISOLUCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA.

Para productos de liberación modificada, la forma farmacéutica está diseñada para que la velocidad de absorción sea más lenta que la velocidad de eliminación. Así, para la mayoría de productos de liberación modificada, la disolución es el paso limitante y por lo tanto el más importante.

Las formulaciones de liberación modificada están expuestas a diferentes valores de pH en el tracto gastrointestinal (pH inicial 1 y un pH final de 8 en la parte distal del tracto gastrointestinal). Estas variables pueden ser de gran influencia en la velocidad de disolución de una forma farmacéutica de liberación modificada y presentan un comportamiento más complejo que una formulación convencional.

Se pueden establecer especificaciones de disolución para cada producto de liberación modificada empleando el medio de disolución adecuado y un pH que permita discriminar entre lotes.

La USP describe 3 casos generales para disolución de fármacos de liberación modificada:

CASO 1.

Se incluyen las formulaciones que se adaptan a los siguientes criterios.

- Aparato I, 100 rpm y Aparato II a 50 rpm.
- Volumen del medio de disolución de 900 mL.
- El medio de disolución y el pH del mismo, dependerá de cada fármaco.
- El criterio de aceptación es el siguiente:

En un tiempo de 0.25 del intervalo de dosificación (D) indicado, deberá encontrarse del 20% al 50% del fármaco disuelto.

En un tiempo de 0.50 del intervalo de dosificación (D) indicado, deberá encontrarse del 45% al 75% del fármaco disuelto.

En un tiempo de 1.00 del intervalo de dosificación indicado, deberá encontrarse, no menos del 75% del fármaco disuelto.⁽³¹⁾

Si se indican dos o más intervalos de dosificación en el marbete del producto la especificación se establecerá para el intervalo más corto de D.

El propósito de la especificación de 0.25 D es asegurar que no haya un depósito de dosis y el propósito de la última especificación es asegurar la disolución completa del fármaco.

La especificación intermedia asegura que la liberación del fármaco entre el período de 0.25 -0.50 D no sea ni tan rápida ni tan lenta.

La FDA emplea sólo 12 unidades de dosis en la prueba sin repetición de la misma.

La Secretaría de Salud emitió una Norma Oficial 003 de emergencia donde se exige perfil de disolución, o estudios de bioequivalencia a aquellos productos genéricos intercambiables y a todos los productos de liberación modificada les piden bioequivalencia.

La USP propone que en el registro del producto se incluya una gráfica del perfil de disolución usando las condiciones de disolución especificadas en la monografía.

CASO 2.

Esta clasificación se aplica cuando las propiedades del fármaco o de la formulación no se ajustan a las condiciones indicadas en el caso 1, principalmente, en el caso de fármacos de vida media larga o en los cuales su acción se presenta en intervalos reducidos de tiempo; en este caso las condiciones para la prueba de disolución se indican en la monografía individual.

CASO 3.

Corresponde cuando las propiedades físicas o químicas de las formulaciones y el proceso de fabricación difieren de una formulación a otra. En este caso, debido a que no es posible contar con una reglamentación de las condiciones de disolución, cada monografía individual tiene su propia prueba de disolución.

2.5 MONOGRAFÍA DEL DICLOFENACO SÓDICO.

2.5.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS. ^(26,35)

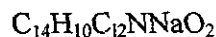
Nombre genérico:

Diclofenaco sódico.

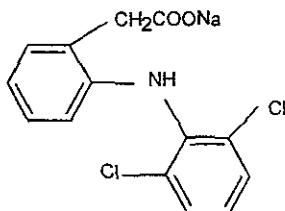
Nombre químico:

Sal monosódica del ácido 2-[(2,6 diclorofenil)amino]
bencen acético.

Fórmula condensada:



Fórmula estructural:



Masa molecular:

318.13 g/mol.

Descripción:

Polvo color blanco, cristalino o amorfo, inodoro o con ligero olor característico.

Punto de fusión:

283°C - 285°C.

Solubilidad:

Soluble en metanol.

Soluble en soluciones alcalinas de hidróxidos y carbonatos.

Poco soluble en agua.

2.5.2 FORMA FARMACÉUTICA E INGREDIENTE ACTIVO.⁽³⁵⁾

Grageas de liberación prolongada conteniendo 100 mg de diclofenaco sódico.

2.5.3 INDICACIONES TERAPÉUTICAS.⁽³⁵⁾

Antirreumático, antiinflamatorio con acción analgésica.

Para el tratamiento de:

- Artritis reumatoide, espondiloartritis anquilopoyética; artrosis y espondiloartrosis.
- Síndromes dolorosos de la columna vertebral.
- Reumatismo extraarticular.
- Inflamación y tumefacción dolorosa postraumática y postoperatoria.
- Estados dolorosos y/o inflamatorios en ginecología por ejemplo, dismenorrea primaria.

2.5.4 FARMACOCINÉTICA EN HUMANOS.

• ABSORCIÓN.

Después de la administración de una dosis de 100 mg se alcanza una concentración plasmática máxima de 0.5 µg/mL.

La ingestión de alimentos no influye en la absorción y disponibilidad sistémica de este fármaco⁽³⁵⁾.

• DISTRIBUCIÓN.

El 99.7% del diclofenaco se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (99.4%).

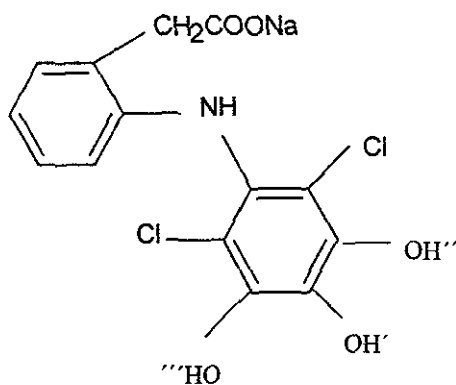
El volumen aparente de distribución calculado es de 0.12 a 0.17 L/Kg.

El diclofenaco pasa al líquido sinovial, donde se alcanzan concentraciones máximas entre 2 a 4 horas. Las concentraciones de la sustancia activa son mayores en el líquido sinovial que en el plasma, manteniéndose así hasta un máximo de 12 horas.

- **METABOLISMO.**

El diclofenaco se metaboliza en el hígado, los principales metabolitos formados son: un compuesto glucuronado, pero principalmente por hidroxilación simple y múltiple se producen varios metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-diclofenaco, 4'-hidroxi-diclofenaco, 5'-hidroxi-diclofenaco, 4',5'-dihidroxi-diclofenaco, 3',4'-dihidroxi-diclofenaco). Estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, aunque en un grado mucho menor que el diclofenaco.

METABOLITOS ACTIVOS DEL DICLOFENACO SODICO.



(') Posiciones hidroxiladas posibles.

- **ELIMINACIÓN.**

La depuración del diclofenaco en plasma es de 263 ± 56 mL/min. La vida media en plasma es de 1 a 2 horas.

- **INFLUENCIA DE LA EDAD.**

No se han registrado diferencias relevantes en la absorción, el metabolismo y la excreción del fármaco debidas a la edad del paciente.

2.5.5 FARMACODINAMIA.

El diclofenaco sódico es una sustancia activa no esteroidal con propiedades antirreumáticas, antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Su mecanismo de acción es inhibir la biosíntesis de las prostaglandinas. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la inflamación, el dolor y la fiebre.

La posibilidad de administrarlo una vez al día simplifica notablemente el tratamiento prolongado y contribuye a evitar errores en las tomas del medicamento.

2.5.6 CONTRAINDICACIONES.

No se recomienda utilizarlo en:

Pacientes con úlcera gastroduodenal.

Pacientes que han padecido ataque de asma, urticaria o rinitis tras la administración de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que inhiben la prostaglandina sintetasa.

2.5.7 PRECAUCIONES EN LACTANCIA Y EMBARAZO.

No se administre durante el embarazo y la lactancia.

2.5.8 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

La administración conjunta de diclofenaco y preparados a base de litio o digoxina pueden elevar el nivel plasmático de los mismos debido a un desplazamiento de proteínas, por parte del diclofenaco, lo cual puede favorecer la presencia de efectos colaterales. El peligro de hemorragia es mayor durante el empleo combinado de diclofenaco y anticoagulantes. El diclofenaco sódico puede administrarse con agentes hipoglucemiantes o antidiabéticos orales sin que influya en su efecto clínico.

Existen informes aislados de convulsiones debidas al empleo concomitante de quinolonas y antiinflamatorios no esteroideos.

2.5.9 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

- **ADULTOS:**

En general, la dosis diaria inicial es de 100 a 150 mg, si las molestias predominan por la noche o la mañana, el medicamento deberá tomarse por la tarde. Las grageas se deben ingerir enteras conjuntamente con líquidos y de preferencia después de los alimentos.

- **NIÑOS:**

No se recomienda su uso en niños.

- **VÍA DE ADMINISTRACIÓN:**

Oral.

2.5.10 SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

En caso de sobredosificación se recomienda lavado de estómago y la administración de un absorbente como es el caso del carbón activado.

- **FECHA DE CADUCIDAD:**

La fecha de caducidad es de 48 meses.

3.0 PARTE EXPERIMENTAL.

3.1 SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS.

Para llevar a cabo el estudio, se emplearon tres productos farmacéuticos (tabletas recubiertas de liberación prolongada) conteniendo diclofenaco sódico como monofármaco. El contenido por gragea era de 100 mg de diclofenaco sódico, según el marbete del fabricante.

En la tabla I se enlistan los medicamentos que se utilizaron para la prueba y la clave que se les asignó.

Tabla I. Clasificación de los lotes utilizados para el estudio.

LABORATORIO Y PRECIO	CLAVE DEL LOTE	FORMA FARMACÉUTICA	DOSIS DE DICLOFENACO SÓDICO
1 \$89.00	A innovador	TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	100 mg
2 \$19.00	B copia	TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	100 mg
3 \$15.50	C copia	TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	100 mg

El número de tabletas recubiertas (grageas) de cada laboratorio fue el mismo.

3.2 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.^(11,36)

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

- **PESO PROMEDIO**
- **UNIFORMIDAD DE DOSIS**
- **VALORACIÓN**

3.2.1 PESO PROMEDIO.⁽¹¹⁾

3.2.1.1 Equipo.

Balanza Analítica. Sartorius Mod. A210p.

3.2.1.2 Método.

Se tomaron al azar y se pesaron en conjunto 20 unidades de dosificación (grageas de liberación prolongada) de un mismo lote y se determinó su peso promedio para cada lote en estudio.

3.2.2 UNIFORMIDAD DE DOSIS (Uniformidad de contenido).

Esta prueba se debe aplicar si el producto por analizar contiene menos de 50 mg del principio activo, además en aquellos productos en los cuales el principio activo constituye menos del 50% de la masa total del preparado farmacéutico.⁽¹¹⁾

3.2.2.1 Equipo e instrumentos.

Balanza Analítica. Sartorius Mod. A210p.

Ultrasonido. Mettler Z Electronic. Mod. ME 4.6.

Espectrofotómetro. Beckman UV/VIS. Mod DU68.

3.2.2.2 Reactivos.

Ácido clorhídrico grado R.A. (38%*m/v*), Mallinckrodt.

Hidróxido de sodio. R.A. Mallinckrodt.

Agua destilada.

3.2.2.3 Método. Método llevado a cabo de acuerdo al Forum farmacopeico.⁽³⁶⁾

3.2.2.3.1 Preparación de la solución de la muestra problema.

Tomar al azar 10 unidades de dosificación de cada uno de los productos en estudio y pulverizarlas individualmente. De cada gragea, pesar el equivalente a 50 mg del principio activo y posteriormente transferir dicha masa a un matraz volumétrico de 50 mL. Adicionar 5 mL de hidróxido de sodio 0.1 N, mezclar, agregar 20 mL de agua destilada, tapar el matraz con su respectivo tapón y sonicar por un período de 3 minutos, con la finalidad de disolver al principio activo. Una vez transcurrido ese tiempo, aforar con agua destilada hasta la marca, filtrar la solución a través de papel filtro de 0.50 μm de tamaño de poro, desechando los primeros mililitros del filtrado y transferir una alícuota de 2.0 mL del filtrado subsecuente a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con solución de ácido clorhídrico 0.1 N hasta la marca, y

mezclar cuidadosamente para garantizar la formación de una solución homogénea.

La concentración resultante fue de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

3.2.2.3.2 Preparación de la solución de referencia.

Pesar con exactitud cerca de 20 mg de diclofenaco de sodio, sustancia de referencia, transferir dicha masa a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 5 mL de hidróxido de sodio 0.1 N, mezclar, agregar 20 mL de agua destilada y enseguida sonicar por un periodo de 3 minutos, con la finalidad de disolver al principio activo. Una vez transcurrido ese tiempo, aforar con agua destilada; mezclar y transferir una alícuota de 10.0 mL a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con solución acuosa de ácido clorhídrico 0.1 N, tapar y mezclar cuidadosamente para garantizar la formación de una solución homogénea.

La concentración resultante fue de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

3.2.2.3.3 Procedimiento.

Determinar las absorbancias de la solución de la muestra problema y de la solución de referencia, en un espectrofotómetro adecuado, a una longitud de onda de 274 nm, utilizando una celda de cuarzo de 1 cm utilizando como blanco de referencia, solución de ácido clorhídrico 0.1 N

3.2.2.3.4 Cálculos.

Para obtener los miligramos de principio activo (diclofenaco sódico) por unidad farmacéutica, se utilizó la siguiente ecuación.

mg de Diclofenaco sódico/peso unitario $\frac{(AP/AS) \times C \times FD \times PU}{CM}$

DONDE:

AP, es la absorbancia obtenida en la solución de la muestra problema.

AS, es la absorbancia obtenida en la solución de referencia.

FD, es el factor de dilución de la muestra.

CM, es la cantidad de muestra en mg.

C, es la concentración de la sustancia de referencia en la solución final.

PU, es el peso obtenido en mg de la unidad farmacéutica.

Esta operación se le realizó a cada una de las 10 grageas de cada lote.

El dato encontrado corresponde también al porcentaje con respecto al marbete, ya que el medicamento contiene 100 mg por cada tableta recubierta.

3.2.3 VALORACIÓN.⁽³⁶⁾

3.2.3.1 Equipo e instrumentos.

Igual al inciso 3.2.2.1.

3.2.3.2 Reactivos.

Igual al inciso 3.2.2.3.

3.2.3.3 Método.

Preparación de la solución de la muestra problema.

Tomar al azar 20 unidades, pulverizarlas y continuar como se indica en el inciso 3.2.2.3.1. desde donde dice "Pesar el equivalente a 50 mg "

3.2.3.4 Preparación de la solución de referencia.

Preparar la solución de referencia de diclofenaco sódico, procediendo como en la sección 3.2.2.3.2.

3.2.3.5 Procedimiento.

Proceder como se indica en el inciso 3.2.2.3.3.

3.2.3.6 Cálculos.

Para obtener los miligramos de principio activo (diclofenaco sódico) por peso promedio se utilizó la siguiente ecuación.

$$\text{mg de diclofenaco sódico/peso promedio} = \frac{(\text{AP/AS}) \times C \times \text{FD} \times \text{PP}}{\text{CM}}$$

EN DONDE:

AP, es la absorbancia obtenida en la solución de la muestra problema.

AS, es la absorbancia obtenida en la solución de referencia.

FD, es el factor de dilución de la muestra.

CM, es la cantidad de muestra en mg.

C, es la concentración de la sustancia de referencia de la solución final.

PP, es el peso promedio obtenido en mg .

Se hizo esta operación para cada lote (fabricante) en estudio.

El dato encontrado corresponde también al porcentaje con respecto al marbete, ya que el medicamento contiene 100 mg/ tableta recubierta.

3.3 ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.

3.3.1 INSTRUMENTOS Y EQUIPOS.

- Espectrofotómetro, Beckman UV/VIS. Mod. DU68.
- Balanza analítica. Sartorius Mod. A210 p.
- Disolutor Vankel[®] 7000 semi automático con control de temperatura y agitación.
- Disolutor No. 3 Cilindros recíprocos Bio dis Vankel[®]8000.
- Potenciómetro. Corning Mod. 7.
- Ultrasonido Mettler Z Electronic. Mod. ME 4.6
- Parilla de agitación. Nuova II Mod. SP. 18425.
- Swinnex de 25 mm de diámetro. Millipore.
- Muestreadores 9.0 cm de longitud. Millipore.
- Papel filtro No. 42 . Millipore.

3.3.2 REACTIVOS Y SUSTANCIA DE REFERENCIA.

- Diclofenaco sódico BP, sustancia de referencia, pureza 98.35%, lote DFS- 129503 HELM MÉXICO S.A. (proveedor).
- Fosfato tribásico de sodio dodecahidratado R.A., Baker.
- Hidróxido de sodio bajo en carbonatos R.A., Mallinckrodt.
- Ácido clorhídrico R.A. (38%), Baker.
- Agua destilada.

3.3.3 PREPARACIÓN DE LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN.

Para la prueba de disolución se utilizaron dos medios: solución de HCl 0.1 N pH 1.2 y una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.

- Solución de Acido clorhídrico 0.1 N pH= 1.2.

Transferir a un matraz volumétrico de 1000 mL, 300 mL de agua destilada, agregar 8.5 mL de ácido clorhídrico concentrado, mezclar, el contenido del matraz y aforar con agua destilada hasta la marca.

Ajustar el pH a 1.2 ± 0.05 con solución de HCl 2 N.

- Solución amortiguadora de fosfatos pH= 6.8.

Disolver en agua destilada 76.0 gramos de fosfato tribásico de sodio dodecahidratado en un matraz volumétrico de 1000 mL de capacidad, aforar con agua destilada hasta la marca. (Solución 0.2 N).

Mezclar 250 mL de la solución obtenida con 750 mL de ácido clorhídrico 0.1 N, ajustar el pH a 6.8 ± 0.05 con solución de HCl 2N.

3.3.4 VALIDACIÓN.

El primer paso para establecer la metodología analítica fue, investigación bibliográfica, después se seleccionó y diseñó la metodología y finalmente se llevo a cabo la ejecución de las pruebas para validar el sistema y el método analítico a utilizar.

La validación se define como el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas.

Se realizaron pruebas de validación (para sistema) en los dos medios de disolución. Los parámetros que se determinaron fueron:

- LINEARIDAD.
- PRECISIÓN EVALUADA COMO REPETIBILIDAD.

3.3.4.1 Linearidad.⁽⁸⁾

La linealidad de un sistema es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado.⁽⁸⁾

Para evaluar este parámetro, se prepararon tres curvas de calibración independientes, que se construyeron con cinco puntos, involucrando las concentraciones del 20, 40, 80, 100 y 120% de la concentración resultante en la valoración, la cual se consideró como 100%.

3.3.4.1.1 Procedimiento.

- **Preparación de la solución concentrada.**

Se pesó con exactitud el equivalente a 25 mg de diclofenaco de sodio, sustancia de referencia, se transfirió dicha masa a un matraz volumétrico de 50 mL, posteriormente se agregaron 5 mL de hidróxido de sodio 0.1 N, se mezcló, se adicionaron 20 mL de agua destilada y se sonicó por un período de 3 minutos, con la finalidad de disolver al principio activo. Una vez transcurrido ese tiempo, se procedió a aforar con agua destilada hasta la marca, se transfirió una alícuota de 10 mL, a un matraz volumétrico de 50 mL y se aforó con agua destilada; la concentración resultante fue de 100 µg/mL. Se procedió a preparar la curva de calibración efectuando las diluciones que se indican en la tabla II, a partir de la solución concentrada.

Tabla II. Curva de calibración para Diclofenaco de sodio.

ALÍCUOTA	AFORO	CONCENTRACIÓN	PORCENTAJE QUE REPRESENTA
1.0	25 mL	4.0 µg/mL	20%
2.0	25 mL	8.0 µg/mL	40%
4.0	25 mL	16.0 µg/mL	80%
5.0	25 mL	20.0 µg/mL	100%
6.0	25 mL	24.0 µg/mL	120%

Las absorbancias se determinaron en el espectrofotómetro, utilizando como blanco el medio de disolución correspondiente, a una longitud de onda de 274 nm, utilizando una celda de cuarzo de 1 cm.

Para cada una de las curvas, se calculó el coeficiente de determinación, y el de correlación.

3.3.4.2 Precisión evaluada como repetibilidad.

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de Desviación Estándar o del Coeficiente de Variación.

La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación.

La repetibilidad es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.).⁽⁸⁾

Para evaluación de este parámetro, se prepararon en el mismo día y bajo las mismas condiciones de operación, 3 curvas de calibración, con las concentraciones citadas. Se determinaron las absorbancias en el espectrofotómetro en las condiciones mencionadas.

Se calculó el valor promedio y el coeficiente de variación respectivo, para cada nivel, también se evaluó este parámetro a través del análisis por sextuplicado de una misma preparación (solución con diclofenaco de sodio), correspondiente al 100% que fue establecido en la linealidad del sistema.

3.3.5 PERFIL DE DISOLUCIÓN.

El estudio se llevó a cabo utilizando dos equipos diferentes: el aparato II (paletas) y el aparato III (cilindros recíprocos).

Estudio realizado en el Aparato II.

3.3.5.1 Procedimiento.

- A cada uno de los vasos se transfirió un volumen de 900 mL de medio de disolución de HCl 0.1 N pH 1.2 previamente desgasificado.
- Posteriormente se encendió el equipo programándolo con las condiciones de la prueba.(velocidad: 50 rpm, temperatura: 37° C, duración: 2h. en los últimos 10 segundos de la prueba, producir con las paletas un flujo turbulento a la velocidad de 250 rpm.) con la finalidad de que se obtenga una solución homogénea.
- Una vez que se obtuvo la temperatura de 37°C, se colocaron las unidades de dosificación (con 60 segundos de diferencia entre cada una) en el fondo del vaso de disolución.
- Una vez transcurridas las dos horas, se tomó una alícuota de 15 mL con jeringas de 20 mL de capacidad a las cuales previamente se les adaptó un muestreador metálico de 15 cm de longitud y un filtro Millipore con un tamaño de poro de 5.0 μm , se procedió a filtrar el contenido de cada vaso y el sólido recuperado (con su identificación respectiva) se transfirió a otro medio de disolución previamente desgasificado (Solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.8) Se programaron las mismas condiciones durante 22 h

más manteniendo las mismas condiciones de agitación y se tomaron muestras de 5 mL a las 4,6,10,12, y 24 h.

- Las muestras se analizaron utilizando el método espectrofotométrico a una longitud de onda de 274 nm.

3.3.5.2 Perfil de disolución en aparato III.

(PROCEDIMIENTO)

- Se colocaron los 42 vasos USP en el disolutor Vankel[®] 8000 **Disolutor USP No. 3 Bio-dis[®]** con precaución de no alterar los lugares previamente asignados en el momento de la calibración del equipo.
- A la primera fila de vasos se añadió un volumen de 200 mL de medio de disolución (Sol. acuosa de HCl pH 1.2 desgasificado) y de la fila 2 a la 6 se colocó un volumen de 200 mL de medio de solución amortiguadora de fosfatos, pH 6.8 desgasificado.
- Se llenó el baño del equipo con agua destilada, verificando que estuviera al mismo nivel que el medio de disolución contenido en los vasos.
- Se encendió el termocirculador con la finalidad de mantener a 37°C el medio de disolución y el agua del baño circulante.
- Posteriormente se programó el equipo con las condiciones de la prueba: 20 dpm (inmersiones por minuto); duración de la prueba *2 h para la primera fila, 2 h en la segunda fila, 2 h en la tercera fila, 4 h en la cuarta fila, 2 h en la quinta fila y 12 h en la fila 6.*
- Se colocaron las unidades de dosificación dentro de cada uno de los cilindros y se adaptó en los vástagos de acero inoxidable, la malla utilizada en los cilindros, la cual fue de un diámetro del No. 100.

-
- Inmediatamente después se inicializó el programa y comenzó el cronometraje.
 - Una vez transcurridas las dos horas, se procedió a tomar una alícuota de 15 mL con jeringas de 20 mL a las que previamente se les adaptó un muestreador metálico de 15 cm de longitud y un filtro Millipore con un tamaño de poro de 5.0 μm ; posteriormente se fueron tomando cada una de las alícuotas según el tiempo establecido, dichas alícuotas fueron de 5 mL.
 - Una vez terminada la prueba, se procedió a determinar las absorbancias en el espectrofotómetro de cada una de las alícuotas tomadas a una longitud de onda de 274 nm en comparación con una curva de referencia preparada el mismo día de la prueba.
 - En los casos donde se requiera diluir, proceder a hacerlo para que se encuentre dentro de la curva de calibración mencionada.

4.0 RESULTADOS.

4.1.1 PESO PROMEDIO.

Los resultados obtenidos de la determinación del peso promedio en cada uno de los lotes en estudio, se presentan en la tabla III.

Tabla III. Peso promedio de los lotes.

LOTE	A	B	C
PESO PROMEDIO	183.4 mg	298.3 mg	315.0 mg

4.1.2 UNIFORMIDAD DE DOSIS.⁽¹¹⁾

Tabla IV. Se muestran los resultados de uniformidad de dosis determinada por el método de uniformidad de contenido.

LOTE	A	B	C
UNIDAD			
1	95.8 %	93.0 %	101.2 %
2	97.4 %	96.9 %	100.3 %
3	96.3 %	93.3 %	100.6 %
4	95.9 %	96.4 %	103.7 %
5	95.6 %	94.4 %	104.0 %
6	97.3 %	96.3 %	103.6 %
7	95.9 %	96.1 %	102.8 %
8	96.9 %	95.7 %	103.5 %
9	97.4 %	95.9 %	100.3 %
10	96.6 %	94.7 %	100.4 %
PROMEDIO	96.5 %	95.3 %	102.0 %
DER	0.6 %	1.3 %	1.6 %

4.1.3 VALORACIÓN.

En la siguiente Tabla se presentan los resultados obtenidos en la valoración.

Tabla V. Resultados de la valoración.

LOTE		
A	B	C
Porcentaje de Diclofenaco sódico.		
96.2 % ± 0.4	95.9 % ± 0.9	102.3 % ± 0.7

4.2 PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

4.2.1 PRUEBAS DE VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE DICLOFENACO SÓDICO EN LOS MEDIOS DE DISOLUCIÓN.

4.2.1.1 Linearidad y repetibilidad del sistema.

Los resultados de linealidad y repetibilidad del sistema se presentan en la Tabla VI, VII, VIII, IX.

Tabla VI. Valores de linealidad y repetibilidad del sistema para la cuantificación de Diclofenaco sódico en HCl 0.1 N pH 1.2

Concentración (µg/mL)	ABSORBANCIA					
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3
4.0	0.131	0.132	0.132	$\bar{x} = 0.130$	$\bar{x} = 0.131$	$\bar{x} = 0.131$
	0.130	0.130	0.131			
	0.131	0.131	0.132	c.v. = 0.44%	c.v. = 0.76%	c.v. = 0.44%
8.0	0.264	0.265	0.266	$\bar{x} = 0.265$	$\bar{x} = 0.265$	$\bar{x} = 0.265$
	0.262	0.266	0.265			
	0.263	0.265	0.266	c.v. = 0.38%	c.v. = 0.21%	c.v. = 0.43%
16.0	0.529	0.535	0.535	$\bar{x} = 0.527$	$\bar{x} = 0.533$	$\bar{x} = 0.533$
	0.525	0.532	0.531			
	0.527	0.534	0.535	c.v. = 0.37%	c.v. = 0.28%	c.v. = 0.45%
20.0	0.662	0.668	0.669	$\bar{x} = 0.659$	$\bar{x} = 0.667$	$\bar{x} = 0.667$
	0.656	0.665	0.664			
	0.659	0.668	0.669	c.v. = 0.45%	c.v. = 0.26%	c.v. = 0.43%
24.0	0.795	0.802	0.803	$\bar{x} = 0.791$	$\bar{x} = 0.800$	$\bar{x} = 0.801$
	0.787	0.798	0.797			
	0.791	0.802	0.803	c.v. = 0.50%	c.v. = 0.28%	c.v. = 0.43%

Tabla VII. Valores de linealidad y repetibilidad del sistema para la cuantificación de diclofenaco sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.

Concentración (µg/mL)	ABSORBANCIA					
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 1	Día 2	Día 3
4.0	0.127	0.128	0.127	$\bar{x}=0.127$	$\bar{x}=0.128$	$\bar{x}=0.127$
	0.127	0.128	0.128			
	0.128	0.129	0.127	c.v.=0.45%	c.v.=0.44%	c.v.=0.45%
8.0	0.259	0.260	0.258	$\bar{x}=0.258$	$\bar{x}=0.260$	$\bar{x}=0.258$
	0.258	0.260	0.259			
	0.258	0.261	0.258	c.v.=0.22%	c.v.=0.22%	c.v.=0.22%
16.0	0.523	0.524	0.523	$\bar{x}=0.520$	$\bar{x}=0.523$	$\bar{x}=0.522$
	0.521	0.523	0.521			
	0.516	0.523	0.523	c.v.=0.69%	c.v.=0.11%	c.v.=0.22%
20.0	0.655	0.656	0.654	$\bar{x}=0.650$	$\bar{x}=0.654$	$\bar{x}=0.650$
	0.652	0.655	0.644			
	0.645	0.653	0.653	c.v.=0.78%	c.v.=0.23%	c.v.=0.84%
24.0	0.787	0.789	0.786	$\bar{x}=0.781$	$\bar{x}=0.786$	$\bar{x}=0.781$
	0.783	0.786	0.772			
	0.775	0.783	0.785	c.v.=0.78%	c.v.=0.3%	c.v.=1.0%

Tabla VIII. Linearidad del sistema para la cuantificación de diclofenaco sódico en solución HCl 0.1 N pH 1.2

ABSORBANCIAS					
CONCENTRACIÓN (µg/mL)	DÍA 1	DÍA2	DÍA 3	PROMEDIO	C.V. %
4.0	0.130	0.131	0.131	0.130	0.44
8.0	0.263	0.265	0.265	0.264	0.43
16.0	0.527	0.533	0.533	0.531	0.65
20.0	0.659	0.667	0.667	0.664	0.69
24.0	0.791	0.800	0.801	0.797	0.69

$r = 0.9999$

$r^2 = 0.9999$

Tabla IX. Linearidad del sistema para la cuantificación de diclofenaco sódico en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

ABSORBANCIAS					
CONCENTRACIÓN (µg/mL)	DÍA 1	DÍA2	DÍA 3	PROMEDIO	C.V. %
4.0	0.127	0.128	0.127	0.127	0.45
8.0	0.258	0.260	0.258	0.259	0.44
16.0	0.520	0.523	0.522	0.521	0.29
20.0	0.650	0.654	0.650	0.651	0.35
24.0	0.781	0.786	0.781	0.783	0.36

$r = 0.9999$

$r^2 = 0.9999$

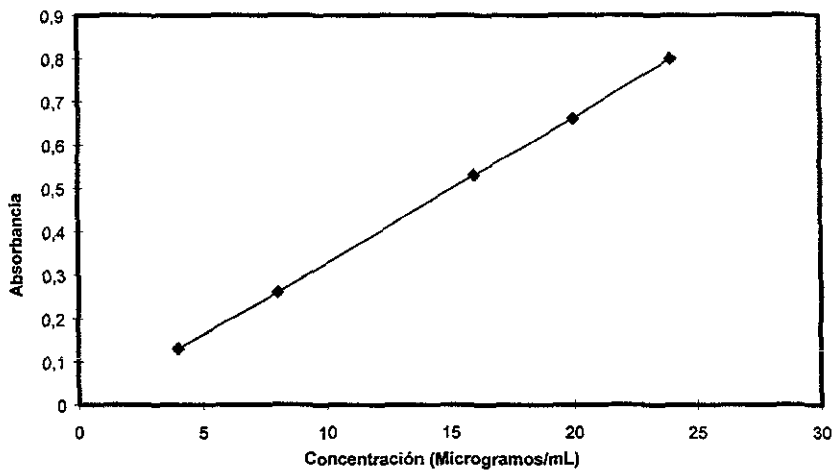


Figura 3. Linearidad del sistema en HCl 0.1 N.

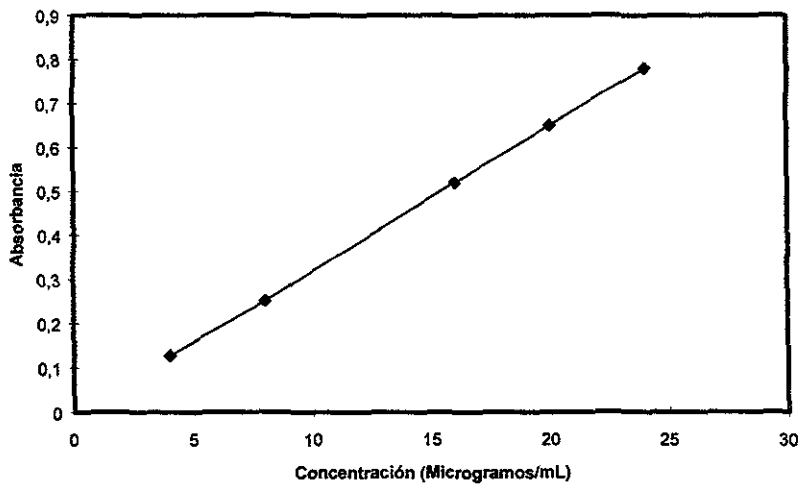


Figura 4. Linearidad del sistema en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

4.2.1.2. Precisión del sistema, evaluada como repetibilidad.

Se determinó del análisis por sextuplicado de una misma solución con la sustancia de referencia de diclofenaco sódico correspondiente al 100%, que fue establecido en la linealidad del sistema.

Tabla X. Precisión del sistema. (Solución HCl 0.1 N. pH 1.2).

	ABSORBANCIA
1	0.650
2	0.650
3	0.651
4	0.654
5	0.651
6	0.650

C.V. = 0.23%

PROMEDIO = 0.650

Tabla XI. Precisión del sistema. (Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8).

	ABSORBANCIA
1	0.640
2	0.650
3	0.650
4	0.640
5	0.630
6	0.640

C.V. = 1.17 %

PROMEDIO = 0.640

4.3. ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.

Los perfiles de disolución se realizaron siguiendo los lineamientos descritos en la sección 3.3.

Los resultados obtenidos en función del tiempo se presentan en las tablas XII y XIII.

Tabla XII. Resultados de los perfiles de disolución utilizando el Aparato II de la USP.

LOTE	2 h	4 h	6 h	10 h	12 h	24 h
A	14.9%	22.2%	41.3%	72.0%	84.0%	96.8%
cv. (%)	6.65	6.75	5.32	3.41	3.30	2.80
B	16.5%	24.0%	43.8%	64.9%	91.0%	94.6%
cv. (%)	5.0	3.12	1.85	1.54	1.29	0.82
C	20.5%	32.3%	49.6%	80.5%	99.8%	100.4%
cv. (%)	7.5	7.8	6.6	4.5	3.8	2.4

Tabla XIII. Resultados de los perfiles de disolución utilizando el Aparato III de la USP.

LOTE	2 h	4 h	6 h	10 h	12 h	24 h
A	3.5%	34.5%	57.0%	83.3%	85.0%	97.0%
c.v.(%)	5.52	4.66	3.51	3.33	2.81	2.70
B	5.2%	38.5%	62.4%	85.6%	90.2%	95.3%
c.v.(%)	4.21	4.01	3.58	1.38	0.29	0.10
C	12.1%	42.3%	65.2%	87.2%	92.0%	102.4%
c.v.(%)	6.67	6.58	5.81	4.57	4.02	3.37

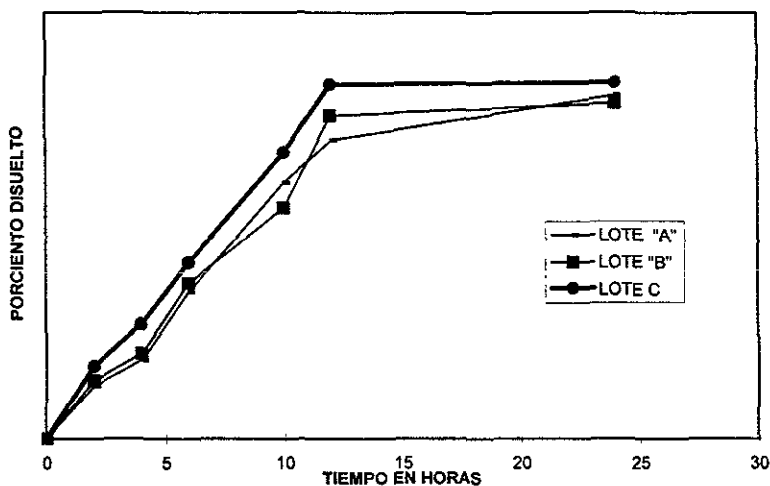


Figura 5. Valores promedio de los perfiles de disolución de tabletas recubiertas de liberación modificada conteniendo diclofenaco sódico como monofármaco; Aparato II USP.

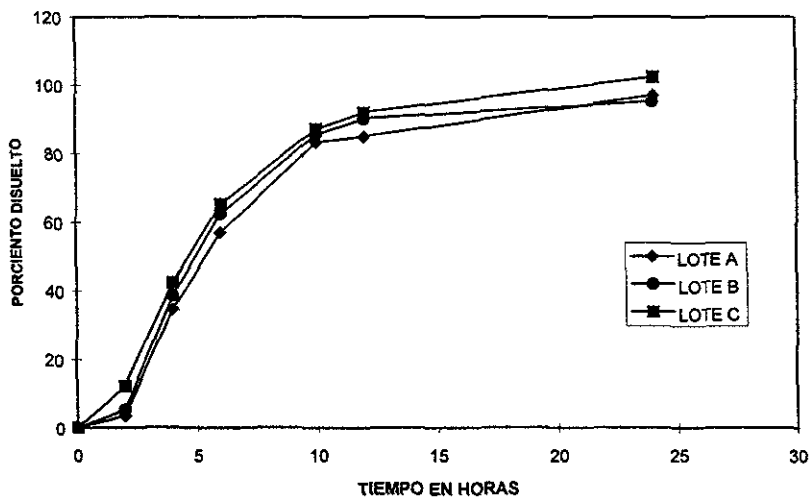


Figura 6. Valores promedio de los perfiles de disolución de tabletas recubiertas de liberación modificada conteniendo diclofenaco sódico como monofármaco; Aparato III USP.

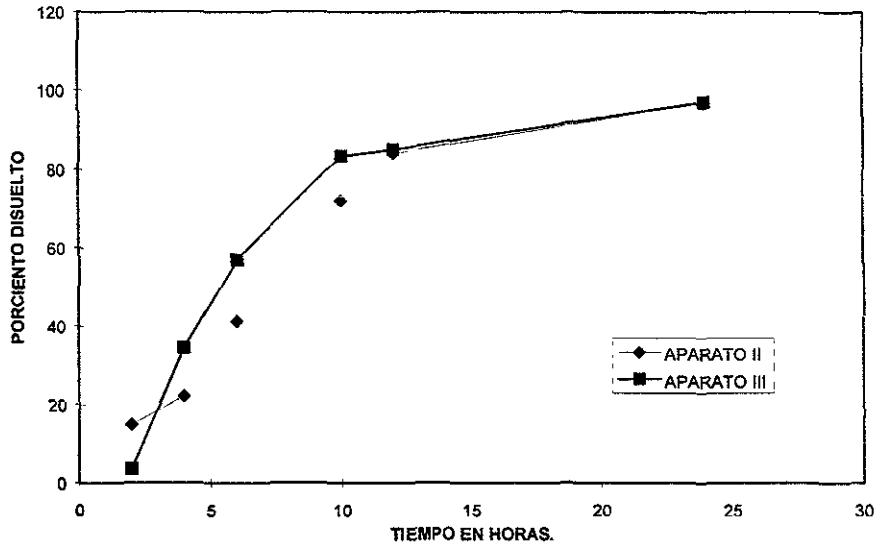


Figura 7. Comparación de los dos perfiles de disolución del lote A en diferentes aparatos.

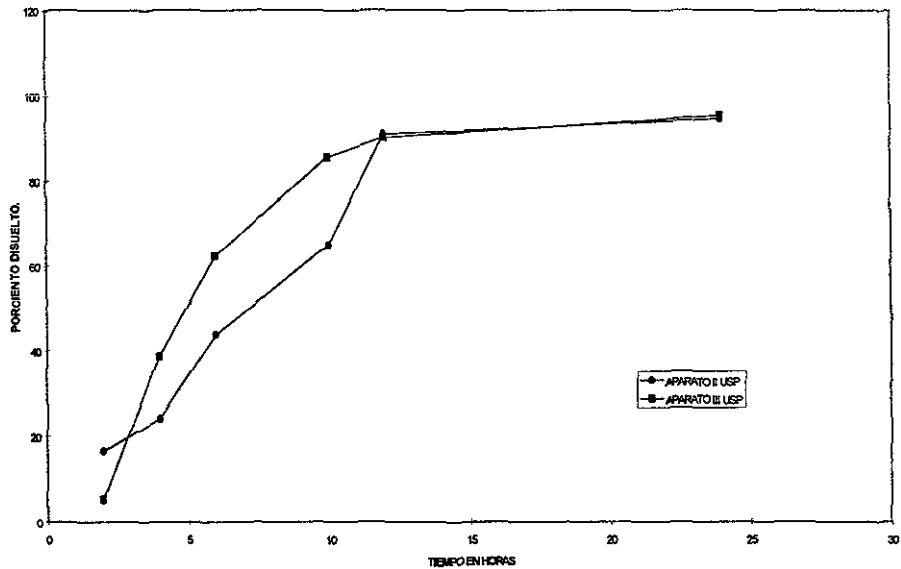


Figura 8. Comparación de los dos perfiles de disolución del lote B en diferentes aparatos.

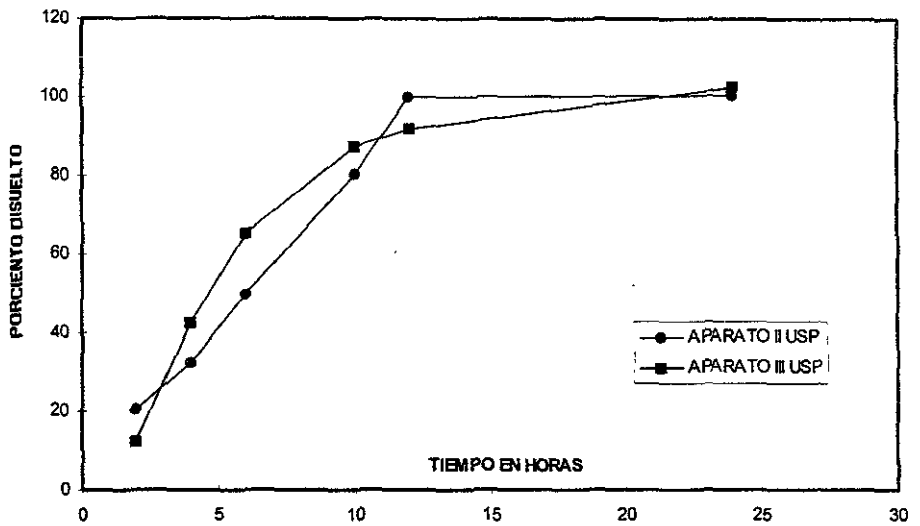


Figura 9. Comparación de dos perfiles de disolución del lote C en diferentes aparatos.

En las tablas XIV y XV se presentan los parámetros para determinar el comportamiento de la cinética de disolución, es decir a qué modelos se ajusta cada lote en estudio.

Tabla XIV. Cinética de disolución de los productos estudiados al utilizar el Aparato II

LOTE	ORDEN CERO	PRIMER ORDEN
A	0.9260	0.9639
B	0.9661	0.9812
C	0.9400	0.9802

Tabla XV. Cinética de disolución de los productos estudiados al emplear el aparato III.

LOTE	ORDEN CERO	PRIMER ORDEN
A	0.8670	0.8970
B	0.8661	0.9426
C	0.8657	0.9308

El tiempo medio de disolución (TMD) se determinó utilizando el método de Yamaoka⁽³²⁾ el cual es aplicable únicamente a aquellos perfiles en los que se observa un mínimo de 70% del principio activo disuelto.

El TMD se calculó de la siguiente manera:

$$\text{TMD} = \frac{t (dA \text{ dis}/dt) dt}{A \text{ dis }_{\infty}}$$

Donde:

t: tiempo de muestreo.

A dis: cantidad disuelta a un tiempo t.

A dis $_{\infty}$: cantidad disuelta a un tiempo infinito.

Los resultados se presentan en las tablas XVI y XVII

Tabla XVI. Resultados de las constantes de disolución, el tiempo de vida media y el tiempo medio de disolución de los tres lotes en estudio al utilizar el Aparato II.

LOTE	K_{disol}	$t_{1/2}(\text{h})$	TMD (h)
A	0.126	5.4	9.3
B	0.106	6.5	10.2
C	0.161	4.3	7.5

Tabla XVII. Resultados de las constantes de disolución, el tiempo de vida media y el tiempo medio de disolución de los tres lotes en estudio al utilizar el Aparato III.

LOTE	K_{disol}	$t_{1/2}(\text{h})$	TMD (h)
A	0.180	3.86	8.4
B	0.209	3.31	7.0
C	0.223	3.11	8.1

La FDA y ahora la Secretaría de Salud en México solicitan que se realice un operador matemático denominado Prueba de similitud de perfiles de disolución f. para comparar los perfiles de disolución de las marcas nuevas con respecto al innovador.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo se encuentran en la tabla XVIII

La FDA indica que para que los perfiles cumplan con similitud el valor de f deberá ser mayor a 50.

5.0 ANÁLISIS DE RESULTADOS.

5.1 CONTROL DE CALIDAD.

Para formulaciones de liberación modificada que contienen diclofenaco sódico, el forum farmacopeico indica que el porcentaje de principio activo debe encontrarse entre 90.0 % - 110.0 % de la cantidad indicada en el marbete y para la prueba de *uniformidad de dosis*, los límites son de 85.0 % -115.0 % (para cada unidad de dosificación) con una desviación estándar relativa (DER) menor o igual a 6.0 %.

De acuerdo a los resultados presentados en las tablas IV y V se demuestra que todos los lotes cumplen con las especificaciones.

5.2 PRUEBAS DE VALIDACIÓN DE ALGUNOS PARÁMETROS DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN.

5.2.1 LINEARIDAD.

La linealidad del sistema se evaluó en los medios de disolución a utilizar: HCl 0.1 N y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8; las curvas de referencia obtenidas presentaron un coeficiente de determinación promedio de 0.9999, y un valor de coeficiente de correlación de 0.99 por lo que el método se consideró, lineal en el intervalo de concentraciones de 4.0 - 24 µg/mL. Se puede observar la tendencia lineal del sistema en las figuras 1 y 2

5.2.2 PRECISIÓN EVALUADA COMO REPETIBILIDAD.

Los coeficientes de variación obtenidos para cada nivel de concentración se presentan en las tablas VI y VII; se observa que el valor promedio más alto obtenido es de 1.0%, el cual es menor al límite establecido para métodos espectrofotométricos (3.0%).

Con base en los resultados obtenidos, se consideró que la linealidad y repetibilidad del sistema eran aceptables para los fines del estudio.

5.3 PERFILES DE DISOLUCIÓN.

En las figuras 5 y 6 se puede observar que los productos estudiados presentan un perfil similar en ambos aparatos por lo que para hacer la comparación se utilizó la prueba de similitud propuesta por la Norma Mexicana de emergencia NOM E003, la cual especifica que se utilice la siguiente fórmula.

$$f = 50 * \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

En la tabla XVIII se presentan los valores de f obtenidos, en lo que se observa que el valor de f es mayor a 50 en todos los casos.

Tabla XVIII. Valores de f comparando el lote A (innovador) con los otros fabricantes.

Equipo	Comparación de lotes	f
II USP	A vs B	67.25
II USP	A vs C	52.45
III USP	A vs B	70.68
III USP	A vs C	66.43

Dado a que la USP especifica que los perfiles con un valor de f entre 50 y 100 son similares, los productos nacionales cumplen con la prueba de similitud

Recientemente la FDA indica que para que un producto de liberación modificada sea considerado como tal, debe cumplir con las siguientes especificaciones:

- El criterio de aceptación es:

En un tiempo de 0.25 del intervalo de dosificación (D) indicado, deberá encontrarse del 20% al 50% del fármaco disuelto.

En un tiempo de 0.50 del intervalo de dosificación (D) indicado, deberá encontrarse del 45% al 75% del fármaco disuelto.

En un tiempo del intervalo de dosificación indicado, deberá encontrarse, no menos del 75% del fármaco disuelto.⁽³¹⁾

Al analizar los resultados obtenidos en el presente estudio se encontró que:

Aparato II:

a) Los lotes A, B, y C cumplen con la especificación en el intervalo de 0.25 D (a las 6 h) pues más del 20 % de diclofenaco se encuentra disuelto a las 6 horas.

Los lotes A, B, y C no cumplen con las especificaciones del intervalo de 0.50 D (12 h) pues más del 75% de diclofenaco sódico se encuentran disuelto. En este tiempo el lote C es el que ha liberado la mayor cantidad (%) mientras que el lote A (producto innovador) fue el que liberó la menor cantidad de diclofenaco sódico.

c) En el intervalo de 1.0 D (24 h) los tres lotes en el Aparato II se encuentran dentro de las especificaciones pues ya existe en solución más del 75% del principio activo (diclofenaco sódico).

Aparato III:

a) Los lotes A, B, y C en el intervalo de 0.25 D no cumplen con la especificación pues existe ya más del 50% de diclofenaco sódico disuelto a las 6 horas.

b) En el intervalo de 0.50 D los lotes no cumplen con la especificación pues existe ya más del 75% de diclofenaco disuelto; el que liberó mayor cantidad de diclofenaco sódico fue el lote C mientras que el lote A (innovador) liberó la menor cantidad de diclofenaco sódico.

c) En el intervalo de 1.0 D, los tres lotes en el aparato III de la USP cumplen con la especificación, pues ya existe en solución mas del 75% del principio activo.

Al comparar los perfiles de disolución obtenidos en el aparato II (fig.5) con el aparato III (fig. 6), se puede observar el aparato II permite una mejor discriminación entre lotes.

Al analizar las figuras 5 y 6 se observa que con el aparato II la disolución es más lenta que en el aparato III a los mismos tiempos, sin embargo a las 24 h son similares.

Con el fin de determinar si existían diferencias significativas entre lotes y entre productos se realizó un análisis de varianza de dos vías el cual se presenta en las tablas XIX, XX, XXI y XXII.

Tabla XIX. Análisis de varianza de dos vías de la cantidad disuelta de diclofenaco sódico a las 2 horas entre los tres fabricantes y entre aparatos.

FUENTE DE VARIACIÓN	DE GRADOS DE LIBERTAD	DE SUMA DE CUADRADOS	DE F ² EXPERIMENTAL	PROBABILIDAD CON 95% CONFIANZA
APARATO	1	957.90	3357.79	0
FABRICANTES	2	337.55	591.63	0
INTERACCIONES	2	18.06	31.65	0
RESIDUAL	30	8.55	-	-
TOTAL	35	1322.08	-	-

Tabla XX. Análisis de varianza de dos vías de la cantidad disuelta del diclofenaco sódico a las 4 horas entre los tres fabricantes y entre aparatos.

FUENTE DE VARIACIÓN	DE GRADOS DE LIBERTAD	DE SUMA DE CUADRADOS	DE F ² EXPERIMENTAL	PROBABILIDAD CON 95% CONFIANZA
APARATO	1	1357.92	1444.17	0
FABRICANTES	2	495.83	263.66	0
INTERACCIONES	2	29.80	15.85	0
RESIDUAL	30	28.20	-	-
TOTAL	35	1911.77	-	-

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla XXI. Análisis de varianza de dos vías de la cantidad disuelta de diclofenaco sódico a las 6 horas entre los tres fabricantes y entre aparatos.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	"F" EXPERIMENTAL	PROBABILIDAD CON 95% CONFIANZA
APARATO	1	2490.01	1147.76	0
FABRICANTES	2	406.92	93.79	0
INTERACCIONES	2	16.82	3.88	0
RESIDUAL	30	65.08	-	-
TOTAL	35	2978.84	-	-

Tabla XXII. Análisis de varianza de dos vías de la cantidad disuelta de diclofenaco sódico a las 12 horas entre los tres fabricantes y entre aparatos.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	"F" EXPERIMENTAL	PROBABILIDAD CON 95% CONFIANZA
APARATO	1	1372.70	419.04	0
FABRICANTES	2	3076.84	469.63	0
INTERACCIONES	2	1876.22	286.37	0
RESIDUAL	30	98.27	-	-
TOTAL	35	6424.04	-	-

En el análisis de varianza se encontró que existen diferencias significativas entre fabricantes y entre aparatos.

Con el fin de determinar la cinética de disolución se elaboraron las gráficas de porcentaje remanente por disolver en función lineal y logarítmica; en las tablas XIV y XV se presentan los valores de la regresión lineal obtenidos, en las que se observa que tanto el aparato II como el aparato III, la cinética de disolución de los productos es de primer orden.

Así mismo, se calculó el tiempo medio de disolución mediante el método de Yamaoka ⁽³²⁾, utilizando la siguiente ecuación.

$$\text{TMD} = \frac{\int_0^{\infty} t (dA \text{ dis}/dt) dt}{A_{\text{dis } \infty}}$$

Donde:

t: tiempo de muestreo.

A dis: cantidad disuelta a un tiempo t.

A dis ∞ : cantidad disuelta a un tiempo infinito.

En las tablas XVI y XVII se presentan los valores de constante de disolución, $t_{1/2}$ (vida media) y TMD, al utilizar el aparato II y III respectivamente en la que se puede observar que en el aparato II la vida media de disolución osciló entre 4.3 y 5.4 horas mientras que el TMD se encontró entre 7.5 y 9.3 horas. En el aparato III el valor de $t_{1/2}$ fue más corto y osciló entre 3.1 y 3.8 horas mientras que el TMD varió entre 7.0 y 8.4 horas, lo cual nuevamente demuestra que el aparato II permite una mejor discriminación entre lotes.

Para el presente trabajo se seleccionaron 2 aparatos de disolución: paletas y Bio-dis[®], con el fin de establecer las posibles diferencias en los perfiles de

disolución Con los resultados obtenidos en el presente trabajo se encontró que para los tres productos, el perfil y la cinética de disolución es similar en ambos equipos y que el aparato II permite una mejor discriminación, además cabe mencionar que al utilizar este equipo se requiere de un menor volumen de medio que en el Bio-dis[®]; el aparato II está disponible en la mayor parte de los laboratorios y se puede calibrar con facilidad; la desventaja es que al utilizar dos medios diferentes en la disolución, o en el perfil de disolución se presentan pérdidas de masa de la tableta o gragea, ya que al pasar lo remanente o no disuelto de un vaso a otro, aquella ya esta hidratada volviéndose un trabajo artesanal.

6.0 CONCLUSIONES.

Con base en los resultados obtenidos se puede concluir que:

- I. Los productos de diclofenaco sódico estudiados, cumplen con las especificaciones farmacopeicas de: uniformidad de contenido, valoración, peso promedio.
- II. De acuerdo a los resultados de las pruebas de validación que se efectuaron, el método aplicado para la cuantificación de diclofenaco sódico en los medios de disolución utilizados fue adecuado para realizar el estudio de disolución.
- III. Los perfiles de disolución de los lotes estudiados presentaron diferencias estadísticamente significativas entre sí a los diferentes tiempos de muestreo en ambos equipos.
- IV. Al comparar los perfiles de disolución en los aparatos utilizados se encontró que en ambos equipos el perfil de disolución es similar, sin embargo, el aparato II permitió una mayor discriminación entre lotes. Considerando que el manejo y las condiciones utilizadas en el aparato II a 50 rpm son más sencillas que el aparato III, se sugiere que para el diclofenaco sódico las pruebas de disolución se lleven a cabo en el Aparato II, utilizando HCl 0.1 N pH 1.2 durante 2 horas y solución amortiguadora de fosfatos, pH 6.8 durante 22 horas.

Se sugiere realizar un estudio de biodisponibilidad para determinar si las diferencias in vitro se correlacionan con los datos in vivo.

7.0 BIBLIOGRAFIA.

1. Aiache J. "Biofarmacia" El Manual Moderno México (1983).
2. Banakar, Umesh V. Pharmaceutical dissolution Testing. Drugs and the pharmaceutical sciences. Volumen 49. Marcel Dekker , Inc. 1992 pag. 437.
3. Bowman W. and Rand M. "Farmacología, bases bioquímicas y patológicas" 2ª. Edición. Interamericana Mex. (1984) Pag. 123-145.
4. Cid Cárcamo, Edison. Cinética de Disolución de Medicamentos. Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos. Estados Unidos de América, 1981. Pag. 1-31, 45-60.
5. Cohen J, Hubert B. "The development of USP, dissolution and drug release standars" *Pharm. Research* Vol. 7, No. 10, 1983-1987 (1990).
6. Chien Y. "Novel drug delivery systems" Vol 14. Marcel Dekker USA (1982).
7. Chien Y. "Novel drug delivery systems" Vol 50, 2ª.edición. Marcel Dekker Inc. USA (1987).
8. Comité de Elaboración de guías oficiales de Validación. Colegio Nacional de QFB,AC. Requisitos mínimos para la validación de Métodos analíticos. México, 1986. Pag. 6-67.
9. Esbelin B. and Beyssac E. "A new method of dissolution *in vitro* the bio-dist apparatus comparasion with rotating bottle method and *in-vitro in-vivo* correlations" *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 80, No. 10, 991-994 (1991).
10. Pharmacology & Terapeutics Vol. II edit. Churchill -Livingstone. Britanic (1991).

-
11. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; sexta edición, Secretaría de Salud, México (1994) Pag 108 - 125.
 12. Florey K. "Analytical Profiles of Drug Substances" Vol. IV Academic Press Inc. (1975), Pag. 468-493.
 13. Goodman L. and Gilman. "Las bases farmacológicas de la terapéutica" 8ª. Edición. Editorial panamericana USA (1993).
 14. Hanson William A. Handbook of dissolution Testing. 2ª edit. Aster Publishing corporation. 2-26. 1982. Pag. 32-58.
 15. Lieberman H. "Pharmaceutical dosage forms tablets" Vol III Marcel Dekker Inc. New York (1982).
 16. Martindale "The Extra Pharmacopoeia" Thirtieth edition. The Pharmaceutical Press (1993) Pag 34.
 17. Nicklasson M. and Wennergren B. "A collaborative in-vitro dissolution study using the flow - through method" International Journal of Pharmaceutics, Vol. 37, (1987).
 18. Del Rivero I. "Estudio comparativo de disolución de productos comerciales conteniendo cimetidina". Tesis UNAM (1994).
 19. Robinson J, Lee V. "Controlled drug delivery fundamentals and applications" Vol 29, 2ª edition , Marcel Dekker Inc. USA (1987).
 20. Román, F. y Garzón, Alfredo. Disolución (Revisión Bibliográfica) Primera Parte. *Rev. Soc. Quim. Méx.* 3 (25) 447-453. 1981.
 21. Román F. "Inovación y Desarrollo Farmacéutico" Asociación Farmacéutica Mexicana 1990.
 22. Román, F. y Garzón, Alfredo. Disolución (Revisión Bibliográfica) Segunda parte. *Rev. Soc. Quim. Méx* 2 (26) 73-78. 1982.
-

-
23. Román, F. y Garzón, Alfredo. Disolución (Revisión Bibliográfica) Tercera parte. *Rev. Soc. Quim. Méx* 5 (26) 228-295. 1982.
 24. Sanghivi P. and Nambiar J. "Comparison of three dissolution devices for evaluating drug release" *Drug development and industrial pharmacy*. Vol 20 No. 6, 961-980 (1994).
 25. Smolen V. "Controlled bioavailability" Vol 2 John Wiley & Sons. USA (1984).
 26. The Merck index. Eleventh edition. Published by Merck & Co.Inc. USA (1988), pag. 1461.
 27. Tingstad J. Riegelman S. "Dissolution rate studies I: Design and evaluation of a continuous flow apparatus" *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 59, No. 5, (1970).
 28. USP 23 , The National Formulary 18 (1995).Pag. 100-200.
 29. Vasant V. "Drug Delivery Systems (oral drug delivery)" *J. Clin. Pharmacol.* Vol 31, 98-115 (1991).
 30. Vilchis R. "Estudio de disolución de productos nacionales de liberación prolongada conteniendo teofilina".Tesis UNAM 1996.
 31. Welling,Peter G; Tse,Francis L.S.; "Pharmacokinetics: regulatory, industrial, academic perspectives" De. Marcel Dekker , New York ,Pag.307-330. (1988).
 32. Yamaoka, K; *et. al.* New Method for the Evaluation of *in-vitro* Dissolution time and Desintegration Time. *Chem. Pharm Bull.* 30, 1088 - 1089, (1982).
-

-
33. A.T.M. Serajuddin and C. I. Jarawski, J. Effect of diffusion Layer pH and Solubility on the Dissolution Rate of Pharmaceutical Acids and their Sodium Salts II: Salicylic Acid , Teophilline and Benzoic Acid. Pharm .Sciences 2 (74) 148. 1985.
 34. Ruiz S., Estudio comparativo de perfiles de disolución de productos farmacéuticos que contienen ibuprofeno como monofármaco., Tesis, UNAM, 1995.
 35. Información de Productos Farmacéuticos, editada por Información Profesional Especializada, Ciba Mexicana S.A. de C.V., 1996, Pag. 307,315.
 36. Pharmacopeial Forum, Vol. 21, Número 2, marzo-abril 1995, página 304-310, revisión en proceso.