



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DESARROLLO Y EVALUACION DE UNA
FORMULACION ORAL PARA EL
ACIDO 2,3-MESO-DIMERCAPTOSUCCINICO (DMSA)

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

Juana Imelda Fiscal Martínez

Asesor: Dra. Silvia Romano Moreno

SAN LUIS POTOSI, S. L. P.

MAYO DE 1994

T
RS201
.T2
F5
c.1



1080077113

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

**DESARROLLO Y EVALUACION DE UNA FORMULACION
ORAL PARA EL
ACIDO 2,3-MESO-DIMERCAPTOSUCCINICO (DMSA)**

TESIS PROFESIONAL

que para obtener el título de

QUIMICO FARMACOBIOLOGO

presenta

JUANA IMELDA FISCAL MARTINEZ

T
RS 2011
• 122
FS



JURADO ASIGNADO.

Q.F.B. LILIA ESPERANZA FRAGOSO MORALES.
Q.F.B. MARIA BLANCA ORTIZ SALDIVAR.
M.C. JOSE ISMAEL ACOSTA RODRIGUEZ.

ESTE TRABAJO SE DESARROLLO EN:

LABORATORIO DE FARMACIA.

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI.

TESISTA: JUANA IMELDA FISCAL MARTINEZ.

ASESOR: Dr. SILVIA ROMANO MORENO.

COASESOR: M.C.LETICIA YAÑEZ E.

Gracias Señor por haberme dado
la oportunidad de realizar este trabajo.
El cual me permite subir un escalón
más en mi vida.

Gracias Señor por los obsequios
hasta este momento que me dieron;
Apoyo, Alegrías y Satisfacciones,
mis padres, hermanos, grandes amigos
compañeros y maestros.

Gracias Señor por que me diste paciencia
y fortaleza para soportar y eliminar dificultades.

Gracias Señor por permitirme llegar
a esta meta que tú me trazaste.
En la cual, cada sacrificio sirvió para
recompensar el beneficio que recibí.

Y Espero que ahora y siempre
permanezcas a mi lado, conduciendo
mis pasos, de antemano se que
nunca me dejaras sola.

Simplemente GraciasSEÑOR.

DEDICATORIAS.

A MIS PADRES:

Con todo cariño ya que con su esfuerzo supieron darme todo lo necesario y me permitieron lograr una de mis metas más anheladas.

A MIS HERMANOS:

Por que con su ayuda me dieron valor necesario para seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS.

Un gracias enorme a mi *Asesora. Dr Silvia Romano Moreno* por sus consejos y apoyo en la realización de este trabajo y por sembrar en mi el amor al estudio.

Agradesco en forma muy especial al personal del Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas por su ayuda y consejos para la realización de este trabajo.

A mi *Coasesora M.C. Leticia Yañez E.* por el apoyo proporcionado.

INDICE

	Página
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION	
Antecedentes y Justificación.....	2
Entorno Nacional.....	2
Entorno Regional.....	2
Tratamiento de intoxicaciones por metales pesados.....	3
CAPITULO 1. Monografía del Acido 2,3-Meso-dimercaptosuccínico (DMSA).....	
Historia.....	6
Propiedades Físicas y Químicas.....	7
Farmacología.....	8
Farmacocinética.....	10
Toxicología.....	11
Indicaciones.....	11
Contraindicaciones.....	12
Precauciones.....	12
Reacciones Adversas.....	12
Forma de dosificación.....	13
Posología.....	13
CAPITULO 2. Comprimidos y su caracterización farmacotécnica.....	
2.1. Introducción.....	15
2.2. Componentes de los comprimidos.....	15
2.3. Elaboración de comprimidos.....	16
2.3.1. Métodos de granulación.....	17
2.3.2. Caracterización de granulados.....	18
2.3.2.1. Granulometría.....	18
2.3.2.2. Superficie específica.....	20
2.3.2.3. Densidad y Porosidad.....	20
2.3.2.4. Compresibilidad.....	21
2.3.2.5. Fluidez.....	21
2.3.3. Compresión.....	22
2.3.4. Caracterización farmacotécnica de comprimidos.....	23

2.3.4.1. Caracteres organolépticos.....	24
2.3.4.2. Caracteres geométricos.....	24
2.3.4.3. Caracteres mecánicos.....	25
2.3.4.3.1. Resistencia a la fractura.....	25
2.3.4.3.2. Friabilidad.....	25
2.3.4.4. Caracteres posológicos.....	26
2.3.4.4.1. Uniformidad de peso.....	26
2.3.4.4.2. Uniformidad de contenido.....	27
2.3.4.5. Caracteres de biodisponibilidad.....	28
2.3.4.5.1. Ensayo de disgregación.....	29
2.3.4.5.2. Velocidad de disolución.....	30
OBJETIVO.....	36
CAPITULO 3. PARTE EXPERIMENTAL.....	38
3.1. Material, Equipo y Reactivos.....	39
3.1.1. Material.....	39
3.1.2. Equipo.....	39
3.1.3. Reactivos.....	40
3.1.3.1. Preparación de Reactivos.....	41
3.2. Metodología.....	42
3.2.1. Validación del método analítico para el DMSA.....	43
3.2.2. Caracterización farmacotécnica del principio activo.....	46
3.2.2.1. Determinación de densidad aparente.....	46
3.2.2.2. Compresibilidad del principio activo.....	47
3.2.2.3. Determinación de la densidad real.....	47
3.2.2.4. Determinación del tamaño de partícula.....	48
3.2.2.5. Solubilidad acuosa del DMSA.....	49
3.2.3. Elaboración del granulado.....	51
3.2.4. Caracterización farmacotécnica del granulado.....	52
3.2.4.1. Determinación de la densidad aparente.....	52
3.2.4.2. Determinación de la compresibilidad del granulado.....	52
3.2.4.3. Determinación de la densidad real.....	52
3.2.4.4. Análisis granulométrico.....	53
3.2.4.5. Propiedades de flujo (Angulo de reposo).....	54
3.2.5. Fabricación de comprimidos.....	56
3.2.6. Validación "in vitro" de la formulación desarrollada.....	57
3.2.6.1. Caracteres geométricos.....	57
3.2.6.2. Ensayo de Uniformidad de Peso.....	57
3.2.6.3. Ensayo de Uniformidad de Contenido.....	58
3.2.6.4. Ensayo de Fuerza de Fractura.....	59

3.2.6.5. Ensayo de friabilidad.....	59
3.2.6.6. Ensayo de disgregación.....	60
3.2.6.7. Ensayo de Velocidad de Disolución.....	61
3.2.6.7.1. Calibración del Equipo de Disolución.....	61
3.2.6.7.1. Ensayo de disolución de Comprimidos de DMSA.....	63
3.2.7. Análisis del Producto Innovador.....	64
3.2.7.1. Ensayos sobre cápsulas vacías.....	64
3.2.7.2. Ensayos de cápsulas llenas.....	66
3.3. RESULTADOS Y OBSERVACIONES.....	67
3.3.1. Validación del Método Analítico del DMSA.....	68
3.3.2. Caracterización Farmacotécnica del Principio Activo.....	73
3.3.2.1. Densidad aparente, compresibilidad, densidad real y porosidad.....	73
3.3.2.2. Tamaño de partícula del DMSA por microscopía óptica.....	74
3.3.2.3. Solubilidad acuosa del DMSA.....	76
3.3.3. Caracterización farmacotécnica del granulado.....	78
3.3.4. Validación "in vitro" de la formulación desarrollada.....	81
3.3.4.1. Resultados de la Validación "in vitro" del Lote 1 de comprimidos de DMSA.....	81
3.3.4.1.1. Resultados de ensayos galénicos.....	81
3.3.4.1.2. Estudio de disolución.....	82
3.3.4.2. Resultados de la Validación "in vitro" del Lote 2 de comprimidos de DMSA.....	92
3.3.4.2.1. Resultados de ensayos galénicos.....	92
3.3.4.2.2. Estudio de disolución.....	93
3.3.4.3. Resultados del Producto Innovador (Cápsulas de gelatina rígida de DMSA).....	98
3.3.4.3.1. Ensayos sobre cápsulas vacías.....	98
3.3.4.3.2. Estudio de disolución.....	99
3.4. DISCUSION DE RESULTADOS.....	104
CONCLUSIONES.....	120
BIBLIOGRAFIA.....	123

RESUMEN

En nuestro país un gran número de personas se encuentran expuestas ocupacional o ambientalmente a los metales pesados. Esta exposición que puede ser aguda o crónica, provoca en algunas ocasiones la intoxicación de las personas la que es tratada con fármacos que pueden producir cuadros graves de manifestaciones colaterales.

Dado que San Luis Potosí es una Entidad particularmente afectada por la contaminación por metales pesados, actualmente se están realizando amplios esfuerzos para implementar nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento para estas afecciones. Por lo que en el presente trabajo se estudia el Acido 2,3-Meso-dimercaptosuccínico (DMSA). El cual ha sido utilizado para el tratamiento de personas afectadas por intoxicaciones con arsénico, mercurio y plomo, con muy buenos resultados, y aparentemente, sin efectos tóxicos colaterales.

En México no se emplea el DMSA y el objetivo final de los estudios realizados dentro del Programa de Investigación sobre Contaminación Ambiental y Salud por parte de la Facultad de Ciencias Químicas y la Facultad de Medicina de la UASLP, es demostrar las propiedades de este fármaco para así poder recomendar su uso en nuestro país.

Mediante el presente trabajo se desarrolló una formulación oral para el DMSA en forma de comprimido simple obtenida mediante granulación por vía húmeda. Asimismo se realiza la validación "in vitro" de la misma con el fin de analizar sus características farmacotécnicas.

El diseño de estos comprimidos se realizó en base a su adecuación para su administración a animales de experimentación (ratas) en los cuales se estudiarán, los aspectos biofarmacéuticos y farmacocinéticos de la formulación desarrollada.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION

Entorno Nacional

Nuestro país presenta una considerable contaminación por metales pesados debido a su alta producción industrial en minería, petroquímica y metalurgia. Además, su planta de automotores que supera los 30 millones de unidades en circulación, siendo un factor de alta contaminación. El tabaco es uno de los más contaminados por cadmio en el mundo, dato importante si consideramos que en México se consumen anualmente más de tres mil millones de cajetillas de cigarros.(16)

En nuestro país varios millones de personas se hayan expuestas a los metales pesados tanto a nivel ocupacional como al no-ocupacional. En el primero, existen reportes donde se indica, que más de un millón de obreros están expuestos al plomo; en tanto, a nivel no-ocupacional, millones de mexicanos se exponen diariamente a los metales presentes en el ambiente como consecuencia de la combustión de las gasolinas, de la emisión de humo de cigarrillos o de los vapores de desechos industriales de fundiciones, plantas petroquímicas e industrias minero-metalúrgicas.

Por consiguiente, deben realizarse monitoreos continuos que evalúen el efecto de los metales sobre la salud de las personas expuestas a ellos y deben generarse nuevos medicamentos para el tratamiento de las enfermedades ocasionadas por este problema.

Entorno Regional

San Luis Potosí es una entidad netamente minera. En la cual, el 40% de sus municipios tienen yacimientos de plomo, el 30% de zinc (metal asociado al cadmio), el 40% de cobre (metal asociado al arsénico) y el 39% de mercurio. Además, en diversos municipios existen plantas de beneficio con una gran capacidad de producción. Tal es el caso de la Planta de Cobre y Zinc localizadas ambas en la ciudad de San Luis Potosí. En la primera se tiene una capacidad de producción anual de 36 mil toneladas

de cobre, 8,500 toneladas de trióxido de arsénico y 16,800 toneladas de residuos de plomo. En tanto, en la electrolítica de zinc, se tiene una capacidad de producción anual de 600 toneladas de cadmio y 100 mil toneladas de zinc.

A partir de estos datos se puede observar que tan sólo en la ciudad de San Luis Potosí se producen al mismo tiempo, en el mismo lugar y cada año, cerca del total nacional de arsénico, la mitad del cadmio del país y aproximadamente el 10% del total nacional de plomo, una auténtica mezcla nociva de metales.

Estudios recientes realizados por el Departamento de Biofarmacia y Toxicología Celular de la Facultad de Medicina de la UASLP, muestran que en la ciudad de San Luis Potosí existe contaminación por arsénico y cadmio (17).

Tratamiento de intoxicaciones por metales pesados

Los metales pesados son un grupo de elementos considerados como un serio peligro del medio ambiente en naciones industrializadas, especialmente sobre grupos asociados con su uso. Desde el punto de vista de Salud Pública, parece ser que dichos metales presentan acciones potencialmente carcinogénicas, mutagénicas y teratogénicas que constituyen una seria amenaza biológica debido a su aguda toxicidad (16).

La terapia por quelación es una forma de tratamiento para remover un metal pesado desde el sitio molecular en donde esta originando una lesión bioquímica. Este tipo de terapia debe realizarse en pacientes sintomáticos o en pacientes con altos niveles en sangre de metales pesados.

Los requerimientos que se han propuesto para un agente quelante ideal son (4):

- Solubilidad en agua.
- Resistencia a la degradación metabólica.
- Habilidad para penetrar hasta el sitio en donde se encuentra el metal.
- Rápida excreción a través de tejidos.
- Habilidad para formar el quelato al pH de los fluidos del organismo.
- Que forme un complejo con el metal que sea menos tóxico que el metal libre.

Hasta ahora, los fármacos mayormente utilizados en el tratamiento de intoxicaciones por plomo, arsénico, cadmio y mercurio son la penicilamina, el edetato disódico de calcio (EDTA) (15) y el dimercaprol (1). Todos ellos deben de administrarse en dosis muy altas y por tiempos que pueden llegar a ser sumamente prolongados, inclusive meses enteros. Esta administración puede ser oral para la penicilamina, intravenosa o intramuscular para el edetato e intramuscular para el dimercaprol (23).

En el caso de las intoxicaciones por arsénico (con excepción hecha de la arsina), el fármaco de elección es el dimercaprol y en el caso del plomo, cualquiera de los tres fármacos son adecuados, pero generalmente la estrategia terapéutica se basa en la aplicación consecutiva del edetato en combinación con la penicilamina o con el dimercaprol (2,3).

Las principales desventajas de estas sustancias son las siguientes: el dimercaprol tiene un índice terapéutico estrecho y es un compuesto oleoso por lo que debe administrarse por vía intramuscular, de sus efectos adversos importantes podemos mencionar el aumento de la presión arterial, náusea, cefalea, conjuntivitis, sensación de ardor en el pene y aparición de abscesos dolorosos en el sitio de la inyección; por su parte la penicilamina es nefrotóxica y puede presentar trastornos alérgicos del tipo de los ocasionados por la penicilina. Finalmente, el edetato, además de su conocido efecto nefrotóxico, recientemente se ha demostrado que es un poderoso agente teratogénico en ratas (2, 3).

Por otro lado, el DMSA es un derivado hidrosoluble del dimercaprol, que puede ser administrado por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular (2). Aparentemente no es tóxico, y su índice terapéutico es tres veces superior al del ácido dimercaptopropilsuccínico (DMPS) (9), el cual a su vez es 28 veces más efectivo que el dimercaprol (1). Por estas ventajas consideramos sumamente atractivo un estudio farmacotécnico y farmacológico del DMSA ya que, a pesar de llevar 30 años de uso en Rusia, China y Japón y de que recientemente se ha popularizado su uso en los Estados Unidos (35), hasta ahora no se ha empleado o tan siquiera conocido en México.

En base a estos antecedentes consideramos conveniente realizar los estudios farmacotécnicos conducentes a la búsqueda de una formulación que permita la administración óptima por vía oral de este principio activo a animales de experimentación en los cuales se analizará, posteriormente, la farmacocinética del DMSA empleando los comprimidos desarrollados en el presente proyecto.

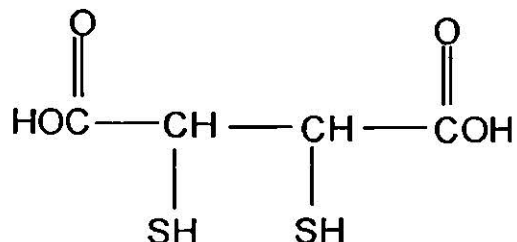
CAPITULO 1

MONOGRAFIA DEL ACIDO 2,3-MESO-DIMERCAPTOSUCCINICO (DMSA)

ACIDO 2,3-MESO-DIMERCAPTOSUCCINICO

(DMSA)

FORMULA QUIMICA



FORMULA CONDENSADA $\text{C}_4\text{H}_6\text{S}_2\text{O}_4$

PESO MOLECULAR: 182.21

Historia

En el año de 1957 Liang y colaboradores reportaron por primera vez la efectividad del DMSA como antídoto en el tratamiento de intoxicaciones por metales pesados. A partir de ese año, la Unión Soviética, Japón y la Republica de China realizaron extensos estudios básicos y clínicos con el fin de demostrar las cualidades de este fármaco. En los Estados Unidos y Europa el interés por el empleo del DMSA surgió a partir del año 1975, cuando Friedheim realizó un estudio clínico en el cual se analizó el efecto de este principio activo en el tratamiento de intoxicaciones por mercurio(1). Sin embargo su aprobación por la FDA (Food and Drug Administration) se realizó hasta Febrero de 1991 (35).

Propiedades Físicas y Químicas

El DMSA es químicamente un análogo del Dimercaprol el cual también es conocido con el nombre de BAL (British Anti-Lewisite), y a diferencia de éste, el DMSA presenta una mayor solubilidad en agua, limitada solubilidad en lípidos y es efectivo en administración oral.

El DMSA se presenta en forma de polvo cristalino blanco (30). Aunque su estructura química contiene dos carbonos asimétricos, este compuesto se puede presentar tanto como estereoisomero Meso, como en la forma DL. Ambas formas presentan ciertas diferencias desde el punto de vista químico. El DMSA en forma meso tiene un punto de fusión de 210-211°C, es poco soluble en agua y puede disolverse rápidamente en solución al 5% de bicarbonato de sodio. En cambio la forma DL es fácilmente soluble en agua destilada y tiene un punto de fusión de 124-125°C (2,3).

Las soluciones de DMSA son marcadamente estables, especialmente en valores de pH ácidos.

El DMSA es un ácido débil con cuatro hidrógenos ionizables. La constante de ionización de la molécula está determinada por los valores de pK de cada uno de los grupos que son capaces de disociarse. El pK tiene los siguientes valores: $pK_1 = 2.31$, $pK_2 = 3.69$, $pK_3 = 9.68$ y $pK_4 = 11.14$, correspondiendo los valores de pK más bajos a los hidrógenos de los grupos carboxilo y los más altos a la ionización de los hidrógenos de los grupos tioles (3).

Tiene capacidad para formar complejos con los siguientes metales: Cd^{+2} , Pb^{+2} , Fe^{+3} , Zn^{+2} , Hg^{+2} , Ni^{+2} , siendo el complejo más estable el formado con el Cadmio y el menos estable el formado con el Níquel (3).

Los quelatos que forma el DMSA con los metales divalentes se establecen por enlaces de coordinación entre los dos átomos de azufre del fármaco con el metal o bien entre éste y un átomo de azufre y otro de oxígeno. Rivera y cols., demostraron que el plomo y el cadmio establecen enlaces de coordinación con los átomos de azufre y oxígeno, mientras que, el mercurio y el níquel se unen al DMSA por enlaces coordinados únicamente con los dos átomos de azufre (Figura No. 1)

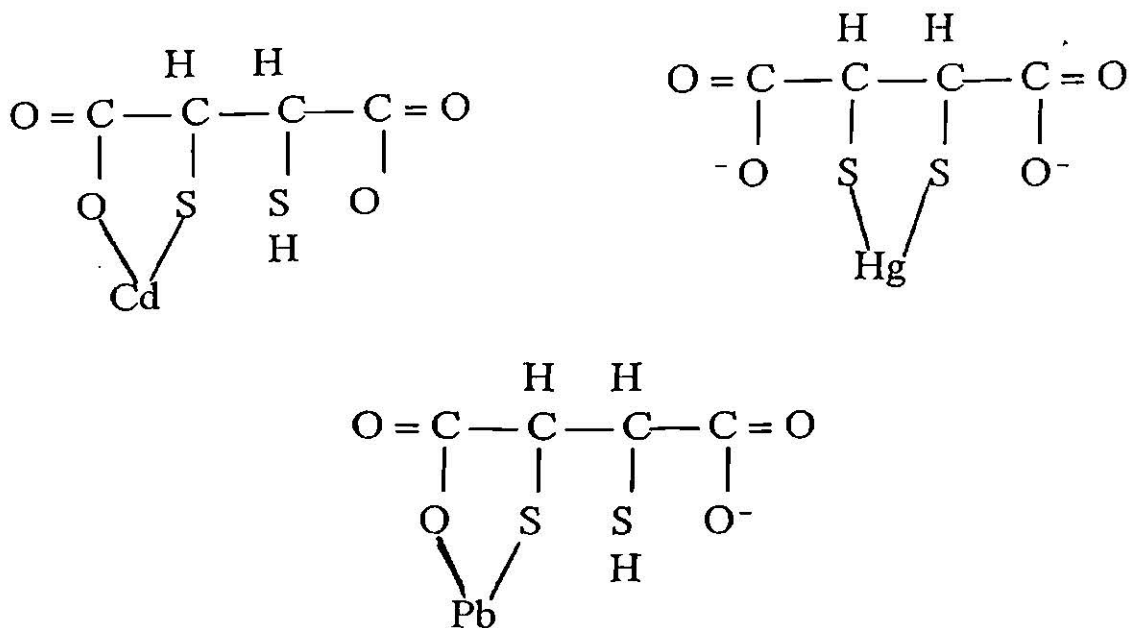


Figura 1. Estructuras químicas de los quelatos que forma el DMSA con cadmio, mercurio y plomo (37).

Farmacología

El DMSA es un agente quelante de metales pesados farmacológicamente activo por vía oral. Al formar quelatos solubles en agua, facilita el incremento en la excreción urinaria de metales causantes de intoxicaciones. Ha sido utilizado en humanos en el tratamiento de intoxicaciones causadas por plomo, arsénico y mercurio, en todos los casos con excelentes resultados (2). También se han llevado a cabo experimentos en animales y uno de ellos, realizado en ratones, demostró que el DMSA aumenta 11 veces la DL50 para el As_2O_3 , 9 veces para el $AgNO_3$, 8 veces en el caso del $HgCl_2$ y 6 veces para el $NiCl_2$.⁽³⁾

Se ha empleado el DMSA a nivel preclínico en el tratamiento de intoxicaciones agudas por cadmio, obteniéndose resultados satisfactorios, pero lo fueron aún más los obtenidos en un sistema de cultivo de células epiteliales humanas resistentes al cadmio. En este sistema, el DMSA fué una de las sustancias que permitió un mayor egreso del cadmio intracelular (7). Esto es de gran interés dado que el cadmio es un metal que tiene alta afinidad por algunas proteínas intracelulares.

A continuación se describen algunos de los resultados que se han obtenido en estudios realizados con arsénico y plomo ya que son precisamente estos metales los que causan un mayor índice de intoxicaciones de personas en nuestro país.

Arsénico

El DMSA es un antídoto efectivo en el tratamiento de intoxicación por arsénico en humanos (4,27,31), ratones (1,42) y ratas (27), cuando es administrado por vía oral, parenteral, subcutánea e intramuscular. Aunque este fármaco incrementa la eliminación urinaria del arsénico en ratas, el Consejo Nacional de Investigación (NRC) de los Estados Unidos recomienda no utilizar esta especie en los estudios relacionados con este metal ya que la metabolización del arsénico en rata es muy diferente a la que se realiza en otros mamíferos (2).

Tadlock y Aposhian (42) demostraron que la administración intraperitoneal de 0.07 mmol de DMSA por kg de peso a ratones recientemente intoxicados con arsenito de sodio, los protege de los efectos letales de este compuesto.

Quizá uno de los casos más asombrosos ha sido el de un individuo que trató de suicidarse con 2 g de arsénico y se le administraron 300 mg de DMSA cada 6 horas por tres días; este tratamiento permitió el aumento de la excreción urinaria del arsénico y se logró, finalmente, la recuperación del paciente (31).

Actualmente en la Comunidad de Estados Independientes (antes Unión Soviética) el DMSA es el fármaco de elección para los casos de intoxicación por arsénico y se ha visto que en los EUA no existe ya ninguna razón para preferir el uso del BAL en el tratamiento de este tipo de intoxicaciones (2).

Plomo

A nivel preclínico se ha demostrado que el DMSA es un buen antídoto en las intoxicaciones por plomo. En estudios realizados en conejos se ha observado que este fármaco produce un incremento de diez veces la excreción urinaria de dicho metal, además es capaz de extraer grandes cantidades de plomo almacenado en tejidos blandos y hueso (2).

En estudios realizados en ratas se demostró que el DMSA es más efectivo que el edetato y la penicilamina en la eliminación del plomo almacenado en el cerebro. Esto es de gran interés dado que no todos los fármacos son capaces de traspasar la barrera hematoencefálica y siendo esta propiedad, es fundamental en el caso de las intoxicaciones por plomo puesto que este metal afecta de manera importante a las células del cerebro (2).

En humanos se han desarrollado diversos estudios. Uno de ellos se realizó en cinco trabajadores de una fundición a los que se les administró DMSA por vía oral durante seis días, iniciando con una dosis de 8-13 mg/kg en el primer día y finalizando con una de 28-42 mg/Kg en el sexto día. Se determinó la cantidad de plomo en orina y sangre a diversos tiempos. Así, en orina se observó un incremento en la excreción del metal y, en sangre, una disminución de la concentración del plomo de 97g/100ml a 43 g/ml. Paralelamente, los resultados clínicos demostraron que no se produjo toxicidad renal en ningún paciente (2,8,25,26).

Farmacocinética

En estudios realizados en voluntarios sanos se demostró que la absorción de DMSA es rápida pero variable al administrar, por vía oral, dosis únicas de 16, 32 o 48 mg/kg, alcanzándose los máximos niveles en plasma entre la primera y la segunda hora después de su administración. Aproximadamente se excreta el 49% de la dosis: (39% en heces, 9% por la orina y el 1% restante como dióxido de carbono procedente de los pulmones.) El tiempo de vida media aparente de eliminación del DMSA es de 2 días (35).

En otro estudio realizado también en voluntarios sanos a los que se les administraron dosis únicas de 10 mg/kg de DMSA, se observó que este fármaco se metaboliza de forma rápida. El 25% de la dosis se elimina por vía urinaria y los niveles máximos de DMSA en sangre así como la mayor excreción urinaria se alcanza entre las 2 y 4 horas después de su aplicación. De la cantidad total de fármaco eliminada por orina, aproximadamente el 90% se excreta como una mezcla de DMSA y cisteína unidos por enlaces disulfuro, el 10% restante se elimina en forma inalterada (35).

En estudios realizados en ratas con ³⁵S-DMSA se ha determinado que después de 30 minutos de su administración por vía oral, se detecta la máxima concentración del fármaco en suero. Asimismo, cuando la administración se realiza por vía subcutánea, la concentración plasmática máxima se alcanza a los 15 minutos posteriores a su aplicación. Después de 2 horas, casi toda la radiactividad desaparece de la sangre y el 95% de la misma se pierde a las 24 horas.

En monos, cuando se administra DMSA marcado con radioisótopos por vía oral, la concentración sérica máxima se alcanza a los 90 minutos, el 16% de la radiactividad se excreta por orina, el 70% por heces y el 1.6% por CO₂; cuando se aplica por vía intravenosa, el 82% del azufre marcado se recupera en orina y solamente el 0.3% en la heces (2).

En estudios desarrollados en ratones se ha observado que el DMSA se distribuye por todo el organismo, encontrándose en mayores concentraciones en la sangre, pulmón, piel y contenido gastrointestinal (2).

Toxicología

En base a los estudios realizados en la Unión Soviética y en China en los últimos 25 años tanto a nivel preclínico como clínico, se considera que el DMSA es un fármaco relativamente inocuo (2). En ratones, la DL50 para el dimercaprol es de 0.73 mmol/kg en tanto que para el DMSA es de 13.73 mmol/kg. Aunado a este dato, en un estudio realizado en perros a los que se les administró DMSA en dosis de 500 mg/kg durante cinco días a la semana por seis semanas, no observaron cambios en la química sanguínea, función hepática y función renal, pero fueron frecuentes los vómitos y la pérdida de apetito (18,32). Dosis superiores provocan un incremento en la concentración de urea en sangre y también un aumento en los niveles de fosfatasa alcalina, de la TGP y la TGO. Asimismo puede presentarse necrosis tubular renal, nefritis purulenta y ulceraciones en el tracto gastrointestinal. Finalmente la muerte ocurre por daño renal.

En estudios realizados en humanos se ha demostrado que el DMSA no influye de manera significativa en la eliminación urinaria de hierro, calcio y magnesio, metales esenciales para el funcionamiento celular. La excreción de zinc se duplicó durante el tratamiento. En resumen se puede afirmar que el DMSA tiene poco efecto en la eliminación de minerales esenciales en comparación con el producido por el EDTA, el cual incrementa diez veces la excreción del zinc y duplica la eliminación de cobre y hierro (21).

Indicaciones

El DMSA es utilizado como agente quelante en el tratamiento de las intoxicaciones por metales pesados dado que reúne algunas características que no tienen otros medicamentos empleados en estas mismas afecciones: es soluble en agua, tiene baja toxicidad y forma complejos estables que se eliminan rápidamente del organismo. Es el medicamento de elección en el tratamiento de la enfermedad de Wilson (almacenamiento excesivo de cobre en el organismo) y en la anemia de Cooley (aumento en la acumulación de hierro).

Este fármaco se aplica en el tratamiento de intoxicación por plomo en niños cuando los niveles en sangre del metal alcanzan valores superiores a los 45 mcg/dl. No está indicado en el tratamiento de intoxicaciones crónicas por plomo causadas por altos niveles del metal en el ambiente. También puede utilizarse en el tratamiento de intoxicaciones por mercurio y arsénico (35).

Contraindicaciones

El empleo del DMSA está contraindicado sólo en casos en que se tengan antecedentes de procesos alérgicos al fármaco (35).

Precauciones

Los medicamentos que contienen DMSA se deben mantener fuera del alcance de los niños.

El DMSA mostró actividades teratogénicas y fetotóxicas en ratas preñadas tras la administración subcutánea del fármaco en dosis de 410 a 1640 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. No existen estudios al respecto en mujeres por lo que la administración del DMSA durante el embarazo solo debe realizarse cuando el beneficio potencial que se espera justifique el riesgo al que se expone el feto (35).

No existen a la fecha estudios que respalden la utilización del DMSA en niños menores de 1 año.

Reacciones Adversas

Las principales reacciones adversas que se manifiestan tras la administración de DMSA se han observado en menos del 10% de los pacientes en estudio. Sólo el 4% de los mismos mostraron reacciones alérgicas al tratamiento por lo que éstos tuvieron que suspender la ingestión del medicamento (35).

Las principales reacciones adversas que se manifiestan durante el tratamiento con DMSA son las siguientes: náusea, vómito, diarrea, pérdida de apetito, síntomas hemorroidales, sabor metálico en la boca, dolor de cabeza, elevación del colesterol sanguíneo, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, insomnio, prurito, erupciones mucocutáneas, congestión nasal, otitis, oliguria, proteinuria, arritmia y dolor de las extremidades inferiores (35).

Forma de dosificación

Cápsulas (Contenido 100 mg de DMSA) (35).

Posología

La dosis inicial es de 10 mg/kg p 350 mg/m² cada 8 horas por 5 días. Posteriormente se reduce la dosis a 10 mg/kg cada 12 horas (dos tercera partes de la dosis inicial) durante dos semanas. El tratamiento completo tiene una duración de 19 días. Sólo se repite el tratamiento cuando se observan altas concentraciones de plomo en sangre en los estudios semanales de monitorización de dicho metal. Es conveniente repetir el tratamiento hasta dos semanas después de haber concluído un tratamiento previo.

CAPITULO 2

COMPRIMIDOS

Y SU CARACTERIZACION FARMACOTECNICA

COMPRIMIDOS Y SU CARACTERIZACION FARMACOTECNICA

2.1. INTRODUCCION.

Los comprimidos se definen como formas farmacéuticas de consistencia sólida, obtenidas por aglomeración, bajo presión, de una o varias sustancia medicamentosas adicionadas o no de adyuvantes (28).

De las diversas formas farmacéuticas existentes actualmente se considera que los comprimidos constituyen la forma de administración de fármacos más ampliamente extendida y desarrollada. Esto se debe a que presentan ciertas ventajas con respecto a otras formas farmacéuticas:

- modo de aplicación sencillo y práctico.
- dosificabilidad exacta
- gran estabilidad química, física y microbiológica.
- buenas posibilidades de controlar la absorción del fármaco.
- precios económicos.

Desde que en 1843 Brockedon registrara en Inglaterra una patente para la obtención de "píldoras de grafito por presión entre dos punzones", la tecnología de comprimidos se ha perfeccionado y ha alcanzado un desarrollo tal que puede considerarse como una de las formas farmacéuticas más importantes actualmente.

2.2. COMPONENTES DE LOS COMPRIMIDOS

Además del principio activo o fármaco, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes a los que se les conoce como aditivos, adyuvantes o excipientes (22). Estos se dividen en varios grupos según la función que cumplen en la formulación:

Diluyentes: Aumenta el volumen de la masa a comprimir con el fin de facilitar el proceso de compresión en los casos en que el contenido del principio activo sea inferior a 50 mg. Ejemplos: lactosa, celulosa, manitol, cloruro de sodio, almidón, etc.

Aglutinantes: Su función es impartir a los demás componentes del comprimido la cohesividad necesaria para que éste se mantenga intacto después del proceso de compresión. Ejemplos: gelatina, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón.

Desintegrantes: Son sustancias que se incorporan a la formulación de un comprimido con el fin de facilitar su disgregación después de su administración al paciente. Ejemplos: metilcelulosa, agar, bentonita, celulosa, ácido algínico, almidón, etc.

Lubricantes: Estos excipientes cumplen varias funciones en la elaboración de comprimidos: impiden que el material del comprimido se adhiera a la superficie de las matrices y punzones de la máquina de comprimir, reducen la fricción entre las partículas, facilita la expulsión de los comprimidos de la cavidad de la matriz y puede mejorar la fluidez del polvo que alimenta la máquina de comprimir. Ejemplo: Talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido estearico, etc.

Además de estos excipientes, los comprimidos contienen eventualmente colorantes y saborizantes.

2.3. ELABORACION DE COMPRIMIDOS

Para poder fabricar formas farmacéuticas sólidas de sustancias medicinales, con excipientes o sin ellos, mediante compresión con los equipos disponibles, es necesario que el material, sea cristalino o en polvo, y posea ciertas características físicas. Estas características comprenden la capacidad para fluir libremente, cohesividad y lubricación. Como la mayoría de los materiales no tienen ninguna de estas propiedades o sólo algunas, se han desarrollado métodos para formular y fabricar comprimidos que contienen estas características deseables al material que se ha de comprimir (22).

Cuando la mezcla de fármaco con excipientes cumple con las características adecuadas para su compactación, se procede a la *Compresión Directa* del material sin necesidad de manipular el material pulverulento previamente. En caso contrario, es decir, cuando el polvo no es adecuado para su directa compactación,

es necesario recurrir a la aglomeración de las partículas con objeto de formar gránulos que presenten propiedades de fluidez y cohesividad aptas para su compresión.

Existen dos métodos de granulación:

- Granulación por Vía Húmeda
- Granulación por Vía Seca

2.3.1. METODOS DE GRANULACION.

Granulación por Vía Húmeda

Esta es una de las técnicas más utilizadas en la elaboración de granulados farmacéuticos. Los ingredientes secos se mezclan y se humectan con un líquido apropiado para conseguir la aglomeración de las partículas elementales. Esta masa húmeda se hace pasar, a través de tamices o placas perforadas y finalmente se seca hasta conseguir un producto con un determinado contenido de humedad (21,28).

La granulación por vía húmeda presenta, ocasionalmente, el riesgo de alteración del principio activo y de contaminación microbiana del granulado por acción del calor y la humedad respectivamente; desde el punto de vista económico resulta un procedimiento muy costoso.

Granulación por Vía Seca

Cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de los comprimidos poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas, puede usarse el método de granulación por vía seca. En este método se emplea la presión ejercida por una máquina de comprimir equipada con un juego de matrices de gran diámetro y punzones planos. La mezcla de polvos (fármaco y excipientes) se comprime a fin de obtener un compacto, a menudo imperfecto, denominado briqueta, el cual posteriormente se tamiza en seco a fin de obtener el granulado (21,28).

Este método aparenta ser superior al de granulación por vía húmeda ya que prescinde de la preparación de soluciones, del amasado y del secado, sin embargo, analizando la teoría de compresión, se deduce que la presión de formación de las briquetas deberá ser superior a la de compresión final con el fin de que el granulado no se destruya por completo durante la fabricación de comprimidos. Como consecuencia de usar una presión alta durante la granulación, el tiempo de disgregación de los gránulos será prolongado por lo que se pueden presentar problemas de biodisponibilidad o de intolerancia gastrointestinal.

2.3.2. CARACTERIZACION DE GRANULADOS.

Se puede afirmar que el granulado es la primera materia a partir de la que se obtienen los comprimidos y, en consecuencia, la calidad de éstos dependerá directamente de las propiedades farmacotécnicas del granulado que lo constituye.

Entre algunos de los parámetros que gozan de interés en la industria farmacéutica y que se aplican con carácter casi rutinario con objeto de monitorizar los procesos de elaboración de diversas formas farmacéuticas a partir de granulados se encuentran la granulometría, densidad aparente, densidad real, fluidez y facilidad de compactación, a los que se unen otros que con carácter más científico, no tienen aplicación habitual, sin que por ello pueda descartarse su importancia.

A continuación se describe de manera general la importancia de algunos ensayos de control de calidad de granulados y las técnicas que se aplican para su caracterización.

2.3.2.1. Granulometría

La granulometría tiene por objeto determinar las dimensiones y la forma de todas y cada una de las partículas o gránulos que se encuentran en una porción de materia (33).

La forma y tamaño de las partículas o de los gránulos son parámetros que condicionan numerosas propiedades de los polvos y, en el campo farmacéutico, su estudio adquiere un carácter vital puesto que gran parte de

la actividad de los medicamentos está supeditada a los aspectos granulométricos del fármaco y de los coadyuvantes que constituyen las diversas formas farmacéuticas.

Por tanto, cabe señalar algunas características de su trascendencia desde los puntos de vista tecnológico y biofarmacéutico (38):

a) Tecnológico

La preparación de formas farmacéuticas exige disponer de productos con un tamaño de gránulo determinado dado que esto influye en:

- la reología: un incremento en la proporción de finos contribuye a una disminución de la fluidez de un polvo.
- la uniformidad de peso y contenido de los comprimidos.
- las características mecánicas de los comprimidos (dureza, friabilidad, resistencia a la fractura, etc.).
- la homogeneidad y estabilidad de la mezcla de materiales las cuales están condicionadas al empleo de partículas o gránulos de tamaño similar.
- la estabilidad fisicoquímica: un aumento en la proporción de finos entraña un incremento en la superficie y por lo tanto es mayor la reactividad química y el riesgo de degradación del fármaco.
- los caracteres organolépticos.

b) Biofarmacéutico

Es fácil deducir la importancia que tiene el tamaño de las partículas en la biodisponibilidad dado que el medicamento para actuar debe estar disuelto; el tamaño modifica la velocidad de disolución admitiéndose que ésta es, de algún modo, inversamente proporcional al diámetro de las partículas siempre y cuando el tamaño de éstas sea inferior a una micra.

2.3.2.2. Superficie específica.

La superficie específica (area por unidad de masa) de un polvo está directamente relacionada con su tamaño de partícula: aumenta en forma notable al disminuir el diámetro de las partículas. Desde un punto de vista farmacéutico, este parámetro de las partículas vincula los aspectos tecnológicos y biofarmacéuticos de los medicamentos: la velocidad de absorción de un fármaco en el organismo depende de su velocidad de disolución (Ley de Noyes y Whitney), que a su vez está determinada por la superficie de las partículas en la forma farmacéutica (38).

2.3.2.3. Densidad y Porosidad.

La densidad, como parámetro que relaciona la masa de un cuerpo con su volumen, solamente representa una constante exacta cuando la superficie del cuerpo carece de poros, rugosidades o canalículos capilares. Sin embargo, la mayoría de las sustancias utilizadas con fines farmacéuticos y especialmente las sometidas a procesos de granulación, no cumplen con estas exigencias, lo que dificulta la obtención de datos fiables de densidad en ellas.

En términos generales se pueden considerar dos tipos de densidades de interés farmacéutico:

a) *Densidad verdadera o real*, que expresa la masa del producto que ocupa un volumen de un centímetro cúbico sin considerar los espacios intraparticulares ni los interparticulares. Su determinación se realiza, aunque con ciertas limitantes, por los métodos usuales de desplazamiento de líquidos en picnómetros.

b) *Densidad aparente* o densidad referida al volumen total que se refiere por la relación de la masa del producto al volumen total ocupado por la misma. Se determina por los métodos normales de vibración mecánica o manual en probetas especiales que contienen un determinado peso de la sustancia y en las que se puede medir el volumen ocupado por el sólido.

La densidad aparente representa un dato de gran importancia en la preparación de formas sólidas pues de ella dependerá el tamaño de la cápsula, el tipo de matriz y en general, el volumen del recipiente necesario para alojar un determinado peso del material obtenido.

La estimación de la densidad aparente y la densidad real, permite el cálculo de la *porosidad* que se define como la relación entre el volumen vacío y el volumen total ocupado por el granulado. Conforme aumenta la porosidad de un lecho pulverulento, aumenta la posibilidad de laminación de los comprimidos.

2.3.2.4. Compresibilidad.

Un parámetro importante que se puede obtener a partir de los valores de densidad aparente es el "Grado de compresibilidad" (C) que generalmente se expresa en porcentaje y se define de la siguiente forma:

$$C = \frac{\rho_1 - \rho_2}{\rho_1} \times 100$$

donde ρ_1 y ρ_2 corresponden a los valores de densidad aparente antes y después de someter a vibración un lecho pulverulento. En teoría, conforme aumenta la compresibilidad de un material su fluidez disminuye; Carr (10) designa como "materiales de flujo libre" a aquellos cuyo valor de C es inferior al 21%.

2.3.2.5. Fluidez.

Uno de los aspectos más importantes de los polvos y granulados es que tengan unas adecuadas propiedades de flujo, ello va a influir en el llenado homogéneo de la matriz de la máquina de comprimir, permitiendo la obtención de formas farmacéuticas sólidas que presentan pequeña variación en su peso. Se debe tener en cuenta que el llenado de la matriz se hace volumétricamente y que la dosificación únicamente es correcta cuando el polvo presenta unas propiedades de flujo adecuadas (28).

La capacidad de flujo de una sustancia es el resultado de numerosos factores, que al interferir unos sobre otros dan a cada material una fluidez característica. Entre estos factores se encuentran la densidad, la porosidad, la estructura atómica, la composición química, la forma y tamaño de las partículas, su distribución granulométrica y la humedad.

2.3.3. COMPRESION.

El proceso de compresión se define en forma general como la compactación y consolidación de un sistema sólido-gas dentro de los confines de una matriz como consecuencia de la aplicación de una fuerza externa ejercida por dos punzones (11).

En el campo farmacéutico este proceso se considera como "la transformación de la energía desarrollada por la máquina de comprimir en energía acumulada en el comprimido que provoca y mantiene una fuerza de unión entre las distintas partículas confiriéndole al comprimido características específicas" (34).

La máquina de comprimir es el elemento mecánico que aporta a un sistema de partículas, por lo general heterogéneo, la energía necesaria para conseguir la consolidación del mismo.

El proceso de compresión de un polvo o granulado en una máquina se desarrolla, habitualmente, en las siguientes etapas: (Figura 2.)

- Transferencia del material a comprimir dentro de la matriz.
- Retención del material en la cavidad cilíndrica mediante el punzón inferior.
- Compresión del material por descenso del punzón superior.
- Expulsión del comprimidos por elevación de ambos punzones.

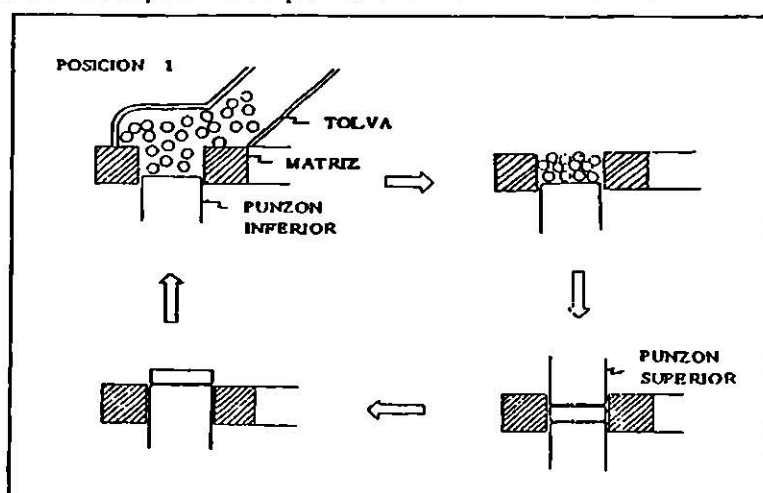


Figura 2. Esquema general del ciclo de compresión en máquina de comprimir excéntrica (11).

Las máquinas en las que se realiza la elaboración de comprimidos farmacéuticos son similares a las prensas clásicas utilizadas en la industria metalúrgica. En ellas, los dispositivos se ajustan de tal modo que es posible diferenciar dos tipos de máquinas de comprimir: las excéntricas o recíprocas y las rotativas. En aquellas la presión de compactación se hace desde el punzón superior, el inferior la soporta conjuntamente con el granulado; en el ciclo final este punzón inferior expulsa el comprimido formado. En las rotativas el esfuerzo de la compresión es compartido tanto por el punzón superior como el inferior. Para los volúmenes de producción reducidos se prefiere la máquina excéntrica; para volúmenes de producción grandes se prefieren las rotativas, máquinas más complicadas que las otras, pero de gran rendimiento (38).

2.3.4. CARACTERIZACION FARMACOTECNICA DE COMPRIMIDOS.

Una vez que se han cumplido las etapas de granulación y compactación del granulado, los comprimidos obtenidos deben ser sometidos a una serie de ensayos galénicos que intentan garantizar el fin con el que han sido elaborados. Los parámetros farmacotécnicos de control de calidad de comprimidos son los siguientes (28):

Caracteres organolépticos	Apariencia visual Olor Textura Sabor
Caracteres geométricos	Dimensiones (diámetro, altura)
Caracteres mecánicos	Resistencia a la fractura Friabilidad
Caracteres posológicos	Uniformidad de peso Uniformidad de contenido
Caracteres de biodisponibilidad	Tiempo de desintegración Velocidad de disolución

2.3.4.1. Caracteres organolépticos.

La apariencia visual es importante no sólo como presentación aparente de una buena práctica de manufactura, sino también porque, con frecuencia, recibe una inspección cuidadosa por parte del paciente, y es un punto de referencia para él, respecto a la identificación (28).

En el examen de apariencia se atenderá la repartición uniforme del color, presencia de moteados, grietas, polvo adherido a la superficie, etc. En el borde se buscará la presencia de estrías verticales, indicio de una mala lubricación del polvo.

En cuanto al color, los comprimidos lo lucirán uniforme. Si son coloreados no exhibirán puntos de mayor pigmentación o puntos blancos.

La anomalía en el olor de los comprimidos que no han sido aromatizados ni contienen fármacos o adyuvantes odoríferos, debe imputarse a la fermentación por la presencia de microorganismos en el preparado.

2.3.4.2. Caracteres geométricos.

El diámetro del comprimido generalmente es mayor que el de la matriz que lo engendró, como resultado de la elasticidad residual de los gránulos que opera en el momento de la expulsión del comprimido del troquel. Aunque esto no se manifiesta sensiblemente en los comprimidos simples, es importante su evaluación en el caso de que éstos sean sometidos posteriormente a procesos de recubrimiento (28).

La altura del comprimido se determina no sólo en las comprobaciones sobre lote finalizado, sino que se hace también durante el proceso de compresión, a intervalos regulares, registrándose en cartas de control los datos sucesivos, la variación de la altura más allá de la norma estipulada indica mala alimentación de la matriz y textura diferente de los comprimidos individuales, con los consecuentes cambios en el tiempo de desintegración y en la fuerza de fractura, por lo que deberán realizarse los ajustes de maquinaria necesarios para corregir este defecto.

2.3.4.3. Caracteres mecánicos.

2.3.4.3.1. Resistencia a la fractura.

Aunque la determinación de la resistencia mecánica de comprimidos no se considera un ensayo de tipo oficial, su realización es primordial durante la etapa de producción de los mismos a fin de asegurar que el producto es lo suficientemente firme para resistir todo tipo de manipulaciones posteriores a su elaboración, sin sufrir ruptura, abrasión o desgaste (38).

Recientemente, el interés en la determinación de este parámetro ha aumentado considerablemente por su significativa influencia en el tiempo de disgregación de comprimidos y sobre todo en la velocidad de disolución del fármaco que se modifica en medicamentos que poseen problemas reales o potenciales de biodisponibilidad en función de la fuerza de compresión alcanzada.

En este tipo de ensayos se mide la resistencia a la ruptura del comprimido en base a la medida de la carga diametral mínima necesaria para fracturarlo. Es lo que equivocadamente se denomina ensayo de "dureza" en la industria farmacéutica.

Diversos aparatos se han propuesto para realizar esta determinación. Todos trabajan bajo el mismo principio: sobre un yunque firme se coloca el comprimido "de perfil". En el extremo más alejado del punto de apoyo se ajusta el punzón móvil. Puesto a cero el aparato, se incrementa gradualmente la presión del punzón, de forma manual, neumática o mecánica. En el punto de ruptura, el punzón se detiene automáticamente, leyéndose en una escala del propio aparato el valor final de la carga necesaria para lograr la fractura (38).

2.3.4.3.2. Friabilidad.

La resistencia mecánica de los comprimidos también es posible evaluarla en función de la determinación de su friabilidad. Esta se relaciona con la capacidad que tienen los comprimidos a resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida del material que los constituyen (38).

En la práctica es complemento del ensayo de resistencia a la fractura y nos va a indicar si el comprimido se puede manipular sin riesgos durante el acondicionamiento, donde frecuentemente están situados en platos y tolvas vibratorias.

El método de evaluación se basa en la medición de la pérdida de peso sufrida por los comprimidos después de someterlos, durante un tiempo específico, a un determinado grado de agitación. Rees y Rue (36) consideran que la magnitud de las fuerzas axiales a que debe someterse un comprimido en un ensayo de friabilidad debe ser aproximadamente el 75% de la necesaria para producir la ruptura.

La medida de la resistencia a la abrasión se expresa en porcentaje de pérdida de peso y se considera satisfactorio el ensayo cuando el valor de friabilidad es igual o inferior al 1%. Si durante el ensayo, algún comprimido sufre ruptura o laminación, se interrumpe el ensayo y los comprimidos son rechazados por no cumplir las características de resistencia a la erosión por rodadura.

2.3.4.4. Caracteres posológicos.

2.3.4.4.1. Uniformidad de peso.

La uniformidad de peso de los comprimidos es un parámetro que precisa de un control riguroso dado que condiciona, casi directamente, su contenido en principio activo.

Al iniciar el proceso de compresión se realizan los ajustes necesarios en la máquina de comprimir con objeto de conseguir comprimidos con un determinado peso teórico que contengan la dosis requerida de fármaco; obviamente dichos ajustes se limitan al posicionamiento adecuado del punzón inferior en la matriz en la zona de carga (38).

En la práctica puede aceptarse que la variación en peso de los comprimidos, así como la variación en contenido de principio activo, van a ser reflejo de variables aleatorias de carácter mecánico o reológico.

Se ha intentado relacionar los valores del ensayo de uniformidad de peso con la uniformidad de contenido de los comprimidos. Esto se puede realizar de forma satisfactoria si el comprimido está constituido exclusivamente por el fármaco o bien cuando el componente activo constituye el 90 o 95% del peso total del comprimido e incluso cuando la uniformidad de distribución del fármaco en el polvo o granulado es perfecta.

Todas las farmacopeas dan especificaciones respecto a la uniformidad de peso, de manera que en cada país la norma legal es la que ellas marquen. No hay consenso unánime. Por lo general, las tolerancias varían según sea el peso del comprimido, siendo más laxas para los más pequeños.

2.3.4.4.2. Uniformidad de contenido.

Como se ha señalado en el apartado anterior, para un bajo porcentaje de fármaco en el granulado, no hay relación directa entre el peso del comprimido y su contenido en principio activo. Son tres los factores que primordialmente contribuyen a la falta de uniformidad del medicamento en el comprimido (38):

- la distribución heterogénea del medicamento en el polvo o granulado durante la etapa de mezclado.
- la segregación de finos a partir de la mezcla de polvos o granulados durante las diversas etapas del proceso de elaboración de comprimidos y
- la variación del peso del comprimido.

La falta de homogeneidad es el principal origen de la variación del contenido en principio activo en los comprimidos. El mezclado es estadístico y al azar, y esta cualidad se transmite a las partículas que constituyen el polvo o granulado. Siendo el comprimido en realidad una muestra aleatoria de una población estadísticamente homogénea, en él se pueden plasmar las consecuencias de un mezclado deficiente.

Las farmacopeas, han mencionado el problema, y cuando se examinan los caracteres químicos de los comprimidos, en el ensayo de contenido de fármaco, se realiza una toma de muestras media. En general, se emplean 20 comprimidos, los cuales triturados y mezclados, constituyen la muestra final en el que se determinará la concentración del fármaco.

Las consideraciones sobre probabilidades esbozadas, condujeron a Train a predecir que, aunque se cumpliera con las especificaciones de las farmacopeas en las condiciones de un ensayo de ese tipo, con esa toma de muestras media, las variaciones individuales podrían ser más del doble de los límites oficiales en algunos casos, más del cuádruple en muchos y más del óctuple en otros pocos casos (38). Tal es el origen de la comprobación de "uniformidad de contenido" como se denomina el ensayo que requieren las farmacopeas. Más que consideraciones de reglamentación o de uniformidad en sí, han sido consideraciones de biodisponibilidad y de posología correcta, lo que ha inducido a que este ensayo sea aplicado en las monografías de diversas farmacopeas.

Se puede tomar como ejemplo el ensayo señalado en la USP XXII (40) en el que se toma una muestra de treinta comprimidos. Se analizan diez, individualmente, por el método señalado en las farmacopeas. El lote es aceptado si nueve de los diez tienen una concentración de fármaco entre el 85 y 115% del promedio de las tolerancias especificadas en la definición de potencia (en general, ese promedio es del 100%). Ninguno se saldrá de los límites de 75-125%. Hay una posibilidad alternativa: si no más de dos comprimidos se salen del límite 85-115%, pero se mantienen dentro del 75-125%, se analizarán los veinte comprimidos restantes. Todos estos veinte nuevos comprimidos quedarán dentro de los límites 85-115% del promedio de tolerancia de la definición de potencia, para que el lote sea aceptado.

2.3.4.5. Caracteres de biodisponibilidad.

La preocupación actual para obtener formas farmacéuticas no sólo totalmente estables sino capaces de asegurar a las sustancias medicamentosas en ellas contenidas una adecuada disponibilidad fisiológica, obliga a disponer de ensayos "in vitro" que pongan de manifiesto dichas biodisponibilidad.

Con este objeto se aplica el estudio de disgregación de un comprimido. No obstante, este ensayo no es lo suficientemente demostrativo, ya que la rápida disgregación de los comprimidos no es indicio de que la sustancia medicamentosa este fisiológicamente disponible. La disgregación es un paso intermedio hasta llegar a la disolución del medicamento, estado a partir del cual se inicia la absorción.

Así lo recoge la USP XII al enunciar que "el satisfacer los requisitos de disgregación no es necesariamente indicativo de la eficiencia terapéutica". En la USP XVIII aparece ya el término "disolución", estableciéndose que, "dado que

absorción del medicamento y su disponibilidad fisiológica dependen en gran manera de la cantidad de medicamento en estado disuelto, unas características apropiadas de disolución significan una propiedad importante de un medicamento satisfactorio" (38).

La disgregación y la disolución son dos fenómenos concurrentes en el mismo proceso de liberación del principio activo, el más lento de los dos controlará el proceso de absorción. Se considera que si la velocidad de disolución es veinte veces más lenta que la velocidad de disgregación, la disolución controlará completamente la absorción del medicamento. En la Figura 3 se ilustra un esquema de las etapas por las cuales los medicamentos en comprimidos llegan a ser disponibles para el organismo.

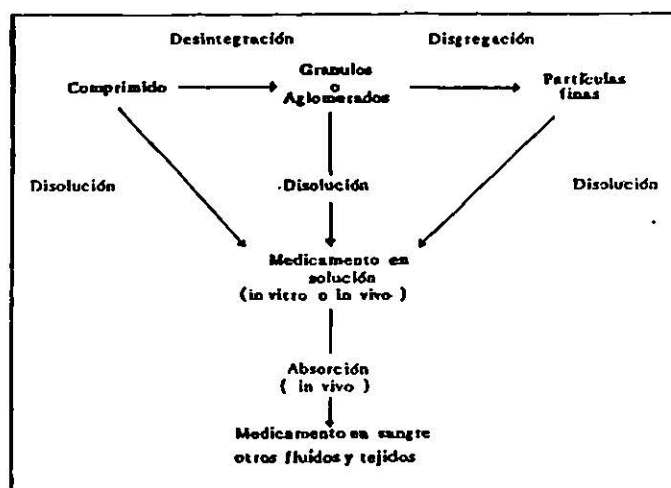


Figura 3. Proceso involucrado en la disgregación de comprimidos y la posterior disolución del medicamento "in vitro" e "in vivo" (38).

4.5.1. Ensayo de disgregación.

El tiempo de disgregación habitualmente se estudia como un parámetro comparativo en el análisis de diversos lotes de un mismo producto, no obstante se debe tener en cuenta que la disgregación es, en muchos casos, un proceso intermedio hasta llegar a la disolución de la sustancia medicamentosa.

La disgregación consiste en la disminución del volumen de un comprimido o la pérdida total de su forma por su transformación, en un

medio líquido, en los aglomerados o partículas elementales que lo constituyen. De esta forma el comprimido aumenta su superficie específica lo que facilita la posterior liberación del principio activo. Se considera que la disgregación ha sido completa cuando no queda ningún residuo del comprimido sobre la malla del aparato o bien permanece sobre la misma una masa blanda sin núcleo firme al realizar una ligera presión

El tiempo de disgregación de un comprimido depende de un cierto número de factores relacionados con la formulación y la fabricación del mismo, tales como las propiedades físicas del medicamento y de los adyuvantes, métodos de incorporación de los aglutinantes así como la magnitud de la fuerza resultante de la compresión. Por lo anterior resulta lógico el establecimiento de tiempos de disgregación diferentes en función del fármaco presente en el comprimido.

Las diversas farmacopeas han propuesto ensayos de velocidad de disgregación que difieren entre sí en cuanto al tipo de aparatos utilizados y las condiciones de realización de los ensayos; French y cols (20), Cooper y Hersey (14) y Cooper (13) han publicado excelentes revisiones de todos estos ensayos.

2.3.4.5.2. Velocidad de disolución.

Como se acaba de señalar, la disgregación del comprimido en sus gránulos originales es sólo el comienzo del proceso de absorción del medicamento en el organismo. Es fundamental la disolución del fármaco, y ya Kelly y Green, hace más de treinta años señalaron la importancia de la disgregación completa del comprimido más allá del estado granular para que tenga eficiencia clínica (38).

Como solución provisional se ha propuesto el ensayo de velocidad de disolución para el que se han descrito innumerables aparatos y técnicas descritos ampliamente por diversos autores entre los que se pueden mencionar Swarbrick (39), Hersey (29) y Wagner (43). No existe un método de aplicación general por lo que se debe elegir el más apropiado en base al medicamento o forma farmacéutica que se desee ensayar.

Es importante 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", en especial los farmacocinéticos,

con objeto de obtener datos precisos que puedan ser utilizados en el control de calidad de formas farmacéuticas en la industria y que aseguren la biodisponibilidad del fármaco en el lugar de absorción.

El fundamento de los diversos ensayos de velocidad de disolución es esencialmente el mismo. Se basa en introducir, mediante un soporte adecuado (en general, un cestillo de malla metálica), el sólido en estudio en el seno de un volumen de líquido de pH conocido y de composición determinada mantenido a temperatura constante (37°C). El conjunto se somete a agitación controlada y se toman, a distintos intervalos de tiempo, pequeñas muestras del líquido, valorando en las mismas el fármaco disuelto. Los valores hallados se llevan a una gráfica en la que se ha tomado, en ordenadas, las concentraciones C de fármaco o sus cantidades disueltas Q (fácilmente calculables éstas últimas puesto que se conocen los volúmenes de trabajo y de muestra) y, en abscisas, los tiempos de toma de muestra t. Se obtienen curvas ascendentes que se hacen cada vez más achatadas a medida que transcurre el tiempo y acaban siendo asintóticas con el eje de abscisas, desde el momento en que se ha disuelto todo el fármaco presente o ha cesado de liberarse. Algunos modelos permiten la introducción de una capa de disolvente orgánico inmiscible, cuya finalidad es extraer el fármaco de su solución en el líquido acuoso de trabajo para evitar su excesiva concentración.

La velocidad de disolución de un sólido dc/dt se puede calcular en base a la ecuación de Noyes-Whitney

$$dc/dt = A \quad S \quad (C_{\infty} - C)$$

donde:

A = Constante dependiente del coeficiente de difusión del fármaco, del grado de agitación y del volumen de líquido con que se opera.

C_{∞} = Solubilidad del sólido en el solvente a la temperatura de la experiencia.

C = Concentración del soluto en el líquido de disolución al tiempo t.

S = Superficie del sólido expuesto al solvente.

Los valores de velocidad de disolución de un fármaco van a estar determinados por diversos parámetros propios del aparato en el cual se realiza el ensayo así como por el método utilizado. Entre estas variables se encuentran: el tipo de fluido de disolución, el volumen del medio de disolución, la temperatura, el grado de agitación y las dimensiones del aparato utilizado.

Los factores que determinan la velocidad de disolución pueden dividirse para su estudio como sigue (12):

Factores que dependen del medio de disolución

Intensidad de agitación

Temperatura

Composición del medio

Influencia de la acidez

Viscosidad

Presencia de adsorbentes

Tensión superficial

Sales u otros compuestos

Factores que dependen del sólido a disolver

La solubilidad que depende de:

La naturaleza química

El polimorfismo

Las impurezas

La superficie libre que depende de:

El tamaño de partícula

La porosidad

Métodos para determinar la velocidad de disolución.

A medida que se desarrolló el concepto de disolución en cuanto a importancia durante las últimas dos décadas, los métodos y técnicas usadas en el procedimiento "in vitro" han evolucionado considerablemente desde un aparato simple y rudimentario que pudo ser fabricado a partir herramientas de uso cotidiano en el laboratorio, hasta un instrumento altamente sofisticado, controlado por microprocesadores y totalmente automatizado.

Los métodos usuales de determinación de velocidad de disolución son los siguientes (12) (Figura 4):

- Método de la Canastilla Rotatoria.
- Método de la Paleta.
- Método del Flujo Continuo.

a) Método de la Canastilla Rotatoria.

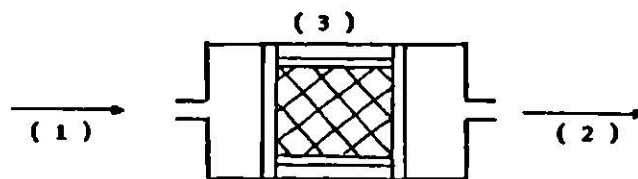
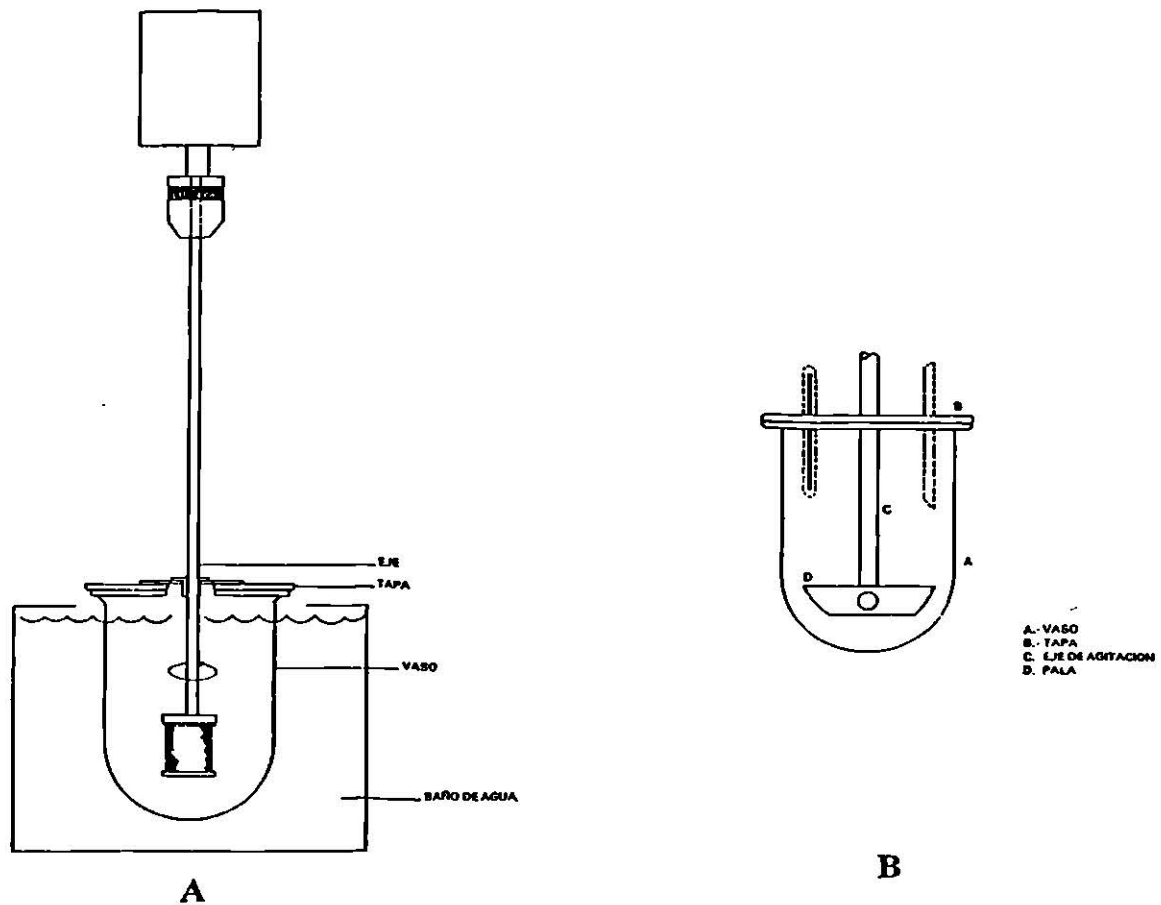
En este método se usa un vaso de disolución de una capacidad nominal de 1000 ml, de paredes lisas y fondo redondo, y una canastilla para colocar la muestra a ensayar. Las paredes y el fondo de la canastilla están constituidos por una malla de acero inoxidable de 0.12 mm de abertura. Por su parte superior ésta va unida a un vástago de acero inoxidable conectado a un motor que puede imprimirle velocidades que fluctúan entre 25 y 200 rpm. La canastilla con la muestra se sumerge en el centro de la masa líquida, que constituye el medio de disolución, hasta una profundidad tal que quede situada a 2.5 cm del fondo del vaso.

b) Método de la Paleta.

Se emplea el mismo equipo en el método anterior, excepto que en vez de la canastilla de disolución se emplea una paleta de 3 a 5 mm de espesor y de 83 mm de diámetro, recubierta con un polímero fluorocarbonado. Esta paleta se sumerge en el líquido de disolución de modo que su borde inferior quede a una distancia de 2.5 cm del fondo del vaso. Las formas farmacéuticas sólidas que tienden a flotar en el líquido pueden ser sumergidas en el medio de disolución con algún metal inerte.

c) Método de Flujo Continuo.

Consiste en introducir la forma farmacéutica en una celdilla en el interior de la cual se bombea continuamente el fluido de disolución. Este sistema generalmente no se usa en los Estados Unidos de Norteamérica ni en México, sin embargo la Farmacopea Europea aconseja su uso sobre todo para mantener condiciones "sink" (concentración de fármaco disuelto inferior al 10% de la solubilidad del mismo en el medio de disolución) en



- (1) entrada del medio de disolución
- (2) salida del medio al colector
- (3) cestillo metálico que contiene la muestra

C

Figura No. 4. Métodos usuales de determinación de Velocidad de Disolución.
 a) Método de canastilla rotatoria.
 b) Método de paleta.
 c) Método de Flujo Continuo.

los ensayos en los que se emplean fármacos de baja solubilidad. Arias y cols.(5), han desarrollado un aparato conocido con el nombre de Disponímetro que se caracteriza por ser un sistema de flujo continuo, sin recirculación de fluido y sin reservorio de acumulación. Consta de una celda de disolución cilíndrica con capacidad de 16.6 ml, la cuál está dotada de un movimiento de giro (en vaivén) conseguido mediante un vástago unido a una excéntrica. En el interior de la celda de disolución se encuentra un cestillo metálico cuyas bases y paredes están formadas por una malla metálica en el que se coloca la muestra que se desea ensayar.

OBJETIVO

OBJETIVO

Desarrollar y evaluar farmacotécnicamente una formulación oral del Acido 2,3-Meso-dimercaptosuccínico (DMSA) para administración en animales de experimentación.

CAPITULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS.

4.1.1. MATERIAL.

Agitador de vidrio.
Aro metálico.
Espátulas.
Embudo de plástico.
Guantes desechables.
Gradilla.
Matraces Volumétricos de 10, 50, y 100ml.
Matraces Erlenmeyer de 250ml.
Mortero grande.
Papel filtro.
Pipetas volumétricas de 1, 5, y 10ml.
Pipetas serológicas de 5, y 10ml.
Probetas de 100ml.
Picnómetro de 50ml.
Soporte metálico.
Tubos de ensaye tamaño centrifuga.
Vaso de precipitado de 10, 50, 250, 500, y 1000ml.

3.1.2. EQUIPO.

ESPECTROFOTOMETRIA

Espectrofotómetro U:V. Shimadzu 160.
Juego de celdillas de cuarzo.

DISOLUCION

Disolutor Hanson Research SR2 Aparato 2 USP y accesorios.
Swiner 5x000 - 25000
Papel Watman N.- 40 y 41
Membranas millipore HAWP-02500

Rejillas de acero inoxidable.
Micropipetas de 200, y 1000 μ l
Regulador de temperatura.
Regulador de velocidades

USO GENERAL.

Balanza analítica. Mettler AJ 150.
Balanza granataria triple beam modelo 700.
Cronómetro.
Disgregador Elecsa.
Durometro Erweka.
Estufa de secado.
Juego de tamices Serie Tyler.
Micrometro ocular.
Microscopio
Placa de agitación corning.
Refrigerador Supermatic.
Vernier

4.1.3. REACTIVOS.

Acido 2,3, dimercaptosuccinico (DMSA).
Acido Clorhidrico Concentrado.
Acido Clorhidrico al 10%.
Agua destilada desgasificada.
Almidón.
2,2' Ditiopiridina (PDS).
Etanol absoluto.
Estándar de Acido Salicilico con 100% de pureza.
Estándar de Prednisona con 99.3% de pureza.
Estearato de Magnesio.
Fosfato monobásico de potasio.
Fosfato dibásico de sodio.
Fosfato dibásico de potasio.
Hidroxido de potasio 0.1M
Lactosa.
Polivinil pirrolidona.
Tabletas calibradoras no desintegrantes de Acido salicilico de 50 mg.
Tabletas calibradoras desintegrantes de prednisona de 50 mg.
Vaselina líquida.

3.1.3.1. PREPARACION DE REACTIVOS.

- **Solución Amortiguadora de Fosfatos 0.2M a pH 7.2.(Medio de Disolución de comprimidos de DMSA.)**

Solución 0.3M de fosfato monobásico de potasio: Pesar 10.21 g de KH_2PO_4 y aforar a 250 ml con agua destilada desgasificada.

Solución 0.3M de fosfato dibásico de potasio: Pesar 26.12 g de K_2HPO_4 y aforar a 500 ml con agua destilada desgasificada

Para preparar 250 ml de solución de fosfatos 0.2 M pH 7.2 se incorporan 47.5 ml de la solución de KH_2PO_4 0.3 M en 119.25 ml de solución de K_2HPO_4 0.3 M. Se ajusta el pH a 7.2 con KOH (5N ó 2.5N) ó HCl (10%). Se afora a 250 ml con agua destilada desgasificada y se guarda en refrigeración hasta el momento de su uso.

- **Solución Amortiguadora de Fosfatos 0.05 M a pH 7.4. (Medio de Disolución para tabletas calibradoras de Acido Salicílico)**

Se disuelven 2.66 g de fosfato monobásico de potasio y 5.29 g de fosfato dibásico de sodio en agua destilada aforando a un litro .El pH se ajusta a 7.4 ± 0.05 con NaOH 0.2N.

- **Solución de 2,2' Ditiopiridina (PDS).**

Pesar 0.0128 g de PDS y disolver en 1 ml de HCl al 10%. Agregar 50 ml de solución de fosfatos 0.2 M pH 7.2. Ajustar el pH a 7.2 con KOH 5N o 2.5 N. Aforar a 100 ml con solución de fosfatos pH 7.2.

La solución de 2,2'PDS debe prepararse en el momento de su uso.

- **Solución de KOH 5N o 2.5N.**

Pesar 97.5 g de KOH, disolver y aforar a 500 ml con agua destilada.

- **Solución de HCl al 10%**

Diluir 10 ml de ácido clorhídrico concentrado en agua destilada y aforar a 100 ml

3.2. METODOLOGIA.

El desarrollo experimental de este trabajo se realizó en base a la siguiente metodología:

- Validación del Método analítico para el DMSA.**
- Caracterización Farmacotécnica del principio activo.**
- Elaboración del granulado.**
- Caracterización Farmacotécnica del granulado.**
- Fabricación de Comprimidos.**
- Validación in vitro de la Formulación desarrollada.**
- Analisis del producto inovador.**

3.2.1. VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA EL DMSA.

La determinación analítica del DMSA se realiza mediante un método específico para la cuantificación de grupos tioles empleando la 2,2' Ditiopiridina (PDS).

FUNDAMENTO DE LA REACCION

Al reaccionar la 2,2' Ditiopiridina (PDS) con el ácido 2,3-mesodimercaptosuccínico (DMSA) se genera Tiopiridona, compuesto que espectrofotométricamente presenta un máximo de absorción a una longitud de onda de 343 nm (24). La cantidad producida de tiopiridona es proporcional al número de grupos tioles presentes en el medio y por lo tanto a la cantidad de DMSA

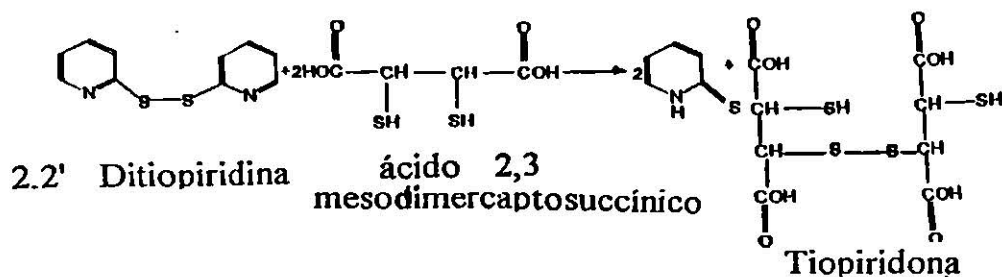


Figura No.5 Reacción de 2,2' Ditiopiridina (PDS) con el ácido 2,3 mesodimercaptosuccínico (DMSA)

En la Figura No. 6 se muestra el barrido del producto de la reacción del PDS con DMSA. Se observa un máximo de absorción a una longitud de onda de 343 nm el cual corresponde a la tiopiridona.

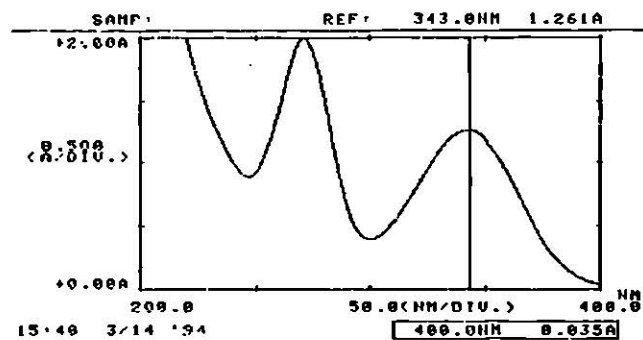


Figura No. 6. Barrido espectrofotométrico del producto de la reacción de DMSA-PDS

CURVA DE CALIBRACION

Solución patrón

Se pesan 0.0015 g de DMSA y se disuelven en 7 ml del medio de disolución correspondiente (Agua destilada o Amortiguador de Fosfatos con pH de 7.2), posteriormente se afora a 10 ml con la misma solución utilizada. Cada mililitro de solución contiene 150 µg de DMSA.

Procedimiento

Con una micropipeta se toma una alícuota de la solución patrón (Tabla 1), según corresponda a la concentración final de DMSA que se desee alcanzar, y se coloca en un tubo de ensaye de 5 ml, se le añade 1 ml de solución de PDS recientemente preparada y se completa el volumen a 3 ml con el medio de disolución correspondiente al ensayo que se realiza (Agua destilada o Buffer de Fosfatos). Se agitan los tubos y se dejan en reposo durante 30 minutos. Transcurrido dicho tiempo se leen las muestras al espectrofotómetro a una longitud de onda de 343 nm.

Tabla No. 1

Curva estandar para valoración espectrofotométrica de DMSA.

No.	SOLUCION DE DMSA. (ml)	SOLUCION DE PDS. (ml).	MEDIO DE DISOLUCION. (ml)	CONCENTRACION FINAL (µg/ml)
1	0.06	1	1.94	3
2	0.12	1	1.88	6
3	0.24	1	1.76	12
4	0.36	1	1.64	18
5	0.48	1	1.52	24
Blanco.	-	-	3	-

VALIDACION DEL METODO DE VALORACION

A) Linearidad.

La linealidad de un sistema o método analítico 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.

La linearidad se determina realizando una curva de calibración (concentración frente a respuesta medida) utilizando cuando menos cinco diluciones preparadas a partir de una misma solución patrón y haciendo análisis cuando menos por duplicado para cada dilución.

Se prepararon cinco curvas de calibración para cada uno de los medios de disolución (agua destilada y buffer de fosfatos pH 7.2). La linealidad del método se determinó relacionando la concentración de DMSA frente a la absorbancia y calculando el valor de la pendiente, la ordenada al origen y los coeficientes de correlación.

La curva de calibración debe ajustarse a la Ley de Beer la cual señala que la absorbancia debe ser directamente proporcional a la concentración de DMSA en la muestra.

B) Repetibilidad.

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizada bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.).

Para confirmar si los valores obtenidos eran repetibles bajo las mismas condiciones de análisis se determinaron los coeficientes de variación de las lecturas de las absorbancias para cada una de las concentraciones de DMSA en estudio.

Con este fin se prepararon cinco curvas de calibración en los dos medios de disolución ya señalados.

3.2.2. CARACTERIZACION FARMACOTECNICA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

3.2.2.1. DETERMINACION DE LA DENSIDAD APARENTE.

Para la determinación de este parámetro se utilizó un método basado en una compactación suave por vibración controlada, realizada manualmente, golpeando un cierto número de veces una probeta que contenga una cantidad conocida de sólido, situada a una altura determinada.

Procedimiento

Se pesan 5 g de principio activo (DMSA) y se introducen en una probeta de 50 ml, se mide el volumen que ocupa el sólido (V_0). Posteriormente, se sitúa la probeta unos 30 mm por encima de un paño doblado sobre la mesa del laboratorio y se deja caer verticalmente desde dicha altura, repitiendo 20 veces la operación. Se mide el volumen ocupado por el sólido después de la compactación. (V_1)

Cálculos

$$da_0 = P / V_0$$

$$da_1 = P / V_1$$

donde:

da_0 = Densidad aparente antes de la compactación.

da_1 = Densidad aparente después de la compactación.

P = Peso en gramos de la muestra del sólido.

V_0 = Volumen que ocupa el granulado antes del proceso de compactación.

V_1 = Volumen que ocupa el granulado después del proceso de compactación.

3.2.2.2. COMPRESIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.

El valor de compresibilidad del DMSA se obtienen a partir de los datos obtenidos de la densidad aparente. El resultado, expresado en porcentaje se define por la siguiente expresión:

$$C = \frac{da_1 - da_0}{da_1} \times 100$$

En teoría, conforme aumenta la compresibilidad de un material su fluidez disminuye.

3.2.2.3. DETERMINACION DE LA DENSIDAD REAL.

La densidad verdadera ó real (d_r) expresa la masa del producto que ocupa un volumen de un centímetro cúbico sin considerar los espacios vacíos intraparticulares ni los interparticulares. Su determinación se realiza, aunque con ciertas limitantes, por los métodos usuales de desplazamiento de líquidos en picnómetros.

Procedimiento

Se pesa el picnómetro vacío y seco (W_e), posteriormente se llena el picnómetro con vaselina líquida ajustando los meniscos a la marca fiducial con un trozo de papel filtro y se pesa nuevamente (W_o), el picnómetro se lava y se seca con acetona. Se introduce una pequeña cantidad de principio activo (aproximadamente 2 g) y se pesa nuevamente (W_s), el picnómetro se llena con vaselina y se toma el peso (W_t).

El ensayo se realiza por triplicado, obteniéndose un valor promedio.

Cálculos

El cálculo de la densidad real del granulado se realiza con la siguiente ecuación:

$$d_r = \frac{D_v (W_s - W_e)}{(W_o - W_e) - (W_t - W_s)}$$

donde:

D_v = Densidad de la vaselina líquida = 0.85 g/cc

El valor de la porosidad del polvo de DMSA se calcula con la siguiente ecuación:

$$P_g = 1 - \frac{d_{a_0}}{d_r}$$

donde:

d_{a_0} = Densidad aparente del principio activo sin compactación previa.

d_r = Densidad real del principio activo.

3.2.2.4. DETERMINACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA.

Se determinó el tamaño de 200 partículas del principio activo (DMSA) por microscopía óptica empleando un microscopio Karl Zeiss K4 al cual se le adaptó un micrometro ocular. Las evaluaciones se realizaron utilizando el objetivo de 40X de manera que el valor total de la escala corresponde a 1 mm. La longitud de las partículas se midió en una sola dirección fijada anteriormente, desde un borde hasta otro sin tener en cuenta su orientación.

El diámetro corresponde a la distancia existente entre el punto de intersección del eje de medida con dos tangentes a la partícula que son paralelas entre sí y perpendiculares al propio eje (Figura 7). El ensayo se realizó por triplicado.

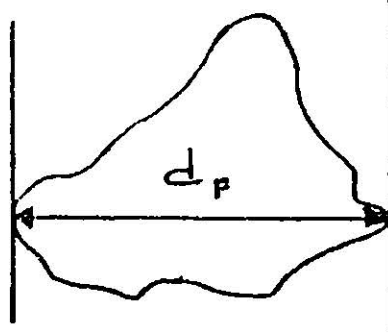


Figura 7. Determinación del tamaño de las partículas por microscopía óptica.

3.2.2.5. SOLUBILIDAD ACUOSA DEL DMSA.

La determinación de la solubilidad de un fármaco se realiza preparando una solución saturada de la sustancia pura la cual es analizada para determinar la cantidad de principio activo presente por unidad de volumen.

Dado que en los estudios de cinética de disolución, se requiere de un periodo de tiempo largo para que se alcance el equilibrio y que el resultado sea significativo, debe hacerse la operación a temperatura constante y en condiciones de agitación intensa.

Procedimiento

Se pesan, por separado, doce fracciones de 10 mg del principio activo (DMSA).

Se colocan 100 ml de agua destilada y desgasificada, en un vaso de precipitado de 200 ml. El líquido se mantiene en agitación intensa a temperatura constante de 23°C con una variación máxima de $\pm 0.1^\circ\text{C}$

Se incorpora al líquido una de las fracciones de 10 mg de DMSA manteniendo las condiciones de agitación y temperatura. Al cabo de 30 minutos, se toma una alícuota de 3 ml de la solución del fármaco filtrándolos a través de papel Wathman 40.

El procedimiento anterior se repite incorporando cada una de las fracciones de DMSA en intervalos de 30 minutos.

Se determina la concentración de DMSA en cada una de las alícuotas haciendo reaccionar 1 ml de la muestra filtrada con 1 ml de solución de PDS recientemente preparada y añadiendo 1 ml de agua destilada desgasificada. Las muestras se leen al espectrofotómetro a 345 nm.

La solubilidad del DMSA en agua estará determinada por la máxima cantidad del fármaco que se disuelve por unidad de volumen del solvente.

3.2.3. ELABORACION DEL GRANULADO.

Dado que el DMSA no cumple con las características de fluidez adecuadas para su compresión directa, para la fabricación de los comprimidos se desarrolló una formulación oral en la cual es preciso realizar una granulación por vía húmeda con el fin de mejorar las características reológicas de la mezcla del principio activo con los excipientes.

Formulación del granulado (Para 400 comprimidos)

	gr
Lactosa USP	250 .
Almidón de maíz.	376.
Pasta de Almidón al 10%	300 ml.
Principio Activo (DMSA)	10.

Procedimiento

1. Se tamizan los excipientes y el principio activo a través de la Tamiz No. 20 (Serie Tyler).
2. Se pesan cada uno de los componentes del granulado según las cantidades indicadas en la formulación.
3. Se mezclan los ingredientes en la mezcladora Planetaria Erweka PRS 316 de acero inoxidable.
4. Se incorpora poco a poco el engrudo de almidón con objeto de humectar la masa y proporcionarle características plásticas.
5. Se realiza la extrusión de la masa a través de un tamiz No. 10.
6. El granulado húmedo se introduce a una estufa de secado y se mantiene durante 6 horas a temperatura de 40°C.
7. Se tamiza el granulado seco a través de la malla No. 16.

3.2.4. CARACTERIZACION FARMACOTECNICA DEL GRANULADO.

3.2.4.1. DETERMINACION DE LA DENSIDAD APARENTE.

Procedimiento

Se pesan 25 g del granulado y se colocan en una probeta de 100 ml. Se mide el volumen que ocupa el sólido (V_0).

Posteriormente, se sitúa la probeta unos 30 mm por encima de un paño doblado sobre la mesa del laboratorio y se deja caer verticalmente desde dicha altura con el objeto de compactar la muestra, repitiendo 20 veces la operación. Se mide el volumen ocupado por el granulado después de la compactación (V_1).

Los cálculos relacionados con esta determinación se realizan de la forma señalada en el apartado 3.2.2.1. correspondiente al ensayo de densidad aparente del principio activo (DMSA).

3.2.4.2. DETERMINACION DE LA COMPRESIBILIDAD DEL GRANULADO.

Se calculó siguiendo la misma metodología indicada en el apartado 3.2.2.2.

3.2.4.3. DETERMINACION DE LA DENSIDAD REAL.

Este ensayo se realizó en el granulado siguiendo la misma metodología descrita en el apartado 3.2.2.3., correspondiente a la determinación de la densidad real del DMSA.

3.2.4.4. ANALISIS GRANULOMETRICO.

El análisis granulométrico nos permite conocer la distribución en cuanto a tamaño de un sólido granular o pulverulento.

Uno de los métodos más utilizados es la **tamización**, empleando un juego de tamices que al separar fracciones del sólido según sus diferentes tamaños, nos proporciona información sobre su distribución en la masa granular.

Frecuentemente los tamices se acoplan en cascada, en orden decreciente de luz de malla, sobre un plato vibrador. En cada tamiz permanece una fracción gruesa o rechazos, pasando a los tamices inferiores la fracción fina o cernidos.

Procedimiento

Este ensayo se realizó empleando los tamices de la Serie Tyler indicados en la Tabla 2.

TABLA 2

TAMICES DE LA SERIE TYLER EMPLEADOS EN EL ENSAYO GRANULOMETRICO DEL GRANULADO DE DMSA

No. de tamiz.	Luz de malla (mm)
20	0.833
35	0.417
60	0.248
70	0.210
80	0.175
100	0.147
150	0.104
200	0.074

Los tamices se colocan en regimen de cascada situando en la parte superior el tamiz de mayor luz de malla y en el inferior el de menor luz de malla. Sobre el tamiz superior se colocan 100 g de granulado. La serie de

tamices se mantiene en vibración durante 15 minutos y a continuación se pesan las fracciones retenidas en cada tamiz

Cálculos

Cálculo del diámetro medio de las partículas de cada fracción granulométrica

Si el tamiz que retiene una determinada fracción granulométrica tiene una luz de malla L_1 y el tamiz inmediato superior tiene una luz de malla L_2 , el diámetro medio de los gránulos de la fracción retenida será:

$$d = \frac{L_1 + L_2}{2}$$

Cálculo del diámetro promedio del granulado

Diámetro medio aritmético $d_a = \frac{\sum Nd}{\sum N}$

siendo N el número de gránulos que hay en cada fracción retenida en los diversos tamices.

3.2.4.5. PROPIEDADES DE FLUJO (ANGULO DE REPOSO)

Uno de los aspectos más importantes de los granulados es que tenga unas adecuadas propiedades de flujo, ello va a influir en el llenado homogéneo de la matriz de la máquina de comprimir permitiendo la obtención de comprimidos que presenten pequeña variación en su peso. Se debe tener en cuenta que el llenado de la matriz se hace volumétricamente pero esta dosificación únicamente es correcta cuando el granulado presenta unas propiedades de flujo adecuadas.

Procedimiento

Se coloca debajo de un embudo una hoja de papel milimétrico, el papel se centra de tal forma que el punto correspondiente al centro del eje de coordenadas coincida con el centro del orificio que posee el embudo. Se introduce sobre el embudo alrededor de 10 g de granulado, de forma que se llegue a obturar el orificio de salida del embudo, situada a una altura (h) de 3.7 cm. Se determina en el papel milimétrico, el diámetro (d) de la base del cono formado. El ensayo se realiza por triplicado.

Los valores medios de la altura y el diámetro nos permiten el ángulo de reposo por medio de la siguiente fórmula:

$$\alpha = \text{arc tan } (2h/d)$$

El ángulo de reposo (α) debe tener un valor inferior a 45°.

3.2.5. FABRICACION DE COMPRIMIDOS.

Los comprimidos son preparaciones de consistencia sólida, obtenidas por aglomeración bajo presión de una o varias sustancias medicamentosas adicionadas o no de adyuvantes.

La máquina de comprimir es el elemento mecánico que aporta a un sistema de partículas, por lo general, heterogeneo, la energía necesaria para conseguir la consolidación del mismo.

Procedimiento

El proceso de compresión del granulado se desarrolló en la Planta Piloto de Tecnología Farmacéutica de la UNAM.

Las características de la proceso de compresión fueron las siguientes:

Máquina de comprimir: Excéntrica Kilian Tipo KS 705030.

Troquel: Con cuatro perforaciones de 4 mm de diámetro cada una.

Punzones: Cóncavos lisos.

Peso de los comprimidos: 50 mg

Posición de Excéntrica:

Lote 1 = 8

Lote 2 = 8.25

El proceso de compresión del granulado en la máquina excéntrica se desarrollo en la siguientes etapas:

- Transferencia del granulado dentro del troquel.
- Retención del granulado en la cavidad cilíndrica mediante el punzón inferior.
- Compresión del material por descenso del punzón superior.
- Expulsión del comprimido del troquel por elevación de ambos punzones.

3.2.6. VÁLIDACION "IN VITRO" DE LA FORMULACION DESARROLLADA.

Los comprimidos obtenidos deben ser sometidos a rigurosos ensayos de control de calidad con objeto de verificar si el producto reúne las características necesarias de adecuación al fin con el que ha sido elaborado. Los ensayos que se realizarán para validar la formulación son los siguientes:

- Caracteres geométricos. Dimensiones (Altura y diámetro)
- Ensayo de uniformidad de peso.
- Ensayo de uniformidad de contenido.
- Ensayo de fuerza de fractura.
- Ensayo de friabilidad.
- Ensayo de tiempo de disgregación.
- Ensayo de disolución.

3.2.6.1. CARACTERES GEOMETRICOS.

La evaluación de los caracteres geométricos se basan en la determinación de la altura y el diámetro de los comprimidos.

Procedimiento

Con un vernier (Sensibilidad 0.1 mm) se mide la altura y el diámetro de 20 comprimidos. Se reporta el valor medio de ambas determinaciones, así como la desviación standar.

3.2.6.2. ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE PESO.

Este ensayo establece los límites para las variaciones tolerables en los pesos de las unidades de dosificación considerados individualmente.

Para el caso de los comprimidos se siguieron las especificaciones establecidas en la USP XXII.

Procedimiento

Se pesan individualmente 20 comprimidos y se calcula el peso medio. Como máximo se tolera que dos comprimidos tengan un peso que difiera del medio, tanto por exceso como por defecto, en el tanto por ciento que especifica la USP.

La USP XXII señala que en comprimidos con un peso menor de 130 mg, se tolera una desviación de $\pm 10\%$ del valor del peso promedio de los mismos.

3.2.6.3. ENSAYO DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

Este ensayo es de especial aplicación en las formas farmacéuticas que contienen medicamentos muy activos, dosificados en muy pequeña cantidad. En estos casos, no es suficiente garantía el ensayo de desviación de peso y se hace necesario conocer las variaciones que el contenido en principio activo presentan las unidades de dosificación, consideradas individualmente.

Para la evaluación de este ensayo se adoptan las especificaciones descritas en la USP XXII. El lote es aceptado si nueve de los diez comprimidos analizados tienen una concentración de fármaco del 85 al 115% del contenido teórico.

Procedimiento

Se analizan 10 comprimidos individualmente. Cada comprimido se disuelve completamente en un vaso que contiene 100 ml de agua destilada en agitación constante. Se filtra la solución y del filtrado se toma una alícuota de 0.2 ml que se deposita en un tubo de ensayo de 5 ml. A esta muestra se le añade 1 ml de solución de PDS y se completa el volumen a 3 ml con agua destilada. La solución se deja en reposo durante 30 minutos y posteriormente se lee al espectrofotómetro a una longitud de onda de 343 nm. Conociendo la absorbancia de la muestra, se determina la concentración de DMSA en la solución interpolando los valores en la curva patrón correspondiente.

3.2.6.4. ENSAYO DE FUERZA DE FRACTURA.

Los comprimidos deben tener la suficiente consistencia para mantenerse inalterados durante su fabricación, acondicionamiento, transporte, etc.

Los dispositivos empleados para medir la fuerza de fractura se basan en la cuantificación de la presión de ruptura; es decir, el valor de la presión ejercida por un dinamómetro sobre un comprimido en el momento de su ruptura.

Para este ensayo se utilizó el Durométero Erweka de la planta piloto de la UNAM.

Procedimiento

El ensayo se realiza sobre 10 comprimidos de cada lote. Se fija el comprimido en el pistón inferior del durómetro Erweka apoyado sobre su borde. Al poner en funcionamiento el aparato el pistón superior ejercerá una presión creciente sobre el comprimido y se bloqueará automáticamente cuando éste rompa. El valor de la fuerza de fractura, expresado en kilogramos, se lee en una escala graduada horizontal situada en la parte superior del aparato.

3.2.6.5. ENSAYO DE FRIABILIDAD.

Este ensayo mide la resistencia del comprimido a la erosión por rotación. Se considera como un complemento del ensayo de fuerza de fractura ya que nos indica si el comprimido se puede manipular sin riesgo durante la fase de acondicionamiento, en la cual frecuentemente éste se sitúa en platos y tolvas vibratorias.

Procedimiento

Se introducen al Friabilómetro Erweka 20 comprimidos de DMSA con un peso total M_0 . Se mantienen girando durante 4 minutos a una velocidad de 25 vueltas por minuto y se pesan nuevamente al terminar el ensayo (peso

Mf). La pérdida de peso, expresada en porcentaje, es la medida de la friabilidad.

Cálculos

$$\text{Pérdida de peso} = 100 \frac{M_o - M_f}{M_o}$$

El límite superior normalmente admitido es de 0.8 %

3.2.6.6. ENSAYO DE DISGREGACION.

Este ensayo no implica la completa disolución del comprimido o de sus principios activos. Es simplemente una garantía de que éstos se encontrarán rápidamente en forma dispersa, facilitando su disolución en los medios digestivos. Se considera que la disgregación ha sido completa cuando no queda ningún residuo del comprimido sobre la malla del aparato, o bien permanece sobre la misma una masa blanda sin núcleo firme al realizar una ligera presión.

El aparato utilizado es el descrito por la USP XXII (Disgregador Elecsa).

Procedimiento

Se coloca un comprimido en cada uno de los seis tubos del cestillo del disgregador. Se añade un disco en cada tubo y se pone en marcha el aparato, empleando agua destilada a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ como fluido de inmersión.

Todos los comprimidos se habrán disgregado completamente antes de los 15 minutos. El ensayo se realizó por triplicado usando un total de 18 comprimidos al azar de cada uno de los lotes.

3.2.6.7. ENSAYO DE VELOCIDAD DE DISOLUCION.

La velocidad de disolución es una exigencia que se impone preferentemente a las formas de dosificación sólidas orales y que sustituye con ventaja al ensayo de disgregación. A medida que se desarrolla el concepto de disolución en cuanto a importancia durante las últimas dos décadas, los métodos y técnicas usados en el procedimiento in vitro han evolucionado considerablemente desde un aparato simple y rudimentario hasta un instrumento altamente sofisticado controlado por microprocesadores y totalmente automatizado.

Procedimiento general de disolución

Se coloca el volumen establecido del medio de disolución en el recipiente del aparato, se arma el aparato y se calienta el medio de disolución a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Se deposita una tableta en el aparato, teniendo cuidado de extraer las burbujas de aire de la superficie de la forma de dosificación, e inmediatamente se opera el aparato a la velocidad especificada en la monografía. En el momento indicado, se retiran las muestras de una zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la cesta giratoria o de la hoja, no menos de 1 cm desde la pared del recipiente.

Se agrega un volumen del medio de disolución igual al volumen de las muestras retiradas. Se filtran las muestras, y se procede como se indica en la monografía individual.

3.2.6.7.1. CALIBRACION DEL EQUIPO DE DISOLUCION.

El equipo de disolución fue calibrado llevando a cabo las indicaciones que se especifican en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, empleando para ello un lote especial de tabletas calibradoras tipo desintegrante de Prednisona y tabletas tipo no desintegrante de Acido Salicílico (6).(Tabla 3)

TABLA No. 3

CONDICIONES DE CALIBRACION DEL DISOLUTOR

CONDICIONES DE OPERACION	TABLETAS CALIBRADORAS DE PREDNISONA TIPO DESINTEGRANTE DE 50 mgr.	TABLETAS CALIBRADORAS DE ACIDO SALICILICO TIPO NO DESINTEGRANTES DE 300 mgr
Aparato USP	2	2
Medio de disolución.	agua desgasificada.	buffer de fosfatos 0.05M pH=7.4
Volumen (ml)	500	500
Velocidad de agitación (rpm)	50 y 100	50 y 100
Temperatura (°C)	37 ± 0.5	37 ± 0.5
Tiempo de Muestreo	30 minutos	30 minutos

Preparación de las curvas patrón

A) Curva patrón de Prednisona. El estandar de prednisona de 99.3% de pureza se seca durante 3 horas a 105°C antes de preparar una solución patrón en agua de 50 µg/ ml. De esta solución se toman alícuotas diferentes para elaborar una curva de calibración en el rango de 5 a 25 µg/ml la cual se lee al espectrofotómetro a una longitud de onda de 242 nm.

B) Curva patrón de Acido Salicílico. El estandar de acido salicílico se seca en desecador durante 3 horas. Posteriormente se prepara una solución patrón en el medio de disolución de fosfatos con una concentración de 100 µg/ml.

La curva de calibración se prepara en un rango de concentración de 5 a 40 µg/ml y las lecturas se realizan en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 296 nm.

3.2.6.7.2. ENSAYO DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA.

La metodología desarrollada en el ensayo de disolución de los comprimidos de DMSA se describe en la Tabla No. 4.

TABLA No. 4
METODOLOGIA DEL ENSAYO DE DISOLUCION DE
COMPRIMIDOS DE DMSA

Condiciones de operación.	Ensayo I	Ensayo II	Ensayo III	Ensayo IV
Lote de comprimidos	Lote 1	Lote 1	Lote 2	Lote 2
Aparato USP	Paletas.	Paletas.	Paletas.	Paletas.
Medio de disolución	Agua destilada.	Fosfatos 0.2M pH 7.2	Agua destilada.	Fosfatos 0.2M pH 7.2
Volumen (ml)	500 ml.	500 ml.	500 ml.	500 ml.
Velocidad de agitación (rpm)	50 y 100.	50 y 100.	50 y 100.	50 y 100.
Temperatura (°C)	37 ±0.5	37 ± 0.5	37 ± 0.5	37 ± 0.5
Tiempo de muestreo. (min)	2,4,6,8,12,16,20, 25,30.	2,4,6,8,12,16,20, 25,30.	2,4,6,8,12,16,20, 25,30.	2,4,6,8,12,16,20, 25,30.

Perfiles de disolución

Para la obtención de los perfiles de disolución según las condiciones descritas en la Tabla 4 se tomaron 3 ml de muestra a cada uno de los tiempos señalados, los cuales se filtraron a través del Swinex. Del filtrado se toma 1 ml y se deposita en un tubo de ensayo, se le añade 1 ml de solución de PDS y se completa a volumen de 3 ml con el medio de disolución utilizado en el ensayo: Las diversas muestras se leen al espectrofotómetro a una longitud de onda de 343 nm. Con los datos de las absorbancias, se obtuvo la concentración en DMSA en cada muestra al interpolar los valores obtenidos en una curva patrón preparada el mismo día del ensayo.

3.2.7. ANALISIS DEL PRODUCTO INNOVADOR.

Con objeto de tener un valor de referencia de para el análisis de los perfiles de disolución de los dos lotes de comprimidos de DMSA, se incluyó en este estudio el análisis de un producto innovador. Se le dá este nombre al producto farmacéutico que se toma como referencia y que puede provenir del laboratorio farmacéutico que lo lanzó al mercado por primera vez.

Siendo el DMSA un fármaco aún no conocido en nuestro País y dado que no fué posible adquirir el medicamento del extranjero al requerirse de receta médica para su compra, se optó por fabricar cápsulas de gelatina rígida del No. 4 con un contenido de 25 mg de DMSA como único componente. Estas fueron utilizadas como producto innovador en el presente estudio.

3.2.7.1. ENSAYOS SOBRE CAPSULAS VACIAS.

Contenido de Humedad

Procedimiento

Se determina por secado en estufa a 107 °C hasta un peso constante. La operación se realiza en 10 cápsulas de gelatina rígida No. 4 que se colocan en una cápsula de porcelana. La determinación del peso se realiza en balanza analítica. El contenido de agua estará comprendido entre 12.5 y 15%.

Peso Medio

Procedimiento

El peso medio de las cápsulas del No. 4 será de 43 mg \pm 10% determinado sobre una muestra de 10 cápsulas elegidas al azar. Las cápsulas se pesan en forma individual en la balanza analítica Mettler AJ 150 y se determina el peso promedio y la desviación estandar.

Tiempo de desintegración

Procedimiento

Se coloca una cápsula en cada uno de los seis tubos del cestillo. Se añade un disco en cada tubo y se pone en marcha el aparato. Se emplea Acido Clorhidrico al 0.5% (p/p) como medio de disgregación siendo su temperatura de 36-38°C. El tiempo de ruptura de la cápsula será inferior a 5 minutos.

Dimensiones

Procedimiento

Se eligen al azar 10 cápsulas No.4 y, empleando un vernier, se evalúan en cada cápsula las dimensiones descritas en la Tabla 5.

TABLA No. 5

**VALORES TEORICOS DE ACEPTABILIDAD DEL
ENSAYO DE DIMENSIONES PARA
CAPSULAS DE GELATINA RIGIDA DEL No. 4**

Dimensión	Valor teórico (mm)	Tolerancia (mm)
Longitud de la tapa	7.6	\pm 0.3
Longitud del cuerpo	12.3	\pm 0.3
Longitud llena cerrada	14.5	\pm 0.3
Diámetro de la tapa	5.32	\pm 0.05
Diámetro del cuerpo	5.06	\pm 0.05

3.2.7.2. ANALISIS DE CAPSULAS LLENAS.

Uniformidad de Peso

Puesto que el peso de la cápsula vacía es pequeño en comparación con su contenido, el análisis de la variación de peso se hace sobre una muestra de cápsulas llenas, sin abrir.

Procedimiento

Se pesan 20 cápsulas llenas individualmente. Si cada uno de los pesos individuales están dentro del 90-110% del peso promedio, la U.S.P. da como satisfactorio el ensayo de variación de peso. Sólo dos de los pesos individuales se podrán desviar del promedio en un porcentaje superior al señalado por la farmacopea.

Desintegración

Procedimiento

Se introduce una cápsula dentro de cada tubo del cestillo del aparato de desintegración de cápsulas y se suspende en el disgregador. El fluido utilizado es agua destilada a temperatura de 36-38°C. El cestillo se pone en movimiento y éste se mantiene durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo retirar del líquido. Las cápsulas pasan la prueba si no queda ningún residuo sólido sobre la superficie de la malla, o si el residuo consiste en restos de la pared de la cápsula sin rastros del contenido.

Velocidad de Disolución

El ensayo de Disolución de cápsulas de DMSA se realizó siguiendo la misma metodología descrita en el apartado 3.2.6.7.2.

RESULTADOS

3.3. RESULTADOS Y OBSERVACIONES

3.3.1. VALIDACION DEL METODO ANALITICO DEL DMSA.

Los resultados obtenidos en el estudio de la validación del método analítico para la cuantificación de DMSA en agua destilada se muestran en la Tabla 6 y los correspondientes a la validación del método en medio de buffer de fosfatos pH 7.2 se observan en la Tabla 7.

En ambas tablas se observa que el método utilizado es lineal y reproducible.

En la Figura 8 se muestra la representación gráfica de los valores promedios de las absorbancias obtenidas en las cinco curvas patrón en función de las concentraciones de DMSA en medio acuoso, así como la gráfica lineal teórica corregida por mínimos cuadrados. La Figura 9 muestra la representación gráfica correspondiente a los ensayos realizados en buffer de fosfatos pH = 7.2.

TABLA No. 6

REPETIBILIDAD DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO DE VALORACION DE DMSA MEDIO DE DISOLUCION AGUA DESTILADA.

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)					
ABSORBANCIA	3	6	12	18	24
1	0.236	0.463	0.933	1.353	1.810
2	0.238	0.452	0.914	1.356	1.751
3	0.244	0.466	0.903	1.347	1.678
4	0.200	0.396	0.780	0.844	1.293
5	0.205	0.394	0.765	1.136	1.463
X	0.2246	0.4342	0.859	1.2072	1.599
D.E	0.0204	0.0361	0.0798	0.2235	0.2156
C.V	9.109%	8.327%	9.296%	18.513%	13.483%

n	m	b	r
1	0.07472	0.01745	0.99985
2	0.07272	0.02590	0.99960
3	0.06925	0.05502	0.99850
4	0.05220	0.07621	0.99600
5	0.06023	0.03508	0.99961
X	0.06502	0.04093	0.99987
D.E	0.00843		
C.V	12.80%		

n = Número de ensayo.
m = Pendiente de la recta.
b = Ordenada al origen
r = Coeficiente de correlación.

Figura No. 8

CURVA PATRON DEL ACIDO MESO DIMERCAPTOSUCCINICO (DMSA)

MEDIO DE DISOLUCION DE AGUA DESTILADA

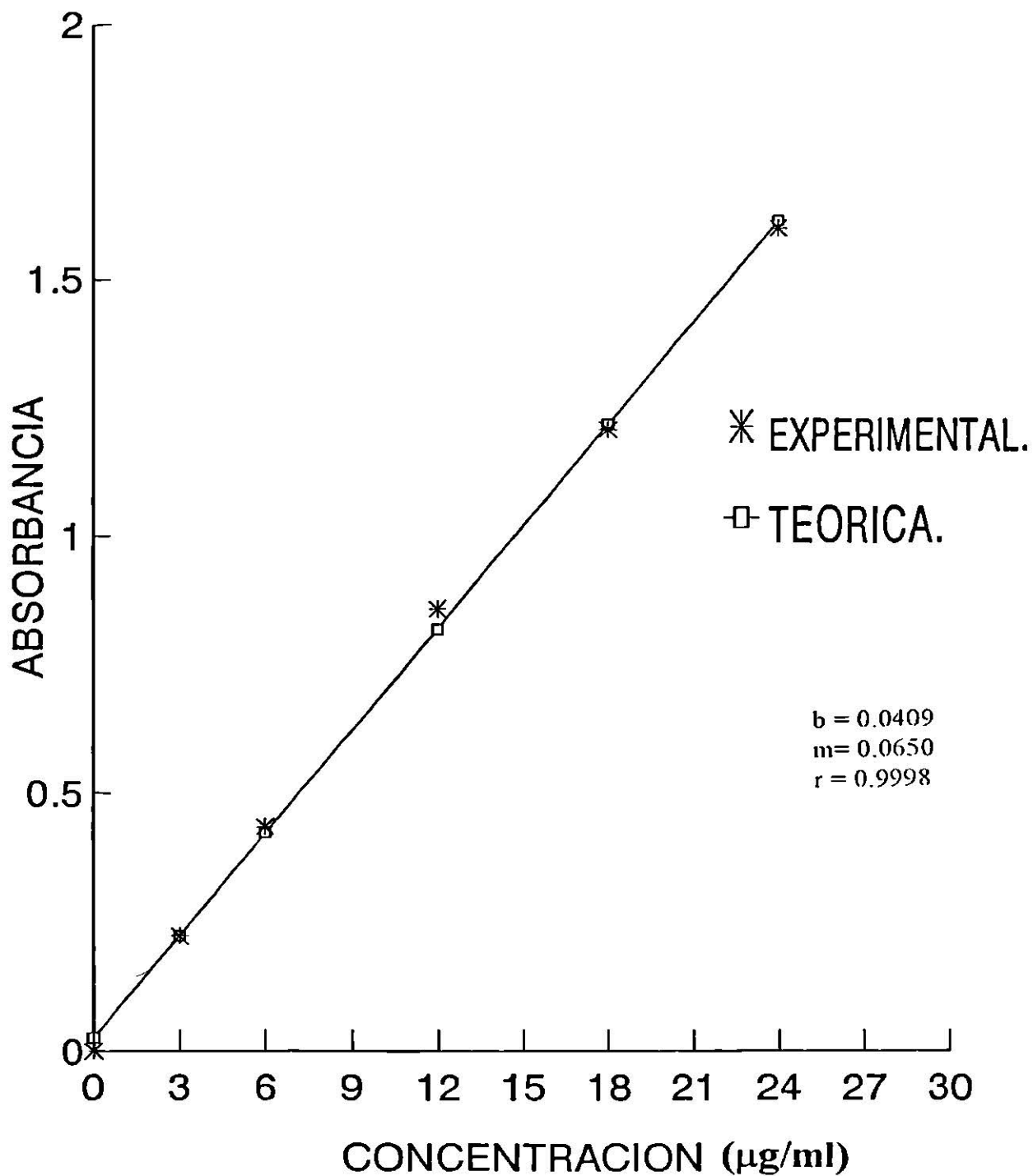


TABLA No. 7

**REPETIBILIDAD DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO DE
VALORACION DE DMSA.
MEDIO DE DISOLUCION DE BUFFER DE FOSFATOS 0.2M pH=7.2**

CONCENTRACION (µg/ml)					
ABSORBANCIA	3	6	12	18	24
1	0.0726	0.151	0.310	0.475	0.630
2	0.0863	0.168	0.330	0.490	0.653
3	0.0856	0.166	0.333	0.499	0.667
4	0.0824	0.1616	0.340	0.482	0.643
5	0.722	0.158	0.302	0.489	0.642
X	0.0798	0.1618	0.3230	0.4870	0.6470
D.E	0.0069	0.0071	0.0161	0.0090	0.0138
C.V	8.68%	4.42%	5.01%	1.85%	2.13%

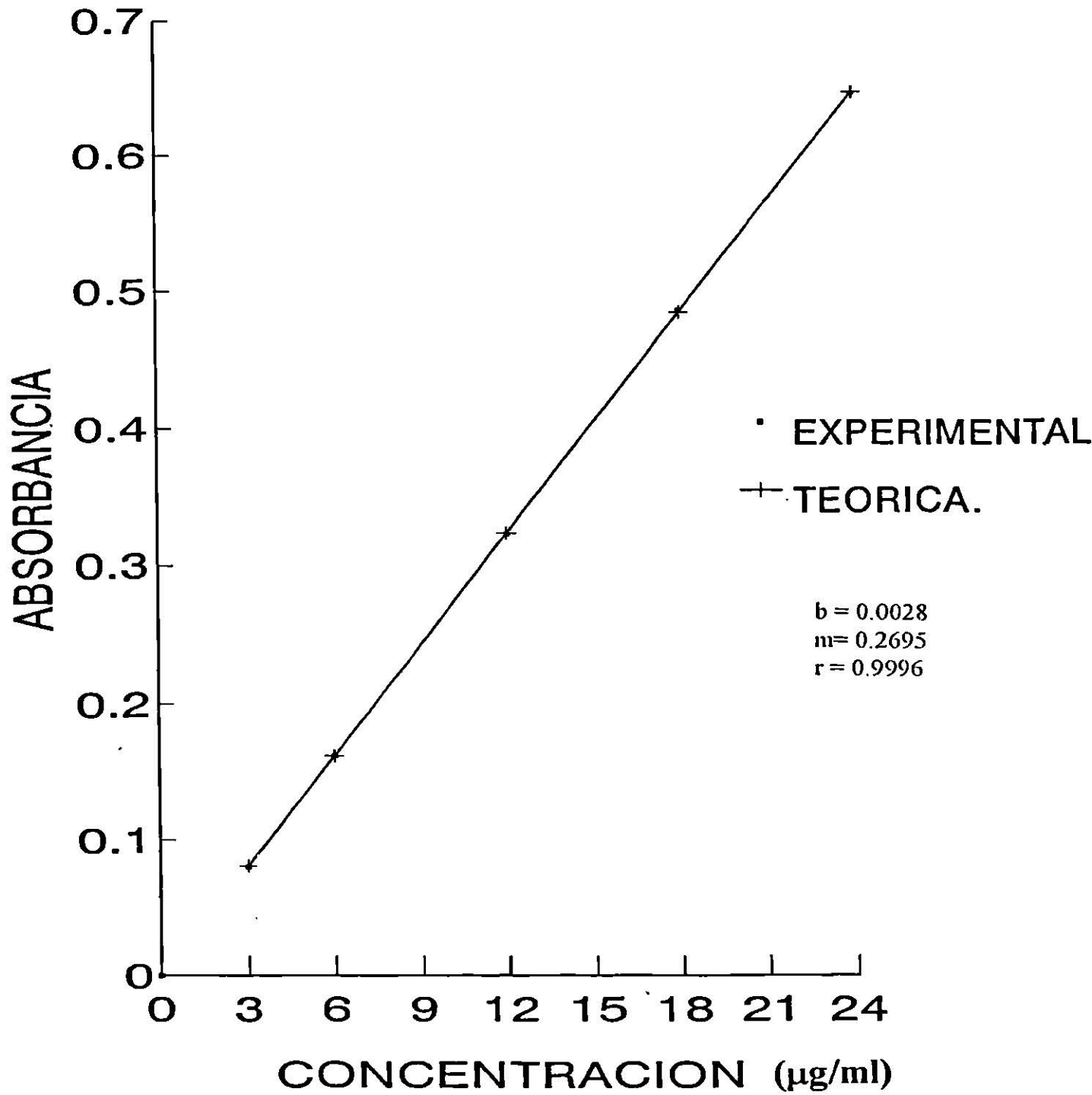
n	m	b	r
1	0.02665	-0.008085	0.999957
2	0.02694	0.005920	0.999995
3	0.02771	0.000920	0.999987
4	0.02656	0.00794	0.999458
5	0.02690	0.00851	0.998990
X	0.02695	0.0028	0.99965
D.E	0.000453		
C.V	1.68%		

n = Número de ensayo
m = Pendiente de la recta.
b = Ordenada al origen.
r = Coeficiente de correlación.

Figura No. 9

CURVA PATRON DEL ACIDO MESO DIMERCAPTOSUCCINICO. (DMSA)

MEDIO DE DISOLUCION DE FOSFATO 0.2M pH 7.2



3.3.2. CARACTERIZACION FARMACOTECNICA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

3.3.2.1. Densidad aparente, compresibilidad, densidad real y porosidad.

En la Tabla No.8 se muestran los resultados obtenidos en los ensayos de densidad aparente, compresibilidad y densidad real del granulado.

TABLA No. 8
RESULTADOS DE ENSAYOS GALENICOS SOBRE EL
PRINCIPIO ACTIVO

DENSIDAD APARENTE	$da_0 = 0.365\text{g/ml}$ $da_1 = 0.491\text{g/ml}$
COMPRESIBILIDAD	$C = 25.62\%$
DENSIDAD REAL	$dr = 0.929\text{g/ml}$
POROSIDAD	$Pg = 0.25$

Cabe señalar que el Acido 2,3-Meso-dimercaptosuccínico no presenta características adecuadas de fluidez, por lo que es necesario realizar una formulación para los comprimidos empleando el método de granulación por vía húmeda.

3.3.2.2. Tamaño de partícula del DMSA por microscopía óptica.

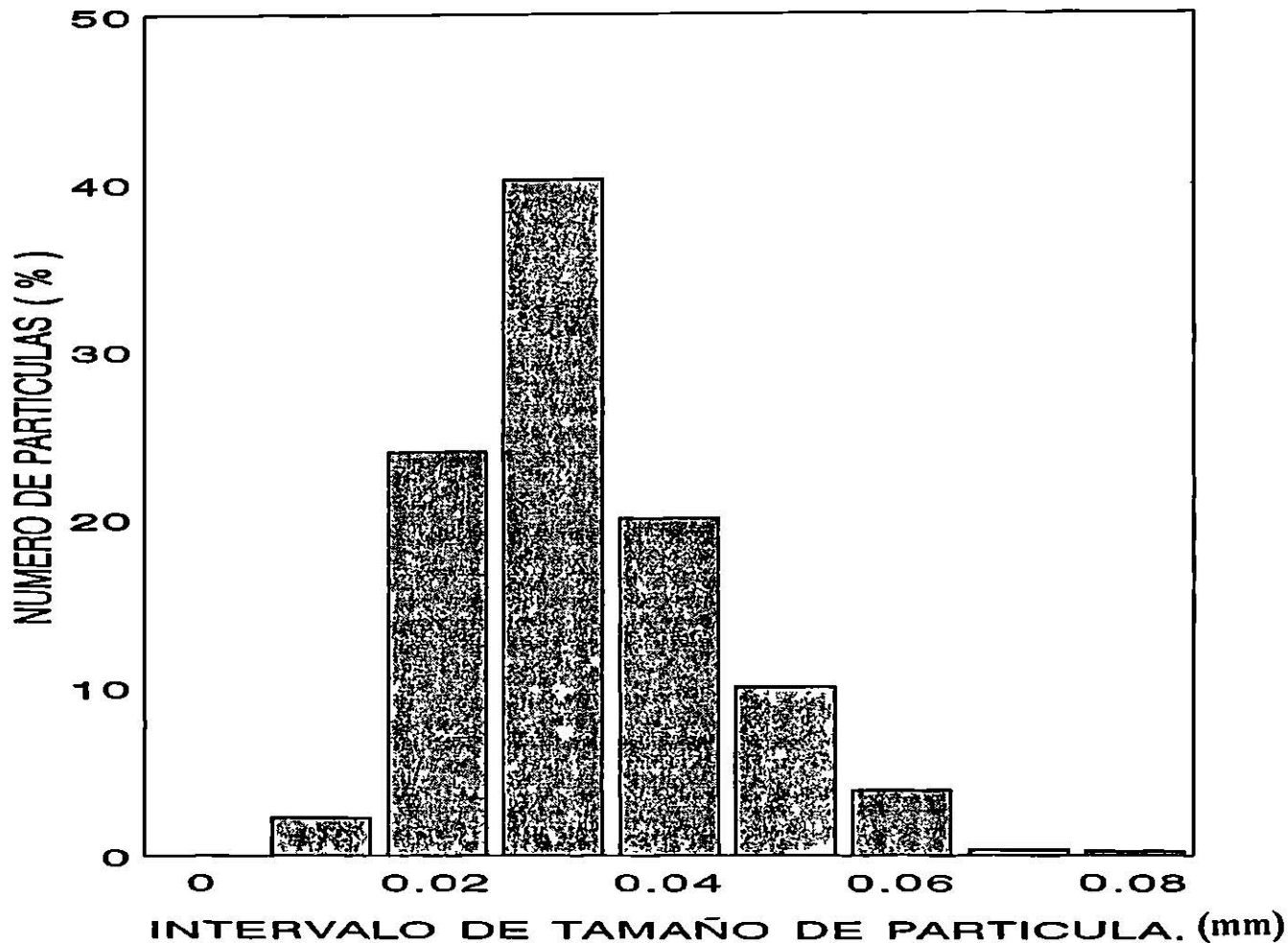
En la Tabla No. 9 se muestran los resultados correspondientes al ensayo de determinación de tamaño de partícula del DMSA por microscopía óptica y la representación distributiva de los resultados obtenidos. Se observa que el mayor número de partículas tiene un diámetro comprendido entre 20 a 30 micras. El tamaño de partícula promedio del polvo de DMSA, expresado como el diámetro medio aritmético es de 27.8 μ ..

TABLA No. 9

ANALISIS DE TAMAÑO DE PARTICULA DE DMSA

(ACIDO MESO DIMERCAPTOSUCCINICO)

INTERVALO DE TAMAÑO DE PARTICULA (mm)	NUMERO DE PARTICULAS (N)	PORCENTAJE EN NUMERO DE PARTICULAS (%)	DIAMETRO DE PARTICULA (d) (mm)	Nd
0.005 - 0.010	4	2.0	0.0075	0.030
0.010 - 0.020	47	23.5	0.015	0.705
0.020 - 0.030	80	40.0	0.025	2.000
0.030 - 0.040	39	19.5	0.035	1.365
0.040 - 0.050	20	10.00	0.045	0.900
0.050 - 0.060	8	4.00	0.055	0.440
0.060 - 0.070	1	0.50	0.065	0.065
0.070 - 0.080	1	0.50	0.075	0.075
	$\Sigma N = 200$			$\Sigma Nd = 5.580$



3.3.2.3. Solubilidad acuosa del DMSA

En la Tabla 10 se muestran los resultados correspondientes al ensayo de solubilidad del DMSA en agua destilada.

En la Figura 10 se representa gráficamente los valores de cantidad de DMSA disuelta en mg/ml de solución, en función de la cantidad de fármaco incorporado al solvente. Se observa que se disuelve todo el DMSA añadido al sistema a los largo del segmento AB y se encuentra en solución; por consiguiente, la pendiente de AB es próxima a la unidad. Puesto que la solución llega a saturarse con el compuesto en el punto B, una adición posterior de DMSA no logra incrementar notablemente la concentración en la solución; ahora, la pendiente de BC es cercana a cero. La extrapolación de BC al eje vertical dá la solubilidad del DMSA en agua destilada. Por lo tanto se deduce que la solubilidad de DMSA en agua destilada a temperatura de 25°C es de 0.8 mg/ml.

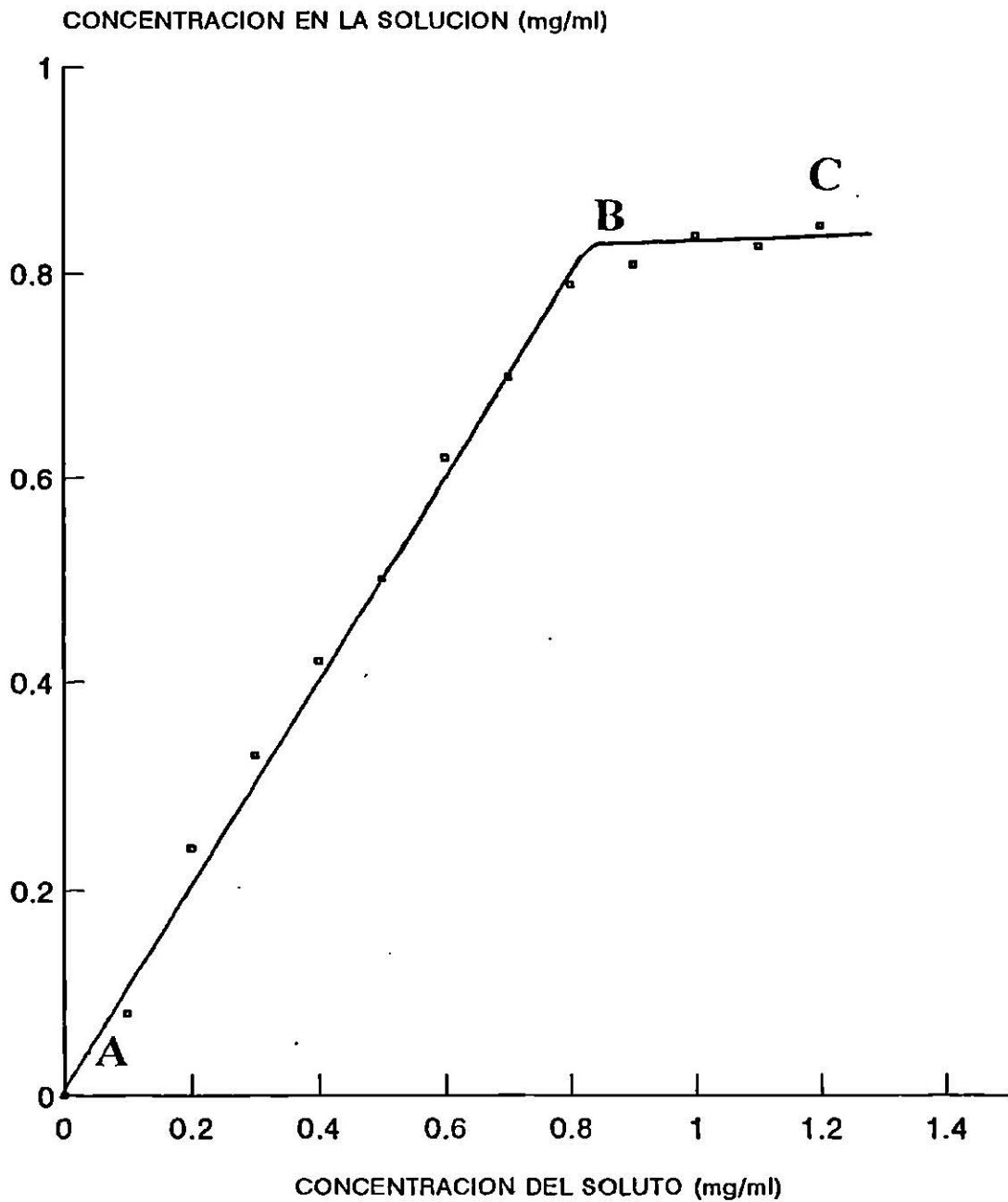
TABLA No. 10

RESULTADOS DE PRUEBA DE SOLUBILIDAD DE DMSA

Cantidad de DMSA incorporado (mg)	Absorbancia. $\lambda = 343\text{nm.}$	Concentración del DMSA en solución (mg/ml)	Cantidad de DMSA disuelto (mg)
10	1.119	0.1	8.84
20	1.865	0.2	29.66
30	1.394	0.3	33.29
40	1.476	0.4	46.84
50	1.270	0.5	50.28
60	1.298	0.6	61.93
70	1.257	0.7	70.08
80	1.236	0.8	78.90
90	1.122	0.9	80.62
100	1.060	1.0	83.70
110	0.945	1.1	82.75
120	0.893	1.2	84.69

Figura No. 10

PRUEBA DE SOLUBILIDAD DEL DMSA.
ACIDO MESO DIMERCAPTOSUCCINICO.



3.3.3. CARACTERIZACION FARMACOTECNICA DEL GRANULADO.

Los resultados obtenidos en los ensayos galénicos del granulado de DMSA obtenido por vía húmeda, se muestran en forma condensada en la Tabla No. 11.

TABLA No. 11

RESULTADOS DE ENSAYOS GALENICOS DEL GRANULADO DE DMSA.

DENSIDAD APARENTE	$da_0 = 0.5338$ $da_1 = 0.6048$
COMPRESIBILIDAD	$C = 11.73\%$
DENSIDAD REAL	$dr = 0.965 \text{ g/cc}$
POROSIDAD	$Pg = 0.447$
ANGULO DE REPOSO	$\alpha = 41.09^\circ$

De acuerdo a las consideraciones teóricas, el granulado cumple con las características de fluidez necesarias para el llenado homogéneo de la matriz en la máquina de comprimir.

En la Tabla 12 se muestran los resultados correspondientes al ensayo granulométrico por tamización en cascada realizado sobre el granulado del DMSA. En la Figura 11 se representa la gráfica acumulada (% cernido) de los resultados obtenidos.

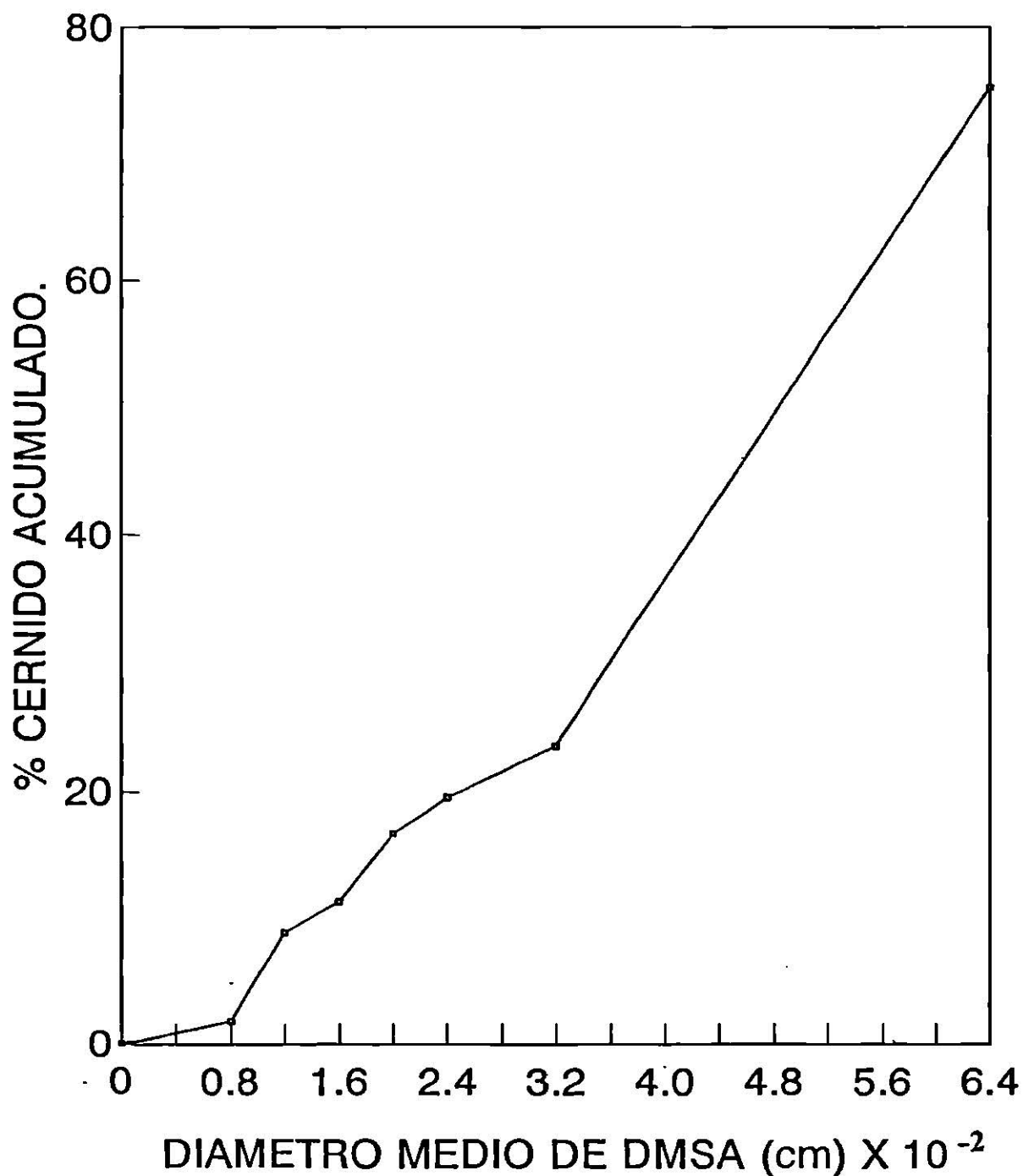
TABLA No. 12

ANALISIS GRANULOMETRICO DEL DMSA

INTERVALO No. Tamiz.	INTERVALO Luz de malla (mm)	Peso retenido (g)	% Retenido	% Retenido Acumulado	% Cernido Acumulado	Diametro medio (cm)	Numero de Particulas	Nd
20 - 35	0.833 - 0.417	24.70	24.7	24.70	75.30	0.0625	201369	12585.60
35 - 60	0.417 - 0.248	51.80	51.8	76.50	23.50	0.0332	2816902	93521.12
60 - 70	0.248 - 0.210	3.63	3.60	80.43	19.57	0.0229	601477	13773.83
70 - 80	0.210 - 0.175	3.06	3.00	83.19	16.81	0.0192	860276	16517.28
80 - 100	0.175 - 0.147	3.40	3.40	88.59	11.41	0.0161	1621116	26099.97
100 - 150	0.147 - 0.104	4.50	4.50	91.09	8.91	0.0125	4584586	57307.32
150 - 200	0.104 - 0.074	4.06	4.00	98.15	1.85	0.0089	11459862	101992.77
200 - X	0.074 - X	0.40	0.40	98.55	1.45	0.0074	1965	58139.53
							$\Sigma N = 22147553$	$\Sigma Nd = 379937.4$

Figura No. 11

ANALISIS GRANULOMETRICO DEL DMSA. (ACIDO MESO DIMERCAPTOSUCCINICO.)



3.3.4. VALIDACION "IN VITRO" DE LA FORMULACION DESARROLLADA

Los resultados correspondientes a los ensayos de validación "in vitro" se describen a continuación divididos en tres secciones:

- Resultados del Lote 1 de comprimidos de DMSA.
- Resultados del Lote 2 de comprimidos de DMSA.
- Resultados del Producto Innovador.

3.3.4.1. Resultados de la Validación "in vitro" del LOTE 1 de comprimidos de DMSA.

3.3.4.1.1. Resultados de ensayos galénicos: Caracteres geométricos, caracteres posológicos, caracteres mecánicos y ensayo de disgregación.

En la Tabla No. 13 se muestran los resultados de los ensayos de control de calidad que se realizaron en los comprimidos de DMSA del Lote 1.

TABLA No. 13

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS DE CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS DE DMSA.

Lote 1

PARAMETROS	X	σ	Rango de aceptación
Diámetro	4.73 mm	0.061	-----
Altura	2.48 mm	0.043	-----
Uniformidad de peso	51.59 mg	2.09	45 mg. - 55 mg
Fuerza de fractura	1.45 Kg	0.349	-----
Ensayo de friabilidad	0.92 %	-----	1%
Ensayo de disgregación	1.76 min.	-----	-----
Uniformidad de contenido	21.03 mg	2.45	17 mg - 23 mg

Se observa que los resultados de los ensayos de uniformidad de peso, uniformidad de contenido y disgregación, considerados de carácter oficial por las farmacopeas, se encuentran dentro del rango de aceptación. Cabe señalar que en el ensayo de tiempo de disgregación, el cual se realizó por triplicado, se obtuvo la disgregación completa de los 18 comprimidos en un tiempo inferior a los 2 minutos.

3.3.4.1.2. Estudio de disolución.

CALIBRACION DEL DISOLUTOR HANSON.

La linealidad y repetibilidad de la curva de calibración de prednisona se muestran en la Tabla 14 y la Figura 12.

Asimismo, los resultados de la curva de calibración correspondientes al ácido salicílico se desglosan en la Tabla 15 y la Figura 13.

Tabla 14

CURVA DE CALIBRACION DE PREDNISONA

ABSORBANCIA A $\lambda= 343 \text{ nm}$.

No.	CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)	1er ENSAYO	2er ENSAYO	3er ENSAYO	X	D.E	C.V.
1	5	0.207	0.212	0.225	0.214	0.007	3.53%
2	10	0.397	0.408	0.451	0.418	0.023	5.56%
3	15	0.585	0.594	0.670	0.616	0.038	8.08%
4	20	0.787	0.781	0.882	0.816	0.046	5.66%
5	25	0.970	0.966	1.097	1.011	0.060	6.00%

m	0.0383	0.0376	0.0435	0.0398	0.0032	8.09%
b	0.0144	0.0279	0.0125	0.0011		
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999		

Tabla 15

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO

ABSORBANCIA A $\lambda= 343 \text{ nm}$

No.	CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$)	1er ENSAYO	2er ENSAYO	3er ENSAYO	X	D.E	C.V.
1	5	0.127	0.157	0.131	0.138	0.016	11.77%
2	10	0.249	0.288	0.277	0.271	0.020	7.41%
3	20	0.492	0.545	0.513	0.516	0.026	5.16%
4	30	0.732	0.805	0.732	0.756	0.042	5.57%
5	40	0.977	1.102	1.020	1.033	0.063	6.14%

m	0.0242	0.0267	0.0247	0.0252	0.0013	5.24%
b	0.0060	0.0170	0.0144	0.0124		
r	0.99999	0.9998	0.9998	0.9998		

Figura No. 12

CURVA DE CALIBRACION DE PREDNISONA.

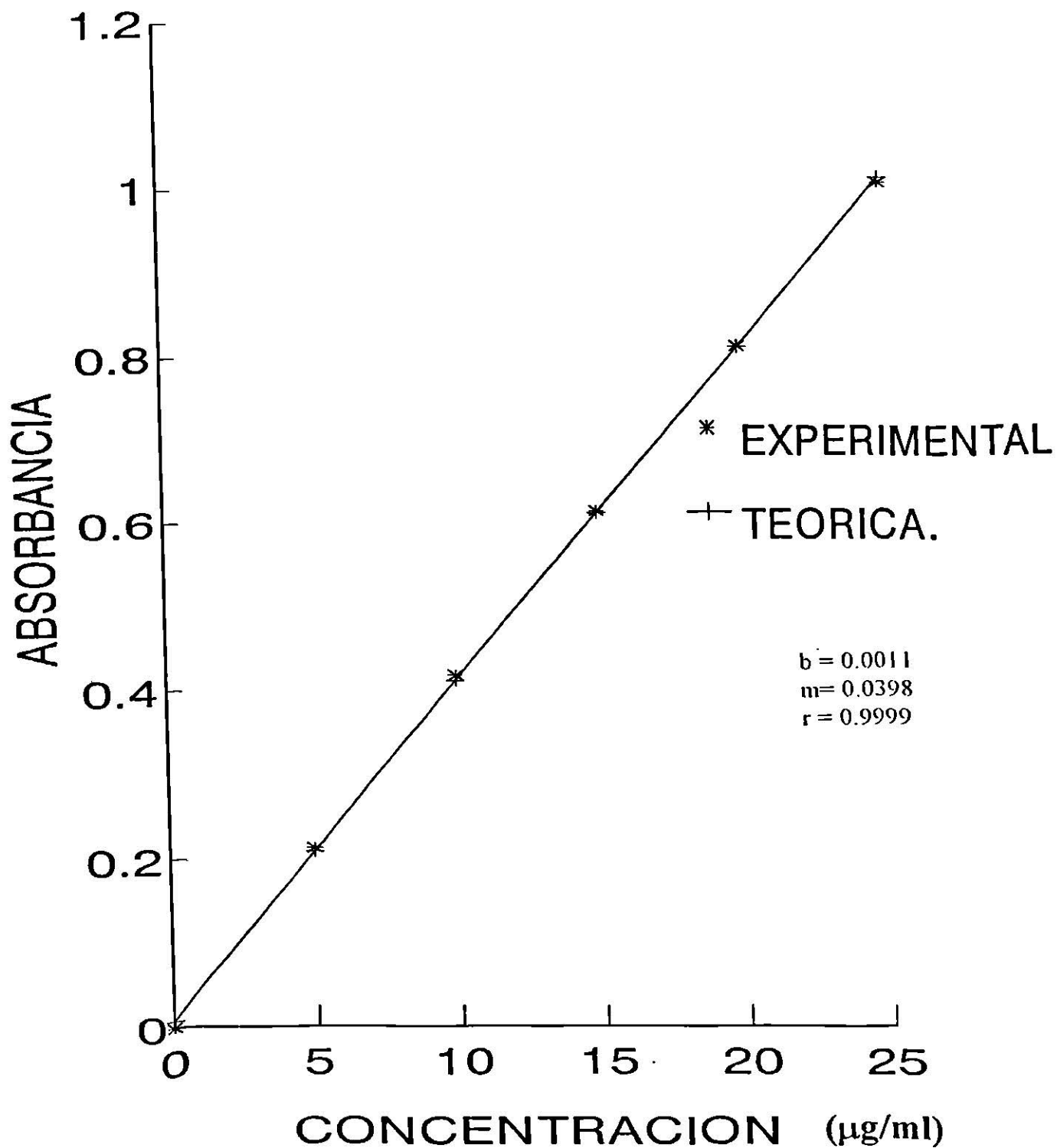
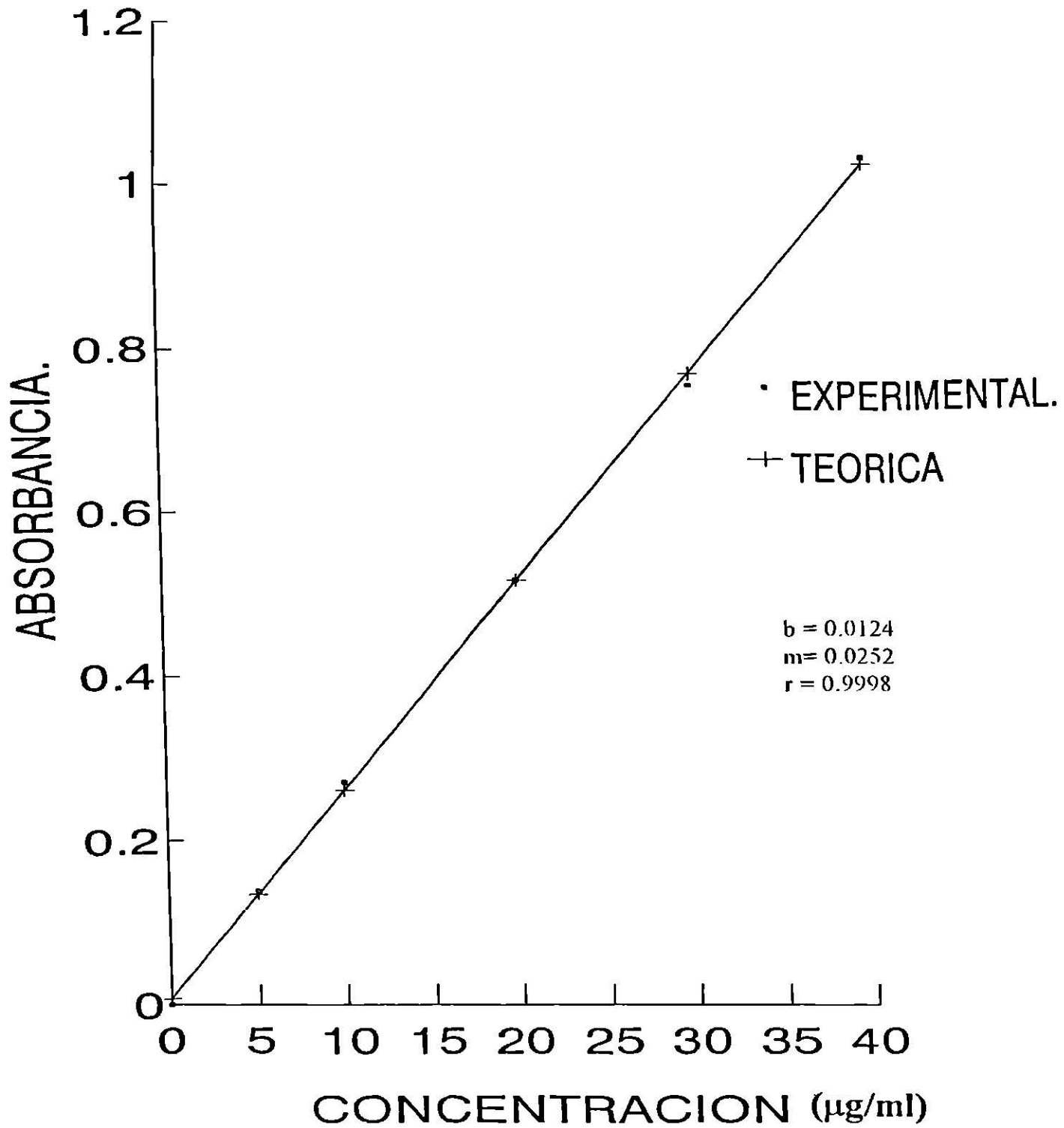


Figura No. 13

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO SALICILICO.



En la Tabla No. 16 se muestran los resultados obtenidos en el ensayo de disolución de las tabletas calibradoras de prednisona y ácido salicílico

TABLA No. 16

PORCENTAJE DISUELTO DE LAS TABLETAS CALIBRADORAS

	Prednisona		Ac. Salicílico	
	rpm		rpm	
	50	100	50	100
n	6	6	6	6
x	59.95	59.84	20.28	26.08
σ	1.72	1.13	1.77	3.09
C.V. (%)	2.88	1.89	8.74	11.85

Disolución en medio acuoso

La determinación de disolución de los comprimidos se realizó sobre una muestra de 18 comprimidos (tres ensayos de disolución de 6 comprimidos cada uno) a 50 rpm y 100 rpm. En la Tabla No. 17 se desglosan los resultados correspondientes al ensayo de disolución realizado a 50 rpm en agua destilada desgasificada y se muestran los perfiles de disolución de cada uno de los ensayos realizados.

En la Tabla No. 18 se describen los resultados obtenidos en los tres ensayos de disolución realizados con los comprimidos del Lote 1 a 100 rpm en agua destilada desgasificada y se muestran los perfiles de disolución correspondientes a dichos ensayos.

Disolución en medio de buffer de Fosfatos 0.2M a pH = 7.2

En la Tabla No. 19 se muestran los resultados de los tres ensayos de disolución realizados con comprimidos del Lote 1 en Buffer de Fosfatos pH = 7.2 a 50 rpm y los perfiles de cada uno de los ensayos realizados.

La Tabla No. 20 contiene los resultados de los ensayos de disolución realizados en Buffer de Fosfatos pH = 7.2 a 100 rpm en comprimidos de Lote 1 y los perfiles de disolución correspondientes a este estudio.

TABLA No. 17

PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA

LOTE 1

MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA

VELOCIDAD DE AGITACION: 50 RPM

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	6.92	8.74	6.08
4	30.71	39.73	10.85
6	51.5	52.66	14.47
8	60.27	61.94	12.93
12	66.39	69.84	16.09
16	69.86	73.89	16.43
20	72.74	76.45	19.92
25	72.62	78.81	16.69
30	74.19	78.36	16.46

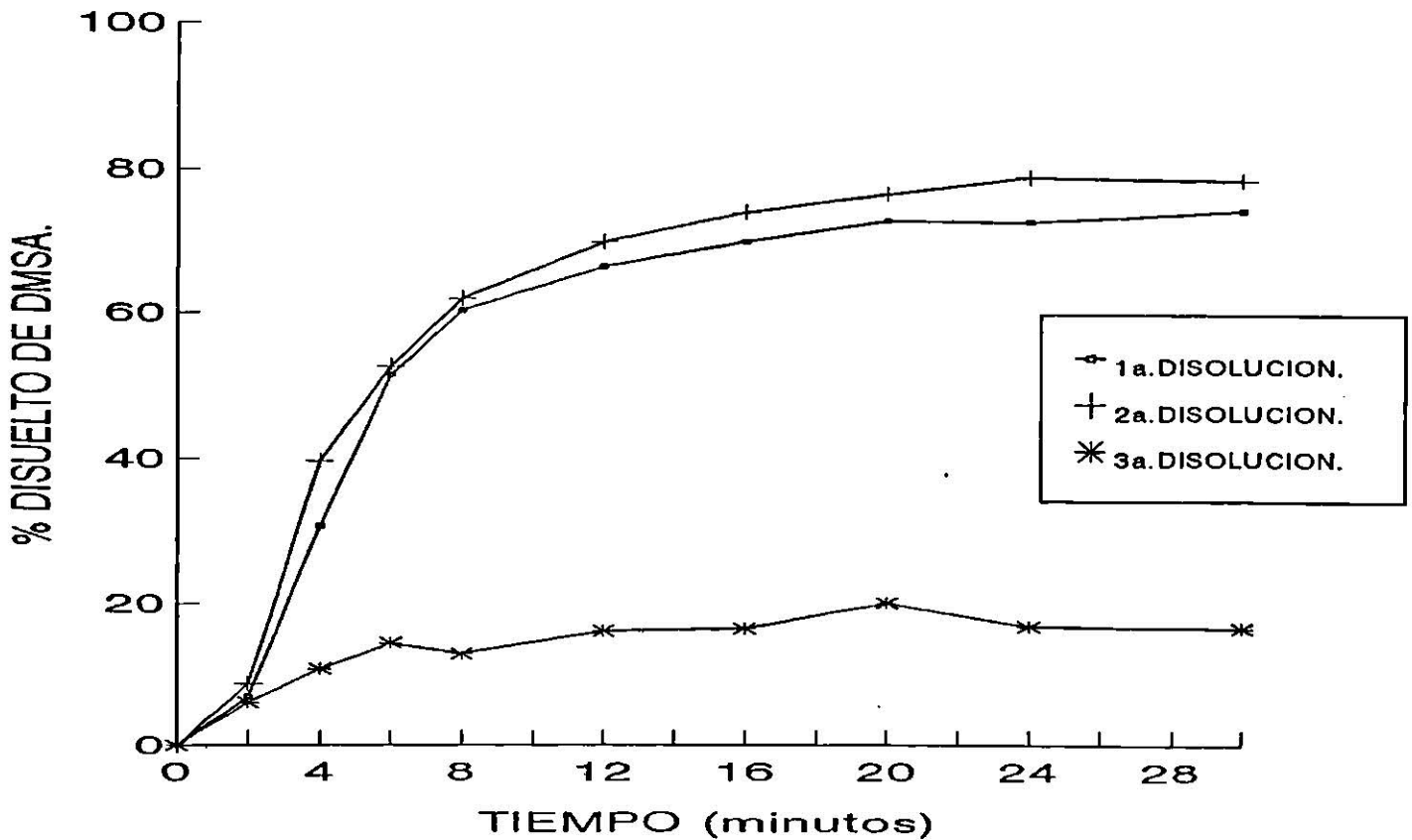


TABLA No. 18

PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA

LOTE 1

MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA

VELOCIDAD DE AGITACION: 100 RPM

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	48.86	7.52	50.23
4	77.20	17.07	79.93
6	82.94	24.14	88.34
8	84.89	32.08	92.56
12	82.69	43.88	90.78
16	82.18	50.05	91.09
20	80.62	54.72	86.77
25	81.29	57.01	88.66
30	74.83	59.92	84.77

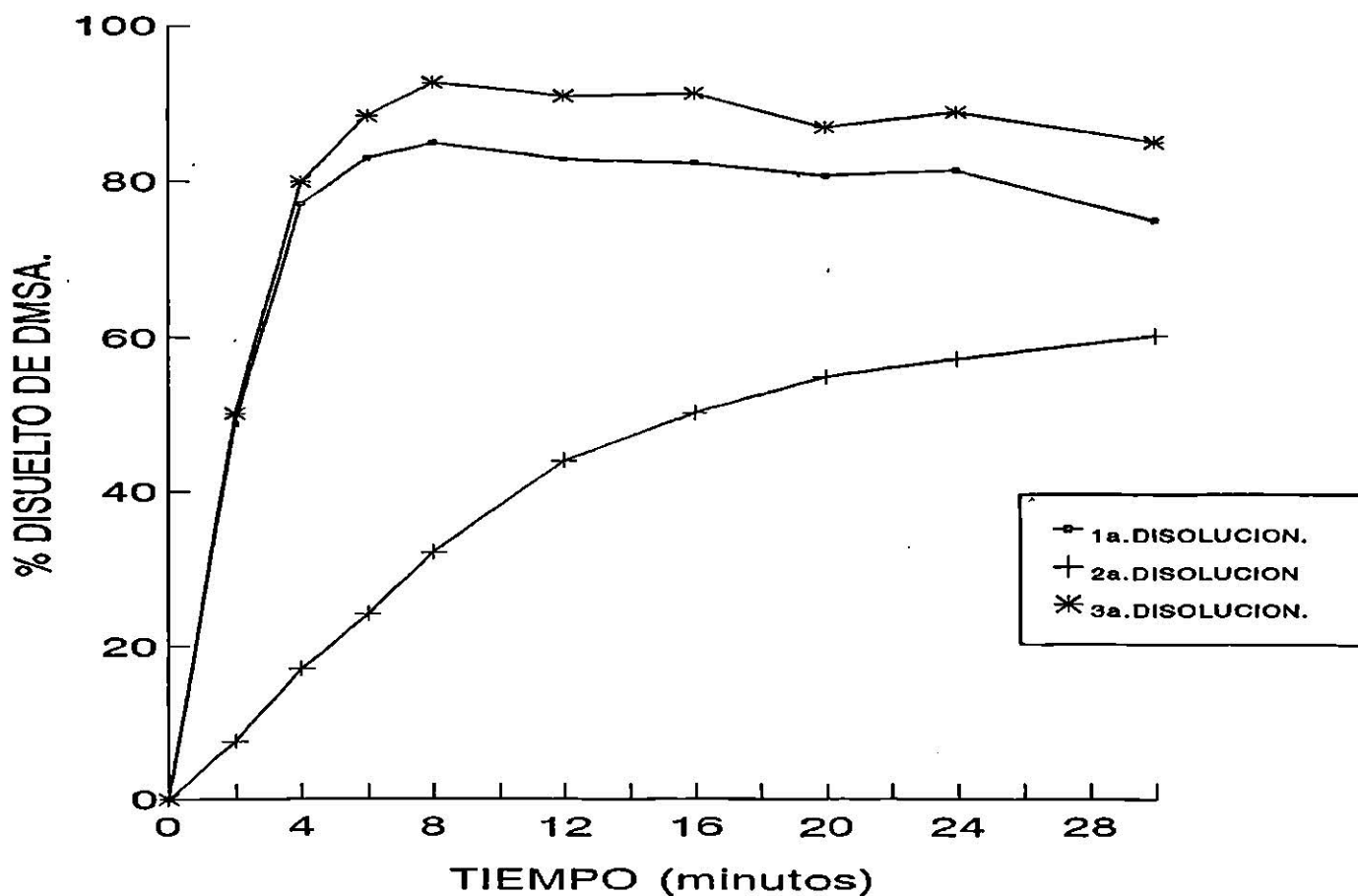


TABLA No. 19

PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA
LOTE 1
MEDIO DE DISOLUCION: BUFFER DE FOSFATOS 0.2M pH = 7.2
VELOCIDAD DE AGITACION: 50 RPM

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	31.23	34.14	28.85
4	66.32	58.75	63.48
6	79.47	77.97	82.18
8	84.68	79.82	82.33
12	84.31	86.66	83.62
16	79.98	82.94	79.33
20	79.19	81.35	80.35
25	76.22	78.67	77.68
30	75.51	76.58	76.38

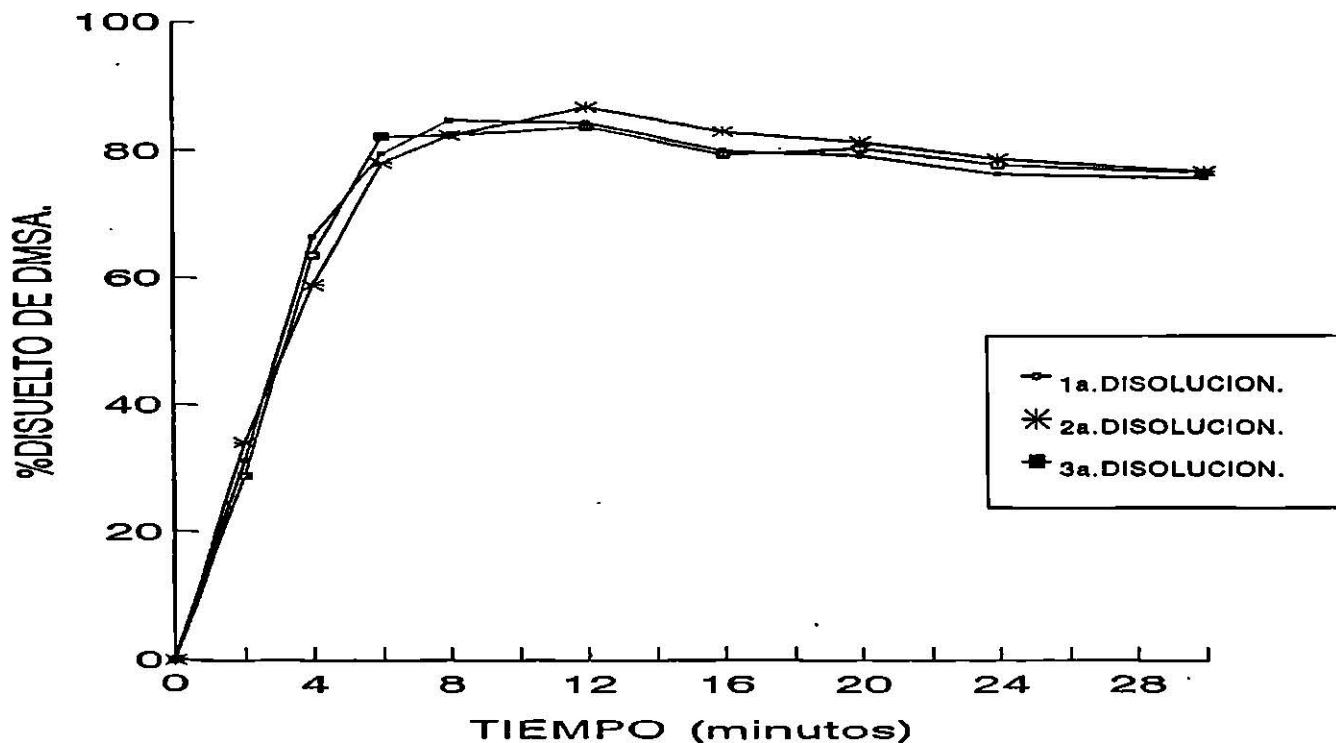


TABLA No. 20

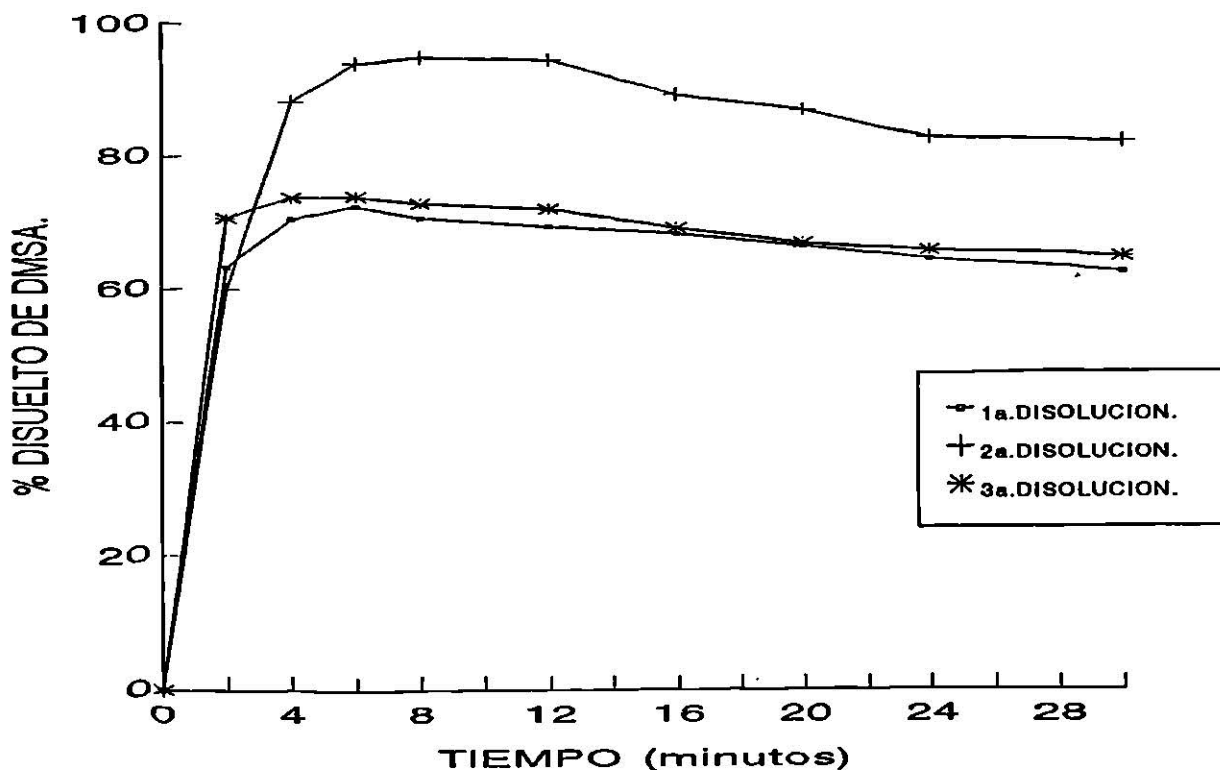
PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA

LOTE 1

MEDIO DE DISOLUCION: BUFFER DE FOSFATOS 0.2M pH = 7.2

VELOCIDAD DE AGITACION: 100 RPM

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	59.90	70.62	63.25
4	88.21	73.77	70.47
6	94.11	74.05	72.56
8	94.96	72.90	70.67
12	94.49	72.09	69.47
16	89.24	69.17	68.27
20	86.90	66.87	66.42
25	82.62	65.70	64.36
30	81.79	64.53	62.24



3.3.4.2. Resultados de la Validación "in vitro" del LOTE 2 de comprimidos de DMSA.

3.3.4.2.1. Resultados de ensayos galénicos: Caracteres geométricos, caracteres posológicos, caracteres mecánicos y ensayo de disgregación.

En la Tabla No. 21 se muestran los resultados de los ensayos de control de calidad que se realizaron en los comprimidos de DMSA del Lote 2.

TABLA No. 21

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS DE CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS DE DMSA.

Lote 2

PARAMETROS	X	σ	Rango de aceptación
Diámetro.	4.75 mm	0.065	-----
Altura.	2.47 mm	0.041	-----
Uniformidad de peso.	52.76 mg	0.840	45 mg - 55 mg.
Fuerza de fractura.	1.67 Kg	0.312	-----
Ensayo de friabilidad.	1.37%	-----	1%
Ensayo de disgregación.	2 min.	-----	-----
Uniformidad de contenido.	19.30 mg	2.570	17 mg - 23 mg

En los comprimidos de DMSA del Lote 2 se observa que los comprimidos cumplen con las características oficiales que señala la farmacopea, sin embargo, en el ensayo de friabilidad los comprimidos sufren un desgaste superior al 1%. No obstante, al no ser un ensayo de carácter oficial se considero que este resultado no implica el rechazo del lote.

3.3.4.2.2. Estudio de disolución.

Disolución en medio acuoso

La determinación de disolución de los comprimidos se realizó sobre una muestra de 18 comprimidos (tres ensayos de disolución de 6 comprimidos cada uno) a 50 rpm y 100 rpm. En la Tabla No. 22 se desglosan los resultados correspondientes al ensayo de disolución realizado a 50 rpm en agua destilada desgasificada en comprimidos del Lote 2 y también figuran los perfiles de disolución de cada uno de los ensayos realizados.

En la Tabla No. 23 se describen los resultados obtenidos en los tres ensayos de disolución realizados con los comprimidos del Lote 2 a 100 rpm en agua destilada desgasificada y se muestran los perfiles de disolución correspondientes a dichos ensayos.

Disolución en medio de buffer de Fosfatos 0.2M a pH = 7.2

En la Tabla No. 24 se muestran los resultados de los tres ensayos de disolución realizados con comprimidos del Lote 2 en Buffer de Fosfatos pH = 7.2 a 50 rpm y los perfiles de cada uno de los ensayos realizados.

La Tabla No. 25 contiene los resultados de los ensayos de disolución realizados en Buffer de Fosfatos pH = 7.2 a 100 rpm en comprimidos de Lote 2 y los perfiles de disolución correspondientes a este estudio.

TABLA No. 22

PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA

LOTE 2

MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA

VELOCIDAD DE AGITACION: 50 RPM

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	8.09	7.01	8.74
4	41.36	38.16	21.36
6	60.08	46.40	27.98
8	69.27	66.85	33.05
12	76.28	79.27	39.38
16	78.63	82.08	41.52
20	81.67	81.66	46.74
25	83.00	82.60	50.72
30	86.63	83.76	57.49

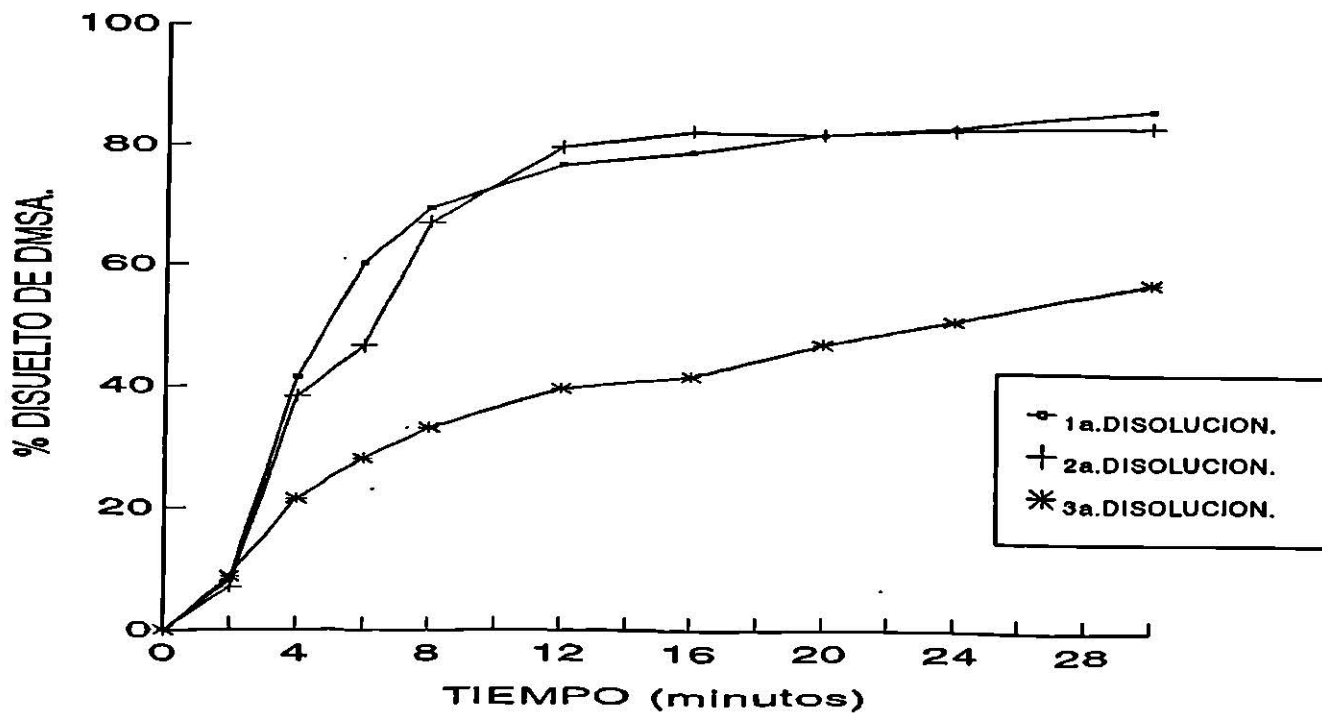


TABLA No. 23

PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA

LOTE 2

MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA

VELOCIDAD DE AGITACION: 100 RPM

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	47.55	22.85	47.20
4	82.09	73.11	81.99
6	92.56	84.12	92.33
8	95.11	87.48	94.99
12	94.00	88.23	94.00
16	92.51	87.85	93.50
20	91.04	84.47	90.99
25	88.82	85.01	83.82
30	87.55	83.03	86.99

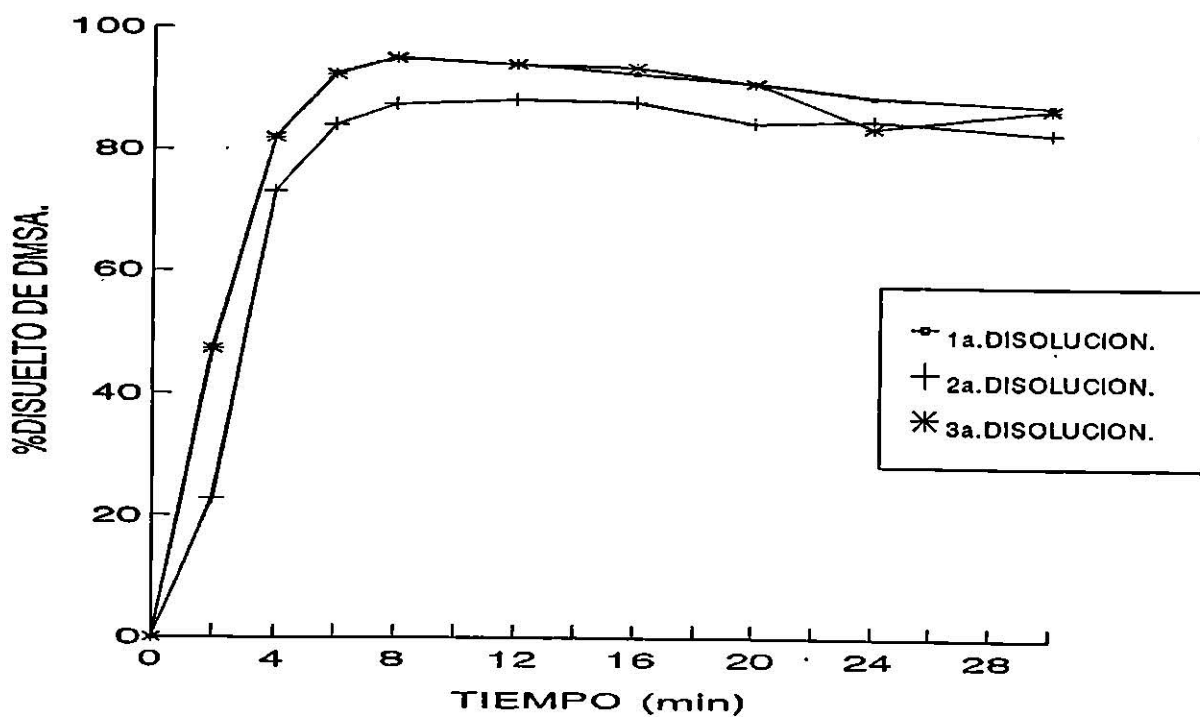


TABLA No. 24

PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA
LOTE 2
MEDIO DE DISOLUCION: BUFFER DE FOSFATOS 0.2M pH = 7.2
VELOCIDAD DE AGITACION: 50 RPM

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	51.97	38.58	38.65
4	74.62	75.49	75.17
6	93.18	87.65	84.73
8	96.11	88.34	88.11
12	----	89.49	88.19
16	93.25	86.14	84.16
20	93.60	81.98	81.67
25	94.12	78.27	77.60
30	91.70	73.41	73.45

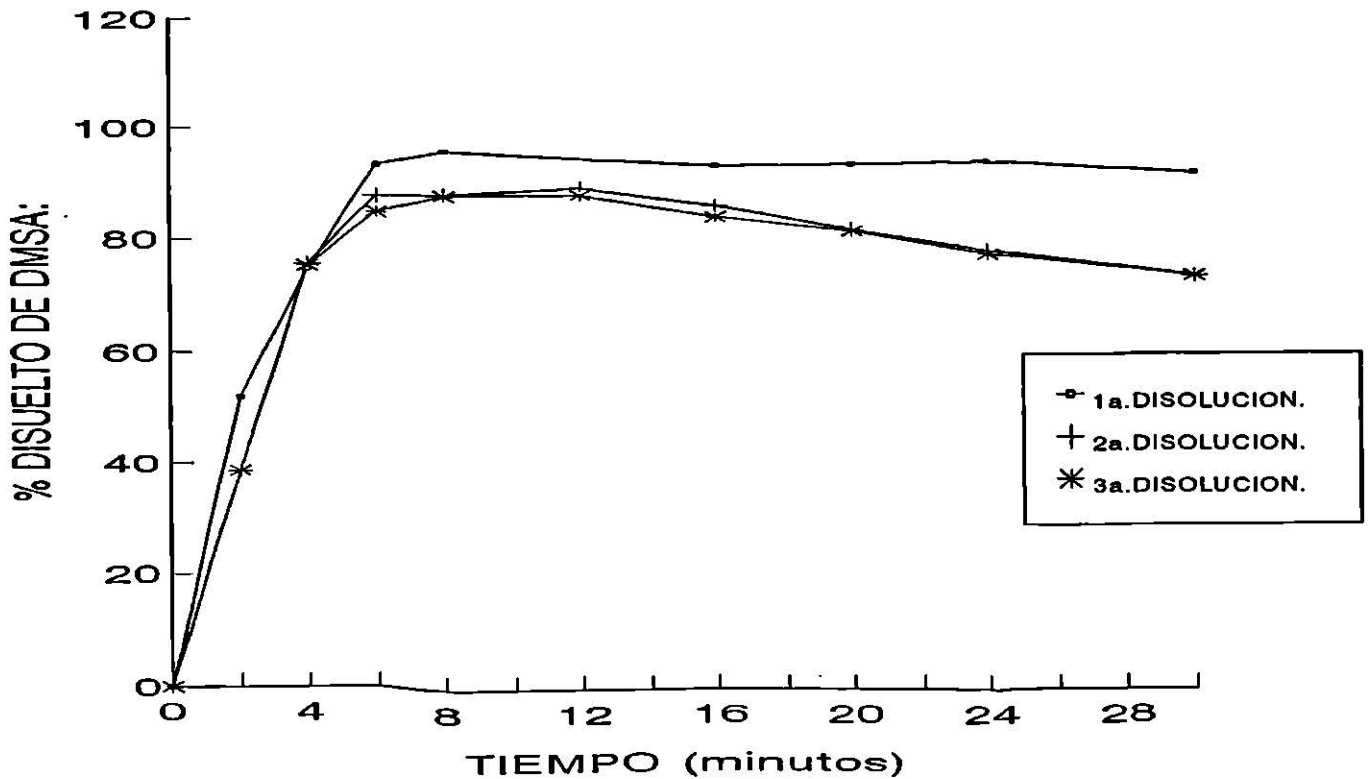
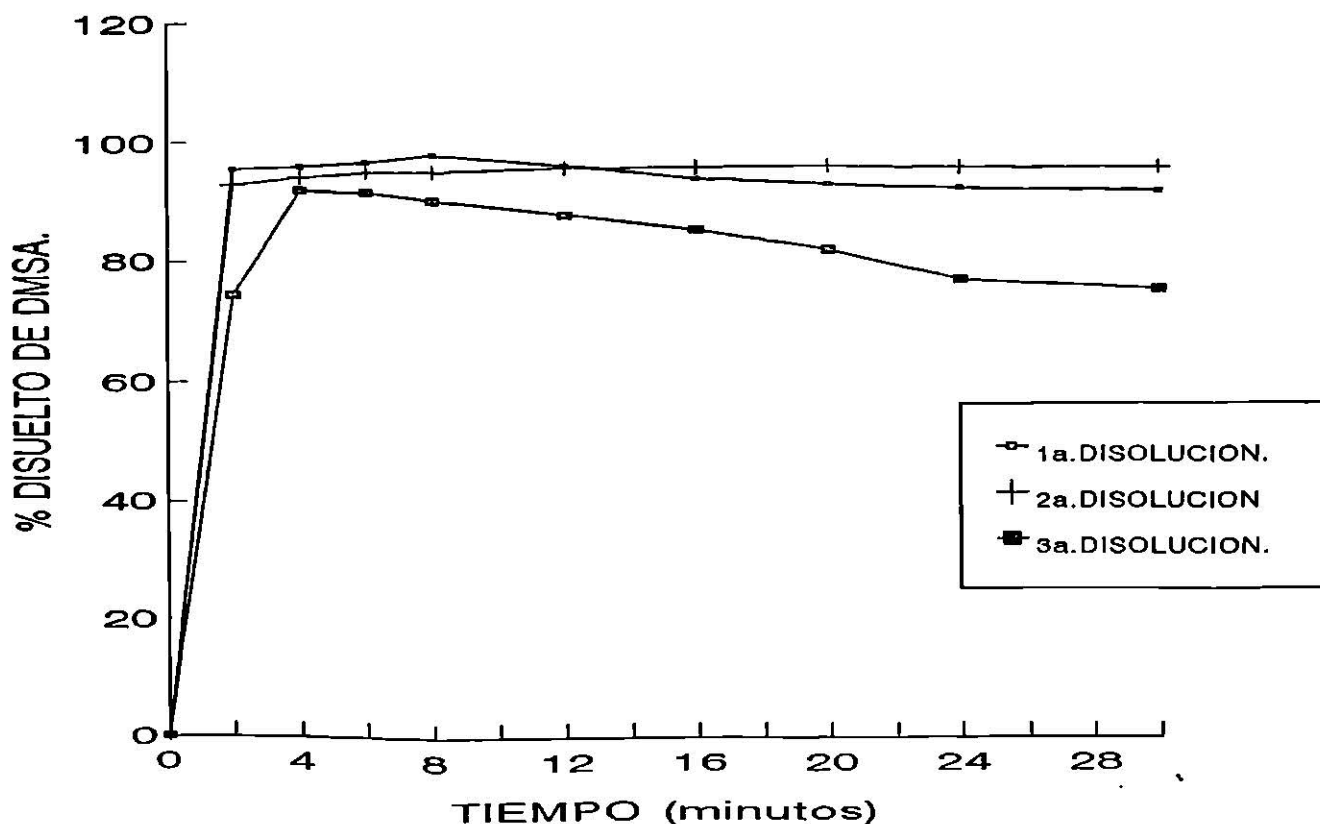


TABLA No. 25

**PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA
LOTE 2**

**MEDIO DE DISOLUCION: BUFFER DE FOSFATOS 0.2M pH = 7.2
VELOCIDAD DE AGITACION: 100 RPM**

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	95.52	92.89	74.35
4	96.12	94.29	92.09
6	97.06	95.37	91.97
8	98.63	95.71	90.92
12	96.64	96.21	88.30
16	94.43	96.36	85.81
20	93.53	96.54	82.38
25	92.17	96.23	77.18
30	92.06	96.06	75.48



3.3.4.3. Resultados del Producto Innovador (Cápsulas de gelatina rígidas de DMSA).

3.3.4.3.1. Ensayos sobre cápsulas vacías.

En la Tabla No. 26 se muestran los resultados correspondientes a los ensayos realizados a las cápsulas vacías.

TABLA No. 26

RESULTADOS DE ENSAYOS DE CONTROL DE CALIDAD DE CAPSULAS VACIAS.

Parametros.	X	σ	Rango de aceptación.
Contenido de Humedad.	12.38%	0.225	12 - 15%
Peso Medio.	38mg	1.28	38 mg.- 47 mg.
Tiempo de desintegración	2.33min.	0.57	≤ 5 min.
Dimensiones			
Long.de la tapa.	0.73cm	0.010	0.73cm - 0.79cm.
Long. del cuerpo.	1.23cm	0.011	1.20cm - 1.26cm
Long. de la cápsula cerrada.	1.46cm	0.018	1.42cm - 1.47cm
Diámetro de la tapa.	0.53cm	0.004	0.527cm - 0.537cm
Diámetro del cuerpo.	0.51cm	0.005	0.50cm - 0.511cm.

De acuerdo a los resultados obtenidos se determina que las cápsulas vacías cumplen con las características necesarias para ser utilizadas en la preparación del producto innovador. Para ello se introduce en cada cápsula de gelatina 20 mg de DMSA exactamente pesados en balanza analítica. Al producto innovador sólo se le realizó ensayo de disolución obteniéndose los resultados que se describen en la siguiente sección.

3.3.4.3.2. Estudio de disolución del producto innovador.

Disolución en medio acuoso

La determinación de disolución de cápsulas de DMSA se realizó sobre una muestra de 18 unidades (tres ensayos de disolución de 6 cápsulas cada uno) a 50 rpm y 100 rpm. En la Tabla No. 27 se desglosan los resultados correspondientes al ensayo de disolución realizado a 50 rpm en agua destilada desgasificada y se muestran los perfiles de disolución de cada uno de los ensayos realizados.

En la Tabla No. 28 se describen los resultados obtenidos en los tres ensayos de disolución realizados en las cápsulas a 100 rpm en agua destilada desgasificada y se presentan los perfiles de disolución correspondientes a dichos ensayos.

Disolución en medio de buffer de Fosfatos 0.2M a pH = 7.2

En la Tabla No. 29 se muestran los resultados de los tres ensayos de disolución realizados en las cápsulas del producto innovador en Buffer de Fosfatos pH = 7.2 a 50 rpm y los perfiles de cada uno de los ensayos realizados.

La Tabla No. 30 contiene los resultados de los ensayos de disolución realizados en Buffer de Fosfatos pH = 7.2 a 100 rpm y los perfiles de disolución correspondientes a este estudio.

TABLA No. 27

**PRUEBA DE DISOLUCION DE DMSA
 PRODUCTO INNOVADOR (CAPSULAS)
 MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA
 VELOCIDAD DE AGITACION: 50 RPM**

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	2.60	6.40	1.51
4	14.93	23.54	25.77
6	42.09	40.51	52.45
8	55.04	57.21	60.35
12	57.66	70.81	70.43
16	65.73	75.80	73.51
20	67.31	77.59	76.45
25	69.18	80.49	74.85
30	70.88	78.50	78.87

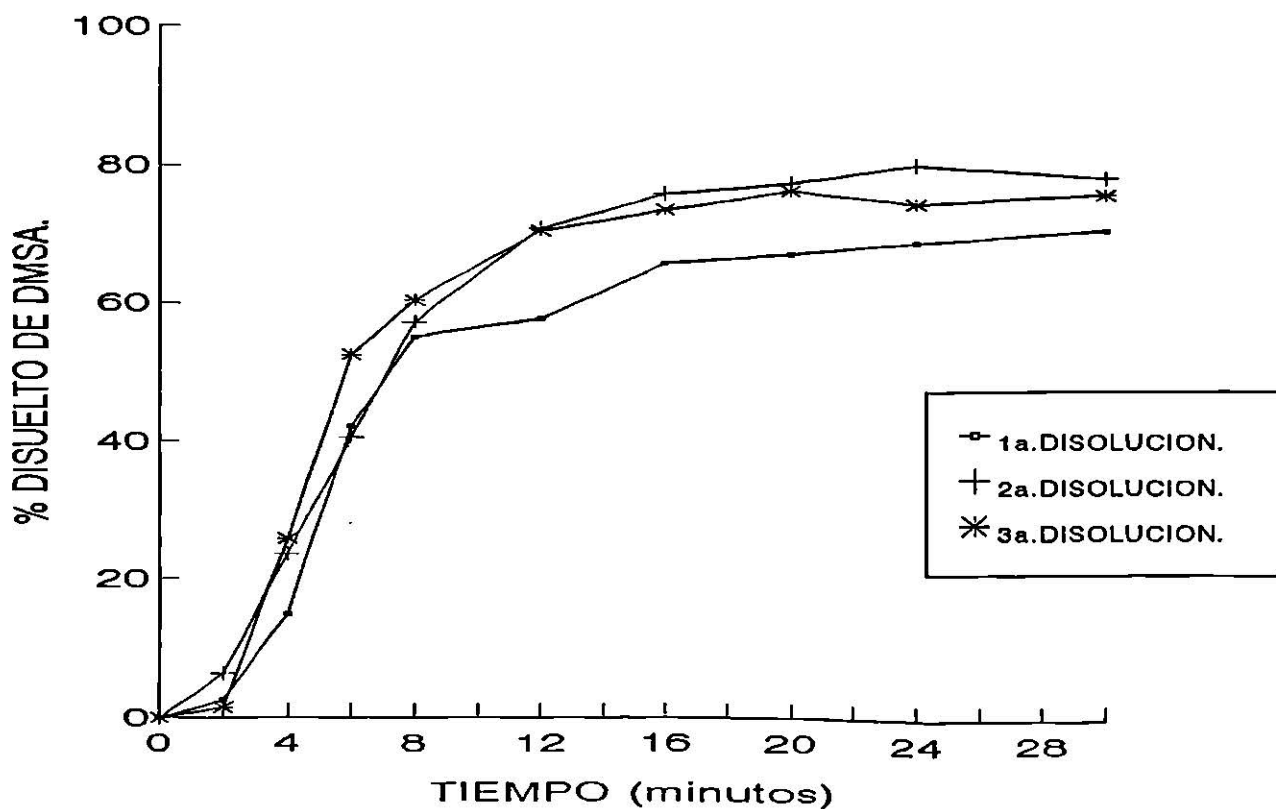


TABLA No. 28

**PRUEBA DE DISOLUCION DE DMSA
 PRODUCTO INNOVADOR (CAPSULAS)
 MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA
 VELOCIDAD DE AGITACION: 100 RPM**

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	24.15	34.41	19.27
4	65.28	59.23	45.10
6	87.34	87.45	52.13
8	94.12	93.23	72.16
12	93.57	96.14	77.81
16	91.30	97.24	77.64
20	82.98	96.04	76.77
25	88.44	95.86	75.95
30	83.83	---	75.00

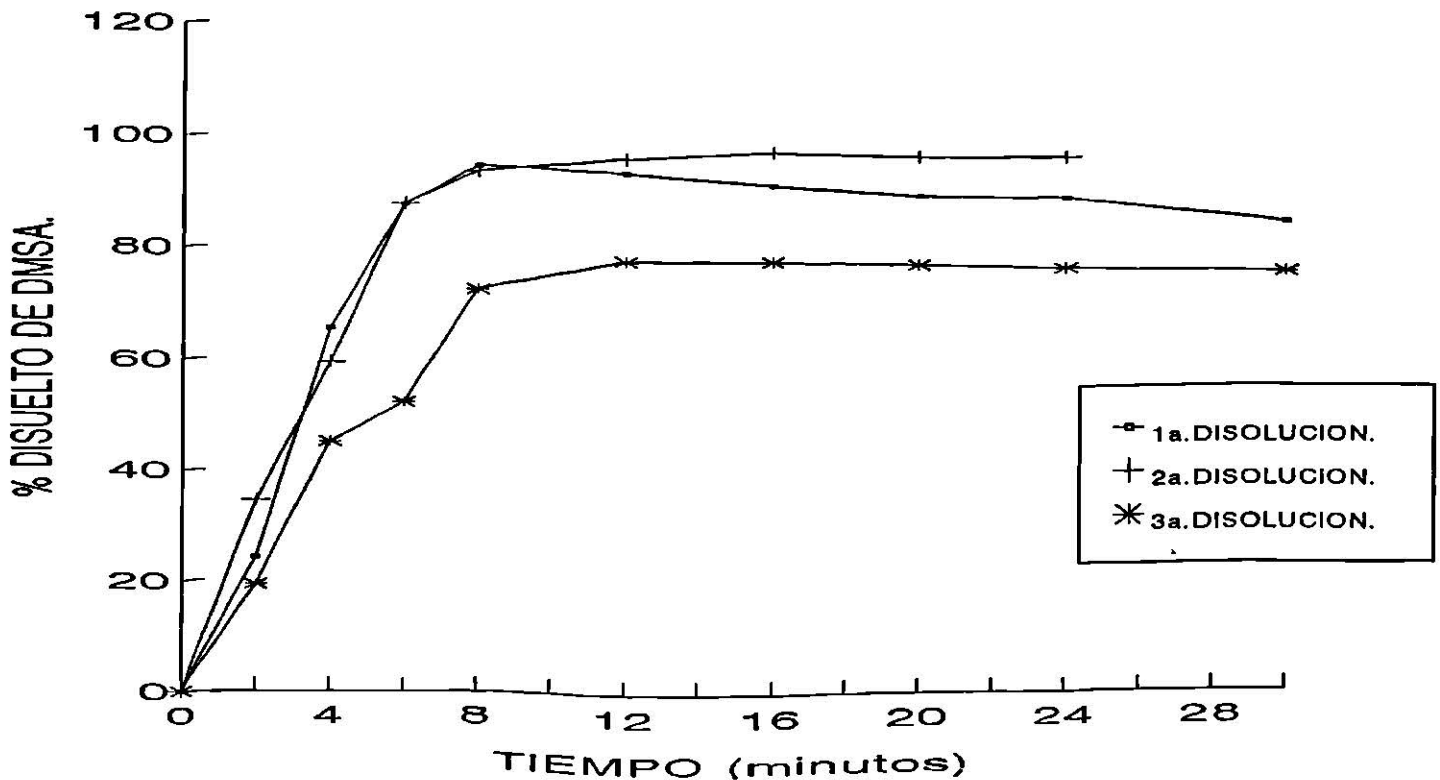


TABLA No. 29

**PRUEBA DE DISOLUCION DE DMSA
 PRODUCTO INNOVADOR (CAPSULAS)
 MEDIO DE DISOLUCION: BUFFER DE FOSFATOS 0.2M pH = 7.2
 VELOCIDAD DE AGITACION: 50 RPM**

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	13.86	5.23	5.24
4	40.13	37.71	18.69
6	58.38	64.08	53.20
8	75.66	70.14	71.62
12	67.69	70.69	70.69
16	70.95	72.69	74.54
20	63.47	69.65	69.61
25	64.54	68.32	66.32
30	63.87	62.70	62.39

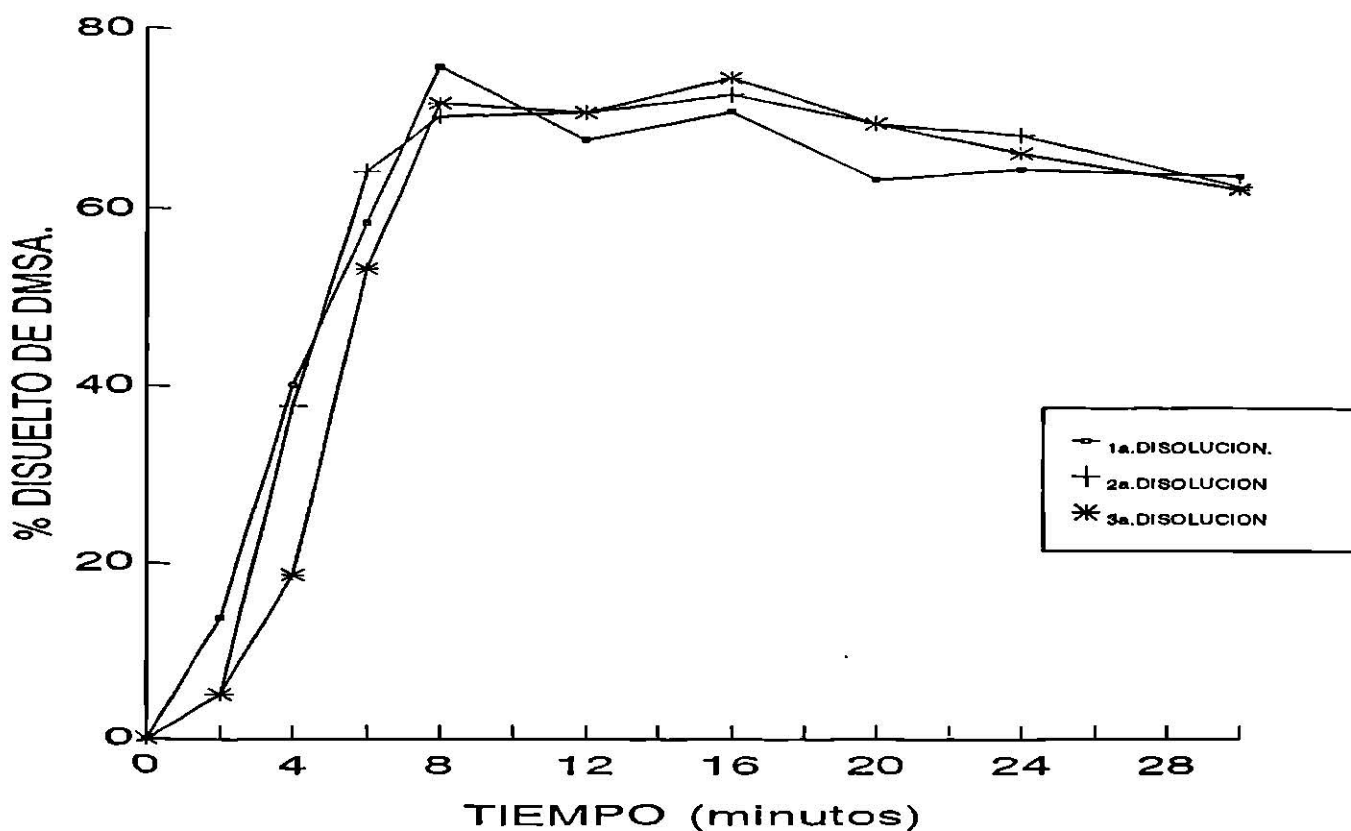
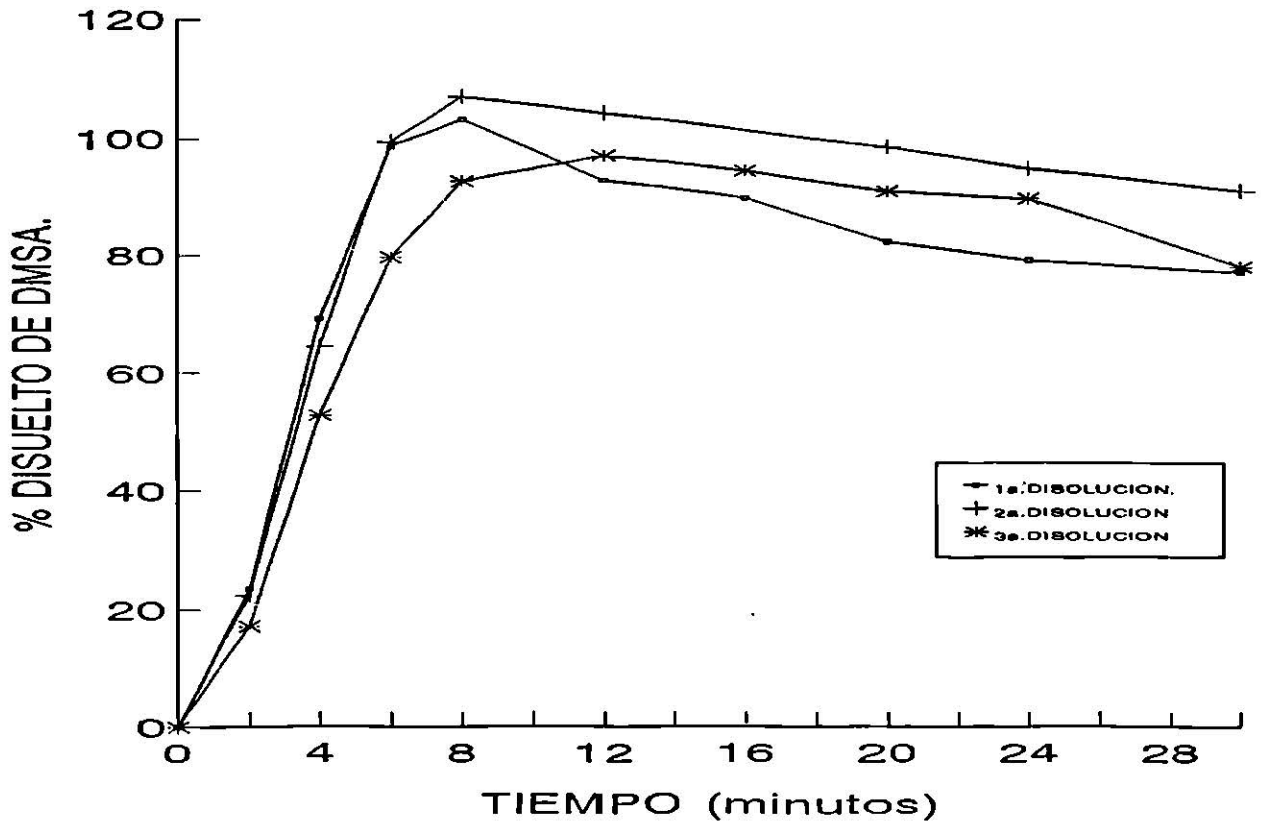


TABLA No. 30

**PRUEBA DE DISOLUCION DE DMSA
 PRODUCTO INNOVADOR (CAPSULAS)
 MEDIO DE DISOLUCION: BUFFER DE FOSFATOS 0.2M pH = 7.2
 VELOCIDAD DE AGITACION: 100 RPM**

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	23.48	22.38	17.18
4	69.13	64.42	52.67
6	98.73	99.50	79.62
8	103.28	107.15	92.76
12	92.99	104.42	97.20
16	90.01	----	94.69
20	82.39	98.73	91.06
25	79.19	95.04	89.78
30	76.98	90.93	77.96



DISCUSION DE RESULTADOS

3.4. DISCUSION DE RESULTADOS.

3.4.1. VALIDACION DEL METODO ANALITICO DEL DMSA.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de validación del método analítico para la cuantificación de DMSA en medio acuoso y en buffer de fosfatos 0.2M pH = 7.2, se determina que en ambos medios el método es lineal y repetible.

3.4.2. CARACTERIZACION FARMACOTECNICA DEL PRINCIPIO ACTIVO (DMSA).

Al presentar el DMSA un tamaño de partícula muy pequeño (27.8 micras), sus propiedades de flujo son deficientes para su compresión directa. Esto se demostró al realizar el ensayo de fluidez (ángulo de reposo) del principio activo, en el cual se observó que éste no fluye a través del orificio (1 centímetro de diámetro) de un embudo de plástico. Asimismo debido al alto valor de la compresibilidad del DMSA (25%) se considera que éste no constituye un "material de flujo libre" como lo indica Carr (Ver apartado 2.3.2.4). Por lo anterior se procedió a la preparación de un granulado que facilitara el proceso de fabricación de comprimidos de DMSA.

La determinación de la solubilidad acuosa del DMSA a temperatura ambiente (25°C) se realizó con objeto de normar un criterio para el desarrollo del ensayo de disolución de los comprimidos de DMSA en el cual la concentración máxima de DMSA en medio de disolución debe ser inferior al 10% del Coeficiente de solubilidad (Cs) del fármaco en el fluido de disolución. El Cs del DMSA en agua destilada es de 0.8 mg/ml.

3.4.3. CARACTERIZACION FARMACOTECNICA DEL GRANULADO DE DMSA.

El granulado de DMSA, elaborado por vía húmeda, presenta una menor compresibilidad (11.73%) que el principio activo (25%) y por lo tanto, sus propiedades de fluidez mejoran notablemente. A diferencia de lo que sucedió con el principio activo, en este caso sí fué posible determinar el ángulo de reposo correspondiente al ensayo de fluidez. En esta determinación se obtuvo un valor de α igual a 41° el cual, a ser inferior de 45°, demuestra que el granulado presenta una fluidez adecuada para su posterior compresión.

El tamaño medio del gránulo es de 171 μ , casi 6 veces mayor que el tamaño de partícula que el DMSA y a ello se debe la mejora en sus características reológicas.

3.4.4. VALIDACION "IN VITRO" DE LA FORMULACION DESARROLLADA.

Se fabricaron dos lotes de comprimidos de DMSA teniendo como variable el número de excéntrica de la máquina de comprimir, es decir el grado de penetración del punzón superior en el interior de la matriz, con lo cual se generaron comprimidos con dos diferentes grados de compactación. Cabe señalar que dadas las pequeñas dimensiones de los comprimidos desarrollados, no fué posible fabricar un mayor número de lotes de comprimidos con una mayor variedad de grados de compactación.

3.4.4.1. Estudio de dimensiones, fuerza de fractura, disgregación, uniformidad de peso y uniformidad de contenido

El Lote 1 de comprimidos de DMSA se fabricó con un número de excéntrica de 8; la altura de los comprimidos fué de 2.48 mm y se requirió una fuerza promedio de 1.45 Kgf para fracturarlos diámetralmente. En cambio, los comprimidos del Lote 2, fabricados con un mayor grado de compactación (número de excéntrica de 8.25), presentaron una menor altura (2.47mm) y se precisó aplicar una fuerza promedio de 1.67 Kgf para provocar su ruptura. Los comprimidos de este último lote tuvieron un tiempo de desintegración de 2 minutos; sin embargo, los comprimidos del Lote 1, menos compactados, presentaron un tiempo de disgregación de 1.76 minutos.

En general, los comprimidos de ambos lotes cumplen con las características farmacotécnicas oficiales requeridas para ser aceptados en cuanto a su calidad. Cabe señalar que los comprimidos del Lote 2 presentaron un valor de friabilidad superior al límite permitido (1%), sin embargo, esto no implica el rechazo del lote por no ser un ensayo de carácter oficial.

3.4.4.2. Estudio de disolución

3.4.4.2.1. Calibración del Disolutor.

La linealidad de los métodos de cuantificación, permitió determinar con confiabilidad el porcentaje disuelto de las tabletas calibradoras de prednisona y ácido salicílico.

Se especifica que para los lotes de tabletas calibradoras adquiridas, los porcentajes disueltos con el empleo del aparato 2 de la USP (paletas), deben estar comprendidos en los siguientes valores:

Porcentaje disuelto		
	<u>Prednisona</u>	<u>Ac. Salicílico</u>
50 rpm	46 - 60	13 - 22
100 rpm	58 - 69	16 - 27

De acuerdo a los resultados de la calibración del disolutor mostrados en la Tabla 16, se determinó que el equipo en estudio sí cumple con los requerimientos de calibración indicados anteriormente.

3.4.4.2.2. Disolución de comprimidos de DMSA (Lote 1 y Lote 2) y producto innovador (cápsulas),

Al carecer de referencias bibliográficas de ensayos de disolución de DMSA en comprimidos y al no figurar la monografía de dicho fármaco en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII), se optó por realizar el estudio, en cada uno de los lotes, en dos medios de disolución: agua destilada desgasificada y buffer de fosfatos 0.2 M pH = 7.2. Asimismo, se ensayaron dos velocidades de agitación: 50 y 100 rpm.

Cada estudio de disolución se realizó sobre 18 comprimidos. Sin embargo, en algunos casos se obtuvieron perfiles de disolución discordantes como sucedió en el ensayo de disolución realizado en comprimidos del Lote 1 en medio acuoso a 50 rpm (Tabla 17). En este estudio se observó que los resultados obtenidos en el tercer ensayo distan mucho de los obtenidos en los dos primeros ensayos. Asumiendo que esto se generó por un error

metodológico, y puesto que no fué posible repetir los ensayos al no disponer de comprimidos suficientes en el Lote, se consideró conveniente no incluir este ensayo la determinación del perfil de disolución promedio.

Por lo anterior, y con el fin de normalizar el criterio de inclusión y exclusión de ensayos en los cálculos del perfil de disolución promedio correspondiente a cada estudio, se calculó el Tiempo Medio de Disolución (TMD) para cada ensayo. Este valor nos proporciona información sobre el tiempo necesario para que se disuelva el 63.2% del fármaco incluido en la formulación y constituye un parámetro de comparación útil entre ensayos de disolución.

En la Tabla No. 31 se muestran los valores de TMD para los ensayos de disolución realizados sobre los dos Lotes de comprimidos y sobre las Cápsulas de gelatina rígida que constituyen el producto innovador.

Se incluyeron en el cálculo del perfil medio de disolución sólo aquellos ensayos con los cuales el Coeficiente de Variación (C.V.) sea inferior al 10%. Así, en el caso de los ensayos de disolución realizados sobre el Lote 1 a 50 rpm en agua destilada, se observa un C.V. del 30% tomando en consideración los tres ensayos realizados. Eliminando el tercer ensayo, el cual presenta un valor de TMD de 3.9 minutos, alejado considerablemente de los TMD correspondientes a los dos primeros ensayos, se tendrá un C.V. de sólo 1.35%.

En la Tabla 31 se remarcan en letras negras los ensayos que deben ser eliminados de los cálculos para obtener valores confiables en los perfiles de disolución

En las Tablas 32 a 37 se muestran los valores de los perfiles de disolución promedio de los ensayos realizados sobre comprimidos del Lote 1, Lote 2 y Producto Innovador (cápsulas) en cada uno de los medios de disolución utilizados y a velocidades de agitación de 50 y 100 rpm. Asimismo se muestran la desviación estándar (σ) y el Coeficiente de Variación (C.V.) de los promedios correspondientes a cada uno de los tiempos de muestreo del estudio de disolución.

TABLA No. 31

**TIEMPOS MEDIOS DE DISOLUCION
(MINUTOS)**

LOTE 1

	AGUA DESTILADA		BUFFER DE FOSFATOS	
	50 rpm	100 rpm	50 rpm	100 rpm
1a. Disolución	6.90	2.93	3.57	1.88
2a. Disolución	7.09	10.63	3.33	2.02
3a. Disolución	3.90	3.07	3.36	1.71
$\overline{\text{TMD}}$	5.96	5.54	3.42	1.87
σ	1.78	4.40	0.13	0.15
C.V.	30%	79%	3.8%	8.3%

LOTE 2

	AGUA DESTILADA		BUFFER DE FOSFATOS	
	50 rpm	100 rpm	50 rpm	100 rpm
1a. Disolución	6.67	2.98	2.94	1.85
2a. Disolución	6.67	3.38	2.82	2.14
3a. Disolución	11.57	3.06	2.62	1.80
$\overline{\text{TMD}}$	8.30	3.14	2.79	1.85
σ	2.83	0.21	0.16	0.18
C.V.	34%	6.7%	5.7%	9.5%

PRODUCTO INNOVADOR

	AGUA DESTILADA		BUFFER DE FOSFATOS	
	50 rpm	100 rpm	50 rpm	100 rpm
1a. Disolución	8.61	3.80	4.67	3.21
2a. Disolución	8.09	4.34	4.47	4.50
3a. Disolución	8.02	5.11	4.48	3.74
$\overline{\text{TMD}}$	8.24	4.41	4.54	3.81
σ	0.32	0.65	0.11	0.64
C.V.	3.9%	14.7%	2.5%	17%

TABLA No. 32

PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA
 LOTE 1
 MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA

PERFILES DE DISOLUCION PROMEDIO

Velocidad de agitación: 50 rpm

		T I E M P O (minutos)								
		2	4	6	8	12	16	20	25	30
% Disuelto		7.83	35.22	52.08	61.10	68.11	71.87	74.59	75.71	76.27
σ		1.28	6.37	0.82	1.18	2.43	2.84	2.62	4.37	2.94
C.V. (%)		16.3	18.0	1.5	1.9	3.5	3.9	3.5	5.7	3.8

Velocidad de agitación: 100 rpm

		T I E M P O (minutos)								
		2	4	6	8	12	16	20	25	30
% Disuelto		49.54	78.54	85.64	88.70	86.73	86.63	83.69	84.97	79.80
σ		0.96	1.93	3.81	5.45	5.72	6.30	4.34	5.21	7.02
C.V. (%)		1.9	2.4	4.4	6.1	6.5	7.2	5.1	6.1	8.7

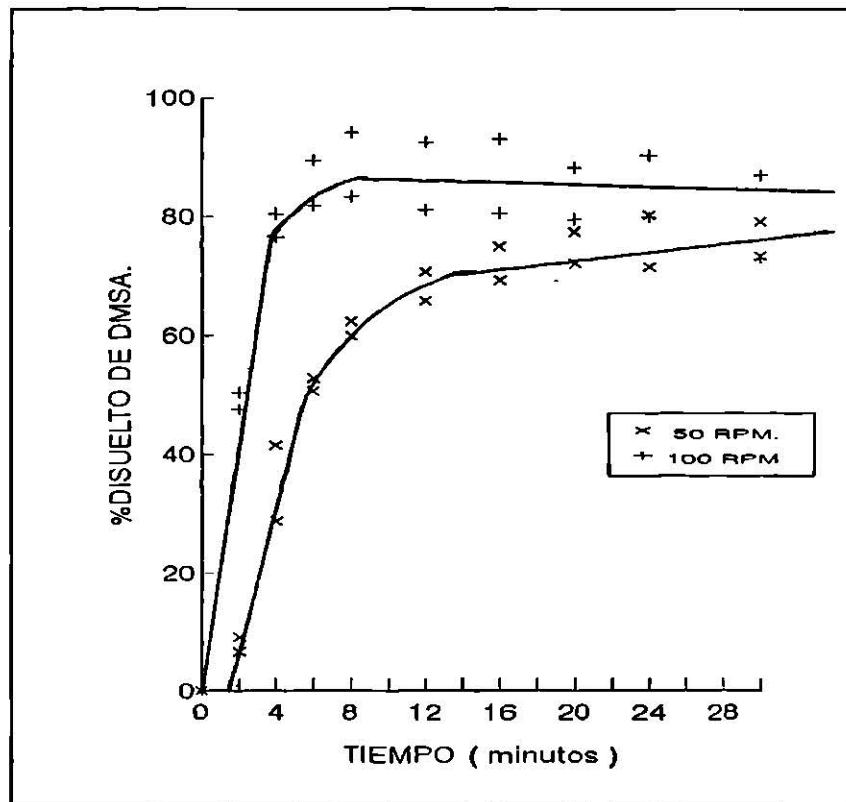


TABLA No. 33

**PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA
LOTE 1**

MEDIO DE DISOLUCION: BUFFER DE FOSFATOS 0.2M pH = 7.2

PERFILES DE DISOLUCION PROMEDIO

Velocidad de agitación: 50 rpm

	T I E M P O (minutos)								
	2	4	6	8	12	16	20	25	30
% Disuelto	31.40	62.85	79.87	82.27	84.86	80.75	80.29	77.52	76.15
σ	2.64	3.82	2.13	2.43	1.59	1.92	1.08	1.23	0.56
C.V. (%)	8.4	6.0	2.6	2.9	1.8	2.3	1.3	1.5	0.7

Velocidad de agitación: 100 rpm

	T I E M P O (minutos)								
	2	4	6	8	12	16	20	25	30
% Disuelto	64.59	77.48	80.24	79.51	78.68	75.56	73.39	70.89	69.52
σ	4.47	7.70	9.82	10.9	11.22	9.68	9.55	8.31	8.72
C.V. (%)	6.4	9.5	12.2	13.7	14.2	12.8	13.0	11.72	12.54

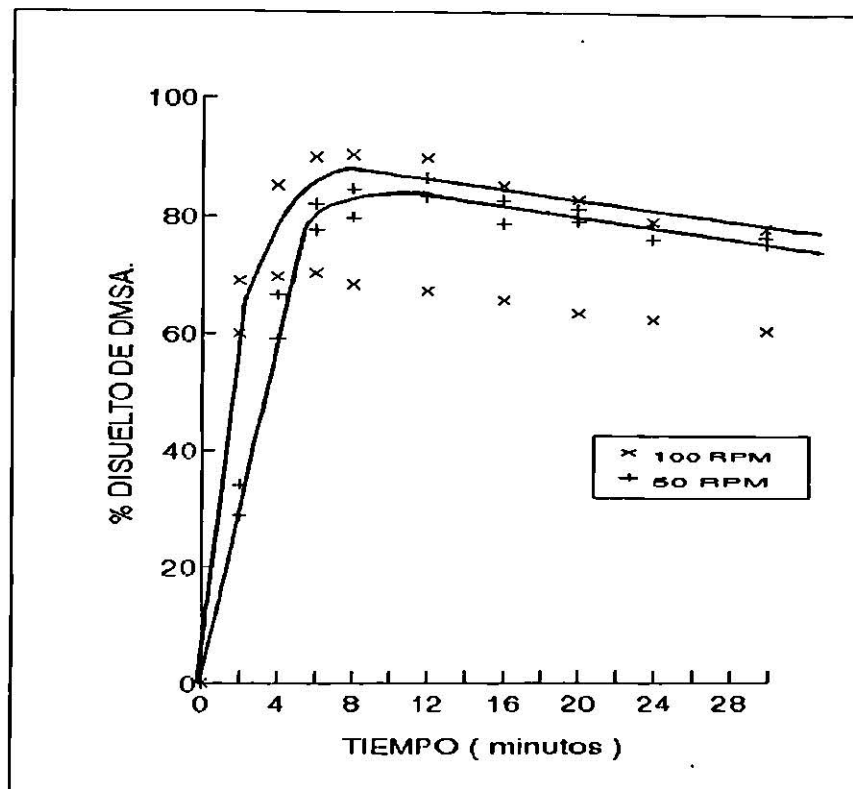


TABLA No. 34

PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA
 LOTE 2
 MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA

PERFILES DE DISOLUCION PROMEDIO

Velocidad de agitación: 50 rpm

		T I E M P O (minutos)								
		2	4	6	8	12	16	20	25	30
% Disuelto		7.55	39.76	53.24	68.06	77.77	80.35	81.66	82.80	85.19
σ		0.76	2.26	9.67	1.71	2.11	2.43	0.01	0.28	2.02
C.V. (%)		10.0	5.6	18.1	2.5	2.7	3.0	0.0	0.3	2.3

Velocidad de agitación: 100 rpm

		T I E M P O (minutos)								
		2	4	6	8	12	16	20	25	30
% Disuelto		35.20	77.60	88.34	91.29	91.11	91.58	87.75	86.91	85.34
σ		12.35	4.49	4.22	3.81	2.88	2.44	3.28	1.90	2.21
C.V. (%)		35.0	5.7	4.7	4.1	3.1	2.6	3.7	2.1	2.5

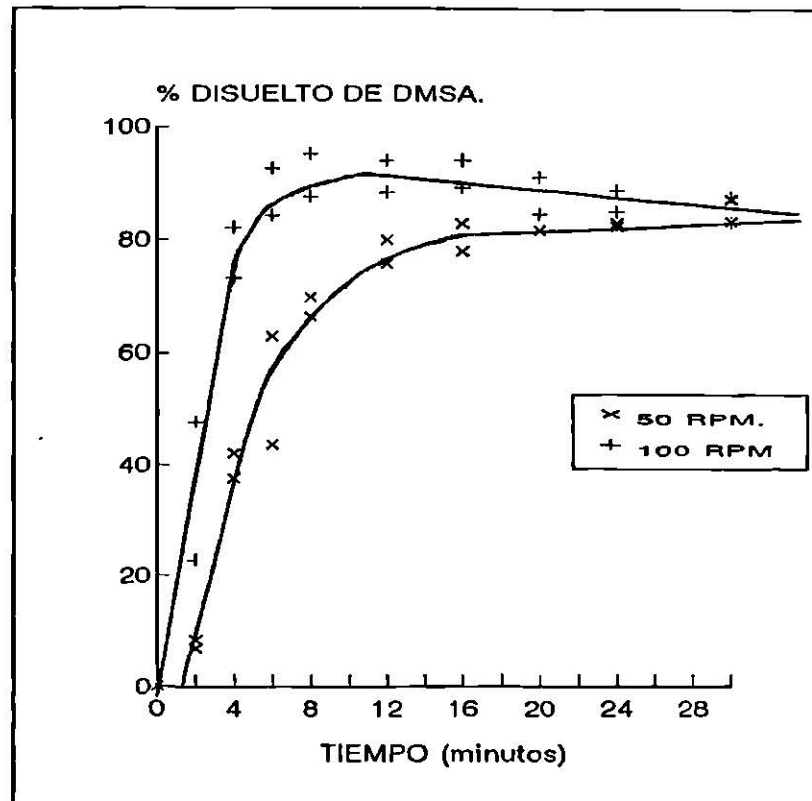


TABLA No. 35

PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA
 LOTE 2

MEDIO DE DISOLUCION: BUFFER DE FOSFATOS 0.2M pH = 7.2

PERFILES DE DISOLUCION PROMEDIO

Velocidad de agitación: 50 rpm

	T I E M P O (minutos)								
	2	4	6	8	12	16	20	25	30
% Disuelto	43.06	75.09	88.52	90.85	88.84	87.85	85.75	83.33	79.52
σ	7.71	0.44	4.29	4.55	0.91	4.78	6.80	9.35	10.54
C.V. (%)	17.9	0.58	4.8	5.0	1.0	5.4	7.9	11.2	13.26

Velocidad de agitación: 100 rpm

	T I E M P O (minutos)								
	2	4	6	8	12	16	20	25	30
% Disuelto	87.58	94.16	94.80	95.08	93.71	92.20	90.81	88.70	87.86
σ	11.53	2.01	2.59	3.89	4.69	5.61	7.45	10.13	10.91
C.V. (%)	13.1	2.1	2.7	4.09	5.0	6.1	8.2	11.4	12.4

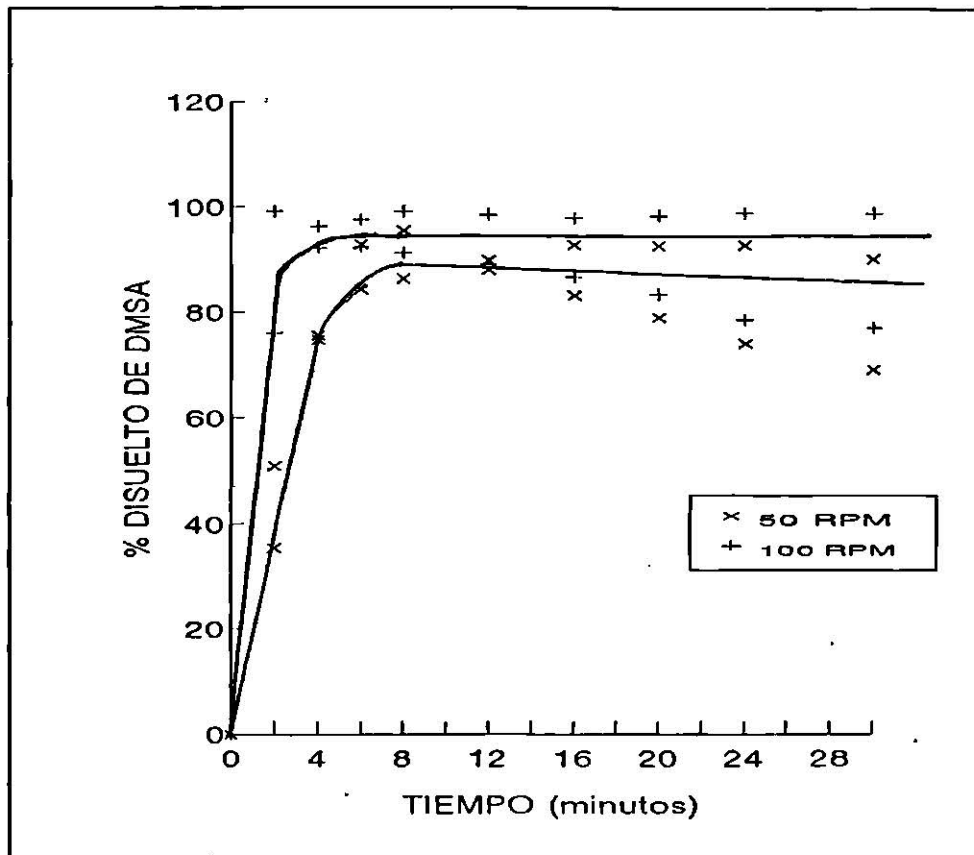


TABLA No. 36

**PRUEBA DE DISOLUCION DE DMSA
PRODUCTO INNOVADOR (CAPSULAS)
MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA**

PERFILES DE DISOLUCION PROMEDIO

Velocidad de agitación: 50 rpm

		T I E M P O (minutos)								
		2	4	6	8	12	16	20	25	30
% Disuelto		3.50	21.41	45.01	57.53	66.30	71.68	73.78	74.84	76.08
σ		2.56	5.72	6.48	2.66	7.48	5.27	5.63	5.65	4.51
C.V. (%)		73	26	14	4.6	11.2	7.3	7.6	7.55	5.9

Velocidad de agitación: 100 rpm

		T I E M P O (minutos)								
		2	4	6	8	12	16	20	25	30
% Disuelto		29.28	62.25	87.39	93.72	94.85	94.27	89.51	92.15	83.83
σ		7.25	4.27	0.07	0.69	1.81	4.20	9.2	5.24	-
C.V.(%)		24.7	6.8	0.0	0.7	1.9	4.4	10.3	5.6	-

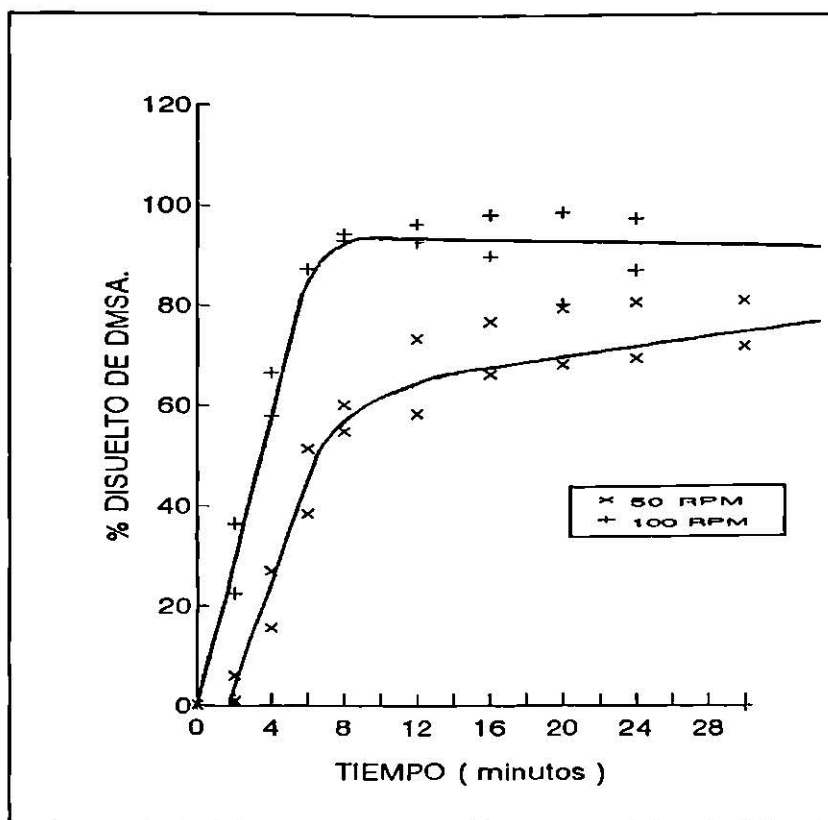


TABLA No. 37

**PRUEBA DE DISOLUCION DE DMSA
PRODUCTO INNOVADOR (CAPSULAS)
MEDIO DE DISOLUCION:BUFFER DE FOSFATOS 0.2M pH = 7.2**

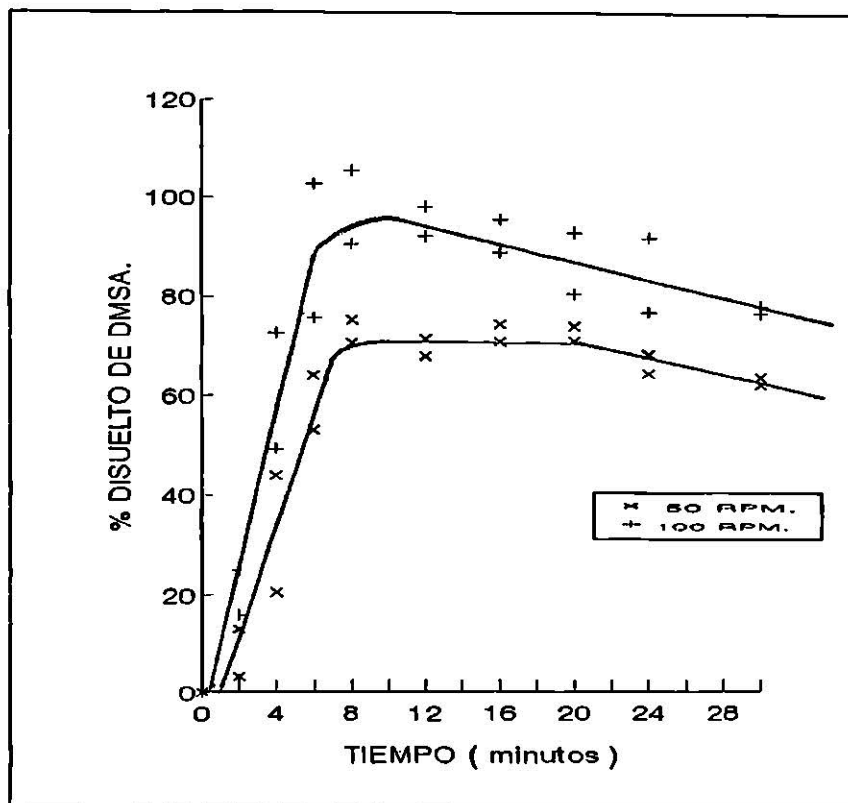
PERFILES DE DISOLUCION PROMEDIO

Velocidad de agitación; 50 rpm

	T I E M P O (minutos)									
	2	4	6	8	12	16	20	25	30	
% Disuelto	8.11	32.17	58.55	74.42	69.69	72.72	67.57	66.39	62.98	
σ	4.97	11.74	5.44	2.85	1.73	1.79	3.55	1.89	0.78	
C.V. (%)	61	36	9.2	3.9	2.4	2.4	5.2	0.7	1.2	

Velocidad de agitación: 100 rpm

	T I E M P O (minutos)									
	2	4	6	8	12	16	20	25	30	
% Disuelto	20.33	60.90	89.17	98.02	95.09	92.35	86.72	84.48	77.47	
σ	4.45	11.63	13.51	7.43	2.97	3.30	6.13	7.48	0.69	
C.V.(%)	21	19	15	7.5	3.1	3.58	7.0	8.8	0.9	



En los ensayos de disolución realizados tanto en los comprimidos de DMSA (Lote 1 y Lote 2) como en el producto innovador (cápsulas), se observa que la velocidad de disolución del DMSA se incrementa considerablemente conforme aumenta la intensidad de la agitación. Así, en la Tabla 32 se aprecia que al realizar el estudio de disolución de comprimidos del Lote 1 en medio acuoso a 100 rpm, la concentración máxima disuelta (88.7%) se alcanza cuando tan sólo transcurren 8 minutos del ensayo; en cambio a 50 rpm, a dicho tiempo se disuelve únicamente el 61.1% del DMSA contenido en los comprimidos. Cabe señalar que transcurridos los 30 minutos del ensayo a 50 rpm, sólo se alcanza a disolver el 76.27% del principio activo. Un comportamiento similar se aprecia en los restantes ensayos de disolución.

Es importante señalar que en los perfiles de disolución realizados en medio de Buffer de Fosfatos 0.2m pH = 7.2, se observó de manera generalizada una disminución en las concentraciones de DMSA en solución a partir de los 8 minutos de iniciado el ensayo de disolución. Con el fin de descartar la posibilidad de una degradación del DMSA en el medio de fosfatos, se realizó un estudio de cromatografía en capa fina del medio de disolución muestreado a tiempos superiores de los 8 minutos. El solvente utilizado para el corrimiento de las placas de cromatografía fué Metanol: Acido Acético: Agua en proporción 7:2:1. Mediante la comparación de los cromatogramas obtenidos con el correspondiente al realizado con DMSA, se determinó que no había diferencias significativas entre los mismos por lo que no hay degradación del DMSA en el medio de disolución de fosfatos.

El estudio comparativo de los perfiles de disolución de los dos lotes de comprimidos de DMSA y el producto innovador en cada uno de los medios de disolución e intensidades de agitación estudiadas, se muestra en las Figuras 13, 14, 15 y 16. Se aprecia que en todos los casos los comprimidos de DMSA correspondientes al Lote 2, no obstante a tener un mayor grado de compactación que los comprimidos del Lote 1, presentan mayores velocidades de disolución que éstos y por lo tanto se alcanzan mayores porcentajes de DMSA disuelto en los comprimidos de Lote 2 que en los del Lote 1 y el producto innovador.

El comportamiento anterior se explica por la posible ruptura de las partículas de DMSA durante el proceso de compresión. La velocidad de disolución será mayor conforme aumenta la fuerza de compresión debido a que la fragmentación de las partículas incrementa la superficie de las mismas.

Con el fin de determinar las condiciones del ensayo de disolución que permiten diferenciar el comportamiento interlotes, fué necesario realizar un estudio estadístico de los perfiles de disolución obtenidos en agua y buffer de fosfatos a las dos velocidades de agitación en estudio. El resultado de dicho estudio indicó que el ensayo de disolución realizado en buffer de fosfatos a 50 rpm es el único que permite realizar una discriminación entre lotes.

Figura 14

ENSAYO DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA Y PRODUCTO INNOVADOR

Medio de Disolución: Agua Destilada

Velocidad de Agitación: 50 rpm

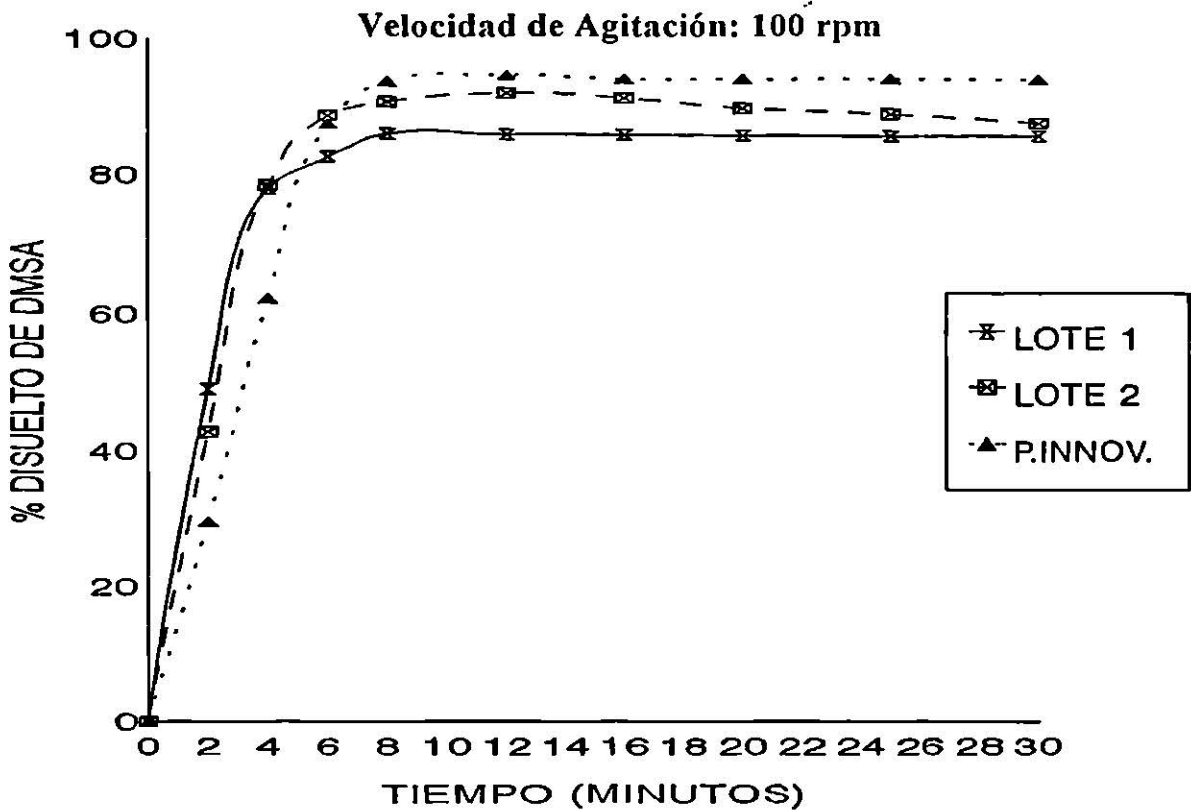
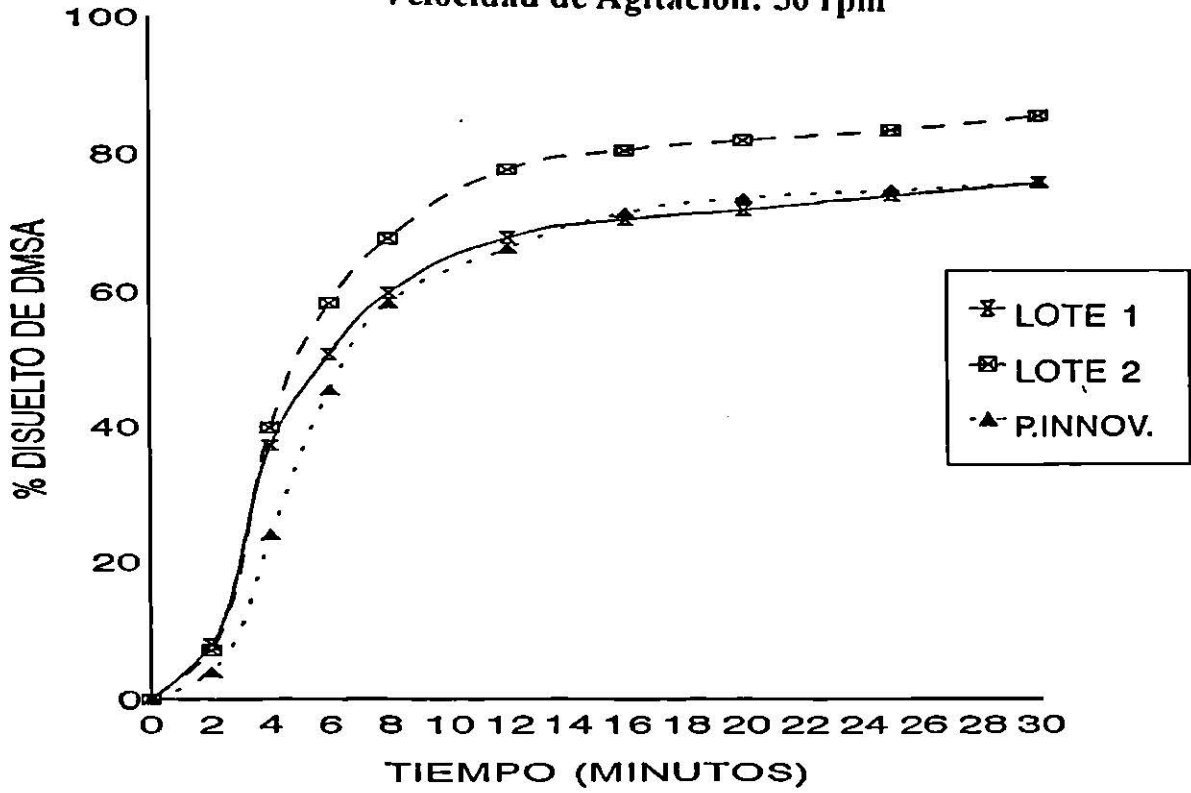
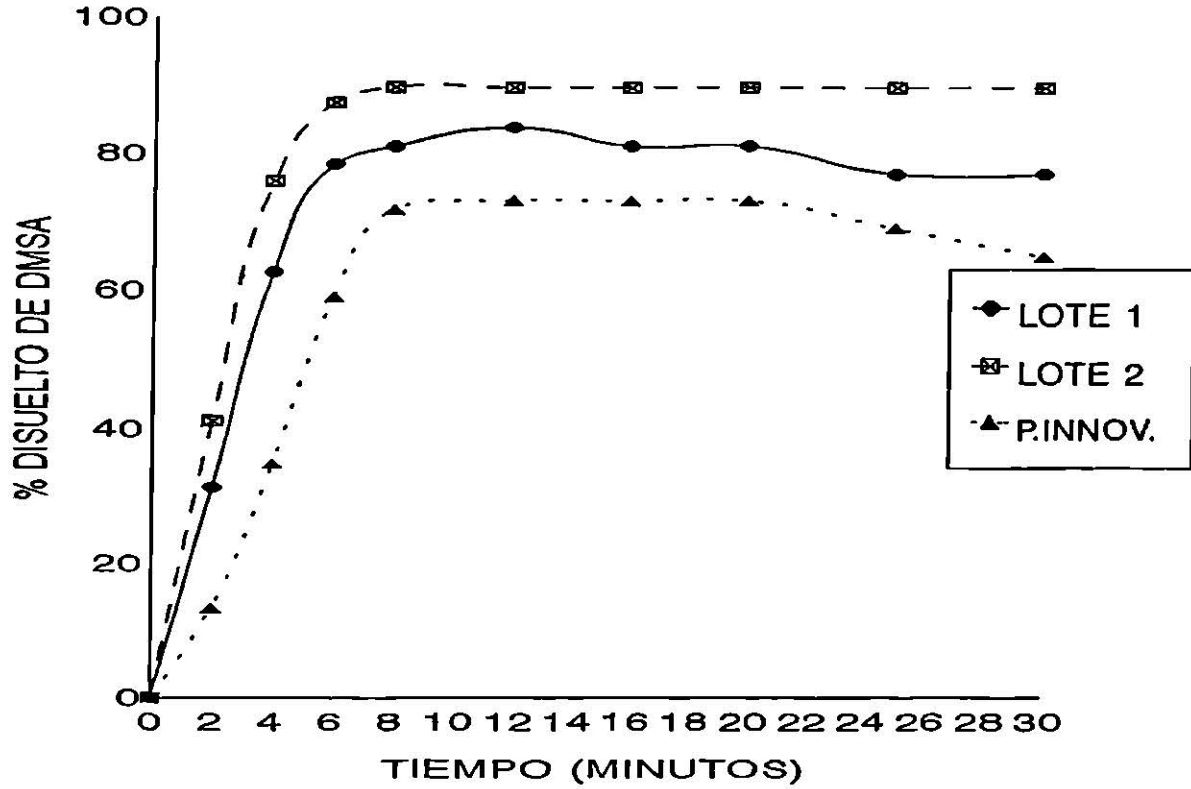


Figura 15

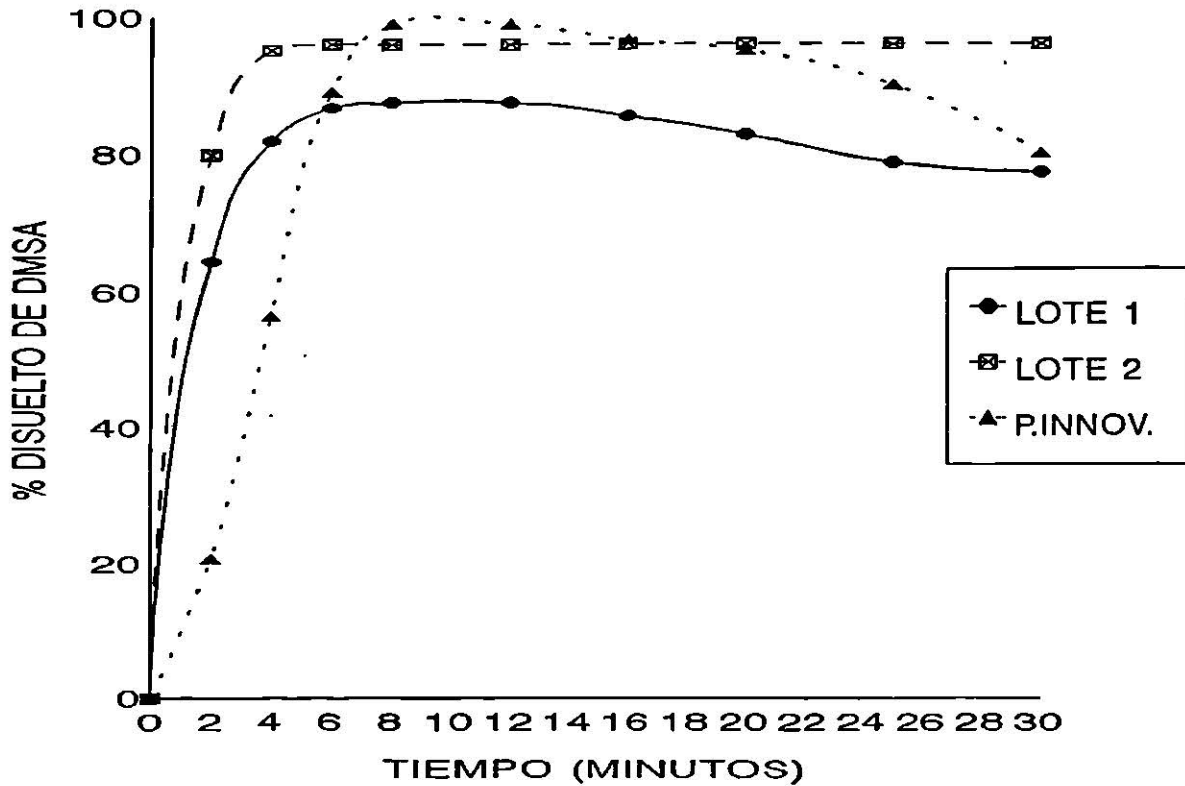
ENSAYO DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE DMSA Y PRODUCTO INNOVADOR

Medio de Disolución: Buffer de fosfatos 0.2M pH = 7.2

Velocidad de Agitación: 50 rpm



Velocidad de Agitación: 100 rpm



Asimismo se realizó un estudio estadístico comparativo de los perfiles de disolución del producto innovador con los correspondientes a los Lotes 1 y 2 de comprimidos de DMSA con objeto de determinar cuál de éstos presentaba mayor similitud en el ensayo de disolución con las cápsulas de DMSA. Se observó que el Lote 1 es el que más se asemeja en comportamiento de disolución al producto innovador, sin embargo en el medio de fosfatos a 50 rpm se determinó que los dos lotes de comprimidos de DMSA presentan diferencias estadísticamente significativas en el proceso de disolución con respecto al producto innovador.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo no es posible discriminar entre los dos Lotes de comprimidos de DMSA con el fin de definir al más apropiado para el estudio "in vivo" de este principio activo. Ambos lotes presentan características farmacotécnicas adecuadas para su administración a animales de experimentación y, aunque en principio es elegible el Lote 2 por su mayor velocidad de disolución y por alcanzar mayores cantidades de DMSA disueltas con respecto al Lote 1, se considera necesaria el estudio "in vivo" de ambos lotes a fin de determinar cuál de ellos presenta un comportamiento farmacocinético más adecuado para el tratamiento de la intoxicación por metales pesados con DMSA.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Se desarrolló una formulación oral para el Acido 2,3-Meso-dimercaptosuccínico (DMSA) en forma farmacéutica de comprimido simple con dos grados de compactación distintos que fueron determinados en base el número de excéntrica de la máquina de comprimir utilizada.
2. Los métodos analíticos aplicados en la evaluación farmacotécnica de los comprimidos de DMSA y del producto innovador (cápsulas de gelatina rígida) fueron lineales y repetibles en los rangos de concentración establecidos en cada caso.
3. Al no poseer el DMSA características adecuadas de fluidez para su compresión directa, fué necesario realizar una granulación por vía húmeda del principio. El granulado obtenido si cumplió con las características galénicas requeridas para su compresión.
4. Los comprimidos de DMSA obtenidos en cada uno de los Lotes cumplen con los requisitos de control de calidad señalados para los ensayos de uniformidad de peso, uniformidad de contenido, fuerza de fractura y tiempo de desintegración.
5. El estudio de disolución de los comprimidos de DMSA y del producto innovador se realizó en agua destilada desgasificada y buffer de fosfatos 0.2M pH = 7.2 a velocidades de agitación de 50 y 100 rpm. El único método de disolución que permitió realizar una diferenciación entre los lotes de comprimidos de DMSA fué el realizado en Buffer de Fosfatos a 50 rpm.
6. En todos los ensayos de disolución se observó un incremento de la velocidad de disolución del DMSA al aumentar el grado de agitación de las paletas utilizadas en el estudio.
7. El Lote 2 de comprimidos de DMSA, con un mayor grado de compactación, presenta mayores velocidades de disolución con respecto al Lote 1 y al producto innovador en todas las condiciones de disolución ensayadas. Esto se explica por el incremento en la superficie específica

de las partículas de DMSA generado por la ruptura de éstas al ser sometidas a altas fuerzas de compresión.

8. En base a los estudios realizados en el presente trabajo no es posible llevar a cabo una discriminación entre los lotes de comprimidos de DMSA con objeto de definir cuál de ellos es más apto para su administración a animales de experimentación. Aunque el Lote 1 presenta mayores similitudes con el producto innovador, los comprimidos correspondientes al Lote 2 muestran una mayor rapidez en la liberación del DMSA con lo cual es posible que se obtengan mayores velocidades de absorción del fármaco en los estudios "in vivo".
9. Es preciso realizar el estudio "in vivo" de los dos lotes de comprimidos de DMSA con el fin de seleccionar aquel que cumpla con las características farmacocinéticas necesarias para su aplicación en el tratamiento de intoxicaciones por metales pesados en animales de experimentación.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1. APOSHIAN H. V., TADLOCK C., MOON H.**
Protection of mice against the lethal effects of sodium arsenite- a quantitative comparison of a number of chelating agents.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 61, 385 (1981).
- 2. APOSHIAN H. V.**
DMSA and DMPS - water soluble antidotes for heavy metal poisoning.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 23, 193 (1983).
- 3. APOSHIAN H.V., APOSHIAN M.M.**
Meso-2,3-Dimercaptosuccinic Acid: Chemical, Pharmacological and Toxicological properties of an orally effective metal chelating agent.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 30, 279 (1990).
- 4. APOSHIAN H.V., RICHARD M:**
Human studies with chelating agents, DMPS and DMSA.
Clinical Toxicol. 30(4), 505 (1992).
- 5. ARIAS I., RIVERA J., CADORNIGA R.**
Aparatos para la determinación "in vitro" de la disponibilidad fisiológica de medicamentos.
Química e Industria 17, 92 (1971).
- 6. ARTEAGA R.**
USP Dissolution Calibrator, Non desintegrating Type Lot I; USP Dissolution Calibrator Desintegrating Typo Lot I.
The United States Pharmacopeial Convention. (1989).
- 7. BAKKA A., AASETH J., RUGSTAD H.E.**
Influence of certain chelating agents on egress of cadmium from cultured epithelial cells containing high amounts of metallothionein: a screening of Cd-releasing and toxic effects.
Acta Pharmacol. Toxicol. 49, 432 (1981).
- 8. BENTUR Y., BROOK J.G.**
Meso-2,3-Dimercaptosuccinic Acid in the diagnosis and treatment of lead poisoning.
Clin. Toxicol. 25, 39 (1987).

NAME b
AD 411 6

- 9. CAMPBELL R.J., CLARKSON W.**
The therapeutic use of 2,3-dimercaptopropane-L-sulfonatein. Two cases of inorganic mercury poisoning.
Brief. Reports. Jama. 256, 3127 (1986).
- 10. CARR R.L.**
Evaluating flow properties of solids.
Chem. Eng. 72, 163 (1965).
- 11. CARSTENSEN J.T.**
Solid pharmaceuticals: mechanical properties and rate phenomena.
Academic Press Inc. Nueva York (1980).
- 12. CID E.**
Monografía sobre disolución de fármacos.
Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos.
Washington D.C. (1981).
- 13. COOPER J.**
Recent advances in tablet technology.
Advances in Pharmaceutical Sciences. Vol. III. Pag. 1.
Academic Press, Londres (1971).
- 14. COOPER J. REES J.**
Tabletting research and technology..
J. Pharm. Sci. 61, 1511 (1972).
- 15. DEL POZO A.**
Farmacia Galénica Especial. (Tomo I)
Barcelona (1977)
- 16. DIAZ-BARRIGA F.**
Principios de toxicidad del Cadmio.
Ciencia y Desarrollo 98, 61 (1991).
- 17. DIAZ-BARRIGA F., CUELLAR J.A., GOMEZ H., MEJIA J.J., BATRES L., YAÑEZ L., CARRIZALEZ L.**
Estudio sobre la exposición ambiental al arsénico y el cadmio en la población infantil de una zona de alto riesgo de la ciudad de San Luis Potosí.
Informe entregado a SEDUE Federal (1990).

- 18. DOMINGO L.J., ORTEGA A., PATERNAIN L.J.**
Oral meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in pregnant Sprague-Dawley rats: teratogenicity and alterations in mineral metabolism. I. Teratological evaluation. *J. Toxicol. and Env. Health* 30, 181 (1990)
- 19. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.**
Métodos Generales de Análisis.
Secretaría de Salubridad y Asistencia.
Quinta Edición. México (1988).
- 20. FRENCH W.N., MATSUI F., COOK D., LEVI L.**
Pharmacopeial standards and specifications for bulk drugs and solid oral dosage forms. Similarities and differences. *J. Pharm. Sci.* 56, 1622 (1967).
- 21. FRIEDHEIM E., GRAZIANO J.H., POPOVAC D., DRAGOVIC D., KAUL B.**
Treatment of lead poisoning by 2,3-dimercaptosuccinic acid. *Lancet* 2, 1234 (1978).
- 22. GENNARO A.R.**
Remington. Farmacia. (Séptima Edición)
Ed. Médica Panamericana. (1985).
- 23. GOODMAN A., GOODMAN L.S., GILMAN A.**
Las bases farmacológicas de la terapéutica.
Editorial Panamericana. Sexta Edición (1982).
- 24. GRASSETTI R.D., MURRAY F.J.**
Determination of sulfhydryl groups with 2,2', or 4,4' dithiopyridine. *Arch. Bioch. and Biophysycs.* 119, 41 (1967).
- 25. GRAZIANO J.H., LEONG J.K. FRIEDHEIM E.**
2,3-Dimercaptosuccinic Acid: A new agent for the treatment of lead poisoning. *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* 206, 696 (1978).
- 26. GRAZIANO J.H., ETHEL S.**
2,3-Dimercaptosuccinic Acid as an antidote for lead intoxication. *Clin. Pharmacol Ther.* 37, 431 (1984).

- 27. GRAZIANO J.H., CUCCIA D. FRIEDHEIM E.**
The pharmacology of 2,3-dimercaptosuccinic acid and its potential use in arsenic poisoning.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 207, 1051 (1978).
- 28. HELMAN J.**
Farmacotecnia Teórica y Práctica.(Tomo VI)
Editorial C.E.C.S.A. (1982).
- 29. HERSEY J.A.**
Methods availables for the determination of in vitro dissolution rate.
Manuf. Chem. Aers. News. 2, 32 (1969)
- 30. INDEX MERCK.**
Edición 11a. (1989).
- 31. LENZ K., HRUBY K., DRUML W., EDER A., GASZNER A.**
2,3-Dimercaptosuccinic acid in human arsenic poisoning.
Arch. Toxicol. 47, 241 (1981).
- 32. LIANG Y., SHI J., CHEN L., DING G.**
Dimercaptosuccinic acid per os promoted the excretions of Pb, Cu, Sb, Sr, Tl and Pm.
Acta Pharm. Sin. 15, 335 (1980).
- 33. MUÑOZ B.D.**
Técnicas granulométricas de aplicación galénica, Estudio crítico.
Tesina de Licenciatura. Univ. Complutense de Madrid. (1981)
- 34. PARERA E., FAULI C.**
Factores de interés en la física de la compresión.
Ciencia e Industria Farmacéutica 4, 263 (1972).
- 35. QUATERLY INDEX**
Chelating agents (713g-713j)
December (1991)
- 36. REES J.E., RUE P.J., RICHARDSON S.C.**
Work-of-failure measurements on formulated tablets.
J. Pharm. Pharmacol. 29, 38P (1977)

