



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

"ENSAYOS DE DISOLUCION EN TABLETAS DE
CARBAMAZEPINA"

TRABAJO RECEPTACIONAL

que para obtener el titulo de
QUIMICO FARMACOBIOLOGO

p r e s e n t a :

ROBERTO CABRAL SALAZAR

403

1

SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

1992



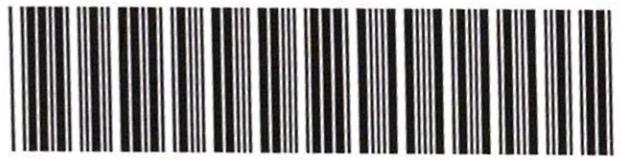


403

1



T
RS
C3
C.



1080075699

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



**"ENSAYOS DE DISOLUCION EN TABLETAS DE
CARBAMAZEPINA"**

TRABAJO RECEPCIONAL

que para obtener el título de
QUIMICO FARMACOBIOLOGO

p r e s e n t a :

ROBERTO CABRAL SALAZAR

ASESORADO POR: M.C. ROSA DE CARMEN MILAN SEGOVIA

SAN LUIS POTOSI, S.L.P.



T
R 254103
CB



DEDICATORIA

Con amor para mis padres:

Roberto Cabral Jaime. (†)

Maria Petra Salazar de Cabral

por su ánimo y comprensión en todo momento.

A mis hermanos

Guillermo.

Fernando.

Carlos Alberto.

A mis familiares y amigos.

AGRADECIMIENTOS.

De manera muy especial a la M.C. Rosa del Carmen Milán Segovia en reconocimiento a la invaluable ayuda brindada para la realización y asesoría de la presente tesis.

Al personal del laboratorio de Ingeniería Química y de administración del CIEP/FCQ por su amistad y cooperación.

A el FAI (Fondo de Apoyo a la Investigación de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.) por la ayuda otorgada.

A todo el personal de la Facultad de Ciencias Químicas que intervinieron en la realización de este trabajo.

I N D I C E

	PAG.
RESUMEN.	0
CAPITULO 1 INTRODUCCION.	
1.1 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION.	1
1.2 OBJETIVOS.	2
CAPITULO 2 REVISION BIBLIOGRAFICA.	
2.1 DISOLUCION.	3
2.1.1 TEORIAS DE LA DISOLUCION.	3
2.1.2 FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION.	5
2.1.3 METODOLOGIAS DE DISOLUCION.	6
2.1.4 METODOS OFICIALES.	6
2.1.5 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRUEBA DE DISOLUCION.	10
2.1.6 APLICACION DE LAS METODOLOGIAS DE DISOLUCION.	10
2.2 MONOGRAFIA DE LA CARBAMAZEPINA.	11
2.2.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.	11
2.2.2 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.	13
2.2.3 FARMACOCINETICA.	13
2.2.4 ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS.	15
CAPITULO 3 MATERIALES Y METODOS.	
3.1 SELECCION DE PRODUCTOS ESTUDIAR.	16
3.2 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.	16
3.2.1 REACTIVOS Y EQUIPO.	16
3.2.2 METODOS EMPLEADOS.	17
3.3 ESTUDIO DE DISOLUCION.	18
3.3.1 PROCEDIMIENTO GENERAL DE DISOLUCION.	18
3.3.2 CALIBRACION DEL EQUIPO DISOLUTOR.	18
3.3.2.1 CONDICIONES DE CALIBRACION.	19
3.3.2.2 PREPARACION DEL MEDIO DE DISOLUCION BUFFER DE FOSFATOS 0.05M.	19
3.3.2.3 PREPARACION DE LA CURVA PATRON PARA CADA PRUEBA DE CALIBRACION.	20
3.3.3 METODOS DE DISOLUCION APLICADOS A LAS TABLETAS DE CBZ.	20
3.3.3.1 PREPARACION DE LOS MEDIOS DE DISOLUCION.	21
3.3.3.2 PREPARACION DE LAS CURVAS PATRON PARA CADA MEDIO DE DISOLUCION.	22
3.3.4 METODO ANALITICO.	22
3.3.4.1 VALIDACION ESTADISTICA DEL METODO ANALITICO PARA CADA MEDIO DE DISOLUCION.	22
3.3.5 PERFILES DE DISOLUCION.	23
CAPITULO 4 RESULTADOS.	
4.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.	24
4.2 ESTUDIO DE DISOLUCION.	29
4.2.1 CALIBRACION DEL EQUIPO DISOLUTOR.	29
4.2.1.1 CURVAS PATRON DE PREDNISONA Y ACIDO SALICILICO.	29
4.2.1.2 RESULTADOS DE LA CALIBRACION DEL DISOLUTOR.	30
4.2.2 VALIDACION ESTADISTICA DEL METODO ANALITICO PARA CADA MEDIO DE DISOLUCION.	31
4.3 PERFILES DE DISOLUCION.	38

CAPITULO 5 ANALISIS DE RESULTADOS.

5.1 SELECCION DE PRODUCTOS.	43
5.2 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.	43
5.3 ESTUDIO DE DISOLUCION.	43
5.3.1 CALIBRACION DEL EQUIPO DISOLUTOR.	43
5.3.2 METODOS DE DISOLUCION APLICADOS A LAS TABLETAS DE CBZ.	44
5.3.3 VALIDACION ESTADISTICA DEL METODO ANALITICO PARA CADA MEDIO DE DISOLUCION.	44
5.3.4 PERFILES DE DISOLUCION.	45
CAPITULO 6 CONCLUSIONES.	51
CAPITULO 7 APENDICE.	52
CAPITULO 8 BIBLIOGRAFIA.	53

INDICE DE TABLAS.

2.1 CARACTERISTICAS PRINCIPALES DE LAS DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE CARBAMAZEPINA.	12
3.1 LOTES Y SUS RESPECTIVAS CLAVES DE LAS TABLETAS DE CBZ.	16
3.2 CONDICIONES DE CALIBRACION DEL DISOLUTOR.	19
3.3 METODOS DE DISOLUCION APLICADOS A LAS TABLETAS DE CBZ DE 200 mg.	21
3.4 CONCENTRACIONES DE LAS CURVAS PATRON DE CBZ EN LOS DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCION.	22
4.1 RESULTADOS DE LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO Y VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO DE LAS TABLETAS DE CBZ.	25
4.2 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DESINTEGRACION DE TABLETAS DE CBZ.	26
4.3 LINEALIDAD DEL METODO ANALITICO PARA PARA PREDNISONA Y AC. SALICILICO.	29
4.4 PORCENTAJE DISUELTO DE LAS TABLETAS CALIBRADORAS.	30
4.5 PARAMETROS ESTADISTICOS PARA LA EVALUACION DE LINEALIDAD DE LOS CUATRO MEDIOS DE DISOLUCION.	31
4.6 REPEATIBILIDAD DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO PARA CUANTIFICAR CBZ EN LOS DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCION.	35
5.1 VALOR DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCION DE PRIMER ORDEN	46
5.2 PORCENTAJE PROMEDIO DE CBZ DISUELTA EN LOS CUATRO METODOS EMPLEADOS.	47
5.3 EFICIENCIA PROMEDIO DE LA DISOLUCION DE LAS TABLETAS DE CBZ CON LOS CUATRO METODOS EMPLEADAS.	48

INDICE DE FIGURAS.

4.1 CURVA PATRON DE PREDNISONA EN AGUA DESTILADA.	27
4.2 CURVA PATRON DE AC. SALICILICO EN BUFFER DE FOSFATOS 0.05M pH=7.4	27
4.3 CURVA PATRON DE CBZ EN FLUIDO GASTRICO SIMULADO S/ENZIMA pH 1.2 (METODO I).	32
4.4 CURVA PATRON DE CBZ EN FLUIDO INTESTINAL SIMULADO S/ENZIMA pH 7.5 (METODO II).	33
4.5 CURVA PATRON DE CBZ EN LAURIL SULFATO DE SODIO AL 1% P/V (METODO III).	34
4.6 CURVA PATRON DE CBZ EN MEDIO DE DISOLUCION ALCOHOLICO AL 10% Y 0.1% DE TWEEN 20. (METODO IV).	35

4.7	PERFIL DE DISOLUCION DE LAS TABLETAS DE CBZ EN EL METODO I. . . .	39
4.8	PERFIL DE DISOLUCION DE LAS TABLETAS DE CBZ EN EL METODO II. . .	40
4.9	PERFIL DE DISOLUCION DE LAS TABLETAS DE CBZ EN EL METODO III. .	41
4.10	PERFIL DE DISOLUCION DE LAS TABLETAS DE CBZ EN EL METODO IV. . .	42

INDICE DE ESQUEMAS.

2.1	APARATO 1 USP/NF (METODO DE LA CANASTILLA).	7
2.2	APARATO 2 USP/NF (METODO DE LA PALETA).	8
2.3	CELDA Y APARATO DE DISOLUCION DE FLUJO CONTINUO.	9

R E S U M E N .

Para muchos medicamentos de administración oral, el proceso de absorción está limitado por su velocidad de disolución en los fluidos gastrointestinales, lo que a su vez influye en la rapidez de la aparición del efecto farmacológico. Las pruebas de disolución son de gran utilidad cuando indican *a priori* sobre la velocidad de disolución y absorción de un fármaco *in vivo*. Debido a que en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en su 5a. edición de 1988 no existe una prueba de disolución para las tabletas del antiepiléptico carbamazepina, se consideró de importancia ensayar su disolución bajo cuatro diferentes métodos de disolución reportados en la bibliografía, uno de los cuales figura como requisito oficial de la United States Pharmacopeia XXII edición. Sin embargo esta última metodología no está correlacionada con datos *in vivo* y al estudiarla en el presente trabajo no permitió distinguir entre lotes de diferente calidad. Por otro lado, los métodos de disolución que discriminaron mejor entre productos fueron aquéllos en los que se empleó fluido gástrico simulado sin enzima, y fluido intestinal simulado sin enzima.

Estos resultados apoyan el hecho de que debe sustituirse la prueba de desintegración actual que aparece en la Farmacopea Mexicana para las tabletas de carbamazepina, por una prueba de disolución que permita detectar formulaciones de cinéticas diferentes y que puedan conducir al desarrollo de fallas terapéuticas durante el control de las crisis convulsivas.

CAPITULO 1 INTRODUCCION .

1.1 ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION.

La importancia que día a día adquiere la investigación biofarmacéutica se debe, entre otros aspectos, a la necesidad de desarrollar estudios de disolución que reflejen efectivamente el comportamiento *in vivo* de las diferentes formas farmacéuticas sólidas. Sin embargo, pueden citarse numerosos ejemplos de medicamentos para los que las pruebas de disolución oficiales no son producto de una correlación *in vivo* realizada con estudios paralelos de biodisponibilidad.

Tal es el caso de tabletas del fármaco antiepiléptico carbamazepina (CBZ), para las cuales recientemente se ha reportado en la USP XXII (The United States Pharmacopeia, 1990) una prueba de disolución que no está sustentada por una correlación *in vivo-in vitro*.

La CBZ es un fármaco antiepiléptico empleado tanto en niños como en adultos para el tratamiento de la neuralgia del trigémino y del glosofaríngeo, así como para diversos tipos de epilepsia, además se usa como alternativa en la prescripción de las sales de litio en pacientes esquizofrénicos.

El interés por estudiar este fármaco se debe además a su escasa solubilidad en agua, por presentar polimorfismo y por la presencia de cristales anhidros y dihidratados en sus diferentes formas farmacéuticas. Estas son características que influyen notablemente en su disolución, absorción y por consiguiente, en la magnitud de su biodisponibilidad. Como consecuencia de ello se han registrado serias fallas terapéuticas o bien, la aparición de efectos adversos tóxicos, los cuales pudieran evitarse si se contara con una adecuada prueba de disolución.

En definitiva, es importante conocer la velocidad y magnitud de disolución de las tabletas de CBZ mediante la aplicación de una prueba *in vitro* ya que existen algunos reportes en la literatura internacional y muy pocos en nuestro medio, en los que se indica que durante la terapia crónica, al cambiar de una marca o otra pueden producirse diferentes perfiles en la concentración del fármaco o bien aumentarse la frecuencia de la aparición de las crisis convulsivas.

Con el presente trabajo se plantea la necesidad de ensayar diferentes metodologías básicas de disolución para las tabletas de CBZ y analizar estadísticamente distintos parámetros para seleccionar el método que discrimine mejor entre lotes.

De esta manera se pretende que los resultados que se obtengan de esta investigación se apliquen en otra fase de investigación que se efectuará posteriormente y cuya meta principal se dirige a desarrollar una prueba de disolución farmacéutica para las tabletas de CBZ dado que éstas están incluidas dentro de los 50 medicamentos de mayor consumo del Sector Salud.

1.2 OBJETIVOS.

1.- Realizar las pruebas de control de calidad farmacopeicas especificadas para las tabletas de carbamazepina del mercado nacional.

2.- Determinar la influencia de las diferentes condiciones metodológicas sobre los parámetros de disolución de las tabletas de CBZ, siguiendo los lineamientos oficiales farmacopeicos.

3.- Comparar estadísticamente los perfiles de disolución de las tabletas de CBZ provenientes de diferentes laboratorios y del producto innovador* bajo cuatro diferentes metodologías de disolución.

4.- Seleccionar el método de disolución que posea el mayor poder de discriminación "in vitro" para las tabletas de CBZ.

* Producto farmacéutico que se toma como referencia y que puede provenir del laboratorio farmacéutico que lo lanzó al mercado por primera vez.

CAPITULO 2 REVISION BIBLOGRAFICA .

La actividad farmacológica de un medicamento al igual que su posible toxicidad, están en función de la concentración y tiempo de permanencia de su principio activo en el organismo. Los aspectos biofarmacéuticos que influyen de un modo esencial sobre la actividad y la aparición de un efecto farmacológico comprenden procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación (Cárcamo, 1982). En la época actual se ha dado una gran importancia a los procesos de liberación de fármacos a partir de sus formas farmacéuticas sólidas para conocer el valor de las cinéticas de desintegración y disolución, sobre todo cuando este último proceso es una etapa limitante de la fase de absorción (Remington, 1987).

Consecuentemente, los factores que condicionan la absorción de un principio activo a partir de su formulación sólida dependen de :

- su velocidad de disolución en el medio biológico que baña las membranas.
- sus características fisicoquímicas indicadas en términos de pKa, coeficiente de reparto, coeficiente de difusión, etc.

2.1 DISOLUCION.

2.1.1 TEORIAS DE LA DISOLUCION.

La disolución es considerada como un proceso por el cual un soluto sólido de relativamente poca solubilidad, entra en solución.

En 1897 Noyes y Whitney desarrollaron la siguiente ecuación que estudia la velocidad de disolución de una sustancia en un disolvente dado (Remington, 1987; Hintz, 1989).

$$\frac{dc}{dt} = K \cdot A \cdot (C_s - C)$$

donde:

$\frac{dc}{dt}$ = Velocidad de disolución.

A = Superficie de intercambio entre el producto no disuelto y el disolvente

C_s = Concentración de fármaco en la capa de disolvente que rodea el principio activo.

C = Cantidad de principio activo disuelto a tiempo t en el volumen total de disolvente.

K = Constante de velocidad de disolución.

Estos autores sugerían que la velocidad de disolución de las sustancias sólidas esta determinada por la formación instantánea de una capa muy delgada de saturación alrededor de la partícula sólida; conceptos que fueron apoyados por Nernst y Bruner en 1904 al aplicar la ley de Fick y en la que explicaban que un principio activo se disuelve rápidamente en una capa de saturación y después difunde hacia el resto del disolvente:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} (C_s - C)$$

donde:

$\frac{dW}{dt}$ = Velocidad de disolución.

W = Masa de principio activo disuelto en cualquier instante.

A = Superficie de intercambio entre el producto no disuelto en el disolvente.

D = Coeficiente de difusión del principio activo disuelto en el disolvente (que varía según la temperatura y la velocidad de agitación).

C = Cantidad de principio activo disuelto a tiempo t en el volumen total de disolvente.

C_s = Concentración del principio activo a saturación (límite de solubilidad en la capa estacionaria de disolvente, de espesor h, que está en contacto con cada partícula sólida).

h = Espesor de la capa de disolvente.

Hacia comienzos de la década de los 30, Hixon y Crowell desarrollaron la Ley de la raíz cúbica de la disolución, y por medio de esta ley calcularon la variación de la superficie de las partículas en función de la variación de su tamaño, comparando las partículas con esferas. Para que la ley de la raíz cúbica pueda ser aplicada es necesario que la liberación este controlada por la difusión y que la masa total sea agitada en forma homogénea (Leeson, 1974).

Matemáticamente la ley de la raíz cúbica se expresa como:

$$\sqrt[3]{m_0} - \sqrt[3]{m} = kt$$

en la que:

k = Constante de velocidad de disolución.

t = Tiempo.

m₀ = Cantidad inicial.

m = Cantidad remanente.

Con la teoría de Danckwerts se discutió la velocidad de transferencia de un soluto a su disolvente de acuerdo a la relación:

$$\frac{dm}{dt} = S \frac{D}{r} + D (C_s - C)$$

siendo:

S = Superficie de intercambio.

D = Difusión.

r = Radio de las partículas.

C = Concentración inicial.

C_s = Concentración final.

Sea cual sea la aproximación teórica que pueda hacerse para establecer la correlación entre un mecanismo de disolución y su cinética, las partículas sólidas reducen su tamaño en una proporción propia a cada una de ellas y por lo tanto, la superficie de intercambio entre el sólido y el líquido varía (Aïäche, 1982).

2.1.2 FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION.

A mediados de este siglo se comenzó a tener interés de cómo el comportamiento de disolución de la forma farmacéutica podría afectar la actividad biológica del principio activo. En 1951 J. Edwards supuso que debido a la escasa solubilidad de las tabletas de aspirina, su acción analgésica estaría controlada por la velocidad de disolución dentro del estómago e intestino, sin embargo no realizó estudios *in vivo*.

Es bien aceptado que el conocer el comportamiento de disolución y los factores que lo afectan son esenciales en el diseño, evaluación, control y eficacia terapéutica de la forma farmacéutica sólida (Dakkuri, 1982). Los principales factores que influyen sobre la magnitud y velocidad de la disolución depende de:

- El fármaco.
- Los factores de formulación.
- Los factores de procesamiento.

La naturaleza fisicoquímica y la solubilidad acuosa del fármaco son características de primerísima importancia, así como el pKa, el tamaño de las partículas, su estado cristalino, presencia de polimorfos y grado de solvatación.

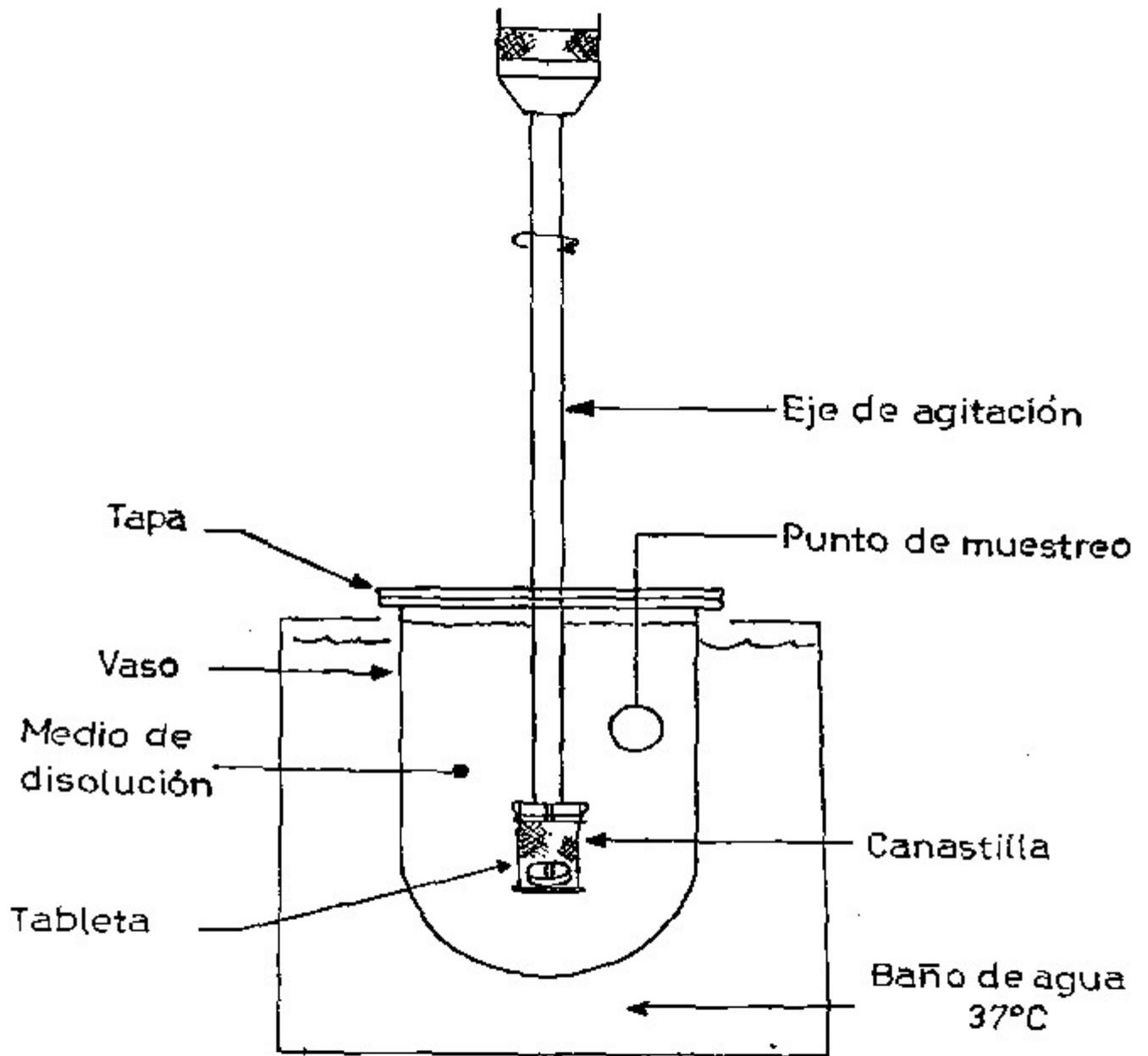
Entre los factores de formulación que afectan la velocidad de disolución se cita a los diferentes tipos de excipientes (diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, etc.)

Los procesos de manufactura que influyen de manera determinante sobre la velocidad de disolución son método de granulación, contenido de humedad, fuerza de compresión, uniformidad de contenido, valoración del principio activo, variación de peso, desintegración de la formulación farmacéutica, entre otros.

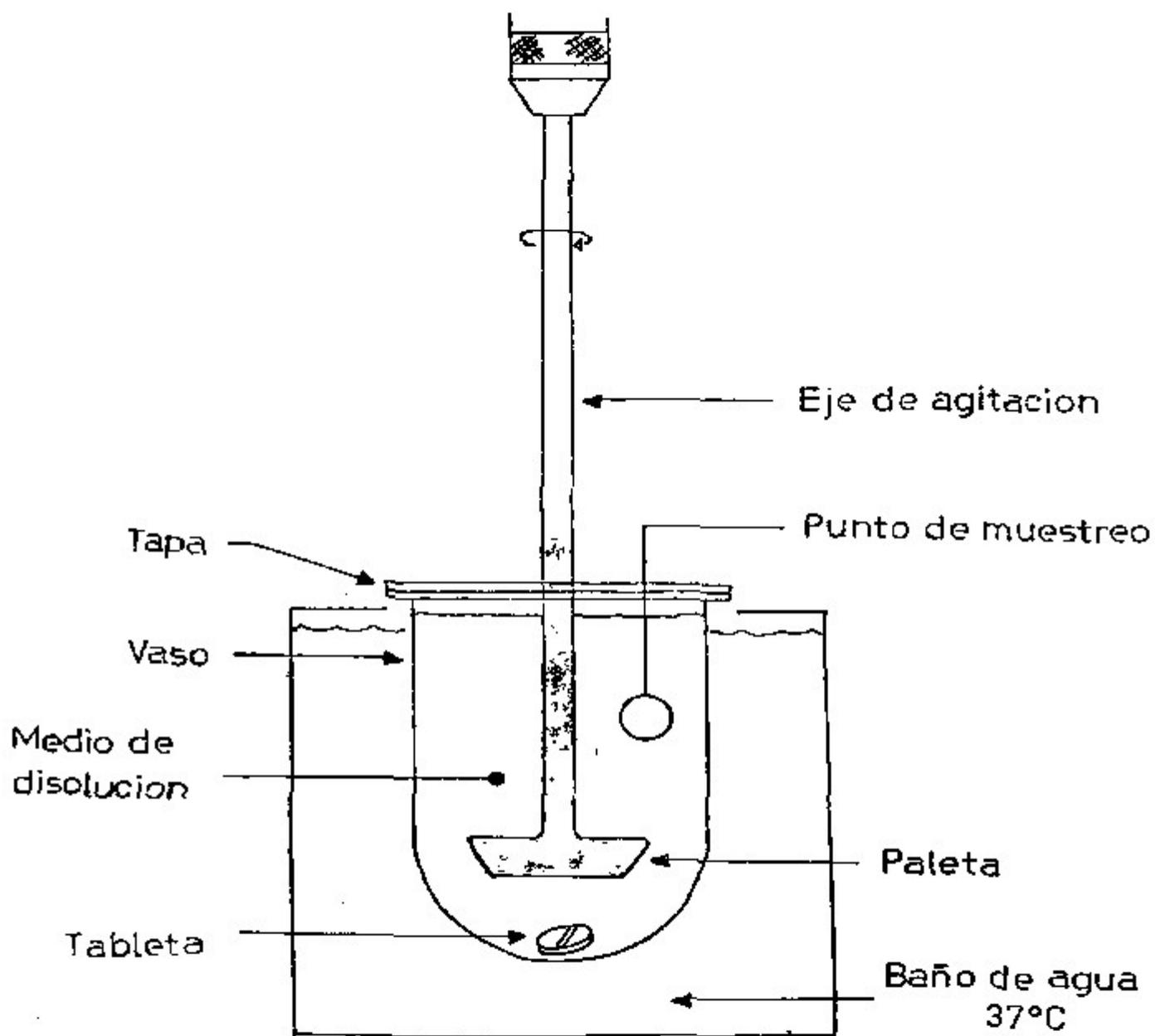
Hasta el momento, las metodologías de disolución que se han desarrollado pueden clasificarse según una gran variedad de factores, siendo lo más común tomar como base las características hidrodinámicas de la solución. De esta manera pueden distinguirse métodos de convección natural y métodos de convección forzada.

En el caso de la convección natural, existe una renovación de la interfase sólido-líquido que se forma entre la formulación sólida y el fluido de disolución. Las metodologías que aplican este principio se emplean predominantemente para medir la velocidad de disolución intrínseca.

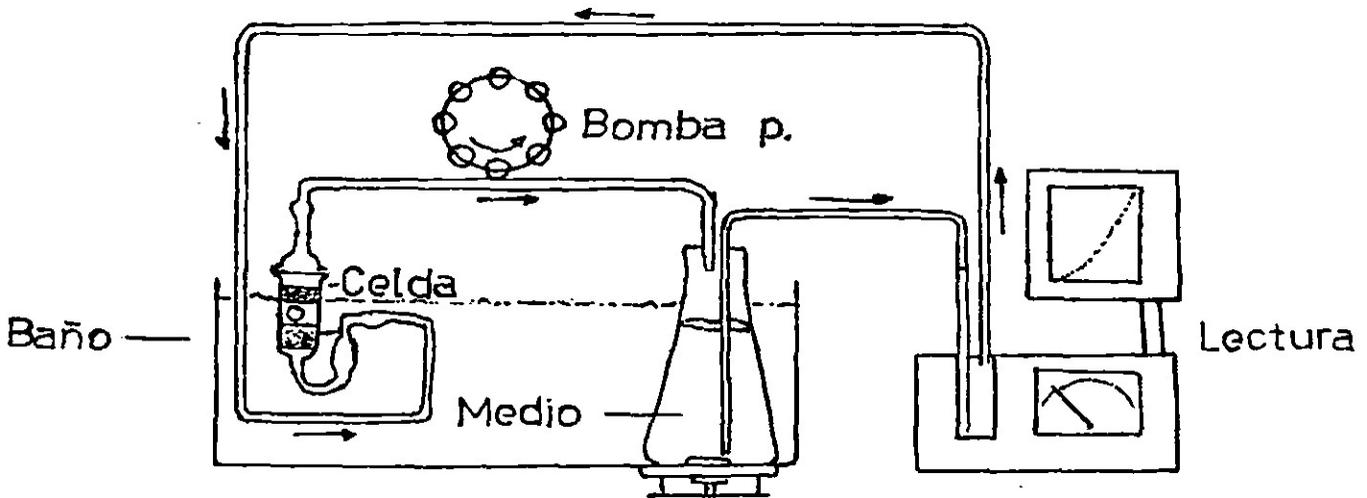
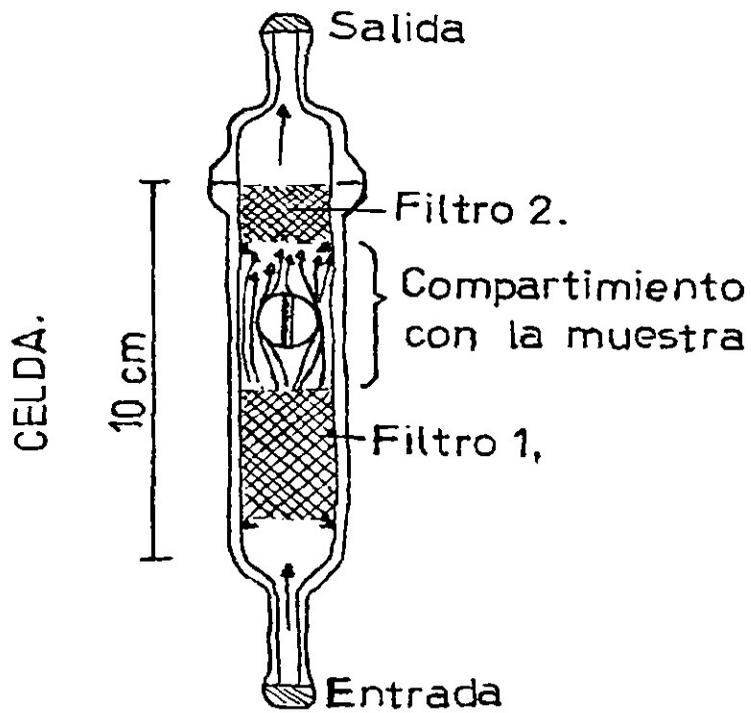
Con las metodologías de convección forzada se induce un movimiento relativo entre la forma farmacéutica y el medio de disolución mediante mecanismos de agitación, rotación u oscilación. La gran mayoría de aparatos



Esquema 2.1 Aparato 1 USP/NF (método de la canastilla).



Esquema 2.2 Aparato 2 USP/NF (método de la paleta).



Esquema 2.3 Celda y aparato de disolución de flujo continuo.

- METODO DE FLUJO CONTINUO.

Ha sido propuesto por numerosos autores pero las investigaciones más extensas se atribuyen a Langenbucher en 1969. Consiste en introducir la forma farmacéutica en una celdilla en el interior de la cual se bombea continuamente el fluido de disolución (Esquema 2.3). Este sistema no es tan empleado en Estado Unidos de Norteamérica ni en México, sin embargo la European Pharmacopeia aconseja su uso sobre todo para mantener condiciones sink* en el caso de fármacos de baja solubilidad (Leeson, 1974; Hanson 1982).

2.1.5 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRUEBA DE DISOLUCION.

Entre las principales variables que deben controlarse al realizar una prueba de disolución se mencionan las siguientes:

- Agitación. Deberá ser la adecuada para evitar turbulencias y proporcionar un flujo laminar reproducible.
- Temperatura. Debido a que la solubilidad de un fármaco depende de la temperatura, esta debe estar controlada durante todo el proceso de prueba y mantenerse dentro de un margen de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ como media aritmética de la temperatura corporal.
- Medio de disolución. La composición del fluido seleccionado depende de las características de solubilidad del fármaco. Debe ponerse especial atención a los parámetros que simulan condiciones *in vivo* tales como pH, tensión superficial, viscosidad y condiciones sink (Boer, 1981; Remington, 1987).

2.1.6 APLICACION DE LAS METODOLOGIAS DE DISOLUCION.

La utilidad de las pruebas de disolución permiten:

- Tener una aproximación al conocimiento de la bioequivalencia de diferentes lotes de un mismo producto farmacéutico sólido, cuando existe una correlación establecida entre las características de disolución y biodisponibilidad.
- Establecer un control de calidad confiable dentro del desarrollo farmacéutico y los procesos de manufactura.
- Establecer la velocidad de disolución intrínseca de nuevos fármacos.

La disolución de diferentes formulaciones farmacéuticas aún está lejos de ser bien comprendida. A pesar de correlaciones *in vivo* - *in vitro* exitosas, la prueba de disolución sirve como arma cualitativa de información sobre la biodisponibilidad de un producto y sus diferencias interlote, y se considera como la prueba de control de calidad más importante de las formas de dosificación sólida (Aitché, 1982).

* Anglismo técnico para indicar que las pruebas de disolución se efectúan en un gran volumen de medio de disolución, en el cual la concentración del soluto disuelto es mucho menor que su concentración de saturación (idealmente de 10 a 20%) (Boer 1981).

2.2 MONOGRAFIA DE LA CARBAMAZEPINA.

Nombre químico: 5-carbamoil-5H dibenzo (b,f) azepina.

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

Nombre genérico: Carbamazepina.

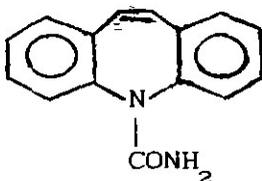
Abreviación en esta tesis: CBZ.

Nombres comerciales:

(Diccionario de Especialidades farmacéuticas, 1986).

- Tegretol (Producto innovador)
- Amacepin.
- Carbapres.
- Carbazep.
- Carbazina.
- Kecepin.
- Neugeron.

Fórmula desarrollada:



Peso molecular: 236.27

2.2.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

Descripción: Se presenta como un polvo cristalino, de color blanco o blanco amarillento, casi inodoro y de leve sabor amargo.

Punto de fusión: 189 - 193°C

Coefficiente de partición (cloroformo/agua): 94 a pH 3.4

Solubilidad: Insoluble en éter y agua. Soluble en etanol, cloroformo, acetona y propilenglicol.

pka : 12

Polimorfos: Se han caracterizado varias formas cristalinas de la CBZ; cuatro de ellas se presentan como polimorfos según Kuhnert y Brandstatter (Lefebvre, 1987), y existen además las modificaciones cristalinas que pueden encontrarse comercialmente como formas α , β y dihidrato. La forma α puede prepararse por calentamiento de la forma β durante dos horas a 170°C, y el dihidrato se obtiene disolviendo la forma α en agua destilada. Las propiedades de estas tres formas de CBZ se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 2.1.

CARACTERISTICAS PRINCIPALES DE LAS DIFERENTES FORMAS CRISTALINAS DE CARBAMAZEPINA.

Propiedades	forma α	forma β	Dihidrato
Comportamiento al calentar	Punto de fusión 190-191°C	A 176°C hay transición a la forma α	Deshidratación de 30-185°C; y transición a la forma α .
Contenido de agua (Método Karl Fisher).	< 0.20%	< 0.20%	13.2% y/o 34.8 g molécula ⁻¹
Forma de las partículas	pequeñas agujas	polvo cristalino	agujas
Tamaño de las partículas (microscopia)	50-60µm x 5-10 µm.	10-30µm	20-30µm x 3-5 µm.

El comportamiento de disolución de las formas hidratada y anhidra son completamente diferentes pues se ha encontrado que estas últimas son prácticamente insolubles en agua y se transforman con rapidez en ese medio a la forma dihidratada, la cual se caracteriza por mayor solubilidad acuosa y más rápida velocidad de disolución. Las diferencias en el comportamiento de disolución explica el que se obtengan irregularidades en el proceso de absorción de la CBZ a partir de su administración oral en tabletas. (Kahela, 1983; Laine, 1984) Este factor es importante al estudiar la disolución y la biodisponibilidad del fármaco cuando las condiciones de su manufactura y almacenaje no han sido cuidadosamente controladas, dado que existe un proceso de transición entre los diferentes tipos de cristales bajo diferentes temperaturas y presencia de humedad.

Propiedades espectrales.

El espectro de absorción ultravioleta de la CBZ en metanol presenta absorbancia máxima a 212 y mínima a 256 nm. En etanol posee absorbancia máxima a 215 y mínima a 257 nm. En el espectro de absorción infrarrojo presenta varios picos de máxima absorción, siendo los mas importantes a 1678, 1388 y 1594 cm⁻¹ (Clarke, 1980).

Estabilidad.

La CBZ es un fármaco relativamente estable a temperatura ambiente (15 a 30°C) recomendándose guardarlo en recipientes bien cerrados protegidos de la luz y la humedad.

2.2.2 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

Historia:

Schinder (de Geigy) sintetizó la CBZ en 1953 como parte de un programa de investigación de análogos de la clorpromazina (The Lancet, 1989). En Europa en 1963 se realizaron los primeros estudios clínicos con CBZ, probando su utilidad en ciertos tipos de epilepsia y desde 1974 se emplea como un fármaco anticonvulsivo. En Estados Unidos de Norteamérica se emplea para el tratamiento de la neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo y para el control de crisis parciales o generalizadas en niños y adultos (Rall, 1991).

Relación estructura química-actividad farmacológica:

Químicamente, la CBZ se relaciona con los antidepresivos tricíclicos, y siendo un derivado del iminoestilbeno, la presencia de un grupo carbamilo en posición 5 le confiere actividad antiepiléptica potente.

2.2.3 FARMACOCINETICA.

Las características farmacocinéticas de la CBZ están influenciadas por su escasa solubilidad en agua, por la presencia de polimorfos y por su capacidad de metabolizarse extensamente a un producto farmacológicamente activo.

Absorción:

Después de su administración oral en tabletas, la CBZ se absorbe a nivel del tracto gastrointestinal, aunque con lentitud e irregularidad. Levy (Levy, 1975) ha reportado que la absorción de este fármaco se favorece sobre todo en presencia de alimentos.

Distribución:

Una vez en circulación sanguínea, el fármaco se distribuye rápidamente en todos los tejidos. La fijación a proteínas plasmáticas llega hasta un 75% aproximadamente y las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son muy parecidas a la concentración del fármaco libre en el plasma.

Se tiene información de que la CBZ no compite por los sitios de unión en las proteínas con otros fármacos antiepilépticos; además se sabe que la CBZ cruza la placenta, debido a que la sangre umbilical de los recién nacidos de madres que recibieron este fármaco contienen niveles aproximadamente iguales a los de la sangre materna. El volumen de distribución reportado puede estar entre 0.8 y 1.4 l/kg de peso.

Metabolismo:

La vía metabólica principal en el hombre es la oxidativa y consiste en la conversión de la CBZ a su 10-11 epóxido, el cual es un metabolito tan activo como el compuesto original. Se han caracterizado 33 metabolitos de la CBZ que no presentan actividad terapéutica (Patsalos, 1990).

Cuando se administra en forma crónica en el hombre, la CBZ induce su propio metabolismo. Otros fármacos antiepilépticos como la fenitoína, el fenobarbital y primidona producen un aumento del metabolismo de la CBZ cuando

se administran conjuntamente. Sin embargo fármacos como la eritromicina, cimetidina, isoniazida y propoxifeno inhiben su metabolismo y ello conduce a que se produzca una elevación peligrosa de los niveles plasmáticos de la CBZ (Remington, 1987).

Eliminación:

El 10-11 epóxido de CBZ es metabolizado a su vez a compuestos inactivos que se excretan en la orina como glucurónidos o en forma libre en proporción muy baja.

La CBZ también se elimina mediante conjugación, siendo la glucuronidación el proceso que probablemente provoque que este el fármaco sufra circulación enterohepática en algunos modelos animales, hecho que no se confirmado en el humano (Eichelbaum, 1979).

El tiempo de vida media de eliminación plasmática para la CBZ varía de 30 a 50 horas y en tratamientos prolongados se reduce el tiempo de vida media por autoinducción de las enzimas metabólicas a aproximadamente 20 horas en promedio.

Usos terapéuticos:

A la CBZ se le considera el fármaco de elección tanto en niños como en adultos para el tratamiento de las convulsiones parciales complejas, convulsiones tónico clónicas generalizadas, en particular a pacientes que no han respondido a otros anticonvulsivos menos tóxicos. También se emplea en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y del glosofaríngeo, y recientemente se considera como alternativa de las sales de litio en el tratamiento de la esquizofrenia.

Niveles terapéuticos y dosificación:

Generalmente, el efecto terapéutico se obtiene cuando las concentraciones plasmáticas alcanzan los niveles entre 4 y 10 $\mu\text{g/ml}$ habiendo considerables variaciones debido a la edad, sexo, estado de enfermedad del individuo etc. Ocurren efectos adversos en un 50% de los pacientes que tienen niveles séricos de CBZ comprendidos entre 8.5 y 10 $\mu\text{g/ml}$, pero estos efectos son pocos a concentraciones menores de 8 $\mu\text{g/ml}$.

Para el tratamiento de la epilepsia se sugiere iniciar con una dosis de 100 mg a 200 mg administrada dos o tres veces al día para minimizar los efectos secundarios e ir incrementando gradualmente de 600 a 1200 mg por día, en dosis fraccionadas de 3 ó 4 tomas diarias, para reducir la fluctuación de las concentraciones plasmáticas (Rall, 1991).

Presentaciones farmacéuticas:

Las formulaciones sólidas de CBZ son en tabletas de 200 y 400 mg, considerándose que este medicamento figura dentro de los cincuenta productos farmacéuticos de mayor consumo en el Sector Salud. En el Cuadro Básico de Medicamentos le corresponde la clave 2608 (CBMSS, 1990).

2.2.4 ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS.

En la literatura clínica se han registrado algunos reportes (Strandjord, 1980; Hockings, 1986; Schadeo, 1987). que relacionan la aparición de serias fallas terapéuticas e inclusive la producción de efectos adversos al cambiar de una marca comercial a otra de tabletas de CBZ, las cuales liberan el principio activo en magnitudes variables.

La biodisponibilidad de los productos de CBZ es superior al 70% aunque la cinética de su disolución a partir de tabletas no está bien controlada.

Como parámetro de control de calidad, se ha introducido recientemente la prueba de disolución oficial para las tabletas de CBZ, en la USP XXII (USP XXII/ NF XVII, 1990) sin embargo esta prueba no está sustentada por una correlación con datos "in vivo". En nuestro país, la prueba de disolución para las tabletas de CBZ no ha sido establecida de manera oficial y su control de calidad se norma hasta la aplicación de la prueba de desintegración (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 1988).

CAPITULO 3 MATERIALES Y METODOS.

3.1. SELECCION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS A ESTUDIAR.

En el estudio se incluyeron 12 lotes de tabletas de CBZ de 200 mg de principio activo, los cuales fueron donados por 6 diferentes laboratorios que existen en el mercado nacional. Cada lote se identificó como se indica en la tabla 3.1.

Tabla 3.1

LOTES Y SUS RESPECTIVAS CLAVES DE LAS TABLETAS DE CBZ ESTUDIADAS.

LABORATORIO	LOTE
1	A *
2	B
2	C
2	D
3	E
3	F
3	G
4	H
4	I
5	J
6	K
6	L

* PRODUCTO INNOVADOR

3.2. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

Todos los lotes se sometieron previamente a un estudio de control de calidad según especificaciones indicadas por la Norma IMSS (Norma IMSS CBZ, 1982) y por la Farmacopea Mexicana (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 1988) correspondientes a las tabletas de CBZ.

3.2.1 REACTIVOS Y EQUIPO.

a) Reactivos.

- Estándar secundario de carbamazepina con 99.27% de pureza.
- Acetona R.A.
- Gas nitrógeno.
- Aceite mineral R.A.
- Etanol R.A.
- Agua destilada.

b) Material.

- Material de vidrio (tubos, vasos, pipetas, matraces, etc)
- Papel filtro Watman 40 y 41.

c) Equipo.

- Espectrofotómetro infrarrojo.
- Estufa de vacío.
- Campana de extracción.
- Espectrofotómetro ultravioleta.
- Balanza analítica.
- Desintegrador de tabletas.
- Baño de agua.
- Cronómetro.

3.2.2 METODOS.

Las pruebas de control de calidad fueron las siguientes.

a) Ensayo de identidad.

Se trituraron finamente no menos de 20 tabletas y se tomó una cantidad equivalente a 250 mg de carbamazepina exactamente pesada, la cual se colocó en un matraz de 50 ml, se agregó 50 ml de acetona y se hirvió durante 5 minutos a reflujo en baño de agua. Se filtró en caliente y recibió el filtrado en un segundo matraz, enjuagando con dos porciones de acetona caliente de 5 ml cada una. Se evaporó con ayuda de gas nitrógeno, hasta tener 5 ml de volúmen aproximadamente, enfriando en baño de hielo hasta que los cristales se formaron. Los cristales se filtraron con 3 ml de acetona fría y se secaron en estufa de vacío a 70°C por 30 minutos. Finalmente los cristales así obtenidos se mezclaron con aceite mineral, formándose una suspensión de carbamazepina la cual fue utilizada para correr el espectro infrarrojo.

b) Valoración del principio activo.

Solución de referencia. - Se colocaron 15 mg de la sustancia de referencia de CBZ a un matraz volumétrico de 25 ml, disolviendo y llevando al aforo con etanol. Se pasó una alícuota de 5 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 250 ml, llevando al aforo con etanol. La concentración de esta solución fue de 12 µg/ml de CBZ.

Solución de la muestra. - Se pesaron no menos de 20 tabletas, y se calculó su peso promedio, se trituraron hasta polvo fino y se pesó una cantidad de polvo equivalente a 60 mg de CBZ, a éste se le agregó 25 ml de etanol y se hirvió por unos minutos. Se agitó por 10 minutos la mezcla caliente con un agitador magnético cubriendo el matraz con un vidrio de reloj. Se filtró a través de un filtro de vidrio de poro fino, recibiendo el filtrado en un matraz volumétrico de 100 ml y llevando al aforo con etanol. Después pasar una parte alícuota de 5 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 250 ml, llevar al aforo con etanol y mezclar.

El espectro ultravioleta de ambas soluciones se leyó a la longitud de onda de máxima absorbancia de 285 nm aproximadamente, en celdas de 1 cm y utilizando etanol como blanco de ajuste.

c) Variación de peso.

Se pesaron con precisión 20 tabletas individualmente y se calculó el peso promedio. Del resultado obtenido en la valoración del principio activo se calculó el contenido del principio activo en cada una de las 20 tabletas.

d) Tiempo de desintegración .

Se colocó una tableta en cada uno de los 6 tubos de la canasta utilizando agua destilada a $37^{\circ}\text{C} \pm 2$ como medio de inmersión y omitiendo el uso de discos. Se especifica que las tabletas se deben desintegrar en menos de 3 minutos.

3.3 ESTUDIO DE DISOLUCION.

3.3.1 PROCEDIMIENTO GENERAL DE DISOLUCION.

Colocar el volumen de medio de disolución para cada producto, en el vaso del aparato y calentar a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Colocar las unidades de dosis en el aparato, sin provocar burbujas, operar el aparato inmediatamente a la velocidad y tiempo indicados en la monografía del producto correspondiente. En el caso de utilizar el aparato 2, la muestra se deposita en el fondo del vaso una vez iniciada la rotación de la paleta. Cuando trascorra el tiempo establecido, tomar la parte alícuota necesaria para la determinación, en la zona intermedia entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o la paleta y no menos de 1 cm de la pared del vaso; filtrar inmediatamente. El filtro debe ser inerte, sin causar absorción significativa del ingrediente activo de la solución, no debe contener materiales extraíbles por el medio de disolución y no interferir con los procedimientos analíticos prescritos, con un tamaño de poro nominal no mayor de 1 micra.

3.3.2 CALIBRACION DEL EQUIPO DISOLUTOR.

El equipo de disolución fue calibrado llevando a cabo las indicaciones que se especifican en la Farmacopea Mexicana (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 1988) y empleando para ello un lote especial de tabletas calibradoras tipo desintegrante de prednisona y tabletas tipo no desintegrante de ácido salicílico (Hanson, 1982)

a) Reactivos.

- Estándar de ácido salicílico con 100.0% de pureza
- Estándar de prednisona con 99.3% de pureza
- Fosfato monobásico de potasio. R.A.
- Fosfato dibásico de sodio. R.A.
- Etanol absoluto R.A.
- Agua destilada y degasificada.
- Tabletas calibradoras no desintegrantes de ácido salicílico de 300 mg.
- Tabletas calibradoras desintegrantes de prednisona de 50 mg.

b) Material.

- Swinex 5x000 2500.
- Membranas Millipore HAWP 02500
- Rejillas de acero inoxidable.
- Material de vidrio (tubos, pipetas, matraces, etc)

c) Aparatos.

- Disolutor Hanson Research SR2 Aparato 2 USP y accesorios.
- Espectrofotómetro Shimatzu UV 160.
- Potenciómetro Corning 120.
- Balanza analítica Mettler AE 120.
- Bomba de vacío Pneumotive GH-4V
- Baño de agua Napco 2330 A.

3.3.2.1 Condiciones de calibración.

En la tabla 3.2 se resumen las condiciones de operación para cada prueba de calibración realizada.

Tabla 3.2
CONDICIONES DE CALIBRACION DEL DISOLUTOR.

Condiciones de operación.	Tabletas calibradoras de prednisona tipo desintegrante de 50 mg.	Tabletas calibradoras de ac. salicílico tipo no desintegrante de 300 mg.
Aparato USP	2	2
Medio de disolución	agua degasificada	buffer de fosfatos 0.05M pH 7.4
Volúmen (ml)	900	900
Velocidad de agitación (rpm)	50 y 100	50 y 100
Temperatura (°C)	37 ± 0.5	37 ± 0.5
Tiempo de muestreo (min)	30	30

3.3.2.2 Preparación del medio de disolución buffer de fosfatos 0.05M.

Se disolvieron 2.6673 g de fosfato monobásico de potasio y 5.2918 g de fosfato dibásico de sodio en agua destilada aforada a un litro. El pH se ajustó a 7.4 ± 0.05 con hidróxido de sodio 0.2 N.

3.3.2.3 Preparación de la curva patrón para cada prueba de calibración.

a) *Curva patrón de prednisona.* El estándar de prednisona fue secado durante 3 horas a 105°C antes de preparar una solución stock en agua de 50 µg/ml. De esta solución se tomaron alícuotas diferentes para elaborar una curva de calibración en el rango de 0 a 25 µg/ml leída en el espectrofotómetro ultravioleta a 242 nm.

b) *Curva patrón de ácido salicílico.* El estándar de ácido salicílico fue secado sobre ácido sulfúrico durante 3 horas. Posteriormente se preparó una solución stock en el medio de disolución de fosfatos en una concentración de 100 µg/ml. La curva de calibración se elaboró en el rango de 0 a 40 µg/ml y las lecturas en el espectrofotómetro fueron hechas a 296 nm.

3.3.3 METODOS DE DISOLUCION APLICADOS A LAS TABLETAS DE CARBAMAZEPINA.

a) Aparatos:

- Disolutor Hanson Research SR2 y accesorios.
- Espectrofotómetro Shimatzu UV 160.
- Potenciómetro Corning 120.
- Balanza analítica Mettler AE 120.
- Agitador magnético Corning pc 320.
- Bomba de vacío Pneunotive GH-4V.
- Baño de agua Napco 230 A.

b) Soluciones y reactivos:

- Carbamazepina, estándar secundario con 99.2777% de pureza
- Acetona R.A.
- Etanol absoluto R.A.
- Metanol R.A
- Acido clorhídrico concentrado R.A.
- Fosfato de sodio dibásico R.A.
- Fosfato de potasio monobásico R.A.
- Cloruro de sodio R.A.
- Hidróxido de sodio R.A.
- Lauril sulfato de sodio R.A.
- Tween 20 R.A.
- Agua Destilada.

c) Material:

- Swinex 5x000 2500.
- Membranas Millipore HAWP 02500.
- Rejillas de acero inoxidable.
- Papel Watman 40 y 41.
- Material de vidrio (tubos, vasos, pipetas, etc.).

Se aplicaron cuatro metodologías diferentes de disolución bajo las condiciones de operación indicadas en la tabla 3.3. Una de las metodologías de disolución estudiadas aparece como norma oficial en la United States Pharmacopeia (USP XXII/NF XVII, 1990).

Tabla 3.3

METODOS DE DISOLUCION APLICADOS A LAS TABLETAS DE CARBAMAZEPINA DE 200 mg.

Condiciones de operación	Método I	Método II	Método III	Método IV
Aparato USP	Paletas	Paletas	Paletas	Paletas
Medio de disolución.	Fluido gástrico simulado s/enzima, pH 1.2	Fluido intestinal simulado s/enzima, pH 7.5	Lauril sulfato de sodio al 1% (p/v).	Sol,n alcohólica al 10.5% y 0.1% de tween 20.
Volúmen (ml)	900	900	900	900
Velocidad de agitación (rpm)	50	75	75	100
Temperatura (°C)	37 ± 0.5	37 ± 0.5	37 ± 0.5	37 ± 0.5
Tiempo de muestreo (min)	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120.	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120.	5, 15, 30, 45, 60, 90 y 120.	5, 15, 30, 45, 60, 90 y 120.
Referencia Bibliográfica.	La Marca 1984	La Marca 1984	USP XXII NF XVII 1990	Datos no publicados 1987.

3.3.3.1 Preparación de los medios de disolución:

- Método I (Fluido gástrico simulado s/enzima, pH 1.2):
Disolver 2 g de cloruro de sodio en 7 ml de ácido clorhídrico y agregar suficiente agua para completar 1000 ml. Ajustar a pH 1.2 con hidróxido de sodio 0.2 N.
- Método II (Fluido intestinal simulado s/enzima, pH 7.5):
Disolver 6.8 g de fosfato de potasio monobásico en 250 ml de agua y añadir 190 ml de hidróxido de sodio 0.2N y 400 ml de agua y ajustar a pH 7.5 ± 0.1 con hidróxido de sodio 0.2N y diluir con agua a 1000 ml.
- Método III (Lauril sulfato de sodio al 1% p/v):
Disolver lentamente 10 g de lauril sulfato de sodio en 500 ml de agua previamente degasificada y aforar a 1000 ml con agua destilada.

- Método IV (Solución alcohólica al 10.5% y 0.1% de Tween 20): Mezclar 100 partes de etanol al 95% con 5 partes de metanol. De la mezcla anterior se preparan 105.0 ml y se agrega 1 ml de tween 20 y aforar con agua destilada a 1000 ml.

3.3.3.2 Preparación de curvas patrón para cada medio de disolución:

Del estándar secundario de CBZ se pesaron 10.072 mg para la solución stock y se disolvieron en 1 ml de metanol, posteriormente se aforó a 100 ml con el medio de disolución correspondiente. Cada mililitro equivale a 100 µg de CBZ. El estándar fué secado previamente a 105°C durante 2 horas.

Las curvas de calibración se prepararon transfiriendo alícuotas de la solución stock a matraces volumétricos de 50 ml, y se aforaron con medio de disolución, para dar las concentraciones que se muestran en la tabla 3.4.

TABLA 3.4.
CONCENTRACIONES DE LAS CURVAS PATRON DE CBZ EN LOS DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCION.

Punto	Concentración final de CBZ (µg/ml)
1	2.0
2	4.0
3	8.0
4	12.0
5	16.0
6	20.0

3.3.4 METODO ANALITICO..

Para cuantificar la CBZ disuelta bajo cada metodología se recurrió a la espectroscopia U.V. leyendo las muestra problema contra una curva patrón validada estadísticamente a una longitud de onda de 285 nm, correspondiente a un pico de máxima absorbancia al aplicar un "barrido" de lectura.

3.3.4.1 Validación estadística del método analítico para cada medio de disolución.

Cada curva patrón en los diferentes medios de disolución fué evaluada al espectrofotómetro con los parámetros de linealidad y repetibilidad estadística (Colegio Nacional de QFB, sin fecha; Dominguez, 1989).

a) Linealidad.

Se prepararon cinco curvas de calibración para cada medio de disolución. La linealidad de los métodos se obtuvo relacionando la concentración contra la absorbancia y calculando el valor de las pendientes, los interceptos

y los coeficientes de correlación.

b) Repetibilidad.

Para confirmar si el método era repetible bajo las mismas condiciones de analista y aparato se determinaron los coeficientes de variación de la lectura de la absorbancia para cada una de las concentraciones preparadas. Con este fin se prepararon 5 curvas de calibración en los cuatro medios de disolución empleados.

3.3.5 PERFILES DE DISOLUCION.

Los 12 lotes de tabletas de CBZ fueron estudiados bajo los diferentes métodos propuestos en la tabla 3.3. En cada ensayo de disolución se tomaron 3 ml. de muestra filtrada a los tiempos especificados y el volúmen que inicialmente se tomó, enseguida se recuperó con medio de disolución mantenido a 37°C. De las muestras filtradas se midieron alícuotas de 1 ml y se aforaron a 10 ml con medio de disolución para su posterior lectura en el espectrofotómetro. Con el dato de la absorbancia, se obtuvo la concentración de cada muestra al interpolar los valores obtenidos contra una curva patrón preparada el mismo día del ensayo.

CAPITULO 4 RESULTADOS.

4.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

a) Ensayo de identidad.

Se obtuvieron los espectros infrarrojo de cada uno de los 12 lotes de CBZ. Ver apéndice I en que se comparan los esquemas obtenidos con el estándar y una muestra problema.

b) Variación de peso (uniformidad de contenido), valoración del principio activo y tiempo de desintegración.

Se calculó la cantidad en mg de CBZ presente en la porción de muestra pulverizada según la fórmula:

$$\text{mg CBZ} = CD(\text{Am}/\text{Aref})$$

En la que:

C = La concentración en $\mu\text{g}/\text{ml}$ de CBZ en la solución de referencia.

D = El factor de dilución de la muestra.

Am = La absorbancia obtenida en la solución de la muestra.

Aref = Absorbancia obtenida de la solución de referencia.

Al finalizar se relacionó el valor obtenido con el peso promedio por tableta calculado al principio de la valoración.

La uniformidad de contenido se expresa en porciento al calcular la cantidad de principio activo en cada una de las 20 tabletas pesadas (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 1988).

Para cada una de las pruebas de variación de peso, valoración del principio activo y tiempo de desintegración se han resumido los resultados encontrados en las tablas 4.1. y 4.2. respectivamente al analizar las 12 formulaciones distintas de CBZ.

Tabla 4.1.

RESULTADOS DE LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO Y LA VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO DE LAS TABLETAS DE CARBAMAZEPINA.

Lote	Uniformidad de contenido (%)	Valoración del principio activo (%)	Interpretación Farmacopeica
A	100.7099 ± 1.4904 ** 1.4798	100.7142	cumple
B	100.9191 ± 1.1597 1.1491	100.9090	cumple
C	98.5699 ± 1.5313 1.5535	98.5714	cumple
D	100.2005 ± 1.6657 1.6623	100.1818	cumple
E	98.0511 ± 1.3331 1.3596	98.0357	cumple
F	98.0404 ± 1.0738 1.0953	98.0357	cumple
G	100.4299 ± 0.7348 0.7316	100.3603	cumple
H	98.7020 ± 2.3490 2.3798	98.5585	cumple
I	97.5026 ± 1.3203 1.3541	97.3404	cumple
J	101.0799 ± 1.9132 1.8927	101.0869	cumple
K	102.9733 ± 2.2949 2.2286	102.9739	cumple
L	98.8846 ± 1.7546 1.7743	98.8847	cumple

Porcentaje promedio ± desviación estándar.

** Desviación estándar relativa.

Tabla 4.2

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DESINTEGRACION DE TABLETAS DE CARBAMAZEPINA.

Lote	Tiempo de desintegración (min)	Interpretación Farmacopeica
A	0.266 ± 0.077*	cumple
B	3.224 ± 0.344	no cumple
C	2.930 ± 0.0907	cumple
D	2.444 ± 0.430	cumple
E	1.275 ± 0.227	cumple
F	1.425 ± 0.082	cumple
G	0.741 ± 0.082	cumple
H	3.541 ± 0.215	no cumple
I	0.733 ± 0.090	cumple
J	0.330 ± 0.034	cumple
K	4.759 ± 0.618	no cumple
L	2.210 ± 0.097	cumple

* $\bar{x} \pm D.E.$

n = 6

FIG. 4.1 CURVA PATRON DE PREDNISONA EN AGUA DESTILADA

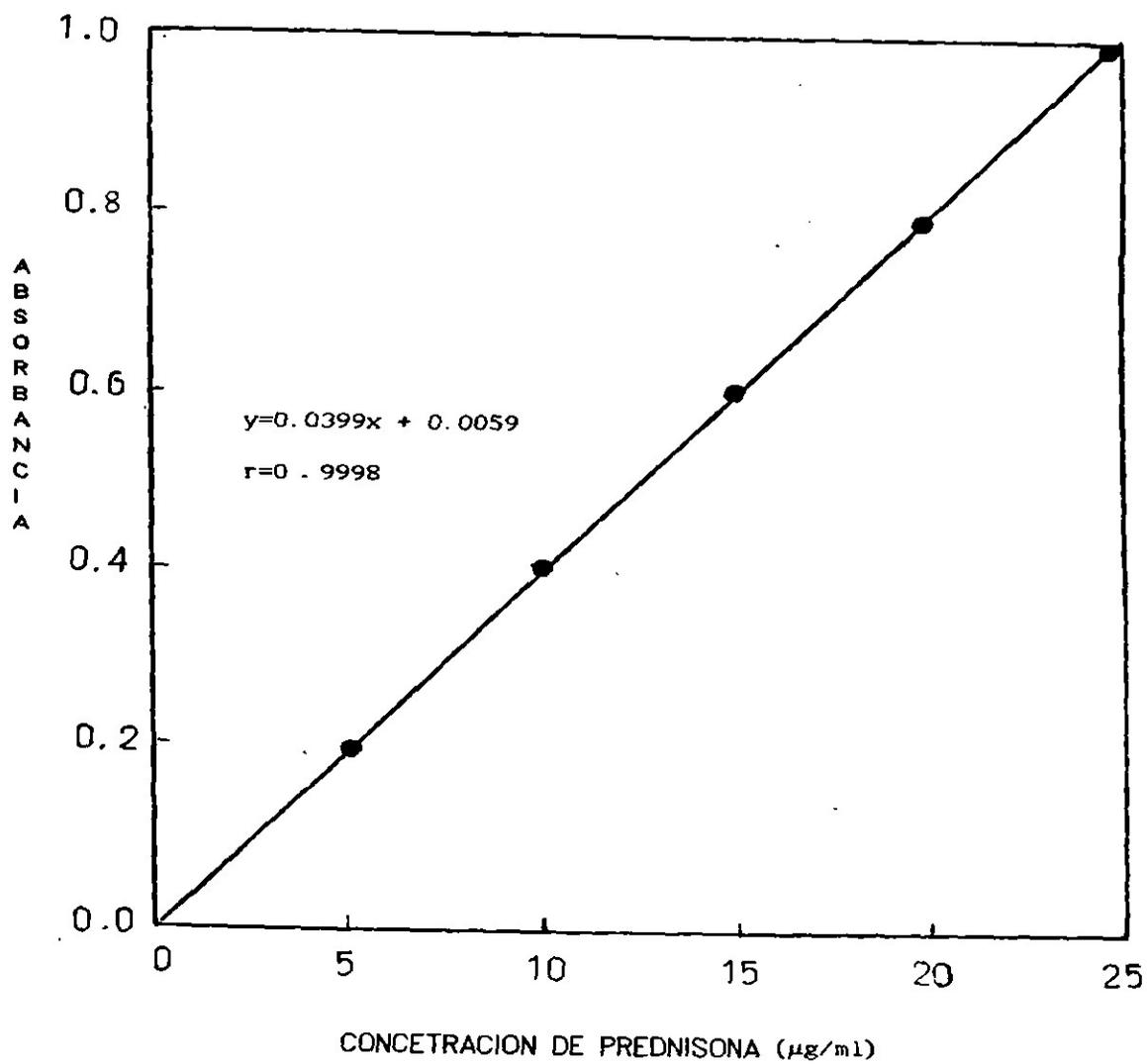
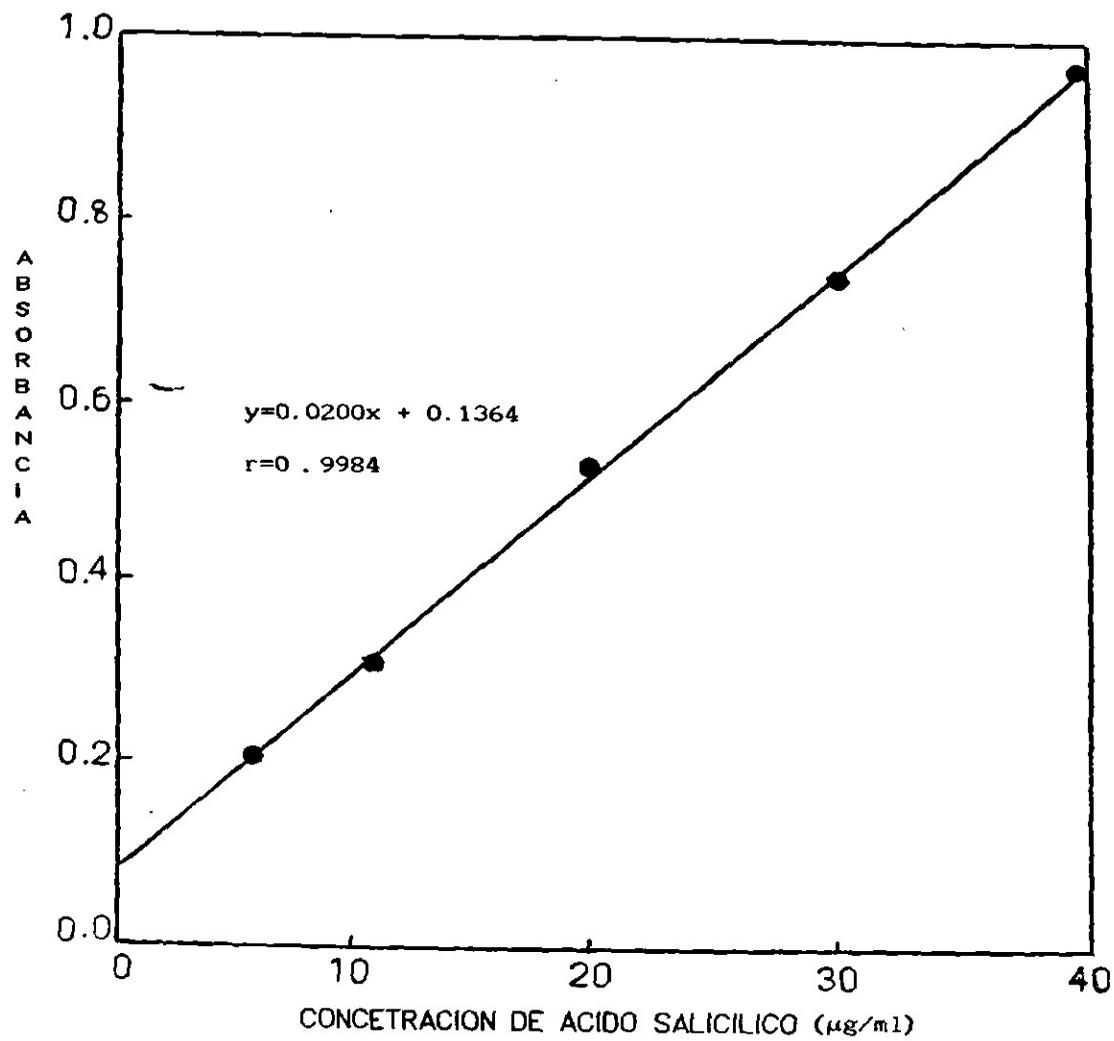


FIG. 4.2 CURVA PATRON DE ACIDO SALICILICO EN
BUFFER DE FOSFATOS 0.05M pH = 7.4



4.2 ESTUDIO DE DISOLUCION.

4.2.1 CALIBRACION DEL EQUIPO DISOLUTOR.

4.2.1.1 Curvas patrón de prednisona y ácido salicílico.

La linealidad de las lecturas en el espectrofotómetro ultravioleta para la prednisona y el ácido salicílico se muestran en la tabla 4.3 y Figuras 4.1 y 4.2.

Tabla 4.3
LINEALIDAD DEL METODO ANALITICO PARA PREDNISONA Y ACIDO SALICILICO.

Punto No.	Prednisona		Ac. salicílico	
	Concentración $\mu\text{g/ml}$	Absorbancia promedio	Concentración $\mu\text{g/ml}$	Absorbancia promedio
1	5	0.203	05	0.237
2	10	0.405	10	0.340
3	15	0.606	20	0.545
4	20	0.814	30	0.711
5	25	0.997	40	0.953
n	2		2	
r	0.9998		0.9984	
m	0.0399		0.0200	
b	0.0059		0.1364	

4.2.1.2 Resultados de la calibración del disolutor.

Al disolverse las tabletas calibradoras de prednisona y ácido salicílico se obtuvieron los resultados de la tabla 4.4.

Tabla 4.4
PORCENTAJE DISUELTO DE LAS TABLETAS CALIBRADORAS.

	Prednisona		Ac. salicílico	
	rpm		rpm	
	50	100	50	100
n	6	6	6	6
\bar{x}	44.47	57.07	18.61	24.59
DE	2.02	1.55	1.13	1.67
DER	4.54	2.71	6.08	6.82

\bar{x} = Media aritmética.
DE = Desviación estándar.
DER = Desviación estándar relativa.
rpm = revoluciones por minuto.

4.2.2 VALIDACION ESTADISTICA DEL METODO ANALITICO PARA CADA MEDIO DE DISOLUCION.

A) Linealidad:

Se evaluó la aplicación de la Ley de Beer en el rango de concentración de a 2 a 20 µg/ml de CBZ. Los parámetros estadísticos obtenidos por mínimos cuadrados para cada metodología y su representación gráfica se observan en la tabla 4.5. y figuras 4.3. a 4.6.

Tabla 4.5

PARAMETROS ESTADISTICOS DE LA EVALUACION DE LINEALIDAD DE LOS CUATRO MEDIOS DE DISOLUCION.

Parámetro	Método I	Método II	Método III	Método IV
r^2	0.9998	0.9998	0.9999	0.9999
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999
m	0.0495	0.0478	0.0467	0.0475
σ_m	0.0011	0.0003	0.0007	0.0026
b	0.0040	-0.0001	-0.0006	0.0020
σ_b	0.0021	0.0027	0.0099	0.0050
n	6	6	6	6

- r^2 = COEFICIENTE DE DETERMINACION.
 r = COEFICIENTE DE CORRELACION.
 m = PENDIENTE DE LA RECTA.
 σ_m = DESVIACION ESTANDAR DE LA RECTA.
 b = ORDENADA AL ORIGEN.
 σ_b = DESVIACION ESTANDAR DE LA ORDENADA AL ORIGEN.
 n = PARES DE DATOS. (ABSORBANCIA-CONCENTRACION)

FIG. 4.3 CURVA PATRON DE CBZ EN FLUIDO GASTRICO
SIMULADO S/ENZIMA pH=1.2
METODO I.

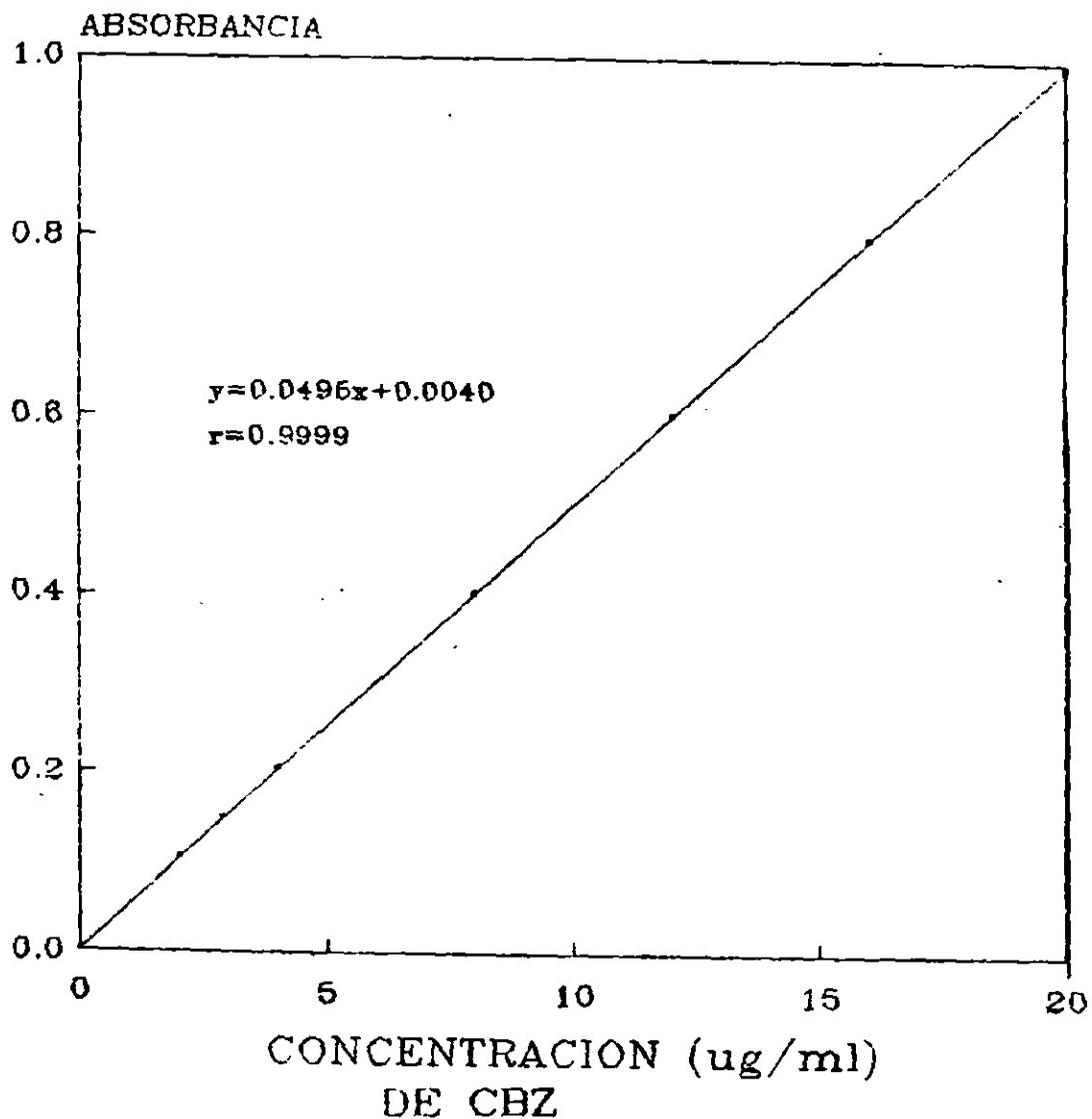


FIG. 4.4 CURVA PATRON DE CBZ EN FLUIDO INTESTINAL
SIMULADO S/ENZIMA pH=7.5

METODO II.

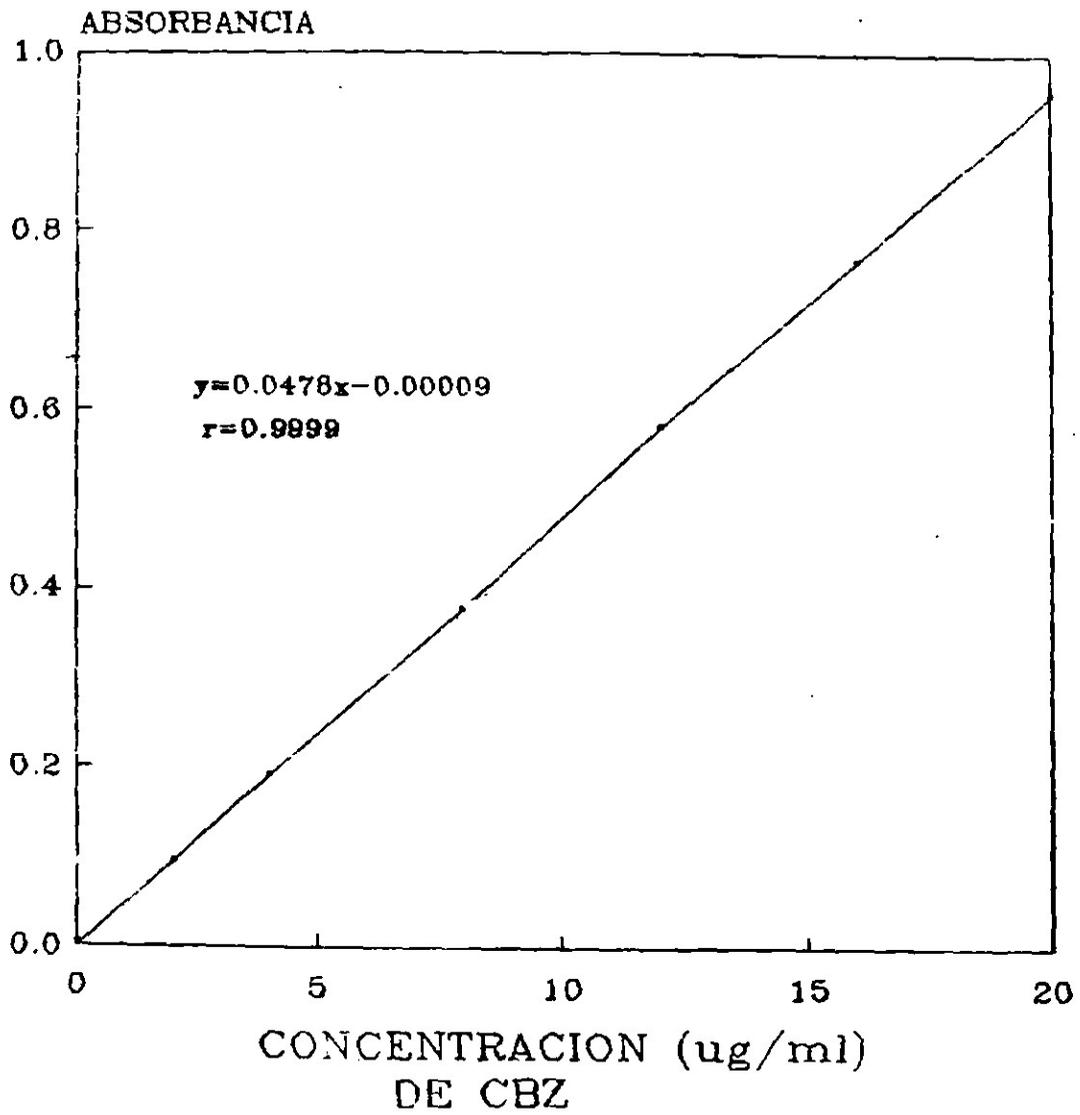


FIG. 4.5 CURVA PATRON DE CBZ EN LAURIL SULFATO
DE SODIO AL 1% (p/v)

METODO III.

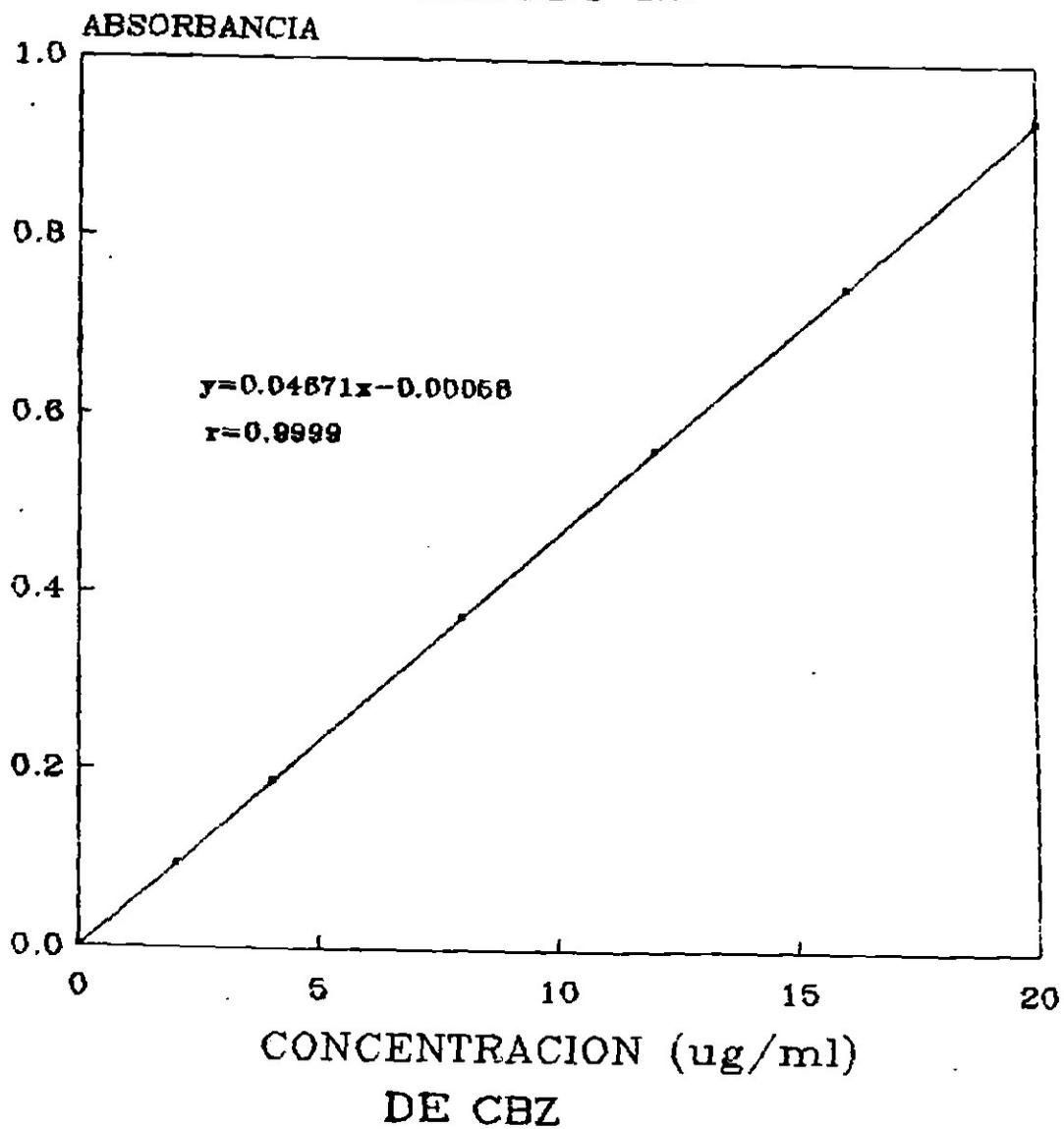
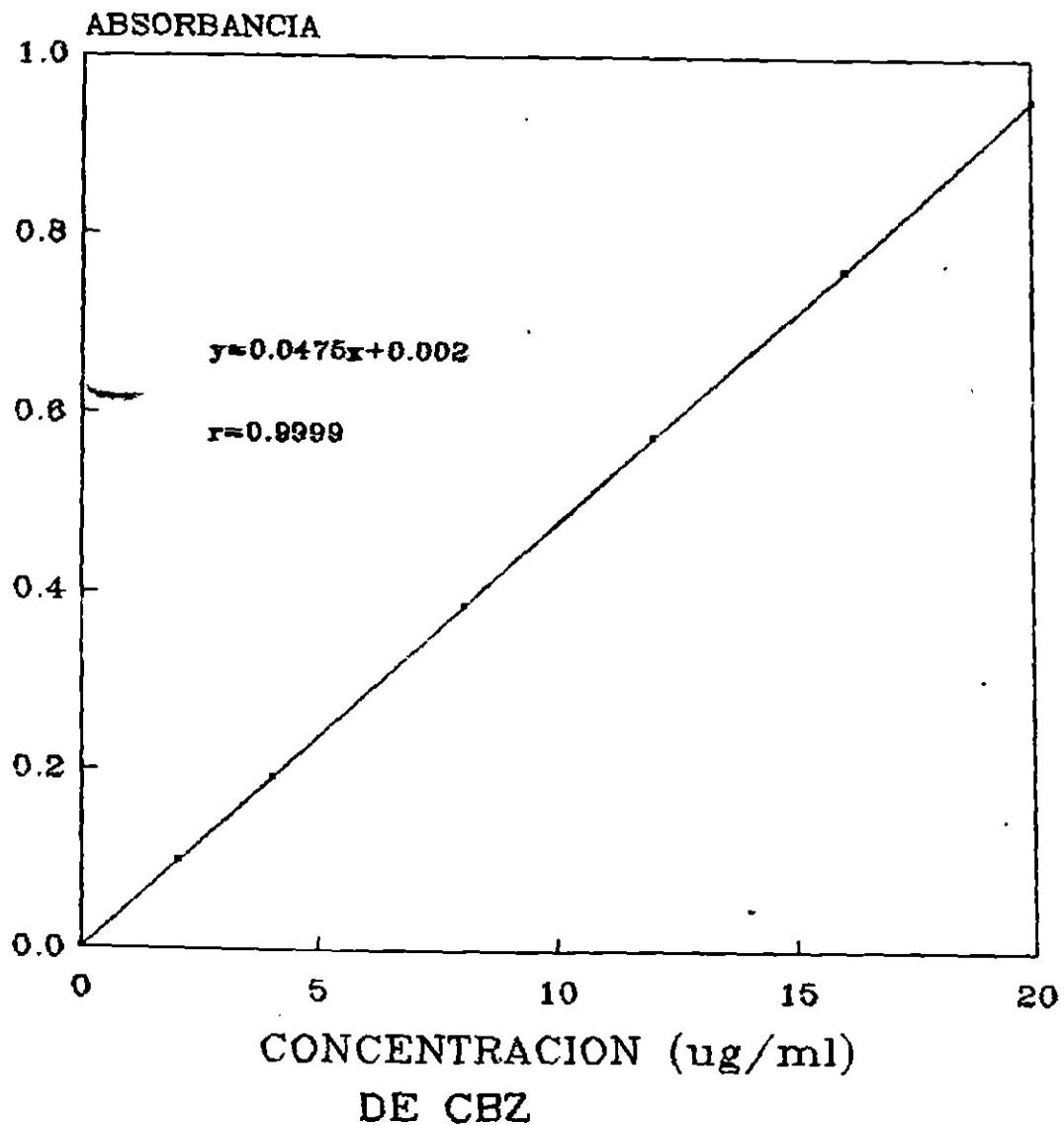


FIG. 4.6 CURVA PATRON DE CBZ EN MEDIO DE SOLUCION
ALCOHOLICA AL 10.5% Y 0.1% DE TWEEN 20
METODO IV.



B) Repetibilidad:

los datos de la evaluación de la repetibilidad analítica se muestra en la tabla 4.6 al elaborar 5 curvas de calibración.

TABLA 4.6

REPETIBILIDAD DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO PARA CUANTIFICAR CBZ EN LOS DIFERENTES MEDIOS DE DISOLUCION.

Medio de disolución I.							
Conc. (µg/ml).							
	n	2.0000	4.0000	8.0000	12.0000	16.0000	20.0000
A							
B	1	0.1010	0.2000	0.3950	0.5970	0.7960	0.9910
S	2	0.1030	0.2020	0.4000	0.6000	0.7980	0.9950
O	3	0.0990	0.1990	0.3980	0.5960	0.7960	0.9890
R	4	0.1990	0.2080	0.4060	0.6060	0.8070	0.9980
B	5	0.1020	0.2020	0.4010	0.5990	0.7920	0.9940
A							
N	\bar{x}	0.1028	0.2022	0.4000	0.5996	0.7988	0.9934
C	DE	0.0038	0.0035	0.0040	0.0033	0.0046	0.0035
I	DER	3.6656	1.7274	1.0155	0.6523	0.7001	0.3530
A							

Medio de disolución II.							
Conc. (µg/ml)							
	n	2.0000	4.0000	8.0000	12.0000	16.0000	20.0000
A							
B	1	0.0920	0.1890	0.3750	0.5710	0.7640	0.9420
S	2	0.0930	0.1890	0.3790	0.5790	0.7620	0.9490
O	3	0.0940	0.1910	0.3750	0.5810	0.7590	0.9540
R	4	0.0990	0.1920	0.3770	0.5870	0.7740	0.9490
B	5	0.0960	0.1930	0.3870	0.5880	0.7760	0.9680
A							
N	\bar{x}	0.0948	0.1908	0.3786	0.5812	0.7670	0.9524
C	DE	0.0028	0.0018	0.0050	0.0069	0.0075	0.0097
I	DER	2.9270	0.9433	1.3206	1.1871	0.9778	1.0184
A							

Medio de disolución III

		Conc. ($\mu\text{g/ml}$)					
n		2.0000	4.0000	8.0000	12.0000	16.0000	20.0000
A							
B	1	0.0940	0.1870	0.3740	0.5610	0.7460	0.9350
S	2	0.0940	0.1840	0.3710	0.5630	0.7490	0.9320
O	3	0.0930	0.1850	0.3730	0.5600	0.7450	0.9360
R	4	0.0930	0.1850	0.3740	0.5620	0.7400	0.9340
B	5	0.0920	0.1870	0.3750	0.5610	0.7460	0.9340
A							
N	\bar{x}	0.0930	0.1856	0.3734	0.5614	0.7452	0.9342
C	DE	0.0008	0.0013	0.0015	0.0011	0.0033	0.0015
I	DER	0.8602	0.7004	0.4017	1.1959	0.4428	0.1605
A							

Medio de disolución IV.

		Conc. ($\mu\text{g/ml}$)					
n		2.0000	4.0000	8.0000	12.0000	16.0000	20.0000
A							
B	1	0.1000	0.1900	0.3830	0.5730	0.7590	0.9560
S	2	0.0960	0.1920	0.3890	0.5750	0.7500	0.9490
O	3	0.0980	0.1910	0.3840	0.5780	0.7660	0.9520
B	4	0.0940	0.1890	0.3830	0.5720	0.7670	0.9530
A	5	0.0950	0.1910	0.3850	0.5740	0.7620	0.9500
N							
C	\bar{x}	0.0966	0.1905	0.3848	0.5743	0.7603	0.9520
I	DE	0.0022	0.0010	0.0022	0.0021	0.0061	0.0025
A	DER	2.2774	0.5249	0.5717	0.3656	0.8023	0.2626

\bar{x} = MEDIA ARITMETICA (n=5)
 DE = DESVIACION ESTANDAR.
 DER = DESVIACION ESTANDAR RELATIVA.

4.3 PERFILES DE DISOLUCION.

Se calculó la media aritmética de la concentración de CBZ disuelta en los seis vasos a cada tiempo de muestreo señalado. El porcentaje de CBZ disuelto fue calculado tomando en cuenta el factor de dilución y el contenido de las tabletas:

$$\text{Porcentaje de CBZ disuelta} = \text{Concentración } (\mu\text{g/ml}) \times 4.5$$

En las figuras 4.7 a 4.10 se presentan los porcentajes disueltos a los diferentes tiempos de muestreo de los 12 lotes de CBZ bajo cada una de las cuatro metodologías de disolución propuestas.

FIG. 4.7 PERFIL DE DISOLUCION DE LAS TABLETAS DE CBZ EN EL METODO I.

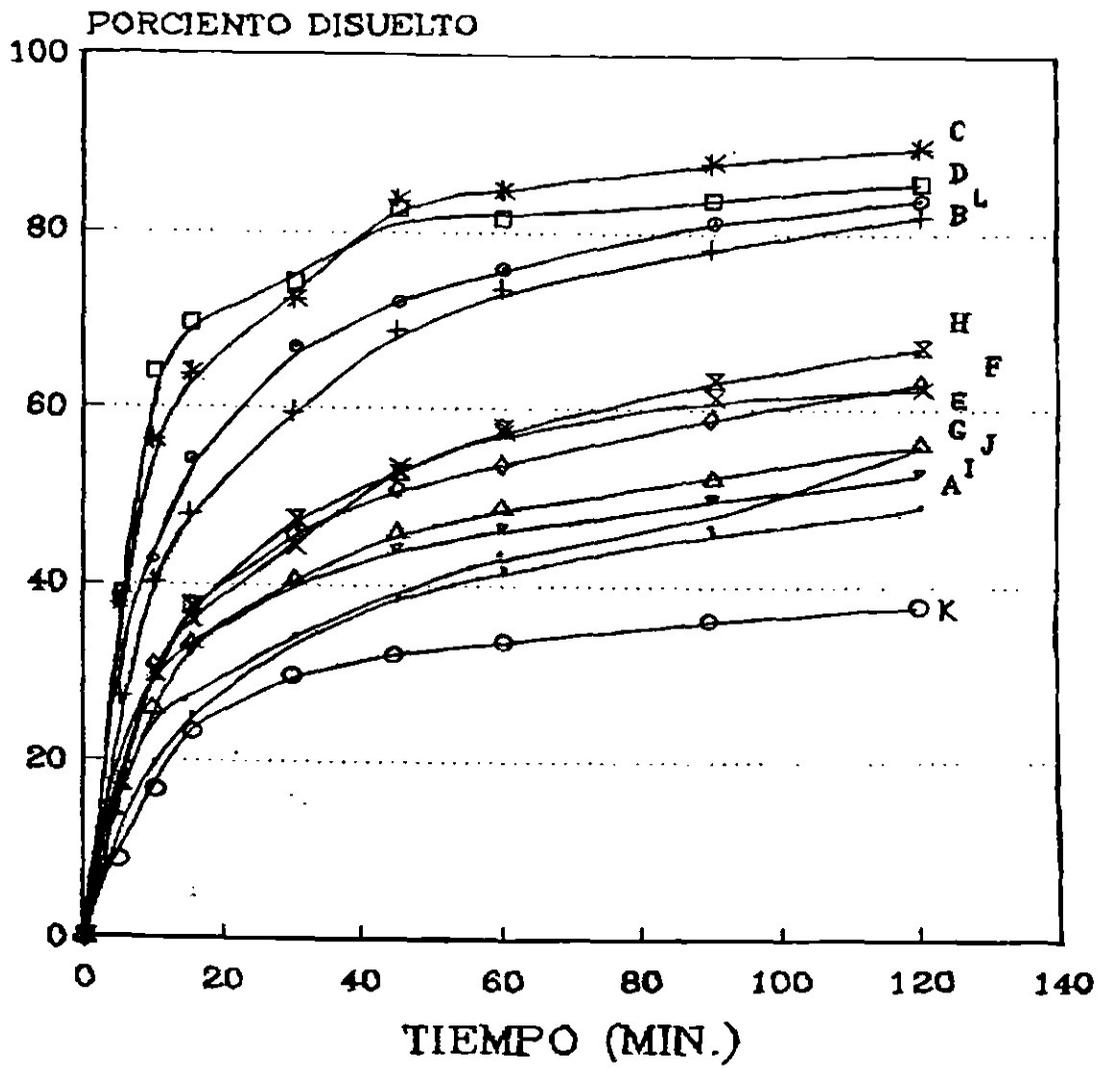


FIG. 4.8 PERFIL DE DISOLUCION DE LAS TABLETAS DE CBZ EN EL METODO II.

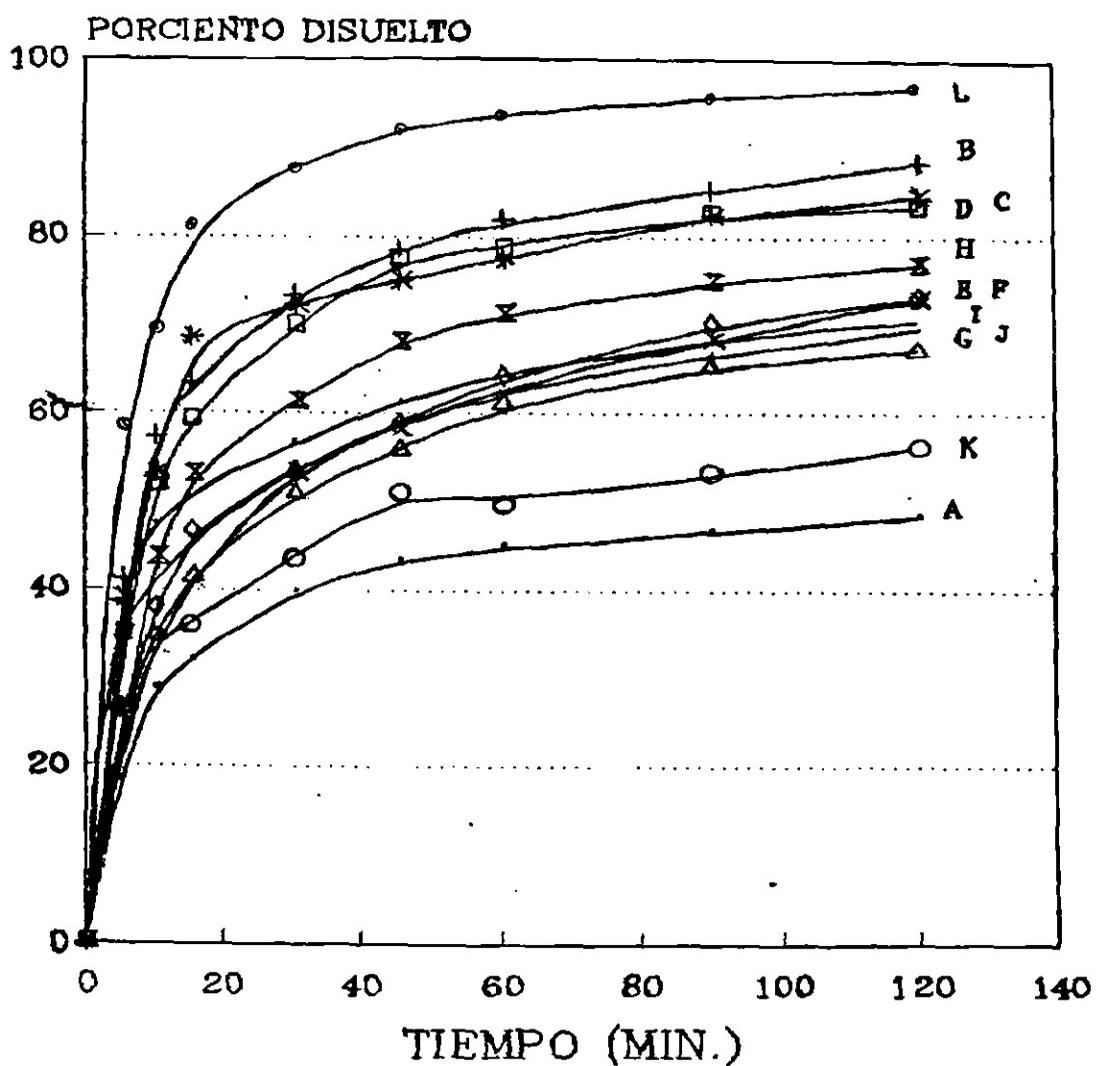


FIG. 4.9 PERFIL DE DISOLUCION DE LAS TABLETAS DE CBZ EN EL METODO III.

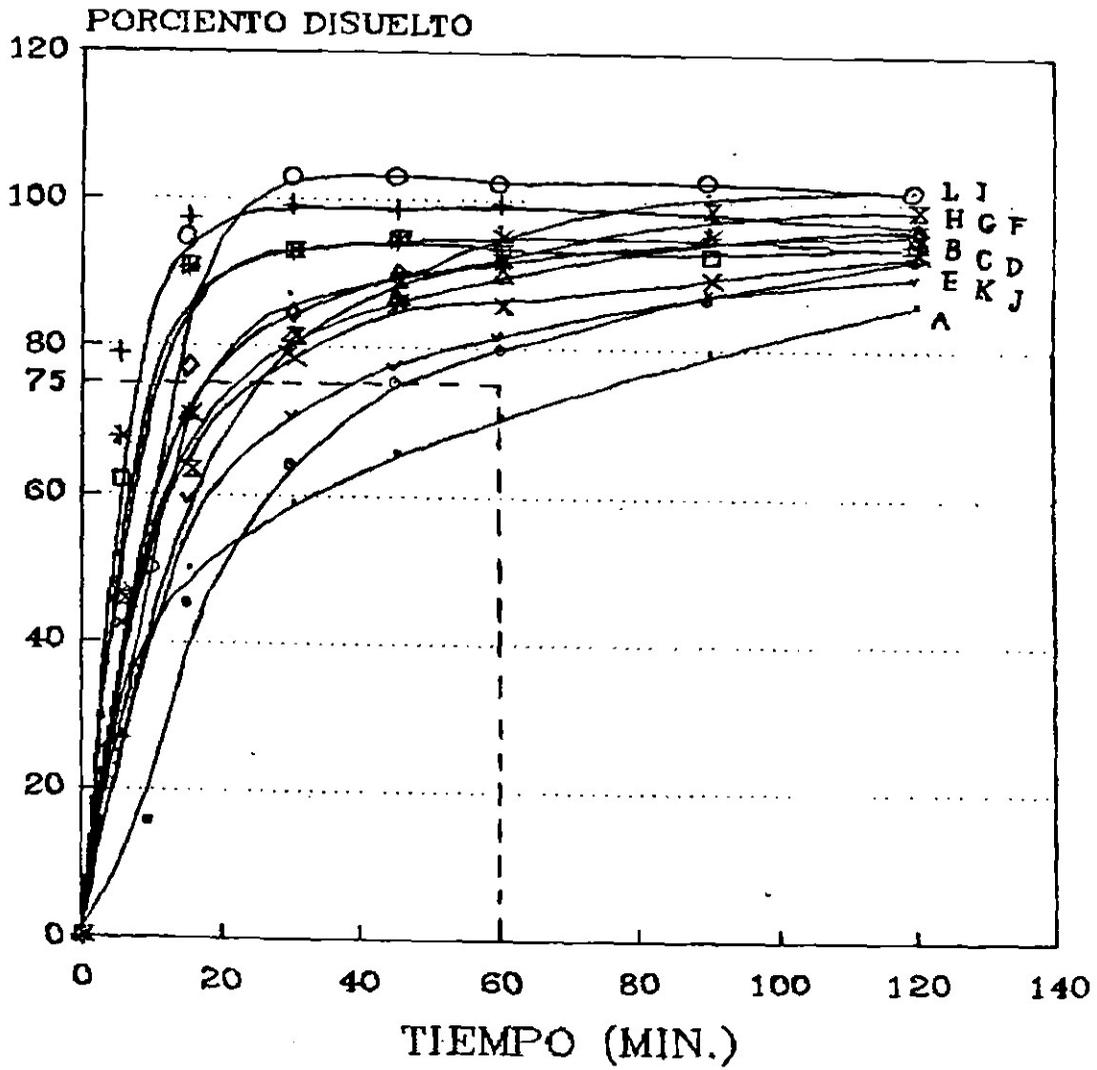
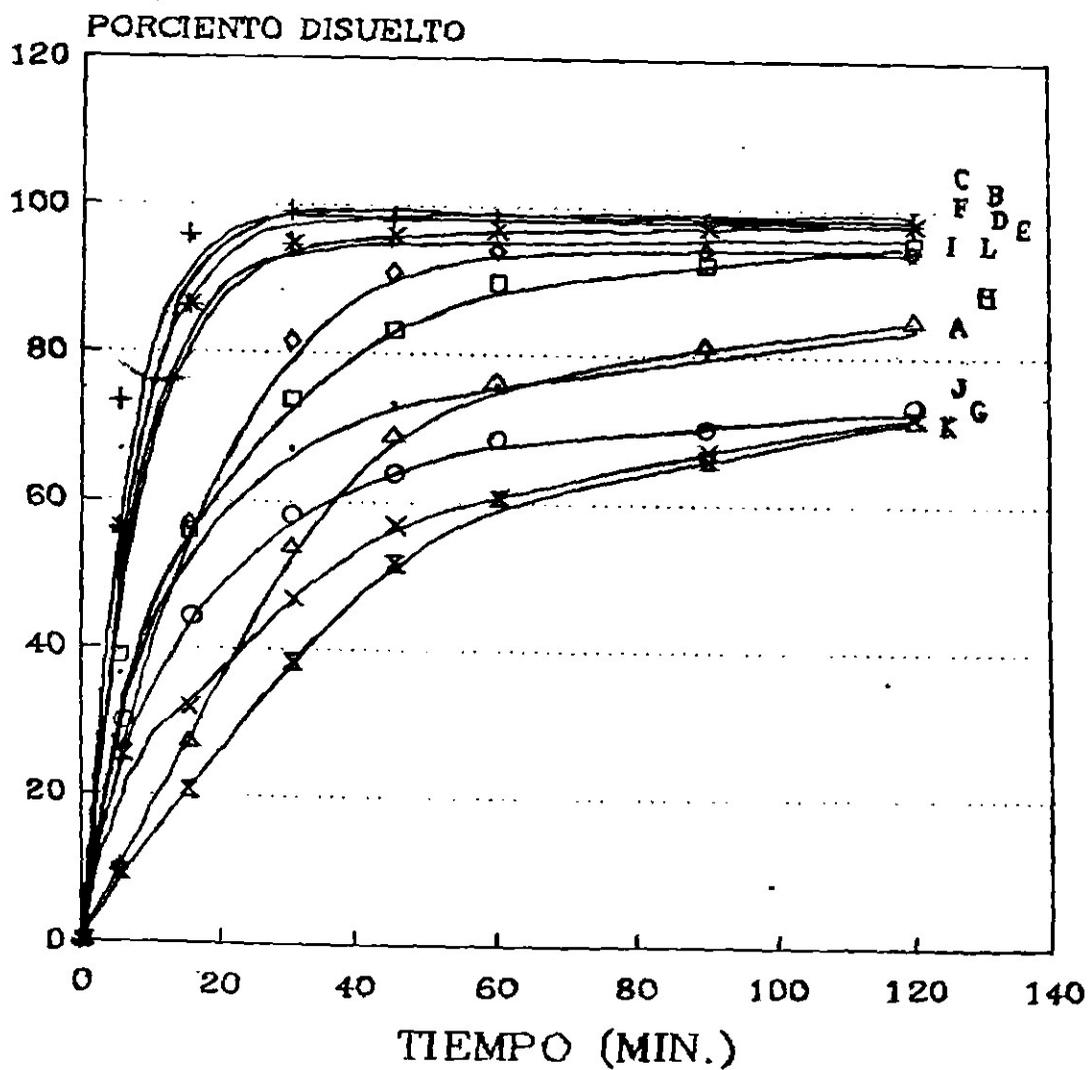


FIG. 4.10 PERFIL DE DISOLUCION DE LAS TABLETAS DE CBZ EN EL METODO IV.



CAPITULO 5 ANALISIS DE RESULTADOS .

5.1 SELECCION DE PRODUCTOS.

Los lotes estudiados pertenecieron a la mayoría de los laboratorios farmacéuticos que abastecen de tabletas de CBZ a las instituciones del Sector Salud, por lo que se considera que el muestreo y número de productos incluidos otorgan validez significativa a los resultados.

5.2 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

a) Ensayo de identidad.

Al compararse los espectros al infrarrojo del patrón de referencia y de los productos farmacéuticos se encontró que en todos los casos, los picos máximos característicos para la CBZ se presentan a las mismas longitudes de onda indicados en la bibliografía (Clarke, 1980).

b) Variación de peso (uniformidad de contenido), valoración del principio activo y tiempo de desintegración.

Como se puede constatar en la tabla 4.1 los 12 lotes cumplieron con los ensayos de uniformidad de contenido y valoración del principio activo, ya que la monografía indica que las tabletas de CBZ no deben contener menos del 95% y no más del 105% de la cantidad señalada en el marbete.

En lo que respecta a la prueba de desintegración los productos que no cumplieron con ésta fueron los marcados como B, H y K, siendo este último el que tardó en desintegrarse casi 5 minutos en promedio, ya que el límite farmacopeico es de 3 minutos (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 1988)

Es importante resaltar este aspecto dado que, como se verá más adelante, fue preciso analizar si existía una correlación desintegración-disolución, es decir, investigar si realmente la actual prueba de desintegración distingue entre lotes de diferentes características de disolución.

5.3 ESTUDIO DE DISOLUCION.

5.3.1 CALIBRACION DEL EQUIPO DISOLUTOR.

La linealidad del método de cuantificación al ultravioleta permitió establecer con confiabilidad el porcentaje disuelto de las tabletas calibradoras de prednisona y ácido salicílico.

Se especifica (Arteaga, 1989) que para los lotes de tabletas calibradoras adquiridas, los porcentajes disueltos con el empleo del aparato 2 de la USP, deben cumplirse los siguientes valores.

Por ciento disuelto.		
	Prednisona	Ac. Salicílico
rpm		
50	34 - 83	12 - 22
100	50 - 88	18 - 28

Observando los resultados de la tabla 4.4 y comparándolos con los que se muestran aquí, fácilmente se puede aceptar que el equipo disolutor cumple con los requerimientos de calibración indicados.

5.3.2 METODOS DE DISOLUCION APLICADOS A LAS TABLETAS DE CBZ.

El objetivo de analizar estadísticamente diferentes ensayos de disolución con posibilidad de una correlación *in vitro-in vivo* para las tabletas de CBZ, condujo a marcar pautas adecuadas en la selección de la naturaleza y composición química de los medios de disolución.

Por la razón de que este fármaco se absorbe a nivel del tracto gastrointestinal, se incorporaron al estudio los medios de disolución propuestos por La Marca (La Marca, 1984) consistentes en fluidos gástrico e intestinal simulados sin enzima. La exclusión de la enzima en cada uno de estos dos medios permitió una precisión analítica adecuada (Boer, 1981).

Con la aplicación del método III se hizo interesante confirmar la acción surfactante fisiológica sobre la cinética de la disolución, investigando con la adición del agente tensoactivo lauril sulfato de sodio (LSS) a la composición del medio. El efecto se observó como una clara disminución de la tensión superficial lo cual favoreció la humectación del producto al disolverse (Fontan, 1991). Este hecho, como se demostrará posteriormente, puede conducir a obtener menores cinéticas de disolución y una menor discriminación entre lotes.

Del director adjunto de la División de Bioequivalencia de la FDA, Charles Ise (Datos no publicados, 1987) se recibió la opción de incluir en el medio de disolución un solvente orgánico y un agente surfactante, alcohol etílico y tween, respectivamente, sin embargo después de una cuidadosa revisión bibliográfica se acepta que efectivamente, esta composición promueve el proceso de disolución y su aplicación se aconseja para control de calidad interno en un laboratorio farmacéutico(Boer, 1981).

5.3.3 VALIDACION ESTADISTICA DEL METODO ANALITICO PARA CADA MEDIO DE DISOLUCION

En términos generales los parámetros estadísticos de los métodos espectrofotométricos satisfacen los requisitos para la cuantificación de CBZ disuelta a la longitud de onda seleccionada pues en el rango de concentración ensayado, el método fue lineal y repetible (Colegio Nacional de QFB, sin fecha).

5.3.4 PERFILES DE DISOLUCION.

Analizando las figuras 4.7 a 4.10 se pueden distinguir en forma general el conjunto de porcentajes de disolución vs tiempo obtenidos.

Las Buenas Practicas de Manufactura (BPM) en un laboratorio farmacéutico permiten que la calidad de los medicamentos que producen sea óptima y reproducible, así al comparar los perfiles de disolución de los lotes intralaboratorio se ha encontrado que las producciones de los laboratorios 2 (lotes B, C, D.), 3 (lotes E, F, G) y 4 (lotés H, I.), mantuvieron mayor uniformidad en su comportamiento, caso contrario a lo que sucede con el laboratorio 6 (lotes K y L), cuyos productos difieren en mucho en su cinética de disolución. No fue posible obtener deducciones al respecto para los laboratorios 1 y 5 de los cuales sólo se recibió la donación de un lote cada uno.

Con la aplicación de los métodos I y II se distinguen claramente tres grupos de productos de CBZ que muestran diferentes comportamientos de disolución: alta disolución (lotes B, C, D y L), mediana disolución (lotes E, F, G, H, I y J) y baja disolución (lotes A y K). El producto innovador con estas dos metodologías se disolvió menos del 50% a los 60 minutos.

Bajo la metodología III se lograron las disoluciones más altas, pues prácticamente todas las formulaciones se disolvieron entre el 75% y 100% en una hora, a excepción del lote A que sólo se disolvió el 70% en ese mismo tiempo, el cual no satisface el valor de Q farmacopeico de 75% al los 60 minutos (USP XXII/ NF XVII, 1990). Desafortunadamente puede observarse que no es posible detectar diferencias significativas de disolución con este método.

Considerando lo anterior se concluye que las mayores cantidades de fármaco disuelto se obtienen con los métodos que contienen un detergente en su composición (métodos III y IV) y con la consecuencia de que ese factor confiere cierta uniformidad en la cinética de disolución interlote sobre todo en el método III. Por el contrario, con los métodos I y II, si bien los porcentajes de disolución vs tiempo lograron ser menores, se pudo obtener una gama más amplia de comportamiento farmacéutico que es capaz de distinguir diferencias interlote.

El mismo comentario puede hacerse si se comparan los valores ajustados de las constantes de la velocidad de disolución a una cinética de primer orden, calculados a partir de los datos del logaritmo natural del porcentaje no disuelto vs tiempo (Tabla 5.1) (Shargel, 1980), los cuales indican que la menor y la más variable cinética se presenta con los métodos I y II en contraste con los que se obtuvieron con los métodos III y IV.

Tabla 5.1

VALOR DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCION DE PRIMER ORDEN.*

K_{dis} ($\text{min}^{-1} \times 10^{-3}$)

Lote	Método I	Método II	Método III	Método IV
A	1.9	1.4	3.7	4.7
B	5.1	4.7	5.1	5.9
C	6.6	4.4	4.3	8.9
D	4.4	4.9	3.6	8.7
E	2.8	3.7	4.4	6.7
F	2.5	3.6	6.5	7.0
G	2.0	2.9	9.9	3.3
H	3.2	3.9	13.5	4.4
I	1.7	2.9	15.7	9.7
J	2.2	3.2	6.5	3.5
K	1.2	2.3	6.5	4.4
L	5.1	9.1	10.5	9.0

K_{dis} = cte. de disolución.

* En algunos casos se observó una mezcla de cinéticas de cero y primer orden.

Posteriormente se tomó como referencia el valor de la desviación estandar relativa (DER) como parámetro de poder de discriminación intermétodo tanto del porcentaje promedio disuelto de los 12 productos como de la eficiencia de disolución (Tablas 5.2 y 5.3 respectivamente).

Tabla 5.2

PORCENTAJE PROMEDIO DE CBZ DISUELTA CON LOS CUATRO METODOS EMPLEADOS (TABLETAS DE 200 mg.)

		PORCENTAJE DISUELTO			
Tiempo (min)		Método I	Método II	Método III	Método IV
45	\bar{x}	55.1449	63.6647	87.2750	81.3154
	DE	17.4517	14.3390	10.5590	17.6976
	DER	31.6470	22.5220	12.0981	21.7630
60	\bar{x}	58.1500	67.1132	89.2542	84.3432
	DE	16.8340	13.8684	08.5720	15.1512
	DER	28.9511	20.6644	09.6041	17.9640
90	\bar{x}	62.1146	71.2970	93.5812	86.6490
	DE	16.9986	13.6701	06.6289	13.1224
	DER	27.3721	19.1718	07.0820	15.1443

\bar{x} = media aritmética (n = 12).
 DE = desviación estándar.
 DER = desviación estándar relativa.

El cálculo de la eficiencia de la disolución fue efectuado como lo indica Vaughan (Vaughan, 1976):

$$E = \frac{ABC_0^t}{A \text{ rect } 100\%} \times 100$$

E = Eficiencia de disolución.
 ABC_0^t = Area bajo la curva.
A rect 100% = Area del rectangulo de disolucion al tiempo t.

Tabla 5.3

EFICIENCIA PROMEDIO DE LA DISOLUCION DE LAS TABLETAS DE CBZ CON LOS CUATRO METODOS EMPLEADOS.

PORCENTAJE DISUELTO

Tiempo (min)		Método I	Método II	Método III	Método IV
45	\bar{x}	27.5724	31.8324	43.6376	40.6577
	DE	08.7258	07.1693	05.2797	08.8488
	DER	31.6471	22.5222	12.0991	21.7642
60	\bar{x}	29.0745	33.5565	44.6271	42.1716
	DE	08.4170	06.9342	04.2859	07.5756
	DER	28.9500	20.6643	09.6038	17.9639
90	\bar{x}	31.0573	35.6481	46.7905	43.3248
	DE	08.4992	06.8344	03.3139	06.5610
	DER	27.3664	19.1720	07.0824	15.1439

\bar{x} = media aritmética (n = 12).
DE = desviación estándar.
DER = desviación estándar relativa.

Al comparar el poder de discriminación intermétodo se tiene que en orden descendente la relación de equivalencia demuestra que:

Método I > Método II > Método IV > Método III

O dicho de otra manera, el método farmacopéico de la USP (Método III) discrimina poco entre diferentes lotes aún entre los que provienen del mismo laboratorio farmacéutico (véase lotes K y L con los cuatro métodos).

El criterio farmacopéico vigente se enfoca a aplicar el método III como una normatividad de control de calidad de las tabletas de CBZ, pero su confiabilidad se limita al no estar sustentado con una correlación *in vitro-in vivo*.

De hecho todos los productos menos uno (formulación A), serían aceptados para su distribución al mercado nacional si se sometiesen al requisito farmacopéico USP, situación muy diferente que se obtendría al aplicar la prueba de desintegración de la actual reglamentación oficial Mexicana (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 1988) a estos mismos lotes.

Como podrá apreciarse, en este último caso los productos rechazados serían el B, H y K mientras que se aceptaría el lote A.

Indudablemente que en este trabajo al tratar de relacionar estadísticamente los valores de los cuatro métodos de disolución con los resultados de desintegración, no se encontró una correlación lineal significativa, lo que indica que el comportamiento de desintegración (recomendado por la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos) debe vigilarse con reserva puesto que conduce a producir resultados inconsistentes (Dominguez, 1987).

La discrepancia de resultados entre desintegración y disolución permite reflexionar sobre algunos reportes científicos que indican que la incidencia de fallas terapéuticas se acentúa al cambiar de una marca comercial a otra de tabletas de CBZ (Neuvonen, 1985; Schadeo, 1987).

Al menos en lo que concierne a aspectos biofarmacéuticos (Jung, 1984), se ha encontrado que las marcadas diferencias entre los comportamientos de desintegración y de disolución pueden traducirse en riesgos y problemas de biodisponibilidad y bioequivalencia.

El resultado principal del estudio de cuatro diferentes metodologías de disolución, ha confirmado la ventaja de aplicar los métodos I y/o II a la disolución de la tabletas de CBZ (Milán, 1989), aún sin realizar una investigación *in vivo* necesaria para buscar una correlación significativa, la cual se llevará a cabo posteriormente.

La necesidad de contar con una prueba de disolución adecuada es por sí misma, de gran importancia biofarmacéutica (Aläche, 1983). En el presente trabajo se ha puesto de manifiesto la problemática de desarrollar y aplicar una metodología de disolución para las tabletas de CBZ, que reúna atributos de discriminación estadística, factibilidad técnica, y capacidad de detección de productos con problemas de biodisponibilidad.

Como se mencionó anteriormente, la CBZ es un fármaco de gran consumo en los sectores Públicos y Privado, por lo que es inminente que la Farmacopea de este país sustituya la determinación del tiempo de desintegración por una prueba de disolución confiable.

Debe señalarse además, que la preocupación de desarrollar un estudio de disolución correlacionable con datos *in vivo*, exige que se investiguen a fondo la influencia de los diferentes polimorfos de la CBZ, y su cinética de liberación a partir de sus formulaciones sólidas, así como poner especial atención en los aspectos farmacocinéticos de su absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

CAPITULO 6 CONCLUSIONES .

1.- Todos los productos de CBZ cumplieron con los requerimientos de identidad, variación de peso y valoración del principio activo.

2.- Con los resultados de la prueba de desintegración se rechazan las formulaciones B, H y K.

3.- Cada una de las metodologías analíticas aplicadas fueron lineales y repetibles en los rangos de concentración establecidos en cada caso.

4.- La composición de los medios de disolución tomados de la bibliografía permiten simular con limitación las condiciones in vivo de liberación de CBZ a partir de tabletas.

5.- El método oficial farmacopeico de la USP promueve la disolución del principio activo de CBZ al favorecer la humectación de las partículas y retrasar la interconversión de sus diferentes polimorfos.

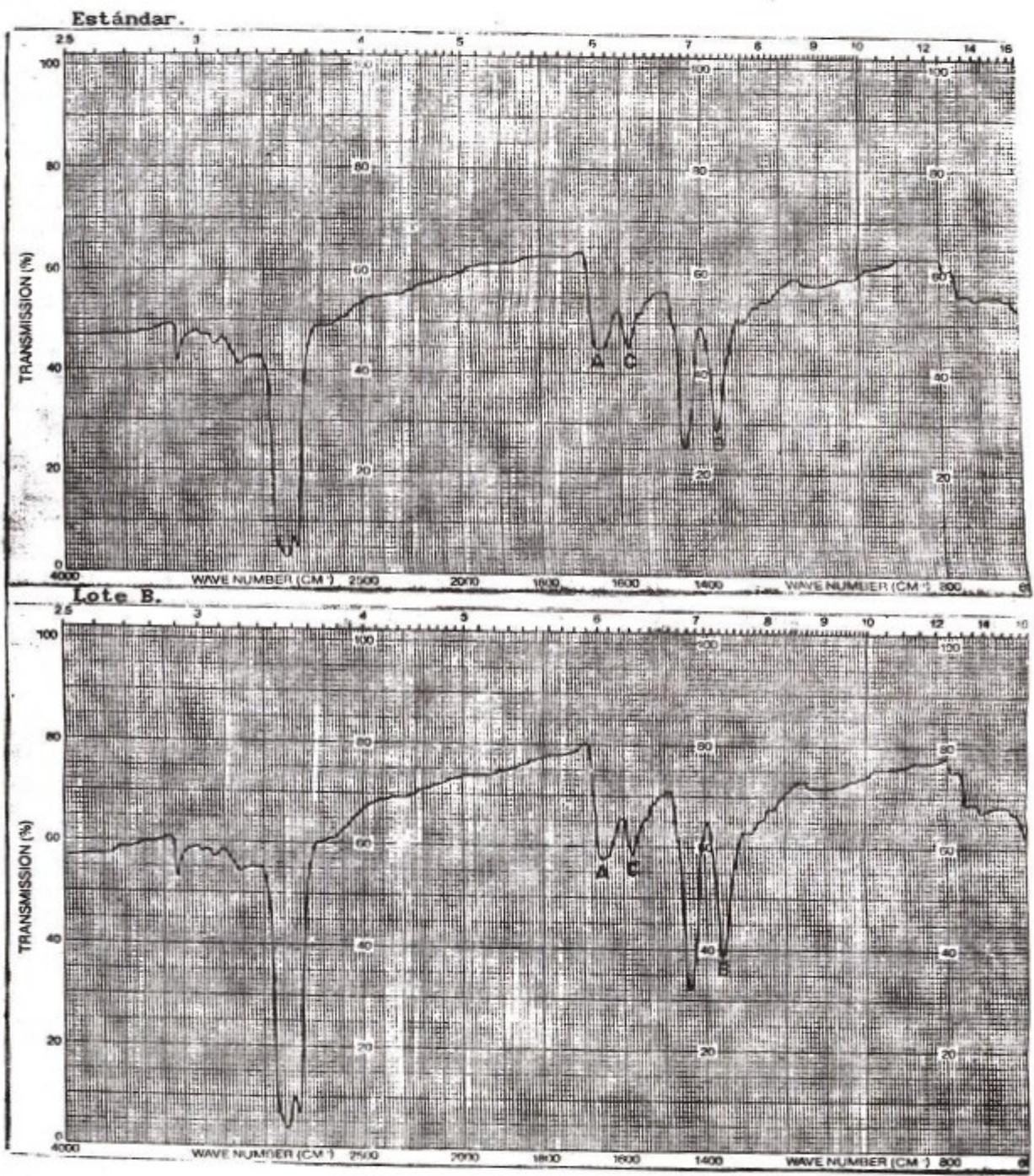
6.- El poder de discriminación de los ensayos de disolución indica que los métodos I y II (fluido gástrico e intestinal simulados sin enzima respectivamente) pueden detectar una gama mayor de cinéticas de disolución interlote.

7.- No se encontró una correlación disolución-desintegración por los que se propone investigar la posible sustitución de la actual prueba de desintegración por una prueba de disolución más adecuada para las tabletas de CBZ.

8.- Se demuestra la utilidad limitante del método de disolución oficial de la USP para las tabletas de CBZ y se plantea la conveniencia de seguir investigando el empleo de fluido gástrico y/o intestinal simulado sin enzima como medio de disolución más adecuado para este fármaco que es de gran empleo en terapéutica anticonvulsiva.

CAPITULO 7 A P E N D I C E I .

Comparación de los espectros infrarrojo del estándar y un lote problema de CBZ.



CAPITULO 8 BIBLIOGRAFIA .

- 1.- Aiache, Devissaguet, Guyot-Herman: Biofarmacia, 2a. ed. México El Manual Moderno, 1983, pág. 163-174.
- 2.- Arteaga R. : USP Dissolution Calibrator, Non desintegrating Type Lot I; USP Dissolution Calibrator Desintegrating Type Lot.I. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Distribuidora Raúl Arteaga, S.A. de C.V. 1989, Cuernavaca, Morelos.
- 3.- Boer, Y.: Guidelines of dissolution testing of solid oral products. Drugs made in Germany, 1981 (24) 90-105.
- 4.- Cárcamo, E. C.: Introducción a la farmacocinética. Ed Secretaria de Organización de los Estados Americanos, Washington D. C., 1982 1-10.
- 5.- Clarke E. G. C.: Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press. London, 1980, pág. 238, 779, 1467.
- 6.- Métodos Analíticos de Validación. Comité de Guías Oficiales de Validación de la Dir. Gral. de Control de Insumos para la Salud. S.S.A. sin fecha.
- 7.- Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud. Consejo de Salubridad General. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Medicamentos de Insumos Sector Salud. México 1989, pág. 292.
- 8.- Dakkuri, A.; Shah, A.: Dissolution methodology: an overview. Pharmaceutical Technology, 1982; 28-47.
- 9.- Datos no publicados, Ise. Ch., Deputy Director, Division of bioequivalence. Food and Drug Administration, Rockeville, 1987.
- 10.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 32a ed. Ediciones PLM México 1986, pág. 822.
- 11.- Domínguez R.A., Cárdenas R.H.: Disolución de formulaciones comerciales nacionales I: Comprimidos y cápsulas de acetaminofen, comprimidos de fosfato de cloroquina y comprimidos de hidroclortlazida. Rev. Mex. Cienc. Farm. 1989 20 (1) 19-28.
- 12.- Domínguez R.A., Cárdenas R.H.: Disolución de Metocarbamol en comprimidos de fabricación nacional. Rev. Mex. Cienc. Farm. 1987 18 (2) 25-31.
- 13.- Eichelbaum, M.; Kothe, K.W.; Hoffman, F.; Von Unruh, G.E.: Kinetics and metabolism of carbamazepine during combined antiepileptic drug therapy. Clin. Pharmacol. Ther., 1979 (26) 366-371.
- 14.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5a ed. SSA México, 1988.
- 15.- Fontan J.E., Arnaud P. and Chumeil J. C. : Enhacing properties of surfactants on the release of carbamazepine from suppositories. Int. J. Pharm. 1991 (73) 17-21
- 16.- Hanson A. William: Handbook of dissolution testing. Pharmaceutical Technology Publications, 1982

- 17.-Hartley R., Aleksandrowicz, Bowmer C. J. : Disolution and relative bioavailability of two carbamazepine preparations of children with epilepsy. *J. Pharm. Pharmacol.* 1991 (43) 117-119.
- 18.-Hintz, R. J.; Johnson, K. C.: The effect of particle size ditribution on dissolution rate an oral absorpction. *Int J. of Pharmaceutics.*, 1989 (A1) 9-17.
- 19.-Hockings N., Pall A., Moody J., Davidson A.V.M. & Davison D.L.W.: The effects of age on carbamazepine pharmacokinetics and adverse effects. *J. Pharm.* 1986 (22) 725-728.
- 20.-Jung H., Lopez A.A., Dorantes A., Dominguez J.M., Blancas G. : Bioequivalencia de productos comerciales que contienen ácido acetil-salicílico. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 1984 14 (3) 1-9.
- 21.-Kahela, P.; Aaltonen, R ; Lewing, E.; et al.: Pharmacokinetics and dissolution of two cristalline forms of carbamazepine. *Int. J. Pharm.*, 1983 (14) 103-112.
- 22.-La Marca, L. A. (editor): Guidelines of carbamazepine bioavailability/equivalence studies. Quality Control Reports "The Gold Street", Chevy Chase, Md., 1984 (18) 5.
- 23.-Lefebvre C., Brughams and Bouche R. : Polymorphic transicions of carbamazepine during grinding and compresion. *Pharm. Tech.; Tableting Technology*, vol 1, cap. 14, pág. 165-177 Ed. Michael Rubinstein, 1987.
- 24.-Leeson, L. J.; Cartensen, J.T.: *Dissolution Technology, The industrial pharmaceutical sciences.* Washington, 1974. pág. 106-146, 163-186.
- 25.-Levy, R. H.; Pitlick, W. H. ;Troupin A. S.; Green J. R.; Neal J. M.: Pharmacokinetics of carbamazepina in normal man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975 (17) 57-68.
- 26.-Milán R., Girard M.E., Jung H., Montoya M.A. : Estudio de disolución y biodisponibilidad de tabletas de carbamazepina elaboradas por diferentes fabricantes. Tesis de maestria en Biofarmacia, Datos no publicados UNAM, México, 1989.
- 27.-Patsalos, P. N. : A comparative Pharmacokinetic study of conventional and chewable carbamazepine in epileptic patients. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1990 (29) 574-577.
- 28.-Rall, T. W.; Leonard, S. S.: Fármacos efectivos en el tratamiento de la epilepsia. En Goodman Guilman : Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8a edición. Ed. Médica Panamericana. 1991. Pág. 433-457.
- 29.-Reminton Farmacia, 17a ed., Ed Panamericana, tomo 2 cap. 35 "Disolución". México 1987 pág. 892 -912.
- 30.-Shargel, L.; Andrew B. : *Applied biofarmaceutics and pharmacokinetics.* Appleton Century Crofts, 1982 pág. 13-18.
- 31.-The Lancet Carbamazepine Update Sep. 9 de 1989 pág. 595-597.

33.- The United States Pharmacopela USP XXII and National Formulary XVII.
26th revision Washinton D.C. USA Pharmaceutical Convention Inc. 1990.

*Arista 870, C.P.78000
San Luis Potosi, SLP.*