



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CINETICA DE LIBERACION DEL
ACIDO MESO-DIMERCAPTOSUCCINICO (DMSA) A PARTIR DE
DOS EXCIPIENTES DE COMPRESION DE ORIGEN NATURAL.**

TESIS PROFESIONAL

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTAN:

MA. OFELIA MALDONADO DOMINGUEZ

MA. GUADALUPE ROBLES GALVAN

ASESOR: DRA. SILVIA ROMANO MORENO

SAN LUIS POTOSI, S. L. P.

JUNIO DE 1995

T

RS201

.E87

M3

c.1



1080077115

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CINETICA DE LIBERACION
DEL ACIDO MESO-DIMERCAPTOSUCCINICO (DMSA)
A PARTIR DE DOS EXCIPIENTES DE COMPRESION DE
ORIGEN NATURAL**

TESIS PROFESIONAL

que para obtener el título de

QUIMICO FARMACOBIOLOGO

presentan

MA. OFELIA MALDONADO DOMINGUEZ

MA. GUADALUPE ROBLES GALVAN

T
RS 201
• E 87
M3



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.**

TESISTAS:

MA. OFELIA MALDONADO DOMINGUEZ.

MA. GUADALUPE ROBLES GALVAN.

ASESOR:

DRA. SILVIA ROMANO MORENO.

ESTE TRABAJO SE REALIZO CON EL APOYO DEL
CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA (CONACYT)
Y DEL FONDO DE APOYO A LA INVESTIGACION (FAI)
DE LA U.A.S.L.P.

Gracias Señor,
Por todos los regalos que nos has dado,
Por la vida,
Por habernos permitido llegar hasta aquí,
Por todo lo que aprendimos,
Por todo lo que alcanzamos a lo largo de estos años
de esfuerzos y trabajo,
de formación personal y profesional,
Por todas las personas que estuvieron ahí para ayudarnos,
nuestra familia, maestros y amigos.

Y ahora que comenzamos una nueva etapa de nuestra vida,
te pedimos
que nos guíes,
que para poder servirte mejor,
nos des un corazón noble y fuerte,
para aspirar por los altos ideales
y no por opciones mediocres,
un corazón generoso en el trabajo,
viendo en él no una imposición
sino una misión que nos confías.

Danos Señor, la gracia de ofrecerte
el trabajo cotidiano, para tu gloria
y el servicio a los demás.

¡ GRACIAS SEÑOR !

AGRADECIMIENTOS

A NUESTRA ASESORA:

A quien con todo cariño agradecemos el tiempo dedicado a nosotras, los conocimientos que durante éste adquirimos y su aporte tan importante para la realización de este trabajo.

Pero de forma muy especial agradecemos el afecto y la confianza que caracterizó siempre su atención hacia nosotras.

AL LABORATORIO DE FARMACIA:

Porque de una u otra forma contribuyeron a la realización de nuestro trabajo.

Por que siempre con la mejor disposición nos brindaron su ayuda.

Gracias: Q.F.B. Ana Luisa Salas, Q.F.B. Norma Cecilia Cárdenas, y Dra. Claudia Romano.

A LOS MAESTROS:

I.A. Leticia Vega, M.C. Rosa del Carmen Milán, Q.F.B. Margarita Isabel Rodríguez, por la ayuda que nos brindaron y la amabilidad que nos demostraron.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

Quienes con su apoyo en todos los aspectos, hicieron que me fuera posible alcanzar una de las mas grandes metas que me he propuesto.

Por la confianza y el cariño que siempre han tenido para mí.

Por que sé de los esfuerzos y los sacrificios que con todo su amor pagaron por darme todo lo necesario.

A MIS HERMANOS:

De quienes me siento orgullosa y feliz.

Con todo mi cariño:

Ma. Guadalupe.

A MIS PADRES:

Por darme el tesoro más grande: la vida, por ser buenos y comprensivos, por su gran confianza y por haberme permitido llegar hasta aquí.

A MI TIA OFELIA:

Por brindarme su entusiasmo, por sus consejos y por apoyarme siempre.

A MI FAMILIA:

Por transmitirme su confianza, y darme siempre su afecto.

Con Cariño:

Ofelia

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
Antecedentes y Justificación	2
CAPITULO 1. Aplicación del Acido 2,3-meso-dimercaptosuccínico (DMSA) en el tratamiento de intoxicaciones por metales pesados.	4
Entorno Nacional.	5
Entorno Regional.	5
Tratamiento de intoxicaciones por metales pesados.	6
Monografía del Acido 2,3-meso-dimercaptosuccínico.	8
Historia.	8
Propiedades Físicas y Químicas.	9
Farmacología.	10
Farmacocinética.	12
Toxicología.	13
Indicaciones.	14
Contraindicaciones.	14
Precauciones.	14
Reacciones adversas.	15
Forma de dosificación.	15
Posología.	15
CAPITULO 2. Monografía del Plátano	16
Generalidades.	17
Habitat.	18
Composición Química.	18
Usos.	21
CAPITULO 3. Monografía del Nopal.	22
Generalidades.	23
Habitat.	25
Composición Química.	25
Usos.	26

CAPITULO 4. Comprimidos y su caracterización farmacotécnica.	28
4.1. Introducción.	29
4.2. Componentes de los comprimidos.	29
4.3. Elaboración de comprimidos.	30
4.3.1. Excipientes de compresión directa.	31
4.3.2. Métodos de granulación.	32
4.3.3. Caracterización de granulados.	33
4.3.3.1. Granulometría.	34
4.3.3.2. Superficie específica.	35
4.3.3.3. Densidad y porosidad.	35
4.3.3.4. Compresibilidad.	36
4.3.3.5. Fluidez.	37
4.3.4. Compresión.	37
4.3.5. Caracterización farmacotécnica de comprimidos.	38
4.3.5.1. Caracteres organolépticos.	39
4.3.5.2. Caracteres geométricos.	40
4.3.5.3. Caracteres mecánicos.	40
4.3.5.3.1. Resistencia a la fractura.	40
4.3.5.3.2. Friabilidad.	41
4.3.5.4. Caracteres posológicos.	42
4.3.5.4.1. Uniformidad de peso.	42
4.3.5.4.2. Uniformidad de contenido.	42
4.3.5.5. Caracteres de biodisponibilidad.	44
4.3.5.5.1. Ensayo de disgregación.	45
4.3.5.5.2. Velocidad de disolución.	46
CAPITULO 5. Sistemas de liberación de fármacos.	51
OBJETIVOS	59

CAPITULO 6. PARTE EXPERIMENTAL	61
6.1. METODOLOGIA.	62
6.1.1. Obtención de la pulpa de plátano deshidratada	63
6.1.2. Separación de la pulpa de plátano deshidratada en dos grupos según su grado de maduración	64
6.1.3. Determinación de los componentes químicos de interés farmacéutico de la pulpa de plátano deshidratada y de la harina de nopal.	65
6.1.3.1. Determinación cuantitativa de almidón.	65
6.1.3.2. Determinación cuantitativa de azúcares.	69
6.1.3.2.1. Azúcares reductores.	72
6.1.3.2.2. Azúcares totales.	73
6.1.3.2.3. Azúcares no reductores.	74
6.1.3.3. Determinación cuantitativa de proteínas	75
6.1.3.4. Determinación cuantitativa de grasas.	77
6.1.3.5. Determinación cuantitativa de pectina.	79
6.1.3.6. Determinación cuantitativa de cenizas.	82
6.1.3.7. Determinación cuantitativa de celulosa.	83
6.1.4. Caracterización farmacotécnica de la pulpa de plátano deshidratada (PPD) y de la harina de nopal.	85
6.1.4.1. Determinación de la densidad aparente.	85
6.1.4.2. Determinación de la compresibilidad.	86
6.1.4.3. Determinación de la densidad real.	87
6.1.4.4. Determinación de la porosidad.	88
6.1.4.5. Determinación del tamaño de partícula.	89
6.1.4.6. Determinación de las propiedades de flujo.	90
6.1.5. Elaboración del granulado.	92
6.1.6. Caracterización farmacotécnica del granulado.	93
6.1.6.1. Determinación del tamaño de partícula (tamización).	93
6.1.7. Fabricación de comprimidos de DMSA con cada uno de los excipientes.	95
6.1.8. Caracterización farmacotécnica de los comprimidos.	97
6.1.8.1. Caracteres geométricos: Dimensiones (Altura y diámetro)	98

6.1.8.2. Uniformidad de peso.	98
6.1.8.3. Uniformidad de contenido.	99
6.1.8.4. Ensayo de fuerza de fractura.	101
6.1.8.5. Ensayo de friabilidad.	102
6.1.8.6. Ensayo de disgregación.	103
6.1.9. Determinación de la cinética de liberación de DMSA en medio acuoso a partir de los comprimidos.	104
6.1.9.1. Ensayo de velocidad de disolución.	104
Validación del método analítico para el DMSA.	107
6.2. RESULTADOS Y OBSERVACIONES.	111
6.2.1. Caracterización de los excipientes.	112
6.2.1.1. Pulpa de plátano deshidratada (PPD) Lote A.	112
6.2.1.1.1. Determinación de los componentes químicos de interés farmacéutico.	112
6.2.1.1.2. Caracterización farmacotécnica.	113
6.2.1.2. Pulpa de plátano deshidratada (PPD) Lote B.	116
6.2.1.2.1. Determinación de los componentes químicos de interés farmacéutico.	116
6.2.1.2.2. Caracterización farmacotécnica.	117
6.2.1.3. Harina de nopal.	120
6.2.1.3.1. Determinación de los componentes químicos de interés farmacéutico.	120
6.2.1.3.2. Caracterización farmacotécnica.	121
6.2.2. Caracterización farmacotécnica del granulado.	124
6.2.2.1. Granulado de PPD y DMSA.	124
6.2.2.2. Granulado de harina de nopal y DMSA.	127
6.2.3. Caracterización farmacotécnica de los comprimidos.	130
6.2.3.1. Comprimidos de pulpa de plátano deshidratada	130
6.2.3.1.1. Resultados de validación "in vitro" de comprimidos de PPD+DMSA (Lote A)	130
6.2.3.1.2. Resultados de validación "in vitro" de comprimidos de PPD+DMSA (Lote B)	133
6.2.3.2. Comprimidos de harina de nopal	136

6.2.3.2.1. Resultados de validación "in vitro" de comprimidos de Harina de nopal+DMSA (Lote F1)	136
6.2.3.2.2. Resultados de validación "in vitro" de comprimidos de Harina de nopal +DMSA (Lote F2)	139
6.2.4. Validación del Método Analítico del DMSA	142
6.3. DISCUSION DE RESULTADOS	144
CONCLUSIONES	156
BIBLIOGRAFIA	158

RESUMEN

Con objeto de mejorar la eficiencia de las operaciones de tableado y reducir los costos de la producción de comprimidos utilizando el menor espacio y la menor mano de obra posible, actualmente la industria farmacéutica está prestando mayor atención al método de elaboración de comprimidos por "Compresión directa".

Bajo este contexto se puede señalar que existe una gran necesidad de excipientes de compresión directa que reúnan en su composición elementos empleados comúnmente como excipientes de comprimidos ya sea diluyentes, aglutinantes, disgregantes, etc.

La pulpa de plátano y el nopal muestran en su composición química sustancias que tradicionalmente han sido empleadas como excipientes de comprimidos tales como almidón, sacarosa y celulosa. esto hace suponer que ambos productos de origen natural podrían constituir excelentes fuentes de excipientes de compresión directa.

En el presente trabajo se estudió y comparó la cinética de disolución del ácido 2,3-meso-dimercaptosuccínico (fármaco que se aplica en el tratamiento de intoxicaciones por metales pesados), a partir de comprimidos de pulpa de plátano deshidratada al vacío en dos grados diferentes de maduración y de comprimidos de harina de nopal en dos grados de compactación distintos.

El proceso de disolución del fármaco a partir de la harina de nopal se ajusta a una cinética de orden cero y a partir de la pulpa de plátano deshidratada se aplica a una cinética de primer orden. Por ello se puede prever en un futuro próximo la posible aplicación de la harina de nopal en el desarrollo de formulaciones de liberación prolongada de fármacos.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION

Actualmente la investigación farmacéutica presta gran importancia al desarrollo y estudio no sólo de nuevos principios activos, sino también de excipientes que faciliten los procesos farmacotécnicos y biofarmacéuticos en el desarrollo de formas farmacéuticas.

Posiblemente el fármaco constituye el elemento más importante de una formulación, sin embargo un buen principio activo que no va acompañado por un excipiente adecuado, en muchas ocasiones resulta ineficaz desde el punto de vista farmacológico.

Con objeto de mejorar la eficiencia de las operaciones de tableteo y reducir los costos de la producción de comprimidos utilizando el menor espacio y la menor mano de obra posible, la industria farmacéutica está prestando reciente atención al método de elaboración de comprimidos por "Compresión directa".

Para ello se precisa la introducción de aditivos capaces de impartir a la formulación las características granulométricas, reológicas y de compresibilidad precisas para su directa compresión. Estos aditivos reciben el nombre de "Excipientes de compresión directa".

Bajo este contexto se puede señalar que existe una gran necesidad de fuentes de excipientes de compresión directa que reúnan en su composición elementos empleados comunmente como excipientes de comprimidos ya sea diluyentes, aglutinantes, disgregantes, etc.

La pulpa de plátano y el nopal muestran en su composición química sustancias que tradicionalmente han sido empleadas como excipientes de comprimidos tales como almidón, sacarosa y celulosa. Esto hace suponer que en conjunto la pulpa de plátano deshidratada y la harina de nopal podrían constituir excelentes fuentes de excipientes de compresión que reúnan las características de diluyente (sacarosa, almidón, celulosa), de aglutinante y de disgregante (almidón).

Posiblemente el aspecto más interesante en la investigación relacionada con un nuevo excipiente lo constituye el estudio de la cinética de liberación de principios activos a partir de los comprimidos elaborados con dicho excipiente. En este sentido cabe señalar que dadas las características gelificantes de la

pulpa de plátano deshidratada y de la harina de nopal cuando se ponen en contacto con solventes acuosos es probable que se comporte como un sistema matricial hinchable de liberación prolongada de medicamentos. Al ser productos de origen natural se garantiza su inocuidad y amplia tolerancia en comparación con los polímeros sintéticos empleados usualmente como artifices de la liberación de principios activos de acción prolongada.

Al ácido meso-dimercaptosuccínico (DMSA) es un fármaco utilizado en el extranjero como agente quelante en el tratamiento de personas afectadas con intoxicaciones por metales pesados (arsénico, mercurio y plomo). Actualmente se mantiene en el Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas una línea de investigación tendiente a desarrollar una formulación oral de liberación prolongada para dicho fármaco.

CAPITULO 1

APLICACION DEL ACIDO 2,3-MESO-DIMERCAPTOSUCCINICO (DMSA) EN EL TRATAMIENTO DE INTOXICACIONES POR METALES PESADOS.

APLICACION DEL ACIDO 2,3-MESO-DIMERCAPTOSUCCINICO (DMSA) EN EL TRATAMIENTO DE INTOXICACIONES POR METALES PESADOS

Entorno Nacional

Nuestro país presenta una considerable contaminación por metales pesados debido a su alta producción industrial minera, petroquímica y metalúrgica. Además su planta de automotores 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(22).

En nuestro país varios millones de personas se encuentran 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 que 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, así como la generación de 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 que 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⁽²³⁾.

1.1. 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⁽²²⁾.

La terapia por quelación es una forma de tratamiento para remover un metal pesado desde el sitio molecular en donde está 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:

- 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 mas frecuentemente utilizados en el tratamiento de intoxicaciones por plomo, arsénico, cadmio y mercurio son la penicilamina, el edetato disódico de calcio (EDTA)⁽²¹⁾ 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⁽³¹⁾

En el caso de las intoxicaciones por arsénicos (con excepción hecha de la arsina), el fármaco de elección es el dimercaprol y en el caso del plomo, cualquiera de los tres fármacos es adecuado, pero generalmente la estrategia

terapéutica se basa en la aplicación consecutiva del edetato en combinación con la penicilamina o con el dimercaprol.

Las principales desventajas de éstas 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).

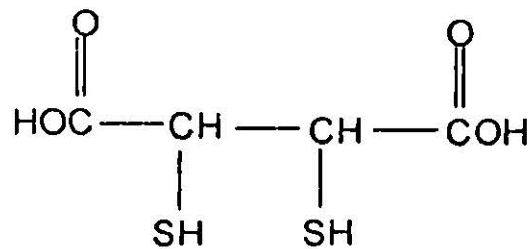
Por otro lado, el DMSA es un derivado hidrosoluble del dimercaprol que puede ser administrado por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular⁽²⁾. Aparentemente no es tóxico y su índice terapéutico es tres veces superior al del ácido dimercaptopropilsuccínico (DMPS)⁽¹²⁾, el cual a su vez es 28 veces más efectivo que el dimercaprol. Por éstas 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⁽⁵³⁾, 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 empleando para ello excipientes de origen natural.

A continuación se describe la monografía del DMSA en la cual se resumen las propiedades químicas, físicas y farmacológicas de este fármaco de aplicación en el tratamiento de intoxicación por metales pesados.

MONOGRAFIA DEL 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 antidoto en el tratamiento de intoxicaciones por metales pesados. A partir de ese año, la Unión Soviética, Japón y la República de China realizaron extensos estudios básicos y clínicos con el fin de demostrar las cualidades de este fármaco. En Estados Unidos y Europa el interés por el empleo del DMSA surgió a partir de 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⁽⁵³⁾.

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). 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⁽⁴³⁾. Aunque su estructura química contiene dos carbonos asimétricos, este compuesto se puede presentar tanto como estereoisómero Meso, como en la forma DL. Ambas formas presentan ciertas diferencias desde el punto de vista químico. El DMSA en forma Meso tiene 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. Así 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. Así, Rivera y cols., demostraron que el Plomo y el Cadmio establecen enlaces de coordinación con los átomos de Azufre y Oxígeno, en cambio, el Mercurio y el Níquel se unen al DMSA por enlaces coordinados únicamente con los dos átomos de Azufre (Figura 1).

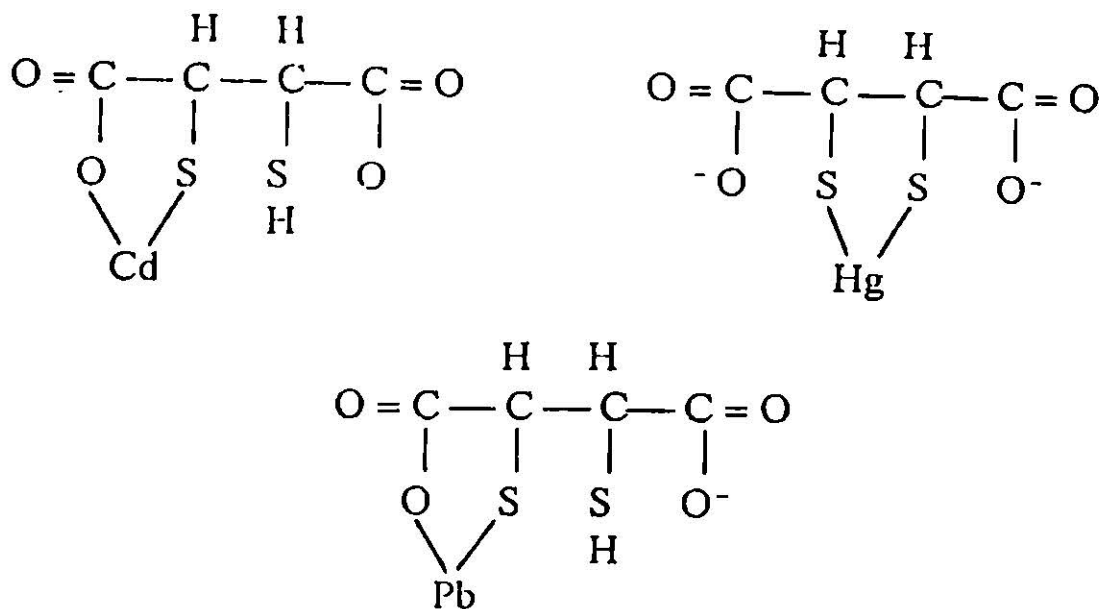


Figura 1. Estructuras químicas de los quelatos que forma el DMSA con Cadmio, Mercurio y Plomo⁽⁵⁶⁾.

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 se ha demostrado que en ratones, el DMSA aumenta 11 veces la DL50 para el As₂O₃, 9 veces para el AgNO₃, 8 veces en el caso del HgCl₂ y 6 veces para el NiCl₂.

Por otro lado, también se ha usado 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⁽⁸⁾. 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^(4,35,44), ratones^(1,63) y ratas⁽³⁵⁾, 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 de estudios relacionados con este metal ya que la metabolización de Arsénico en rata es muy diferente a la que se realiza en otros mamíferos⁽²⁾.

Tadlock y Aposhian⁽⁶³⁾ demostraron que la administración intraperitoneal de 0.07 mmol de DMSA por Kg de peso a ratones recientemente intoxicados por 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 gramos de Arsénico y se le administraron 300 mg de DMSA cada 6 horas por 3 días; este tratamiento permitió el aumento de la excreción urinaria del Arsénico y se logró, finalmente, la recuperación del paciente⁽⁴⁴⁾.

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 Estados Unidos no existe ya ninguna razón para preferir el uso del BAL en el tratamiento de este tipo de intoxicaciones.

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 10 veces la excreción urinaria de dicho metal, además es capaz de extraer grandes cantidades de Plomo 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 de Plomo almacenado en el cerebro. Esto es de gran interés dado que no todos los fármacos son capaces de traspasar la barrera hematoencefálica y ello es fundamental en el caso de intoxicaciones por Plomo puesto que este metal afecta de manera importante las células del cerebro(2).

En humanos se han desarrollado diversos estudios. Uno de ellos se realizó en 5 trabajadores de una fundición a los que se les administró DMSA por vía oral durante 6 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 excreción del metal y, en sangre, una disminución de la concentración de Plomo de 97 g/100 ml a 43 g/100 ml. Paralelamente, los resultados clínicos demostraron que no se produjo toxicidad renal en ningún paciente(2,10,33,34).

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 ó 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(53).

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 éste 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(53).

En estudios realizados en ratas con 35-S-DMSA se ha determinado que después de 30 minutos de su administración por vía oral, se detecta la máxima concentración de 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 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 Comunidad de Estados Independientes 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 5 días a la semana por 6 semanas, no se observaron cambios en la química sanguínea, función hepática y función renal, pero fueron frecuentes los vómitos y la pérdida de apetito(24,45). 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, minerales que son esenciales para el funcionamiento celular, mientras que 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 10 veces la excreción del Zinc y duplica la eliminación de Hierro y Cobre(29).

Indicaciones

El DMSA es utilizado como agente quelante en el tratamiento de las intoxicaciones por metales pesados dado que reúne algunas características con las que aventaja a 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 de Plomo en el ambiente. Asimismo puede utilizarse en el tratamiento de intoxicaciones por Mercurio y Arsénico.

Contraindicaciones

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

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 período de organogénesis. No existen estudios al respecto en mujeres por lo que la administración del DMSA durante el embarazo sólo debe realizarse cuando el beneficio potencial que se espera justifica el riesgo al que se expone el feto(53).

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 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⁽⁵³⁾. Estas se han observado en menos del 10 % de los pacientes en estudio. Sólo el 4 % de los pacientes mostraron reacciones alérgicas al tratamiento por lo que éstos tuvieron que suspender la ingestión del medicamento⁽⁵³⁾.

Forma de dosificación

Comprimidos de 150 mg. (Contenido 25 mg de DMSA).

Posología

La dosis inicial es de 10 mg/Kg p 350 mg/m² cada 8 horas por cinco días. Posteriormente se reduce la dosis a 10 mg/Kg cada 12 horas (dos terceras 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 concluido un tratamiento previo.

CAPITULO 2

MONOGRAFIA DEL PLATANO

P L A T A N O

GENERALIDADES

El plátano es la fruta tropical de mayor importancia en México, tanto por su sabor y valor nutritivo como por la abundancia de su producción en las zonas calientes. Comercialmente presenta gran interés ya que excede con bastante margen la producción de manzana y es aproximadamente igual a la producción combinada de todos los frutos cítricos.

Los plátanos están clasificados dentro de la familia Musaceae del orden Zingiberales. La familia Musaceae tiene dos géneros: *Musa* y *Ensete*. Todas las variedades comestibles son clasificadas dentro del género *Musa*. El género *Musa* comprende cuatro secciones: *Eumusa*, *Rhodochlamys*, *Australimusa* y *Callimusa*. La sección *Eumusa* agrupa todas las especies comestibles de plátanos en dos de sus miembros: *Musa acuminata* y *Musa balbisiana*.(42)

La fruta se dá en racimos llamados "manos", a la fruta individual se le llama "dedo"; normalmente son cerca de 7 a 15 dedos por mano. Cuando la fruta está verde contiene almidón en forma abundante parte de la cual cambia a azúcar libre con el crecimiento de la fruta. Una vez cosechada, la planta es cortada, pero la retención de un brote puede mantener la producción activa por un número de años. Botánicamente el plátano es una baya, fruta que tiene una pulpa o pericarpio carnoso el cual es la pared de un ovario maduro teniendo una o más semillas en la carne.

El tiempo requerido para que la fruta alcance la etapa de la cosecha varía de 3 a 4 meses después de la floración y cuando la fruta es cosechada el pseudotallo es cortado(17). El crecimiento del plátano, representado por los cambios de longitud y grosor, es rápido. En la madurez, mantiene un peso constante por dos o cuatro días y luego el peso comienza a descender en forma concomitante con el cambio de color de la corteza a una maduración incipiente. En las etapas iniciales del desarrollo del fruto, el peso de la pulpa es muy bajo, mientras que el de la corteza es muy alto.

Con el avance de la maduración, el peso de la pulpa aumenta con una disminución gradual del peso de la corteza.

Los índices que se emplean para juzgar la maduración varían mucho entre los cultivadores de diversas zonas; algunos de los índices utilizados son: la proporción pulpa-corteza, número de días transcurridos desde la emergencia de la inflorescencia, desaparición de la angulosidad de los frutos, secado de las hojas y fragilidad de los extremos florales, etc.(49)

HABITAT

El plátano es una planta tropical que prospera en regiones calientes y húmedas donde la humedad del suelo es abundante todo el tiempo, pero acompañado por un buen drenaje, y donde no prevalecen los vientos fuertes. El plátano puede ser cultivado en tierras áridas pero provistas de irrigación, pero las temperaturas bajas y los vientos fuertes son definitivamente perjudiciales para su desarrollo. En América el plátano es importante desde México hasta Brasil por el consumo interno y exportación. Una precipitación pluvial de 10 cm por mes puede ser considerada satisfactoria sobre todo para la mayoría de los suelos porosos. La experiencia indica que un medio con temperaturas mensuales promedio de 21.1 °C o menos no es adecuada para el buen crecimiento y producción. El medio ideal es aquel con temperaturas alrededor de 26.7 °C.

Los plátanos crecen en prácticamente todas las regiones tropicales. En éstas el plátano también constituye una fuente de alimentación primaria para las poblaciones locales. Aunque el plátano puede ser cultivado en algunas zonas subtropicales, ésto es posible solamente donde otros factores como la localización geográfica está cerca de una zona favorable para el cultivo (clima tolerable). En suma, se cultivan en el centro y sur de América, en el oeste de la India, en Africa, Asia y Australia, en regiones donde la lluvia es abundante o donde se practica la irrigación.(17)

COMPOSICION QUIMICA

El plátano es considerado como un alimento completo puesto que proporciona diversos nutrientes dada su composición química que se describe a continuación.

Agua. La humedad que contiene la pulpa de plátano se incrementa normalmente durante el crecimiento de un 69 a cerca de un 74%. El agua producida durante la degradación de carbohidratos, presumiblemente durante la respiración, contribuye a este incremento.

Carbohidratos. El cambio más notable que ocurre después de la cosecha es la hidrólisis del almidón y la consecuente acumulación de azúcares. Alrededor del 20 al 25% de la pulpa en una fruta verde es almidón. La semana siguiente al inicio del proceso de maduración el almidón es casi completamente hidrolizado; el contenido de azúcar que se encontraba de 1 a 2% en la pulpa de los frutos verdes, se incrementa ahora del 15 al 20%. Durante el crecimiento del fruto, la

cantidad de carbohidratos disminuye, probablemente por que el azúcar es utilizado en la respiración. Los azúcares encontrados en mayor cantidad durante la maduración son la sacarosa, fructosa y glucosa. Se identifica, aunque sólo en muy pequeña cantidad, la maltosa.(42)

Sustancias pécticas, celulosa y hemicelulosa. Estas son depositadas principalmente en la pared celular y en la laminilla media, actuando como materiales aglutinantes. Son derivadas de los ácidos poligalacturónicos y se presentan en forma de protopectina, ácidos pectínicos y ácidos pécticos. el total de las sustancias pécticas aumenta en el curso del desarrollo de los frutos. A medida que éstos maduran, el contenido de pectatos y pectinatos solubles aumenta, mientras que disminuye el contenido total de sustancias pécticas. En la pulpa de plátano, las sustancias pécticas insolubles decrecen de 0.5 a 0.3% y la pectina soluble se incrementa durante la maduración.(49)

La pulpa de plátano contiene de 2 a 3% de celulosa y ésta decrece marcadamente conforme el desarrollo de la fruta. La hemicelulosa se encuentra de un 8 a un 10% en la pulpa de un fruto verde y decrece al 1% en la fruta madura.(42)

Pigmentos. La modificación del color de la cáscara de plátano de verde a amarillo es el cambio más obvio que ocurre durante la maduración. La cubierta contiene de 50 a 100 µg/g de clorofila, de 5 a 7 µg/g de xantofila y de 1.5 a 3.5 µg/g de caroteno. Esto significa que arriba del 50% es clorofila y ésta disminuye a menos del 20% cuando inicia la maduración.(42)

Constituyentes volátiles. La fruta del plátano contiene al menos 200 componentes volátiles individuales. Se considera que son estas sustancias los principales contribuyentes de las características de sabor y aroma. Los principales compuestos identificados en ellos son ésteres o alcoholes alifáticos y ácidos grasos de cadena corta. En el plátano el principal compuesto volátil es el isoamil acetato; y el olor emitido puede atribuirse a ciertos compuestos terpenoides. Se han realizado estudios que confirman el incremento de la concentración y la complejidad de compuestos volátiles durante la maduración y éste está relacionado con el incremento en el desarrollo del sabor del plátano.(42)

En la pulpa de plátano se encuentran presentes ácidos de tipo libre y ligado (acético, propiónico, isobutírico e isovalérico). El ácido acético es dominante y en cualquier etapa de la maduración, su tipo ligado se encuentra en cantidades varias veces superiores al tipo libre. El segundo componente más abundante es el ácido propiónico de tipo ligado y aumenta a medida que

avanza la maduración. Este ácido no ha sido identificado en su forma libre. Los ácidos butírico, isobutírico e isovalérico están presentes en cantidades pequeñas que aumentan fuertemente en el curso de la maduración. El período de su incremento coincide con el desarrollo del sabor en los plátanos.(49)

Sustancias fenólicas. Los taninos son químicamente definidos como sustancias fenólicas. Se cree que los taninos son los responsables de la sensación de astringencia de la fruta. En la pulpa de la fruta verde, esta astringencia es muy marcada, pero es reducida al máximo durante el proceso de maduración. Se ha observado que los taninos del plátano están principalmente confinados al látex de la piel de la fruta y una pequeña cantidad esta esparcida en células de la región media y hacia afuera de la piel.

La dopamina se presenta en alta concentración (700 µg/g) en la cáscara de la fruta y está presente en la pulpa (8 µg/g). Se ha comprobado que dicho componente es el primer sustrato de las enzimas de crecimiento.(42)

Acidos: Acidos Orgánicos y Oxo-Acidos. El pH de la pulpa del plátano se encuentra durante la maduración alrededor del 5.4 (±0.4) en el pre-climaterio y cerca del 4.5 (±0.3) en el post-climaterio. El ácido málico es el principal ácido orgánico presente en esta fruta; también están presentes en la pulpa el ácido cítrico y el ácido oxálico. En menor cantidad se encuentran los ácidos glicérico, succínico y tartárico.

La pulpa de plátano contiene una excepcional variedad de oxo-ácidos (aproximadamente 22 distintos) entre los que se encuentran los ácidos: alfa-oxoglutárico, beta-hidroxipirúvico, oxalacético, pirúvico, glioxílico, etc.(42)

Lípidos. Los materiales extractables por éter constituyen entre 0.2 y 0.5% del peso de un plátano fresco. Se han identificado ácidos grasos como palmítico, oleico, linolénico, que son los que se encuentran en mayor cantidad tanto en pulpa como en cáscara. Durante el proceso de maduración se presenta un incremento en la proporción de ácidos grasos en la cáscara y un decremento en la proporción de ácidos grasos insaturados, especialmente del ácido palmitoléico.(42)

Proteínas y aminoácidos. El contenido de proteína en una pulpa de plátano inmaduro varía de 0.5 a 1.6% y no cambia durante la maduración. El contenido de aminoácidos es variable y los encontrados en mayor proporción son glutamina, asparagina, histidina, serina y arginina. El contenido de histidina se incrementa a expensas de los ácidos aspártico y glutámico. Asimismo se ha

observado un marcado aumento durante la maduración en el contenido de valina y leucina, presumibles precursores de ciertos constituyentes volátiles, los cuales son los responsables del sabor de la pulpa.(42)

Aminas. Los plátanos contienen altas concentraciones de aminas fisiológicamente activas como serotonina, l-norepinefrina y dopamina. En la pulpa, el porcentaje de serotonina es de 28 µg/g. El contenido de tiramina en el plátano también es alto.(42)

Vitaminas. El plátano es una buena fuente de vitaminas C y B₆.(25)

USOS

El plátano es considerado un alimento completo y por su fuente de proteínas se le asemeja a la leche. Es ingerido por casi la totalidad de la población desde bebés hasta personas mayores de edad ya que es fácilmente digerible y proporciona diversos nutrientes. Es excelente para personas con problemas estomacales, particularmente úlceras y es ideal en dietas con bajos niveles de colesterol, grasa y sales de sodio. Por su alta concentración en potasio, los plátanos se recomiendan en el tratamiento de diarrea infantil y colitis.

La mitad de la producción de plátanos se consumen como frutos crudos; la otra mitad se cocina en diferentes formas: fritos, asados, cocidos en horno, etc. Una porción casi insignificante de la producción del plátano se preserva en forma enlatada, congelada o bien como producto seco. El fruto seco al sol, o el polvo o harina que se prepara con éste se utiliza desde hace siglos en las regiones tropicales de Africa y Asia. El polvo de plátano obtenido a partir de frutos maduros se manufactura comercialmente en Brasil y en algunos países de Centroamérica.

La pulpa de plátano se usa en forma de puré como ingrediente común en postres, artículo de panaderías, bebidas, alimentos procesados y como parte importante en dietas especiales en hospitales. Cuando la planta es fermentada, se produce una bebida baja en alcohol, esto es, un tipo de cerveza.(25)

CAPITULO 3

MONOGRAFIA DEL NOPAL

N O P A L

GENERALIDADES

Los nopales pertenecen a la familia Cactaceae, subfamilia Opuntioideae, tribu Opuntiaeeae, género *Opuntia* y subgénero *Platyopuntia*.

Las especies del subgénero *Platyopuntia*, llamados comúnmente nopales, son plantas xerófitas cuya forma (tubérculos aplanados en forma de raqueta, circulares u ovals) y estructura son el resultado de la adaptación a zonas áridas o semiáridas, con mecanismos especializados para el almacenamiento de grandes reservas de agua.(27)

El género *Opuntia* comprende plantas de tronco bien definido, que en el caso del nopal pueden ser rastreras si se desarrollan a nivel del suelo, frutescentes cuando tienen tallo, del cual parten ramificaciones y arborescentes cuando poseen un tallo cilíndrico desarrollado formado por cladodios viejos, como artículos discoides en forma de raqueta, suculentos, rara vez leñosos, portando casi siempre espinas, glóquidas y pelos, flores grandes de color amarillo verdoso, a veces rojo o púrpura de estambres más cortos que los pétalos. El fruto es más o menos globoso, ovoide hasta turbinado; las semillas son lenticulares.(47)

Respecto a su propagación se puede señalar que su reproducción puede ser de dos tipos: sexual (por semilla) y asexual (mediante pencas o fracciones de penca). El método vegetativo o asexual es el que resulta más adecuado para su propagación comercial; la época más adecuada para realizar la plantación es en los meses de febrero, marzo y abril, un poco antes de que se inicie el período de lluvias. Plantando en dichos meses las pencas, los primeros renuevos se emiten en la siguiente primavera y alcanzan un buen desarrollo durante el verano y el otoño, lo cual permite en algunas variedades la fructificación al siguiente año.

El subgénero *Platyopuntia* comprende numerosas especies, las cuales se han agrupado en 17 series. En su estado natural, estas plantas muy probablemente han dado origen a híbridos y, mediante cultivo, a numerosas variedades y formas hortícolas distinguidas por la forma, color, tamaño y sabor de sus frutos y a las que se les aplican nombres vulgares que cambian según las localidades en que se cultivan o venden.

Los nopales y, en general, las cactáceas, por su aspecto peculiar, han sido motivo de atención en nuestro país desde tiempos remotos. La importancia que tuvieron entre las tribus prehispánicas, quedó registrada, en sus tradiciones, códices y monumentos. El nopal era llamado antiguamente con el

nombre de nochtli. Los mexicas distinguieron los diferentes tipos de nopal por su talla, morfología y utilización en la alimentación, medicina y las artes. El uso del nopal como alimento fué adoptado por los conquistadores colonos y la población mestiza y criolla.(27)

En la actualidad el nopal todavía se encuentra en forma espontánea y abundante en una amplia extensión del territorio nacional, principalmente en el centro y noreste de México.(27) El género *Opuntia* se localiza prácticamente en la mayoría de las condiciones ecológicas existentes en la República Mexicana, pero constituye comunidades con características fisonómicas específicas formando el tipo de vegetación denominado matorral crasicaule, el cual ocupa cerca de 30 millones de hectáreas, distribuidas en los Estados de Coahuila, Nuevo León, Zacatecas, San Luis Potosí, Guanajuato, Hidalgo, Chihuahua, Tamaulipas, Durango y Aguascalientes, principalmente(47). Estas áreas cubiertas por nopaleras han sido agrupadas en tres zonas(27):

Nopaleras del noreste de México.

Zona nopalera del Altiplano potosino-zacatecano y

Zona nopalera difusa.

Las especies silvestres del género *Opuntia* que forman parte del matorral crasicaule en la zona nopalera altiplano potosino-zacatecano son principalmente(27):

<i>Opuntia streptacantha</i>	"nopal cardón"
<i>Opuntia robusta</i>	"nopal tapón"
<i>Opuntia leucotricha</i>	"nopal duraznillo"
<i>Opuntia hyptiacantha</i>	"nopal cascarón"
<i>Opuntia pachona</i>	"nopal pachón"
<i>Opuntia xoconostle</i>	"nopal xoconostle"
<i>Opuntia chavena</i>	"nopal chaveño"
<i>Opuntia rastrera</i>	"nopal rastrero"
<i>Opuntia cantabrigiensis</i>	"nopal cuijo"
<i>Opuntia guilonchi</i>	"nopal güilonchi"
<i>Opuntia cochineria</i>	"noplá cochinerero"
<i>Opuntia microdasys</i>	"nopal cegador"
<i>Opuntia azurea</i>	"nopal coyotillo"
<i>Opuntia megacantha</i>	"nopal amarillo"

HABITAT

El género *Opuntia* se encuentra distribuido en las diferentes condiciones ecológicas que presenta el país, pero para su óptimo desarrollo requiere una temperatura anual entre los 18°C y los 25°C. Existen algunas especies resistentes a las bajas temperaturas donde pueden soportar temperaturas hasta de -16°C, siempre y cuando no se mantenga esta temperatura durante periodos de tiempo muy prolongados.

El nopal se desarrolla bien en climas áridos y muy áridos con lluvias en verano. Por lo que se refiere a precipitación pluvial es poco exigente ya que se le encuentra en zonas con promedio de lluvias de 125 mm al año; los excesos de humedad pueden provocar enfermedades fungosas y daños por insectos. Por lo que respecta a suelos, se adapta bien a diversas texturas y composiciones, pero se desarrolla mejor en suelos calcáreos, arenosos, de profundidad media, con un pH preferentemente alcalino y altitudes que varían entre los 800 y 2500 metros sobre el nivel del mar, aunque también puede encontrarse a altitudes menores en zonas cercanas a las costas.(47)

COMPOSICION QUIMICA

Agua. En cactáceas tales como el nopal, alcanza valores mayores al 90% en tallos, pencas y frutos, además de ser el componente que da a los nopales y a otras plantas el aspecto de succulencia. El contenido de las células vegetales es un medio siempre rico en agua; el porcentaje de ésta, por otra parte, es diferente según las funciones fisiológicas y edad de los tejidos, máxime durante el período de crecimiento, pudiendo alcanzar, por lo tanto, en los órganos juvenes, del 90 al 95%.(36)

Contenido mineral. La cantidad y calidad de los minerales que se localizan formando parte de los órganos y tejidos del nopal son muy variables, no sólo entre especies, sino también dentro de una misma especie. Dicha heterogeneidad se basa en las diferencias determinadas genéticamente por sus necesidades, variación climática y composición química del suelo. Los principales componentes minerales del nopal son el calcio y el potasio, presentándose también magnesio, silicio, sodio y pequeñas cantidades de hierro, aluminio y manganeso, predominando en forma de carbonatos y en ocasiones como cloruros, sulfatos y pequeñas cantidades de fosfatos.(36)

Carbohidratos. Constituyentes más abundantes de las sustancias orgánicas, y base fundamental de la mayor parte de los esqueletos carbonados y de la mayoría de los compuestos orgánicos que constituyen la planta. En el nopal se encuentran los siguientes carbohidratos: glucosa y sacarosa, arábano y arabinosa, celulosa, almidón y dextrina.(36)

Componentes nitrogenados. La importancia de los compuestos del nitrógeno se debe a su intervención en muchas de las reacciones bioquímicas del metabolismo; este elemento se encuentra en compuestos tan esenciales como son las proteínas, los ácidos nucleicos, algunos de los reguladores del crecimiento de las plantas y en muchas de las vitaminas. El nitrógeno se encuentra en un 1.96% y las proteínas en un 12.25%. Algunos de los aminoácidos identificados son arginina, histidina, lisina, metionina y treonina.(36)

Vitaminas. Se han encontrado las siguientes vitaminas: ácido ascórbico, tiamina, riboflavina y niacina.(36)

USOS

Una de las actividades importantes para el sostenimiento de la precaria economía de la población rural, es la recolección de especies silvestres como el nopal, cuya explotación se incrementa en las temporadas largas de sequía que ocurren periódicamente.(27)

Los principales usos que tiene el nopal actualmente, se describen a continuación.(15)

Consumo tradicional del nopal como verdura fresca. El uso del nopal como alimento de consumo humano, es frecuente ya que actualmente es uno de los alimentos preferidos por la población; se puede consumir sin causar problemas digestivos y cocinar junto con alimentos concentrados.(27)

Industrialización del nopal. En base a la elaboración de comidas típicas que implica lavado, cortado, cocido, salado y empaquetado para prolongar su periodo de almacenamiento, facilitando además su distribución.(15)

Creación de productos para el consumo animal. El nopal tiene uso como forraje durante las épocas críticas en regiones con escasa precipitación pluvial, lugares en los que el nopal se administra al ganado previa eliminación de las espinas mediante un tratamiento de quemado. La digestibilidad de los nutrientes del nopal es buena y varía de acuerdo a la época del año. La alimentación del ganado con nopal como forraje presenta ventajas para la producción de carne y leche; se considera como un forraje tosco por su nivel de energía metabolizable (1.83 Kcal/Kg de materia seca). La alimentación del ganado con dietas balanceadas de nopal es factible y permite la producción de carne a un costo menor en zonas carentes de superficies aptas para el pastoreo del ganado en épocas pobres en lluvias.(15)

Productos para el consumo industrial. Entre éstos se encuentran los pigmentos como la grana o cochinilla que es una sustancia colorante inofensiva que se emplea en la manufactura de dulces, refrescos y en la industria de la panificación; dicho pigmento es obtenido del insecto *Dactylopius coccus* el cual es cultivado en diversas especies de nopal.(15)

Independientemente de los usos ya mencionados, los nopales tienen un alto potencial para ser utilizados e industrializados en colorantes, caucho sintético, alcohol, anticorrosivos y papel.(47) Además se emplean, tanto en el país como en el extranjero, como especie ornamental para interiores, debido a las características fisonómicas que presenta.(46)

Por sus minerales, el nopal se ha empleado como diurético y, como aumenta la alcalinidad de la orina, es útil en casos de inflamación de la vejiga o de la uretra, disminuyendo la sensación de ardor cuando hay cistitis y uretritis. Se usa también como laxante. Al poseer un alcaloide llamado "cactina" se usa como tónico cardíaco, aumentando la amplitud y fuerza de las contracciones, sin ser tóxico y sin acumular sus efectos por lo que se puede usar por tiempo prolongado.(11)

CAPITULO 4

COMPRIMIDOS Y SU CARACTERIZACION

FARMACOTECNICA

COMPRIMIDOS Y SU CARACTERIZACION FARMACOTECNICA

4.1. 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 favorables.

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 actuales más importantes.

4.2. 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 que facilitar el proceso de compresión en los casos en que el contenido en 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 esteárico, etc.

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

4.3. 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, posea ciertas características físicas. Estas características comprenden la aptitud 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 imparten 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. El tipo de excipientes utilizados en este procedimiento de fabricación de comprimidos reciben el nombre de excipientes de compresión directa y como se describe a continuación presentan características de fluidez excepcionales que facilita el proceso de compactación del fármaco.

4.3.1. EXCIPIENTES DE COMPRESION DIRECTA.

Para lograr la compresión directa de una mezcla de sustancias sin tratamiento previo especial, se debe cumplir perfectamente con dos premisas:

- Unas propiedades de flujo y deslizamiento que permitan un correcto y regular llenado de la cámara de compresión y
- Compresibilidad, es decir, la facultad de aceptar la energía desarrollada por la máquina de comprimir, con objeto de facilitar la creación y mantenimiento de fuerzas de unión entre sus partículas.

Salvo en un número bastante reducido de casos, en la práctica no se dispone de mezclas de polvos que intrínsecamente posean unas propiedades de deslizamiento y compresibilidad tales que permitan la obtención de comprimidos directamente y que, además, permitan la liberación del principio activo en el tiempo adecuado.

Es por esto que para llegar a la forma farmacéutica comprimido es necesario emplear una serie de coadyuvantes o excipientes que aporten estas características.

El desarrollo de técnicas más rápidas, como la compresión directa, ha motivado a búsqueda de nuevos excipientes como la celulosa microcristalina, fosfatos monocálcicos, etc., que a su vez han inducido a la remodelación de muchas de las fórmulas tradicionales de los comprimidos y, donde la investigación universitaria juega un papel muy importante en la optimización de las mismas, para el aprovechamiento de la industria farmacéutica.

Tal vez donde esta influencia de los excipientes en la formulación de los comprimidos ha sido más patente sea en el caso de los nuevos diluyentes, los cuales son sustancias que, ocupando una gran parte del volumen de los comprimidos, poseen propiedades importantes, ya que es posible efectuar una compresión directa de principios activos con un sólo diluyente bien elegido, con poco que posea como propiedades secundarias: poder ligante, autolubrificante y disgregante. En este caso, con una simple mezcla de "principio activo-excipiente" se prepara el producto para la compresión.

Todo lo anteriormente expuesto justifica, que si bien en un principio el término "compresión directa" era usado para identificar la compresión de un compuesto cristalino solo, sin la adición de ninguna otra sustancia, en la actualidad se define como "el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiados, los cuales fluyen uniformemente en la cavidad

de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el pretratamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda o seca".

Los excipientes de compresión directa actualmente utilizados comprenden formas procesadas de la mayoría de los diluyentes comunes como fosfato dicálcico dihidratado, sulfato de calcio, lactosa anhidra, almidón pregelificado, azúcar compresible, manitol y celulosa microcristalina.

Actualmente existe una gran necesidad de fuentes de excipientes de compresión directa que reúnan en su composición elementos empleados comúnmente como excipientes de comprimidos ya sea diluyentes, aglutinantes, disgregantes, etc.

La pulpa de plátano y la harina de nopal muestran en su composición química sustancias que tradicionalmente han sido empleados como excipientes de comprimidos tales como almidón, sacarosa y celulosa. Esto hace suponer que en conjunto la pulpa de plátano deshidratada y la harina de nopal podrían constituir excelentes fuentes de excipientes de compresión directa que reúnan las características de diluyente (sacarosa, almidón, celulosa), de aglutinante y de disgregante (almidón).

4.3.2. METODOS DE GRANULACION.

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

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 de alto costo.

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.

4.3.3. 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.

4.3.3.1. 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 notas 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.

4.3.3.2. 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).

4.3.3.3. 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.

4.3.3.4. 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 de un material su fluidez disminuye; Carr (10) designa como "materiales de flujo libre" a aquellos cuyo valor de C es inferior al 21%.

4.3.3.5. Fluides.

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.

4.3.4. 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:

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

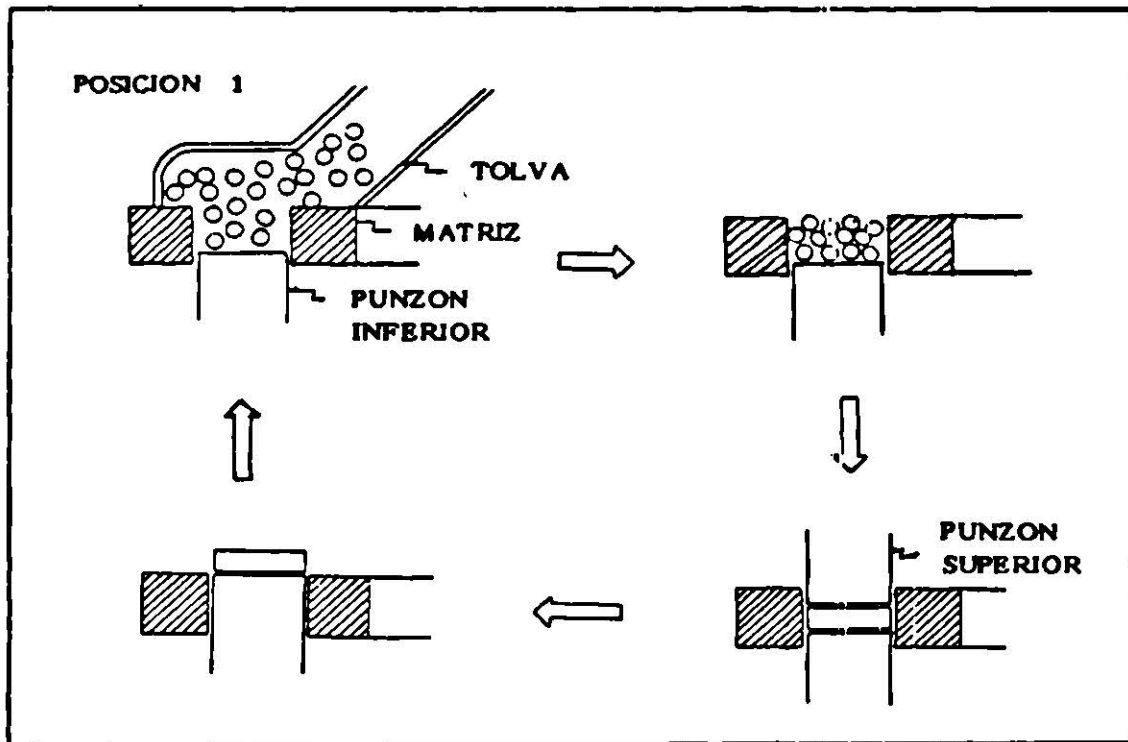


Figura 2. Esquema general del ciclo de compresión en máquina de comprimir excéntrica (11).

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).

4.3.5. 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

4.3.5.1. 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 odorígenos, debe imputarse a la fermentación por la presencia de microorganismos en el preparado.

4.3.5.2. 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 la 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. Esta evaluación tiene importancia, 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.

4.3.5.3. Caracteres mecánicos.

4.3.5.3.1. 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).

4.3.5.3.2. 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.

4.3.5.4. Caracteres posológicos.

4.3.5.4.1. 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.

4.3.5.4.2. 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, hace tiempo, han soslayado 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.

4.3.5.5. 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 disgregación rápida 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 la 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.

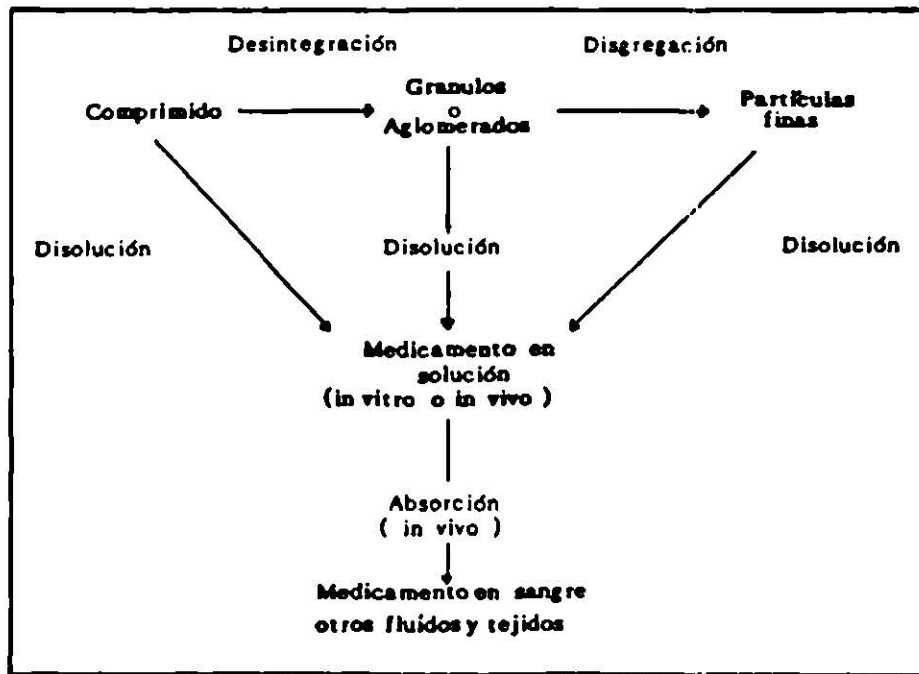


Figura 3. Proceso involucrado en la disgregación de comprimidos y la posterior disolución del medicamento "in vitro" e "in vivo" (38).

4.3.5.5.1. 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 de hecho 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 total pérdida 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.

4.3.5.5.2. 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):

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 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.

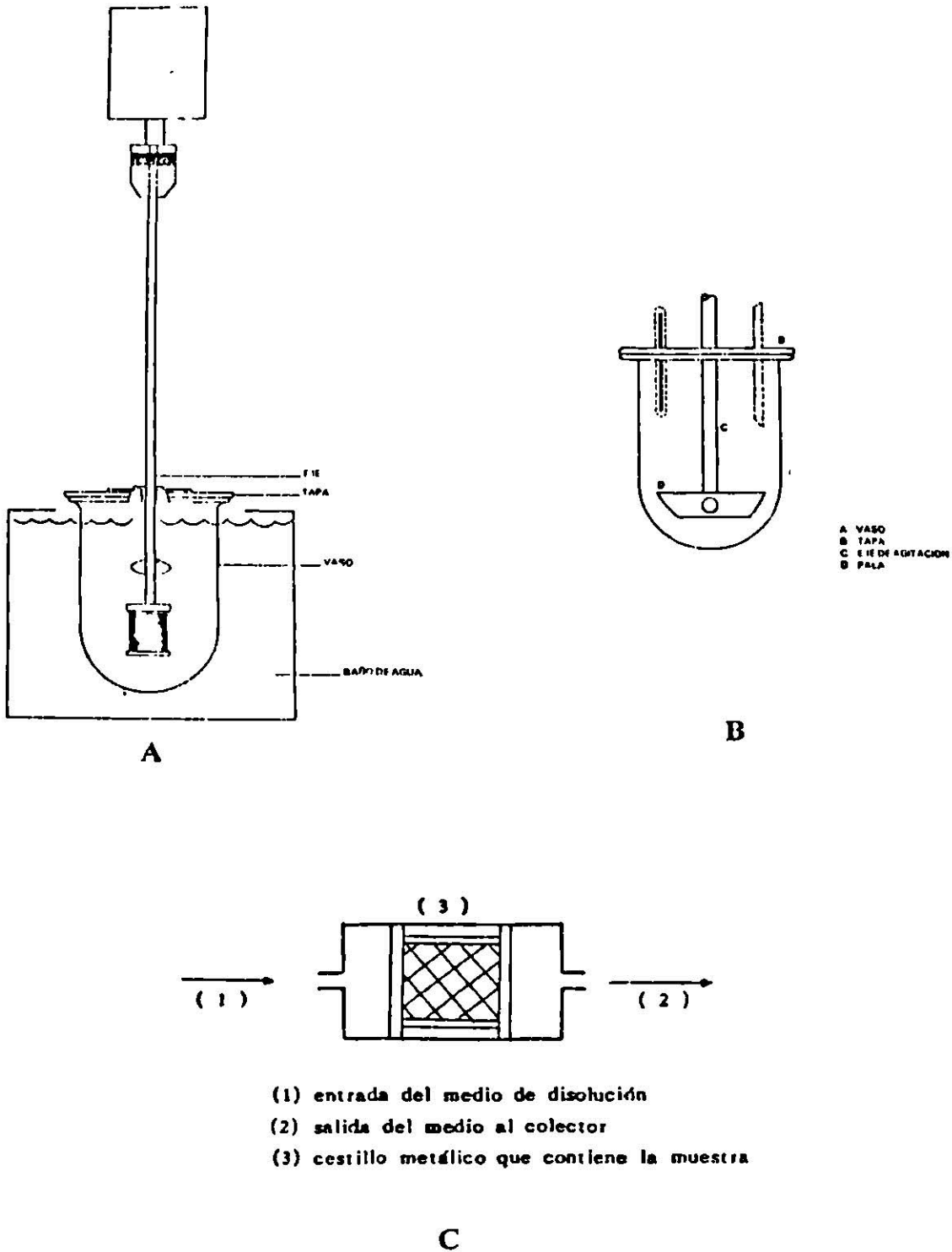


Figura 4. Métodos usuales de determinación de Velocidad de Disolución
 a) Método de canastilla rotatoria.
 b) Método de paleta.
 c) Método de Flujo Continuo.

CAPITULO 5
SISTEMAS DE LIBERACION
DE FARMACOS

SISTEMAS DE LIBERACION DE FARMACOS

El objetivo de todo sistema de suministro es proveer una cantidad terapéutica de fármaco en el sitio adecuado del cuerpo para conseguir efectos rápidamente y después mantener la concentración de fármaco que se desea. Este objetivo idealizado señala los dos aspectos más importantes del suministro de fármacos: la ubicación espacial y la distribución temporal de un fármaco.

La ubicación espacial se relaciona con la orientación de un fármaco hacia un órgano o tejido específico, en tanto que la distribución temporal se relaciona con el control del ritmo con que se suministra el fármaco al órgano destinado a recibirlo. El sistema de suministro de fármacos de liberación sostenida debidamente estructurado, puede contribuir mucho a resolver estos dos problemas. Por este motivo la ciencia y la tecnología responsables del desarrollo de productos farmacéuticos de liberación sostenida han sido y siguen siendo un foco de mucha atención en los laboratorios industriales y académicos.

Cuando un fármaco se administra al organismo, evidentemente en una Forma Farmacéutica, va a evolucionar a través de una serie de Fases que en Biofarmacia se han llamado en conjunto *Serie LADME (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción)*(26)

Considerando el caso de la administración oral de un medicamento, es posible reducir esquemáticamente la evolución temporal del fármaco a los pasos que se indican en la Figura 5.

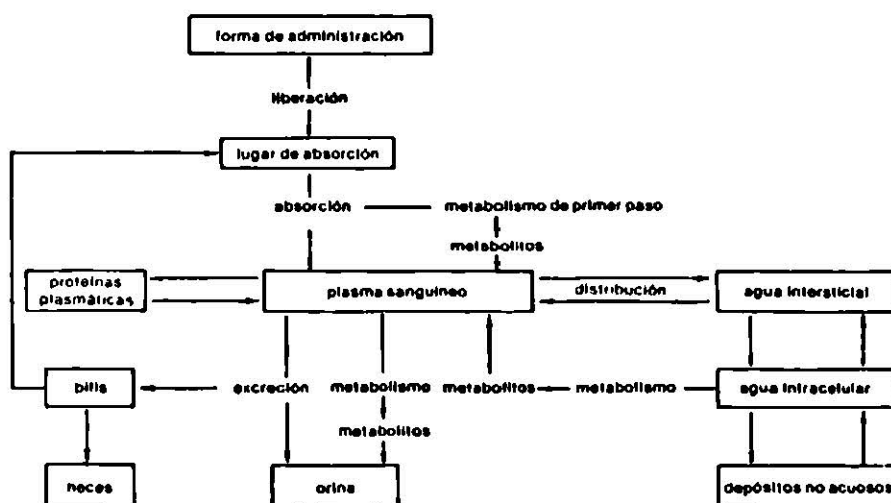


Figura 5. Esquema general de la evolución temporal de los fármacos en el organismo(26)

El primero de los procesos a considerar, cronologicamente hablando, es sin duda el de la Liberación o Cesión del Fármaco al organismo a partir de la forma de administración que constituye su soporte. El fenómeno de liberación puede incluir varios estadios o muy pocos, pero supone siempre el paso a la disolución libre del fármaco, con lo cual este se encuentra asequible a la absorción. Salvo raras excepciones, ningún fármaco está en disposición de absorberse si no se ha disuelto previamente.

Una vez libre el fármaco en su lugar de absorción (en este caso los fluidos gastrointestinales), las moléculas o iones de aquel atraviesan las membranas naturales que actúan como límites y pasan a la sangre o, mejor aún, a su fracción fluida o plasma. El proceso de **Absorción** es, por otra parte, imprescindible en todos los tipos de administración extravasal, aun cuando en la parenteral el obstáculo a salvar sea mínimo (endotelio capilar). La intravascular es la única vía de administración para la que no existe propiamente absorción.

Desde el plasma se realiza la Distribución del fármaco en el organismo y su unión a las proteínas plasmáticas. Por otra parte, a través de los endotelios, el fármaco accede a los fluidos intersticiales que bañan las células y de allí, a través de las membranas celulares, a la fracción acuosa de los tejidos y órganos (agua intracelular); en el interior de esta última, el fármaco puede distribuirse además a depósitos intracelulares no propiamente acuosos (proteínas tisulares, lípidos y ácido nucleicos). La distribución es el único proceso estrictamente reversible y se concreta en la consecución, al cabo de un tiempo dado característico de cada fármaco, de un equilibrio de concentraciones en todo el volumen orgánico accesible.

Paralelamente a su absorción y a su distribución, y desde su momento de aparición en plasma, las moléculas del fármaco se van eliminando, sea por **Excreción** directa mediante las vías naturales habituales (renal, biliar), sea por Biotransformación metabólica en derivados, generalmente más polares que su precursor, que se excretan con mayor rapidez por el riñón o en la bilis. En el caso, muy frecuente, de que los metabolitos sean inactivos, la fracción biotransformada se considera eliminada para fines cinéticos; de otro modo, es necesario estudiar la evolución temporal de los mismos. En ocasiones, el fármaco excretado por vía biliar se reabsorbe en el intestino, lo que supone un ciclo secundario de absorción, distribución y eliminación superpuesto al principal.

Como puede observarse en la Figura 5, el plasma actúa como sistema central distribuidor del fármaco y canaliza además los procesos de absorción y de eliminación del mismo. Por ello, la medida de las concentraciones plasmáticas del fármaco y de sus metabolitos pueden considerarse plenamente

representativas del proceso global de absorción, distribución, metabolismo y excreción de la sustancia activa.

Por lo tanto, la eficacia de una forma farmacéutica para la administración de un fármaco se realiza determinando las concentraciones que alcanza el fármaco en circulación sanguínea o bien estudiando las concentraciones del mismo en orina.

Un ejemplo de la representación gráfica que se obtiene en este tipo de estudios se muestra en la Figura 6.

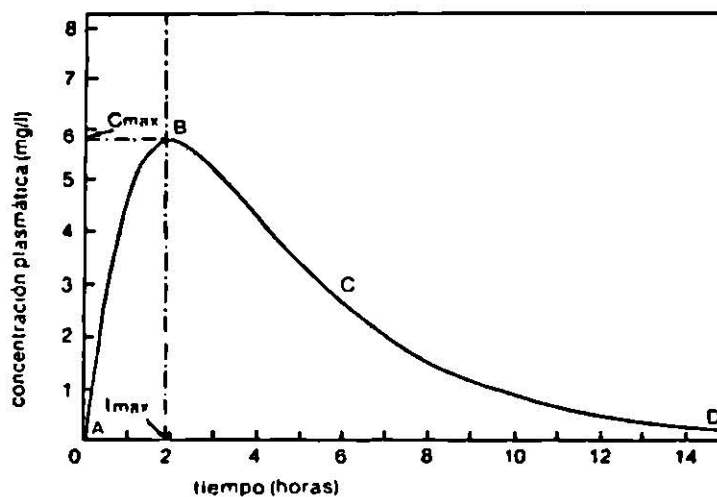


Figura 6. Representación gráfica de la concentración plasmática de un fármaco en función del tiempo.

Como podemos apreciar, después de la administración de un fármaco en su correspondiente forma farmacéutica, se empiezan a detectar niveles del mismo en sangre pasado un determinado lapso de tiempo al que se denomina *Periodo de Latencia* y se considera es el correspondiente al tiempo que tarda en liberarse el medicamento de la forma farmacéutica.

Se detecta una Concentración Máxima de fármaco en sangre y posteriormente la concentración empieza a disminuir iniciándose, por lo tanto, la eliminación del medicamento.

Para cada fármaco existen unos niveles de concentración, máximo y mínimo, dentro de los cuales, éste muestra actividad terapéutica; estos niveles delimitan lo que se denomina "*Ventana Terapéutica de un Fármaco*";

concentraciones en sangre inferiores a las correspondientes a la Ventana Terapéutica no darán lugar a ningún tipo de efecto farmacológico; concentraciones superiores al nivel máximo tolerado o concentraciones mínima tóxica, ocasionarán efectos adversos y posibles intoxicaciones.

Por lo tanto, lo importante no es que el fármaco se absorba de forma rápida, sino que alcance niveles estables y prolongados dentro de su propia Ventana Terapéutica.

Generalmente, para el tratamiento de una afección no basta con la administración de una sola dosis del fármaco, sino que debe administrarse en Régimen Multidosis (dosis repetidas a intervalos de tiempo más o menos fijos), con el fin de mantener en biofase concentraciones eficaces de fármaco hasta la curación de la enfermedad o la remisión de sus síntomas. En este caso el nivel sanguíneo alcanzado y el tiempo requerido para llegar a este nivel dependen de la dosis y del intervalo posológico⁽²⁶⁾.

Para conseguir esto es necesario administrar al paciente una dosis de ataque, choque o carga que es la que se administra inicialmente con el fin de conseguir, ya desde el comienzo del tratamiento, el nivel eficaz en sangre que luego habrá de conservarse mediante la dosis de mantenimiento la cual deberá aplicarse a intervalos de tiempo fijos.

Transcurrido un cierto tiempo después de la administración de un medicamento en una forma farmacéutica de las llamadas "tradicionales" (cápsulas, comprimidos, suspensiones, etc.), los niveles en sangre del mismo empiezan a descender, es entonces cuando se debe administrar una nueva dosis con objeto de que se mantengan los niveles adecuados para obtener el efecto farmacológico. Esto, evidentemente, involucra un enorme trabajo farmacocinético, sobre todo para determinar cual es el intervalo de tiempo óptimo entre cada una de las dosis (dosis de mantenimiento), siempre y cuando la velocidad de liberación y absorción del fármaco estén rigurosamente evaluadas.

Actualmente la investigación farmacéutica ha enfocado su atención al desarrollo de Nuevas Formas Farmacéuticas o Nuevos Sistemas de Administración de Medicamentos que, de acuerdo con las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas del medicamento, consigan mayor especificidad de acción, manteniendo un nivel terapéutico constante en el mismo lugar que, como hemos visto, no se obtiene desde las formas de administración clásicas⁽²⁰⁾.

Para lograr este fin es necesario que la forma farmacéutica libere el fármaco de forma constante y por largos periodos de tiempo con objeto de que se mantengan constante su nivel en sangre. En general, se puede decir que las

formas farmacéuticas clásicas liberan el fármaco de forma exponencial de acuerdo a una cinética de *Orden Uno* (Figura 7). Es decir, la liberación del principio activo de la forma farmacéutica es directamente proporcional a la concentración del fármaco que contiene.

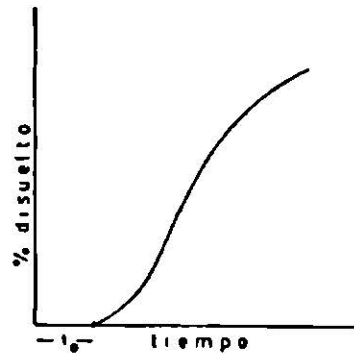


Figura 7. Cinética de liberación de fármacos de Orden Uno.

Esto indica que conforme disminuye la cantidad de fármaco en la forma farmacéutica, la velocidad de liberación del mismo también disminuye, de manera que la cantidad de fármaco liberado nunca es constante.

Si la velocidad con que se disuelve el fármaco es independiente de su concentración en la forma farmacéutica de manera que a lo largo del tiempo se disuelve siempre la misma cantidad de fármaco sin importar la cantidad residual en la forma farmacéutica, se dice que la cinética de liberación del fármaco es de *Orden Cero* (Figura 8). Dicho de otra manera: la cantidad de fármaco que se pierde por unidad de tiempo es siempre la misma.

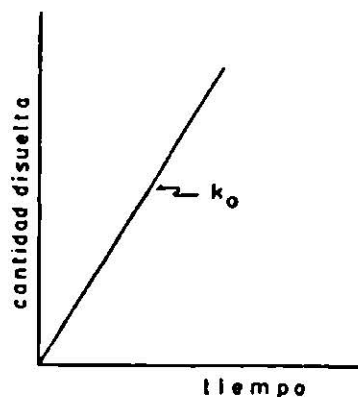


Figura 8. Cinética de liberación de fármacos de Orden Cero.

Los nuevos sistemas de liberación de fármacos tiende a que, de manera ideal, la liberación del principio activo se desarrolle de acuerdo a una cinética de Orden Cero, sólo en estas condiciones es posible mantener niveles constantes del fármaco en fluidos biológicos.

Los problemas más importantes que se presentan son los relativos a la biodisponibilidad, es decir, a la cantidad de principio activo que se absorbe y a la velocidad con que se desarrolla dicho proceso, parámetros ambos susceptibles de influenciar de forma decisiva en la velocidad de aparición, la intensidad y la duración de los efectos farmacológicos de una forma farmacéutica. Todo ello depende de la liberación del fármaco de la forma de dosificación en que va incluido.

Sistemas matriciales

Dentro de los nuevos sistemas de liberación de fármacos se encuentran los sistemas matriciales o monolíticos en los cuales el principio activo se mezcla íntimamente con un polímero de velocidad de liberación controlada a partir del cual la cesión del medicamento tiene lugar por difusión⁽⁶⁾.

Son innumerables las citas bibliográficas sobre formas de liberación prologada y, últimamente están imponiéndose en la administración oral las llamadas "matrices hidrófilas", por su preparación sencilla en forma de comprimidos.

Los comprimidos de liberación prolongada basados sobre este principio, están constituidos por una mezcla de una o más sustancias activas en un agente gelificantes. Al ponerse en contacto con agua o con fluidos digestivos, se puede disolver una pequeña fracción de principio activo, pero la hidratación y la gelificación creciente de macromoléculas provocan la formación de una estructura viscosa que va aumentando progresivamente, originando una matriz a partir de la cual el medicamento se libera por difusión una vez que se ha disuelto. Tanto el proceso como la velocidad de liberación dependerán de las características fisicoquímicas del comprimido, de la capa y estructura hidratada y de la sustancia activa⁽⁵⁸⁾.

Con una formulación y una tecnología adecuada, la matriz hidratada puede atravesar al tracto gastrointestinal sin desintegrarse, aunque se modifique su forma y volumen.

Seleccionando cuidadosamente el agente gelificante, puede conseguirse una liberación que no sea afectada por parámetros fisiológicos tales como pH, fuerza iónica, motilidad o composición enzimática de los jugos digestivos.

La fabricación de comprimidos con estos excipientes no presenta grandes problemas. La compresión puede realizarse por "compresión directa", siempre que las partículas del agente gelificante presenten características fluidodinámicas adecuadas.

Unos de los sistemas matriciales de mayor interés farmacéutico son las "Matrices de hinchamiento controlado". En estos sistemas el fármaco es rodeado por cadenas moleculares de polímeros en una matriz. Al exponerlo a los fluidos del organismo, la región externa del polímero empieza a hincharse permitiendo la difusión del medicamento. La velocidad de liberación está determinada por la velocidad de relajación de las cadenas que alojan al fármaco.

Las características gelificantes e hinchables de la pulpa de plátano y de la harina de nopal permiten sospechar que estos materiales objeto de estudio se comportará como una matriz inerte hidrófila útil en la liberación sostenida de fármacos.

Ramirez y col., realizaron el estudio de la pulpa de plátano como fuente de un excipiente de compresión directa. En dicho trabajo se analizaron las propiedades de plátano común liofilizado y se fabricaron comprimidos. En contacto con el agua, dicho comprimidos sufrían un gradual hinchamiento manteniendo su forma, sin embargo no se alcanzó ha demostrar si la liberación del fármaco se realizaba de acuerdo a una cinética de orden cero.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar y comparar la cinética de liberación del ácido meso-dimercaptosuccínico (DMSA) a partir de comprimidos fabricados con dos excipientes de origen natural (pulpa de plátano deshidratada y harina de nopal).

OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar la composición química parcial de la pulpa de plátano deshidratada según su grado de maduración.
- Determinar la composición química parcial de la harina de nopal.
- Caracterizar farmacotécnicamente la pulpa de plátano deshidratada y la harina de nopal para su utilización como excipiente de formas sólidas de administración oral.
- Determinar la influencia del grado de maduración de la pulpa de plátano en los perfiles de disolución de los comprimidos de DMSA.
- Determinar la influencia del grado de compactación de los comprimidos de nopal en los perfiles de disolución de los comprimidos de DMSA.

CAPITULO 6
PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

6.1. METODOLOGIA

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

- Obtención de la pulpa de plátano deshidratada por desecación al vacío.

Nota. La harina de nopal se solicitó como un donativo a Grupo Garfias, empresa procesadora de nopal.

- Separación de la pulpa de plátano deshidratada en dos grupos según su grado de maduración.
- Determinación de los componentes químicos de interés farmacéutico de la pulpa de plátano deshidratada y de la harina de nopal:

- Almidón
- Azúcares Totales.
- Azúcares Reductores.
- Azúcares No Reductores.
- Proteínas.
- Grasas (Extracto Etéreo)
- Fibra Cruda (Celulosa)
- Pectina
- Cenizas

- Caracterización farmacotécnica de la pulpa de plátano deshidratada y de la harina de nopal.

- Densidad aparente
- Grado de compresibilidad
- Densidad real.
- Porosidad
- Fluidez (Ángulo de reposo)
- Tamaño de partícula

- Elaboración y caracterización del granulado.
- Fabricación de comprimidos de DMSA con cada uno de los excipientes.
- Caracterización farmacotécnica de los comprimidos de DMSA obtenidos con la pulpa de plátano deshidratada y la harina de nopal.

Caracteres geométricos (diámetro y altura)

Uniformidad de peso.

Uniformidad de contenido.

Fuerza de fractura

Ensayo de friabilidad.

Tiempo de desintegración.

- Determinación de la cinética de liberación del DMSA en medio acuoso a partir de los comprimidos de cada uno de los excipientes.

Ensayo de disolución.

- Análisis de resultados.

6.1.1. OBTENCION DE LA PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA.

El proceso de obtención de la pulpa de plátano deshidratada (PPD) se realizó bajo el siguiente esquema.

- Separación del pericarpio del plátano.
- Tratamiento de la pulpa de plátano con antioxidantes.
- Desección de la pulpa de plátano al vacío.

Separación del pericarpio del plátano.

Se pesa en balanza granataria el plátano integro y se procede a separar el pericarpio del mismo de forma manual. Posteriormente se pesa la pulpa de plátano obtenida con el fin de determinar el grado de maduración del fruto.

Tratamiento de la pulpa de plátano con antioxidantes.

La pulpa de plátano se rebana en rodajas de un grosor aproximado de 2 mm y éstas se introducen en una solución de 100 ppm de bisulfito de sodio sustancia que actúa como antioxidante y evita el oscurecimiento de la pulpa durante el proceso de secado. El tiempo de contacto de fruto con el antioxidante no es mayor de 5 minutos.

Desecación de la pulpa de plátano al vacío.

La deshidratación de la pulpa de plátano se realizó en una Estufa de Secado al Vacío Cole Parmer Modelo 6-05054-40, con capacidad de 1.5 pies cúbicos. y rango de temperatura de 40 a 280°C.

Las rodajas de la pulpa de plátano sometidas a tratamiento con el antioxidante, se colocan sobre las charolas de la estufa. El proceso de secado se realizó a temperatura de 50°C durante 12 horas con un grado de vacío de 20 pulgadas de Hg.

Las rodajas de pulpa de plátano, ya secas, se someten a un proceso de pulverización en un molino de barras de acero inoxidable, durante un tiempo de 15 minutos. El producto en polvo se guarda en bolsas de plástico rigurosamente etiquetadas y se mantiene en desecador hasta su utilización en estudios posteriores.

6.1.2. SEPARACION DE LA PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA (PPD) EN DOS GRUPOS SEGUN SU GRADO DE MADURACION.

La determinación del grado de maduración de las pulpas de plátano obtenidas se realizó mediante el cálculo de la relación siguiente:

$$\text{Grado de maduración} = \text{Peso de la pulpa de plátano} / \text{Peso del pericarpio}$$

De esta manera se clasificaron las PPD en dos grupos según su grado de maduración promedio:

LOTE A : Grado de maduración promedio de 2.0.

LOTE B : Grado de maduración promedio de 2.8.

6.1.3. DETERMINACION DE LOS COMPONENTES QUIMICOS DE INTERES FARMACEUTICO DE LA PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA Y DE LA HARINA DE NOPAL.

6.1.3.1. DETERMINACION CUANTITATIVA DE ALMIDON.

Fundamento

Dado que el almidón es una sustancia insoluble en agua, la muestra se trata para eliminar las sustancias solubles (principalmente carbohidratos que podrían ser valorados como almidón) y se trabaja sólo con la porción insoluble en la que el almidón, si lo hay, debe estar presente. Posteriormente se realiza una hidrólisis ácida para obtener una solución de monosacáridos reductores los cuales son cuantificados en base a dicha propiedad.

En esta técnica se adiciona un exceso de las soluciones de sulfato cúprico-tartrato alcalino a la solución de azúcares. Esta mezcla se pone a ebullición bajo condiciones específicas para posteriormente determinar la cantidad de óxido cuproso formado. El precipitado se disuelve en una solución de sulfato férrico amoniacal y con posterior acidificación se determina la cantidad de iones de hierro obtenidos por reducción con los iones de cobre mediante titulación de una solución de Permanganato de Potasio valorada.

Material

Probetas de 50 y 250 ml
Pipetas serológicas de 10 ml.
Pipetas volumétricas de 5 y 10 ml.
Matraces Erlenmeyer de 500 ml.
Matraces volumétricos de 50 y 250 ml.
Matraz balón de fondo plano de 500 ml, provisto de condensador de reflujo.
Vasos de precipitado de 300 ml.
Bureta de 50 ml.
Agitadores de vidrio.
Embudos.
Papel filtro endurecido
Vidrio de reloj.
Soporte universal.
Pinzas para soporte.
Papel indicador de pH.

Equipo

Balanza analítica.
Parrilla eléctrica.

Reactivos

Acido clorhídrico 1:11 (ácido:agua).
Acido clorhídrico concentrado (HCl).
Hidróxido de sodio (Lentejas) (NaOH).
Solución de Sulfato cúprico pentahidratado $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
Solución de Tartrato de sodio y potasio alcalina.
Solución de sulfato férrico amónico ($\text{Fe}(\text{SO}_4)_3 \cdot \text{NH}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)
Acido sulfúrico 4N (H_2SO_4)
Permanganato de potasio 0.15N (KMnO_4)
Indicador de Orto-fenantrolina en sulfato férrico.

Preparación de Reactivos

Acido Clorhídrico 1:11 (ácido:agua)

Una parte de ácido clorhídrico concentrado se diluye a once veces su volumen con agua destilada.

Solución de Sulfato cúprico pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)

Disolver 34.64 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ en agua destilada y diluir a 500 ml en matraz volumétrico. Filtrar la solución por fibra de vidrio o papel. Determinar la concentración de cobre en la solución y ajustar la misma a 440.9 mg de Cu/25 ml.

Solución alcalina de Tartrato de sodio y potasio

Disolver 173 g de $\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y 50 g de hidróxido de sodio en agua destilada, reposar 2 días la solución y filtrar.

Solución de Permanganato de potasio 0.1573 N.

Se pesan 4.98 g de KMnO_4 en un vidrio de reloj. Se disuelve el KMnO_4 en un litro de agua destilada contenida en un matraz Erlenmeyer de una capacidad superior a 1.5 litros. Se calienta la solución hasta que hierve y se mantiene así durante 15 o 20 minutos, evitando que la ebullición sea tumultuosa; también puede calentarse sólo hasta cerca del punto de ebullición, pero en este caso el calentamiento debe prolongarse 1 hora. En ambos casos, después de dejar enfriar la solución, se filtra en lana de vidrio muy fina. El filtrado se pone en un frasco de vidrio ambar con tapón esmerilado.

La solución se valora mediante titulación con solución de Tiosulfato de sodio de normalidad conocida.

Solución de sulfato férrico amónico

Disolver 135 g de $\text{Fe}(\text{SO}_4)_3 \cdot \text{NH}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ en agua destilada y diluir a 1 litro con el mismo solvente.

Indicador de orto-fenantrolina

Disolver 0.7425 g de orto-fenantrolina en 25 ml de sulfato férrico 0.025M.

Procedimiento

Se pesa 1 g de muestra y se mezcla con 200 ml de ácido clorhídrico 1:11. Se deja reposar por una hora agitando frecuentemente. Se filtra la suspensión a través de papel filtro endurecido y se obtiene un filtrado claro. Se lava el residuo en el papel dos veces con agua desionizada fría. El residuo en el papel filtro (almidón) se transfiere a un matraz con 200 ml de agua desionizada. Se añaden 20 ml de HCl concentrado y se calienta a ebullición durante 2.5 horas en un matraz provisto de condensador de reflujo. El hidrolizado resultante se enfría y se neutraliza con NaOH en lentejas. Se transfiere a un matraz volumétrico de 250 ml y se diluye a la marca; posteriormente se filtra.

Se transfieren 25 ml de solución de CuSO_4 (440.9 mg/25ml) y 25 ml de solución alcalina de tartrato de sodio y potasio a un matraz Erlenmeyer de 500 ml; a esta mezcla se le añade una alícuota de 50 ml del filtrado y se calienta en una parrilla regulando el calentamiento para que comience a hervir en cuatro

minutos exactamente; manteniendo el matraz cubierto con un vidrio de reloj durante el calentamiento y se deja hervir dos minutos.

Se filtra la solución caliente y se lava el precipitado con agua desionizada a una temperatura de aproximadamente 60°C. Se determina la cantidad de cobre reducido transfiriendo el precipitado obtenido a un matraz con 25 ml de solución de sulfato férrico amoniacal (135 g de $\text{Fe}(\text{SO}_4)_3 \cdot \text{NH}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}/\text{lt}$), se juntan los lavados en el matraz y se agregan 20 ml de H_2SO_4 4N, se agita el matraz hasta disolución completa del precipitado de CuO . Se realiza la titulación empleando solución de KMnO_4 0.15N añadiendo una gota de indicador de orto-fenantrolina con lo que la solución adquiere una coloración café verdosa; el punto final es la aparición de un color verde brillante.

Cálculos

Se convierten los mililitros de KMnO_4 0.1895 N (Normalidad calculada a partir de la valoración realizada a la solución preparada) empleados en la valoración en su cantidad equivalente de mililitros de solución 1N del mismo compuesto.

Se determina la cantidad en miligramos de Cu equivalentes a los mililitros normales de KMnO_4 utilizados en la titulación de acuerdo a la siguiente igualdad:

$$1 \text{ ml solución de } \text{KMnO}_4 \text{ 1N} = 63.57 \text{ mg de Cu}$$

Empleando la Tabla 52.019 de la A.O.A.C. (1980) se obtiene la cantidad en mg de glucosa equivalentes a los mg de Cu anteriormente determinados.

Los miligramos de glucosa se multiplican por el factor 0.925 con lo que se obtiene la cantidad de almidón equivalente.

El factor 0.925 proviene de la siguiente expresión:

$$0.925 = B/A$$

donde:

A = Peso de 4 moléculas de glucosa = 720 g/mol.

B = Corresponde al peso de 4 moléculas de glucosa, al que se le resta el peso de 3 moles de agua, ya que éstos se eliminan al formarse los enlaces entre las moléculas de glucosa para formar el almidón = 666 g/mol.

Se determina la cantidad de almidón en 100 g de muestra tomando en consideración que en esta técnica de valoración sólo se utilizó una alícuota de la suspensión inicial.

6.1.3.2. DETERMINACION CUANTITATIVA DE AZUCARES.

Fundamento

Las soluciones de azúcares reducen las soluciones alcalinas de las sales de los metales pesados. El azúcar es tratado con un álcali (solución alcalina de tartrato de sodio y potasio: Solución B) a temperaturas elevadas, así es degradado y los productos de degradación reducen el ión cobre de la solución de sulfato de cobre (Solución A) formando un precipitado de óxido cuproso el cual es proporcional a la cantidad de azúcar presente.

Se determina el volumen de solución de azúcar que se necesita para reducir 10 ml de la solución de Fehling (5 ml de solución A + 5 ml de solución B) en presencia de azul de metileno como indicador.

Material

Matraces Erlenmeyer de 50 y 250 ml.
Pipetas volumétricas de 2 ml.
Soporte Universal.
Pinzas para soporte
Bureta de 50 ml.
Matraces volumétricos de 50 ml y 100 ml.
Pipetas serológicas de 5 ml y 10 ml.
Probetas de 50 ml.
Refrigerante.
Pipeteador.
Pipetas Pasteur.

Equipo

Parrilla eléctrica

Reactivos

Solución A de Fehling.
Solución B de Fehling.
Azul de metileno al 1% en solución acuosa.
Lugol
Acido clorhídrico concentrado.
Hidróxido de sodio al 4%.
Solución patrón de dextrosa al 1%.

Preparación de reactivos

Solución A de Fehling-Soxhlet

Pesar exactamente 69.378 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y disolver en 400 ml de agua destilada; calentar si es necesario, enfriar y aforar a 1 litro.

Solución B de Fehling-Soxhlet

Pesar exactamente 346 g de tartrato de sodio y potasio y 100 g de hidróxido de sodio, disolver por separado cada reactivo en agua destilada, mezclar y diluir a 1 litro.

Azul de metileno al 1%

1 g de azul de metileno se disuelve en 100 ml de agua destilada.

Hidróxido de sodio al 4%.

Disolver 40 g de NaOH en 1 litro de agua.

Solución patrón de dextrosa al 1%.

Pesar 1 g de dextrosa anhidra, disolverlo en agua destilada y aforar a 100 ml con el mismo solvente. Si se usa dextrosa monohidratada, pesar 1.1 g.

Titulación del Reactivo de Fehling Soxhlet.

Procedimiento

Se miden con exactitud 2 ml de la Solución A del licor de Fehling y 2 ml de la Solución B. Se mezclan ambas en un matraz Erlenmeyer y se diluyen con 16 ml de agua destilada. Se calienta la mezcla a ebullición.

Se añaden desde la bureta volúmenes pequeños de la solución patrón de dextrosa al matraz, se calienta a ebullición el contenido del mismo y se repite el calentamiento tras cada adición del patrón.

Cuando aparezcan indicios de precipitación, se añaden dos gotas del indicador y se continúa en iguales condiciones hasta el final de la reacción lo cual se manifiesta por la presencia del precipitado rojo y un sobrenadante transparente. El tiempo empleado en la titulación no deberá exceder de 3 minutos.

Cálculos

El título del reactivo de Fehling se calcula con la siguiente expresión:

$$T = V \times C$$

donde:

T = Título del reactivo de Fehling Soxhlet expresado en dextrosa para 4 ml del reactivo (2 ml de A + 2 ml de B).

V = Volumen gastado del patrón.

C = Concentración del patrón en g/ml.

6.1.3.2.1. AZUCARES REDUCTORES.

Procedimiento

Disolver la muestra en un volumen conocido de agua destilada. Transferir la muestra en solución a una bureta.

Transferir 2 ml de cada uno de los reactivos del licor de Fehling a un matraz Erlenmeyer. Diluir la mezcla con 16 ml de agua destilada. Calentar a ebullición.

Añadir desde la bureta la solución problema en forma lenta y calentar a ebullición el contenido del matraz Erlenmeyer. Repetir el calentamiento tras cada adición de la solución. Cuando aparezcan indicios de precipitación, añadir dos gotas del indicador de azul de metileno al 1% y continuar en iguales condiciones hasta el final de la reacción lo cual se manifiesta por la aparición de un precipitado rojo ladrillo y de un sobrenadante transparente. El tiempo empleado en la titulación no deberá exceder de tres minutos.

Cálculos

La determinación de los gramos de azúcar reductor presente en la muestra se realiza mediante las siguientes expresiones:

$$C' = T/V$$

$$C'' = C' \times \text{Volumen de aforo.}$$

donde:

C' = Gramos de azúcar reductor expresado como dextrosa anhidra por ml de solución problema.

T = Título del reactivo de Fehling-Soxhlet expresado en dextrosa para 4 ml del reactivo (2 ml de A + 2 ml de B).

V = Volumen gastado de la solución problema.

C'' = Gramos de azúcar reductor expresado como dextrosa anhidra en la cantidad o volumen de muestra analizada.

A partir de C'' se reportan los azúcares reductores en porcentaje.

6.1.3.2.2. AZUCARES TOTALES.

Este método incluye la cuantificación de azúcares reductores originalmente presentes más aquellas unidades de monosacáridos obtenidos por hidrólisis ácida de la muestra. Dicho conjunto representa la totalidad de azúcares en la muestra.

Procedimiento

Se disuelven 2.5 g de la muestra en 100 ml de agua destilada, se vierte la solución en un matraz Erlenmeyer y se acidifica con 5 ml de HCl concentrado.

Se realiza la hidrólisis de la muestra durante 2 horas con calentamiento y adaptando al matraz un refrigerante.

Al terminar el período de hidrólisis se hace una prueba al contenido del matraz, utilizando para ello unas gotas de lugol. La ausencia de coloración azul en el análisis practicado indicará que la hidrólisis ha terminado. En caso contrario, se prolonga el tratamiento térmico el tiempo que sea necesario para obtener una prueba positiva en el hidrolizado.

Se enfría el hidrolizado, se neutraliza con NaOH al 45% y se afora a 250 ml con agua destilada.

La solución obtenida se vierte en una bureta de 50 ml y se procede a realizar la determinación de los azúcares mediante el empleo de la Solución de Fehling Soxhlet. Para ello se miden con exactitud 5 ml de la solución A del licor de Fehling y 5 ml de solución B. Se mezclan en un matraz Erlenmeyer y se diluye la mezcla con 40 ml de agua destilada. Se calienta a ebullición esta última solución al tiempo que se añaden volúmenes pequeños de la solución problema contenida en la bureta. Se repite el calentamiento tras cada adición de la solución. Cuando aparecen indicios de precipitación, se añaden dos gotas del indicador azul de metileno y se continúa en iguales condiciones la titulación hasta el final de la reacción que se manifiesta por la aparición de un precipitado rojo ladrillo y un sobrenadante transparente.

Cálculos

La determinación de los gramos de azúcar reductor presente en la muestra se realiza mediante las siguientes expresiones:

$$C' = TV$$

$$C'' = C' \times \text{Volumen de aforo.}$$

donde:

C' = Gramos de azúcar reductor expresados como dextrosa anhidra por ml de solución problema.

T = Título del reactivo de Fehling-Soxhlet expresado en dextrosa para 4 ml del reactivo (2 ml de A + 2 ml de B).

V = Volumen gastado de la solución problema.

C'' = Gramos de azúcar reductor expresado como dextrosa anhidra en la cantidad o volumen de muestra analizada.

A partir de C'' se reportan los azúcares totales en porcentaje.

6.1.3.2.3. AZUCARES NO REDUCTORES.

Cuando en una misma muestra están presentes azúcares reductores y no reductores (hidrolizables), la manera correcta de proceder es cuantificar primeramente los reductores y después los totales. Conociendo las concentraciones de ellos en porcentaje de muestra, se tiene la relación siguiente:

$$\% \text{ Azúcares no reductores} = \% \text{ Azúcares totales} - \% \text{ Azúcares reductores}$$

Tanto los azúcares totales como los reductores fueron reportados en gramos de dextrosa anhidra por 100 gramos de muestra, en cambio los azúcares no reductores deberán expresarse en porcentaje de sacarosa. Para transformar el resultado en cantidad de dextrosa a cantidad de sacarosa es

necesario multiplicar C'' por el factor gravimétrico 0.95 que resulta de la siguiente relación:

$$\frac{\text{Peso molecular de Sacarosa}}{2 \times \text{Peso molecular de Dextrosa}} = 0.95$$

$$C''' = C'' \times 0.95$$

C''' = % de azúcares no reductores expresados en sacarosa.

6.1.3.3. DETERMINACION CUANTITATIVA DE PROTEINAS. (Método Microkjeldahl)

Fundamento

Las proteínas son sustancias orgánicas complejas constituídas por aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos, formando polímeros de elevado peso molecular, los cuales son componentes de algunos alimentos.

El método microkjeldahl cuantifica la cantidad de nitrógeno presente en una muestra pero, considerando que en ésta también puede haber aminas, amidas y urea (que son sustancias de naturaleza no proteica) y que también serían cuantificadas en este método, la técnica recibe el nombre de determinación de proteína "cruda ó bruta".

En éste método la muestra se somete a un proceso de digestión con H₂SO₄ concentrado hasta que el carbono e hidrógeno sean oxidados, el nitrógeno proteico es reducido y transformado en sulfato de amonio. El catalizador empleado (sulfato de potasio + óxido de mercurio) acelera dicho proceso, pero requiere la adición de tiosulfato de sodio junto con la solución de hidróxido de sodio para descomponer el complejo mercurio-amonio (formado durante la digestión) por precipitación del mercurio.

Terminada la digestión se alcaliniza la mezcla (adicionando la solución hidróxido de sodio-tiosulfato de sodio) y se somete después a destilación; el amonio liberado se recibe en una solución de ácido bórico y se cuantifica por titulación con una solución valorada de ácido clorhídrico.

Material

Matraz Microkjeldahl
Pinzas con nuez
Soporte con Aro
Mechero de Bunsen.
Pipetas serológicas de 5 y 10 ml.
Bureta.

Equipo

Aparato de destilación

Reactivos

Solución de Hidróxido de sodio-Tiosulfato de sodio.
Indicador Rojo de Metilo-Azul de metileno.
Catalizador.
Acido Clorhídrico 0.1 N
Acido Sulfúrico concentrado.
Solución saturada de ácido bórico.

Preparación de Reactivos

Solución de hidróxido de sodio-tiosulfato de sodio.

Se pesan 60 g de hidróxido de sodio y 5 g de tiosulfato de sodio, se disuelven en agua destilada y se afora a 100 ml con el mismo disolvente en matraz volumétrico.

Indicador Rojo de metilo-Azul de metileno.

Se mezcla un volumen de la solución de azul de metileno al 0.1% en agua destilada con dos volúmenes de solución alcohólica de rojo de metilo al 0.2% (previamente filtrada).

Catalizador

Se mezclan 2 g de sulfato de potasio y 40 mg de óxido de mercurio.

Acido Clorhídrico 0.1N.

8.5 ml de ácido clorhídrico concentrado se diluyen a 1 litro con agua destilada.

Procedimiento

En un matraz Kjeldahl se colocan de 100 a 150 mg de muestra, 1 g de catalizador y 2.5 ml de ácido sulfúrico concentrado.

Se coloca el matraz en el digestor y se calienta gradualmente hasta obtener una muestra transparente. Esta se deja enfriar y se vierte a un matraz Erlenmeyer, enjuagando con agua el matraz Kjeldahl. Se añaden 10 ml de solución de hidróxido de sodio-tiosulfato de sodio y se conecta al aparato de destilación. El destilado se recibe en 5 ml de una solución de ácido bórico que contiene 3 o 4 gotas del indicador. La destilación se realiza durante el tiempo suficiente para obtener un volumen de destilado mayor de 75 ml. Este se titula con HCl 0.1N.

Cálculos

El porcentaje de proteínas presentes en la materia prima se determina de acuerdo a la siguiente expresión:

$$\% \text{ Proteína} = \frac{(V_{\text{HCl}})(N_{\text{HCl}})(\text{meq N})(100)(\text{Factor})}{\text{Peso de la muestra}}$$

6.1.3.4. DETERMINACION CUANTITATIVA DE GRASAS. (Método Soxhlet)

Fundamento

Las grasas se determinan normalmente por extracción de un solvente. El método se realiza utilizando extractores cíclicos de tipo Soxhlet. La extracción directa da la proporción de grasas libres.

Material y Reactivos

Aparato extractor Soxhlet completo
Cartucho o dedal para extracción
Algodón
Pinzas con nuez
Pinzas analíticas
Desecador
Eter etílico anhidro
Arena lavada y calcinada

Equipo

Parrilla eléctrica
Estufa de aire
Balanza analítica

Procedimiento

Llevar el cartucho (incluyendo un tapón de algodón) a una estufa de aire hasta peso constante (W_1).

Pesar 5 g de la muestra en análisis y mezclarla con una cantidad igual de arena lavada y calcinada, a fin de favorecer el contacto del solvente con la muestra.

Introducir arena y muestra en el dedal de extracción, cubrir con el tapón de algodón.

Montar con ayuda de soporte y pinzas el aparato extractor Soxhlet. Llevar el dedal con su contenido al interior del sifón Soxhlet.

Agregar éter desde la parte superior del condensador hasta que el nivel etereo tanto en matraz como en sifón sea a la mitad. Hacer circular el agua por el condensador e iniciar un calentamiento suave del matraz sobre la parrilla eléctrica.

Efectuar tantas extracciones cíclicas como la muestra lo requiera.

Hacer una prueba al solvente de extracción, para saber si ya no hay arrastre de grasas del cartucho al matraz procediendo así: tras el último sifoneamiento, dejar caer sobre papel filtro unas gotas del solvente de

extracción. Si al evaporarse el éter queda manchado el papel de grasa, seguir el proceso hasta una prueba negativa sobre el papel.

Separando el refrigerante del sifón, retirar el cartucho con la ayuda de unas pinzas analíticas.

Llevar el cartucho a una estufa de aire (después de haberse evaporado el éter) durante 24 horas a 40°C. Enfriar en el desecador y pesar (W_2).

Cálculos

-Obtener el peso de la muestra libre de grasa

$$W_2 - W_1 - W(\text{arena}) = W (\text{muestra libre de grasas}) = W_3$$

-Calcular la cantidad de grasas en la muestra

$$W(\text{muestra inicial}) - W_3 = W(\text{grasa})$$

-Reportar en porcentaje

6.1.3.5. DETERMINACION CUANTITATIVA DE PECTINA

Fundamento

El término pectina es genérico y cubre una gama de compuestos integrados por moléculas de ácido D-galacturónico. La muestra es tratada previamente con el fin de desintegrar tejidos que puedan interferir en la determinación. El ácido péctico forma una sal de calcio la cual es insoluble en ácido acético. Para la formación de dicha sal (pectato cálcico) se requiere la presencia de iones calcio y de un pH de 2.8 a 6.5 (ésto se logra con la adición de ácido acético) ya que en estas condiciones los carboxilos se encuentran ionizados y pueden establecer uniones iónicas con otras moléculas de pectina mediante el calcio, de esta manera se crea la estructura básica del gel, en la cual a su vez, los hidroxilos de los residuos del ácido galacturónico retienen agua por medio de puentes de hidrógeno.

Material

Vasos de precipitado de 250, 500 y 800 ml
Probetas de 50 y 100 ml
Embudo
Agitador de vidrio
Pipeta serológica de 10 ml
Pinzas analíticas
Papel filtro libre de cenizas

Equipo

Balanza granataria
Balanza analítica
Estufa de gas
Estufa de aire

Reactivos

Hidróxido de sodio 1N
Acido acético 1N
Cloruro cálcico 1N

Preparación de reactivos

Hidróxido de sodio 1N

Pesar 10 g de NaOH y llevar a 250 ml con agua destilada.

Cloruro cálcico 1N

Pesar 27.745 g, llevar a 250 ml con agua destilada

Acido acético 1N

Llevar 14.325 ml de ácido acético concentrado a 250 ml de agua destilada.

Procedimiento

El método consta de la preparación de la solución del producto y de la separación del pectato cálcico.

La preparación de la solución del producto se realiza como sigue:

Se pesan 12.5 g de muestra molida en un vaso de precipitado de 250 ml.

Se añaden 100 ml de agua destilada, se deja hervir la muestra durante 1 hora; se transfiere el contenido a un vaso de 500 ml y se le agrega agua destilada hasta completar los 500 ml. La mezcla se agita bien y se filtra.

Con una probeta se introducen 100 ml del filtrado de los 500 ml en un vaso de precipitado de 800 ml.

La separación del pectato cálcico de los 100 ml del filtrado de muestra se hace como sigue:

Se añaden 300 ml de agua destilada: Se agita el contenido del vaso de precipitado, se le añaden 10 ml de NaOH 1N.

Se deja reposar a la solución 12 horas. Se agregan 50 ml de ácido acético 1 N. Se agita el contenido y se deja reposar durante 5 minutos. Se adicionan 25 ml de cloruro cálcico 1N. Se agita y se deja reposar durante 1 minuto.

Se filtra la solución a través de un papel filtro previamente secado y pesado. Se seca el papel filtro con el precipitado en estufa a 100°C durante 12 horas. Se enfría el papel filtro con el precipitado en un desecador y luego se pesa. En el peso se deduce el peso del papel filtro y se obtiene el peso en gramos del precipitado de pectato cálcico.

Cálculos

$$\% \text{ Pectato cálcico} = \frac{A}{B} \times 100$$

A = Peso en gramos del precipitado

B = Peso en gramos de la muestra

6.1.3.6. DETERMINACION CUANTITATIVA DE CENIZAS.

Fundamento

Reciben el nombre de cenizas los productos obtenidos de la incineración de una muestra al destruir por esta vía la materia orgánica.

Material

Crisol de tara conocida
Mechero de bunsen
Soporte con aro
Tela de asbesto
Pinzas analíticas
Desecador

Equipo

Balanza analítica
Mufla

Procedimiento

Pesar 1 g de muestra y llevar a un crisol de tara conocida. Carbonizar el contenido del crisol lentamente con el mechero, para evitar pérdidas. Se recomienda la adición al crisol de 1 ml de etanol para favorecer la carbonización.

Cuando cese el desprendimiento de humo, llevar el crisol a la mufla previamente estabilizada a 600°C, durante 1 hora, o bien hasta que las cenizas aparezcan blancas o grises.

Si no se logra obtener el color gris o blanco, dejar enfriar; agregar unas gotas de agua destilada, secar nuevamente en el mechero y volver a calcinar.

Llevar el crisol a la estufa para enfriar, y posteriormente al desecador y pesar.

Cálculos

$$\% \text{ Cenizas} = (\text{Peso de cenizas} / \text{Peso de la muestra}) \times 100$$

6.1.3.7. DETERMINACION CUANTITATIVA DE CELULOSA (FIBRA CRUDA). (Método de Kennedy modificado)

Fundamento

La fibra cruda está constituida fundamentalmente por celulosa, lignina y pentosanas que constituyen las estructuras celulares de los vegetales. La fibra bruta se pierde en la incineración de residuo seco obtenido por la digestión de las muestras con ácido y álcali diluidos bajo condiciones específicas.

Material

Matraz Erlenmeyer de 500 ml
Probeta de 50 ml
Refrigerante
Crisol de tara conocida
Papel filtro libre de cenizas
Papel indicador de pH
Desecador
Mechero de Bunsen

Equipo

Parrilla eléctrica
Estufa de secado
Balanza analítica
Mufla

Reactivos

Acido sulfúrico al 1.25% (Peso/Volumen)
Hidróxido de sodio al 3.52% (P/V)

Preparación de reactivos

Acido sulfúrico al 1.25% (P/V)

1.25 g de H₂SO₄ concentrado en 100 ml de agua destilada.

Hidróxido de sodio al 3.52% (P/V)

3.52 g de NaOH se disuelven en 100 ml de agua destilada.

Procedimiento

Colocar en un matraz Erlenmeyer de 500 ml 1 g de muestra seca, 50 ml de ácido sulfúrico al 1.25% caliente, a fin de que el tiempo de digestión sea controlado, conectar el matraz a un refrigerante vertical y mantener en ebullición suave durante 30 minutos.

Agregar 50 ml de NaOH al 3.52%, caliente, colocar nuevamente a reflujo por 30 minutos. Filtrar en caliente a través de papel filtro de peso conocido. Lavar con agua caliente hasta eliminar el álcali, agregar ácido sulfúrico al 1.25% hasta ligera acidez con papel indicador, y agua hasta que esté libre de acidez. Pasar el papel filtro con el precipitado a un crisol de tara conocida, secar a 110°C, hasta peso constante. Pesar, restar el peso del papel filtro. Incinerar primero en el mechero y después llevar a la mufla a 550°C, llevar a peso constante, enfriar en el desecador y pesar.

Cálculos

% Celulosa = (gramos de celulosa/peso de la muestra seca sin grasa) X 100

6.1.4. CARACTERIZACION FARMACOTECNICA DE LA PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA (PPD) Y DE LA HARINA DE NOPAL.

6.1.4.1. DETERMINACION DE LA DENSIDAD APARENTE.

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

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

Material

Probeta de 100 ml

Equipo

Balanza granataria

Procedimiento

Pesar 25 g de granulado e introducirlos en una probeta de 100 ml, medir el volumen que ocupa el sólido (V_0).

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

Cálculos

En este ensayo se determinan dos tipos de densidades aparentes del granulado: una densidad aparente antes del proceso de compactación (da_0) y otra, después de la compactación (da_1).

La densidad aparente se deduce de la siguiente expresión:

$$da = P/V$$

donde:

P = peso en gramos de la muestra del sólido

V = volumen en mililitros ocupado por el sólido en la probeta

$$da_0 = \frac{P}{V_0} \qquad da_1 = \frac{P}{V_1}$$

donde:

V_0 = volumen que ocupa el polvo antes del proceso de compactación.

V_1 = volumen que ocupa el polvo después del proceso de compactación.

6.1.4.2. DETERMINACION DE LA 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:

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

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

6.1.4.3. DETERMINACION DE LA DENSIDAD REAL.

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.

La densidad verdadera o 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.

Material

Picnómetro de 50 ml

Equipo

Balanza analítica

Reactivos

Vaselina líquida
Acetona

Procedimiento

Pesar el picnómetro vacío y seco (W_0).

Llenar el picnómetro con vaselina líquida ajustando los meniscos a la marca fiducial con un trozo de papel filtro. Pesarlo (W_1).

Lavar el picnómetro y secarlo (si es necesario enjuagar varias veces con acetona para facilitar el secado). Introducir en el picnómetro una pequeña cantidad del polvo (aproximadamente 2 g) y pesarlo (W_2).

Llenar el picnómetro con vaselina y pesarlo nuevamente (W_1).

Se aconseja repetir W_1 y W_2 como comprobación, ya que los resultados del experimento dependen de ellos.

Cálculos

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

$$d_r = \frac{\rho_v(W_1 - W_2)}{(W_0 - W_2) - (W_1 - W_2)}$$

donde:

ρ_v = densidad de la vaselina líquida = 0.85 g/cc

6.1.4.4. DETERMINACION DE LA POROSIDAD.

La estimación de la densidad aparente y la densidad real, permite el cálculo de la porosidad que se define como la relación entre el volúmen vacío respecto al volúmen total ocupado por el polvo y se determina mediante la siguiente expresión:

$$P_o = 1 - \frac{da_o}{dr}$$

donde:

da_o = densidad aparente del polvo sin compactación previa.

dr = densidad real del polvo.

La porosidad del polvo dependerá de la distribución de tamaño de las partículas, de su forma y de la rugosidad superficial de las unidades que lo componen.

6.1.4.5. DETERMINACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA.

Material

Portaobjetos
Espátula

Equipo

Microscopio Karl Zeiss K4
Micrómetro ocular

Procedimiento

Se determinó el tamaño de 200 partículas del polvo de PPD y de la harina de nopal, por microscopía óptica, para ésto se emplea un microscopio con un micrómetro ocular adaptado. 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 9). El ensayo se realizó por triplicado.

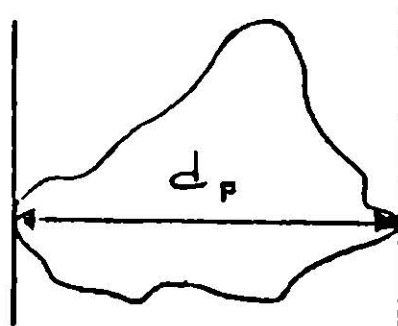


Figura 9. Determinación del tamaño de las partículas por microscopía óptica.

6.1.4.6. DETERMINACION DE LAS PROPIEDADES DE FLUJO (ANGULO DE REPOSO).

Uno de los aspectos mas importantes de la materia prima 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 pequeñas variaciones 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 polvo presenta unas propiedades de flujo adecuadas.

Existen varias técnicas para comparar la fluidez de materiales sólidos pulverulentos o granulados. Una de las mas sencillas es la determinación del llamado "*Angulo de Reposo*".

Si en un embudo ponemos una cierta cantidad de sólido pulverulento o granulado y se deja fluir libremente, se formará un cono cuya altura va aumentando hasta que se obtura el orificio del embudo, momento en que cesa de caer el granulado. Si determinamos el diámetro (d) de la base del cono formado, como se conoce la altura a la que se coloca el embudo (h), podemos establecer:

$$\text{Tan}\alpha = \frac{h}{r} = \frac{h}{d/2} = \frac{2h}{d}$$

Material

Embudo de plástico
Soporte universal
Aro con soporte
Papel milimétrico
Vernier

Procedimiento

Colocar debajo del embudo el papel milimétrico.

Centrar el papel de tal forma que el punto correspondiente al centro del eje de coordenadas coincida con el centro del orificio que posee el embudo.

Introducir sobre el embudo alrededor de 10 g del producto o mas cantidad si fuera necesario, de forma que se llegue a obturar el orificio de salida del embudo, situado a una altura h.

Determinar en el papel milimétrico, el diámetro de la base del cono formado.

Repetir la experiencia hasta obtener tres determinaciones concordantes.

Cálculos

Los valores medios de la altura y el diámetro nos permiten calcular la tangente del ángulo:

$$\text{Tan}\alpha = \frac{2h}{d}$$

de donde obtenemos el valor del ángulo:

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

donde:

α = Angulo de reposo
h = Altura del cono formado
d = Diámetro del cono formado

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

Cabe señalar que conforme aumenta el valor del ángulo de reposo, la fluidez disminuye.

6.1.5. ELABORACION DEL GRANULADO

Dado que la harina de nopal y la PPD no cumplen 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.

Material

Espátula.
Pipeta serológica de 10 ml.

Equipo

Balanza analítica Mettler AJ150.
Juego de tamices serie Tyler.
Estufa de secado.

Formulación del granulado (para 600 comprimidos)

PPD LOTE A

PPD	75 g.
Carboximetilcelulosa sódica al 1%	70 ml.
Principio activo (DMSA)	15 g.

PPD LOTE B

PPD	75 g.
Carboximetilcelulosa sódica al 1 %	65 ml
Principio activo (DMSA)	15 g.

HARINA DE NOPAL

Harina de nopal	75 g.
Principio activo (DMSA)	15 g.
Cantidad suficiente de agua.	

Procedimiento

Se tamizan los excipientes y el principio activo a través del tamiz No. 20 (Serie Tyler).

Se pesan cada uno de los componentes del granulado según las cantidades indicadas en la formulación.

Se mezclan perfectamente los ingredientes.

Se incorpora poco a poco la solución de carboximetilcelulosa sódica al 1% en el caso de la PPD y el agua en el caso de la harina de nopal con objeto de humectar la masa y proporcionarle características plásticas.

Se realiza la extrusión de la masa a través de un tamiz No. 10.

El granulado húmedo se introduce en una estufa de secado y se mantiene durante 6 horas de 40°C.

Se tamiza el granulado seco a través de la malla No. 18.

6.1.6. CARACTERIZACION FARMACOTECNICA DEL GRANULADO

Para las determinaciones de densidad aparente, compresibilidad, densidad real, porosidad y propiedades de flujo se realizaron siguiendo la metodología correspondiente.

6.1.6.1. DETERMINACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA (TAMIZACION).

Este ensayo nos permite conocer la distribución en cuanto al tamaño de un sólido granular.

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 una buena información sobre su distribución en la masa granular.

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

Material y Equipo

Juego de tamices serie Tyler.
Balanza granataria.
Aparato Vibrador.

Procedimiento

Este ensayo se realizó utilizando un juego de tamices de la serie Tyler indicados en la Tabla No. 1 que se acoplan en régimen de cascada. De esta forma en la parte superior se sitúa el tamiz de mayor abertura de malla y en la inferior el de menor abertura. Sobre el tamiz superior, se coloca una cantidad conocida de granulado. Se mantienen en vibración durante 15 minutos, y a continuación se pesan las fracciones retenidas por cada tamiz.

TABLA No. 1

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

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

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:

$$d_a = \frac{\sum Nd}{\sum N}$$

donde:

N = Número de gránulos presentes en cada fracción retenida.
 d = Diámetro medio de las partículas.

6.1.7. FABRICACION DE COMPRIMIDOS DE DMSA CON CADA UNO DE LOS EXCIPIENTES.

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, heterogéneo, la energía necesaria para conseguir la consolidación del mismo.

Procedimiento

El proceso de compresión de los granulados se desarrolló en la planta piloto de Tecnología Farmacéutica de la UNAM.

Se fabricaron comprimidos con los Lotes A y B de la pulpa de plátano deshidratada (distintos grados de maduración).

Asimismo con el granulado de harina de nopal se fabricaron dos lotes de comprimidos con distinta fuerza de compresión a fin de realizar la comparación de la cinética de disolución en función del grado de compactación de los comprimidos.

Las características del proceso de compresión fueron las siguientes:

Máquina de comprimir: Excéntrica Kilian Tipo KS 705030.

Troquel: Con dos perforaciones de 7 mm de diámetro.

Punzones: Cóncavos lisos.

Peso de los comprimidos: 150 mg.

Posición de Excéntrica:

Lote A de PPD y DMSA = 8.5

Lote B de PPD y DMSA = 8.2

Lote F₁ de Harina de Nopal y DMSA = 10.5

Lote F₂ de Harina de Nopal y DMSA = 10.9

El proceso de compresión del granulado en la máquina excéntrica se desarrolló en las 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.

NOTA: Los comprimidos fabricados tienen un peso teórico de 150 mg, y su contenido en principio activo es de 25 mg.

6.1.8. CARACTERIZACION FARMACOTECNICA DE LOS COMPRIMIDOS DE DMSA OBTENIDOS A PARTIR DE LA PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA Y DE LA HARINA DE NOPAL.

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.

El control de calidad será un esfuerzo organizado para suministrar y mantener, en el comprimido final, los rasgos deseados y las propiedades características de identidad, pureza, uniformidad, estabilidad y biodisponibilidad dentro de los niveles establecidos, de modo tal que todos los lotes de producción cumplan con las normas legales.

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 disgregación.
- Ensayo de fuerza de fractura.
- Ensayo de friabilidad.
- Ensayo de disolución.

6.1.8.1. Caracteres geométricos: Dimensiones (Altura y Diámetro).

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

Material

Vernier

Procedimiento

Con un vernier (sensibilidad 0.1 mm) se procede a medir la altura y el diámetro de 10 comprimidos.

Cálculos

Reportar el valor medio de ambas determinaciones, así como la desviación estándar.

6.1.8.2. Uniformidad de Peso.

Este ensayo establece los límites para las variaciones tolerables en los pesos de las unidades de dosificación considerados individualmente. En la mayoría de las farmacopeas existen diferentes límites y procedimientos para cápsulas, cremas, pomadas, polvos, comprimidos, sólidos estériles, etc.

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

Equipo

Balanza analítica

Procedimiento

Pesar individualmente 20 comprimidos y calcular 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, y ninguno diferirá en el doble o más de ese porcentaje.

La USP XXII señala que en comprimidos con peso de 130 a 324 mg, se tolera una desviación de $\pm 7.5\%$ del valor del peso promedio de los mismos.

6.1.8.3. 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 y ninguno saldrá de los límites del 75 - 125%.

Material

Vaso de precipitado de 250 ml.
Matraz volumétrico de 100 ml.
Pipeta volumétrica de 1 ml.
Tubos de ensaye tamaño centrífuga.
Embudo.
Papel Filtro.

Equipo

Placa de agitación Corning.
Micropipetas de 200 y 1000 μ l
Espectrofotómetro U V Shimadzu 160.
Juego de celdillas de cuarzo
pHmetro Corning.

Cronómetro.
Balanza analítica Mettler AJ150.
Balanza granataria triple beam modelo 700.

Reactivos

HCl al 10 %.
KOH 2.5 N.
Fosfato Monobásico de Potasio.
Fosfato Dibásico de Potasio.
Solución amortiguadora de fosfatos.
Solución de 2,2'-Ditiopiridina (PDS).

Preparación de reactivos

HCl al 10 %

10 ml de HCl concentrado se diluyen a 100 ml con agua destilada.

KOH 2.5 N

Pesar 35.06 g de KOH y aforar a 250 ml con agua destilada.

Solución 0.3 M de Fosfato monobásico de Potasio

Se pesan 10.21 g de KH_2PO_4 y aforar a 250 ml con agua destilada desgasificada.

Solución 0.3 M de Fosfato dibásico de Potasio

Se pesan 26.12 g de K_2HPO_4 y se aforan a 500 ml con agua destilada desgasificada.

Solución amortiguadora de fosfatos 0.2 M a pH 7.2

Para preparar 250 ml de la 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 2.5 N ó HCl al 10 %. Se afora a 250 ml con agua destilada desgasificada y se guarda en refrigeración hasta el momento de su uso.

Solución de 2,2'-Ditiopiridina (PDS)

Se pesan 0.0128 g de PDS y se disuelven en 1 ml de HCl al 10 %, agregar 50 ml de la solución de buffer de fosfatos 0.2 M, pH 7.2, frío.

Ajustar el pH a 7.2 con KOH 2.5 N. Aforar a 100 ml con solución de fosfatos 0.2 M pH 7.2. La solución de PDS debe prepararse en el momento de su uso.

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 ensaye 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.

6.1.8.4. Ensayo de Fuerza de Fractura.

Los comprimidos deben tener la suficiente consistencia para mantenerse inalterados durante la elaboración, acondicionamiento, transporte, etc. En Tecnología Farmacéutica se asigna el término "dureza" para medir la consistencia de los comprimidos, y puede afectarse por diversas causas tales como el tamaño y consistencia del granulado, presión ejercida durante la compresión, tipo de máquina de comprimir, tamaño y forma de los comprimidos, etc.

El aparato que más se usa para medir la dureza de las tabletas es el Schleuniger, también conocido como Heberlein, éste aparato elimina la variabilidad propia del operador que ocurre al realizar las mediciones.

Equipo

Medidor de dureza Schleuniger o Heberlein (Planta Piloto de UNAM)

Procedimiento

El ensayo se realiza sobre 10 comprimidos de cada lote de manera individual. Se coloca el comprimido entre las dos placas generadoras de presión. Al poner en funcionamiento el aparato, ambas placas se desplazan en sentido contrario a fin de ejercer presión sobre el comprimido. Dicho desplazamiento cesa en el momento en el que el comprimido se rompe. El valor de la fuerza de fractura, expresado en kilogramos, se lee en una escala graduada horizontal situada en la parte anterior del aparato.

6.1.8.5. Ensayo de Friabilidad.

Este ensayo mide la resistencia del comprimido a la erosión por rotación. En la práctica es un complemento del ensayo de dureza 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.

Equipo

Friabilómetro Erweka.
Balanza Analítica.

Procedimiento

Se introducen al friabilómetro Erweka 20 comprimidos con un peso M_0 . Se mantienen girando durante 4 minutos (100 vueltas) y se pesan nuevamente (sea su peso M_1). La pérdida de peso expresada en porcentaje es la medida de la friabilidad.

Cálculos

$$\text{Pérdida de peso} = 100 \frac{M_0 - M_f}{M_0}$$

El límite superior normalmente admitido es de 0.8 %.

6.1.8.6. Ensayo de Disgregación.

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, facilitándose así 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).

Equipo

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 a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ como fluido de inmersión.

Todos los comprimidos se habrán disgregado completamente antes de 15 minutos. Si uno o dos no se disgregan completamente, repetir el ensayo sobre 12 nuevos comprimidos: No menos de 16 del total de los 18 deben disgregarse completamente.

6.1.9. DETERMINACION DE LA CINETICA DE LIBERACION DEL DMSA EN MEDIO ACUOSO A PARTIR DE LOS COMPRIMIDOS DE CADA UNO DE LOS EXCIPIENTES NATURALES.

6.1.9.1. Ensayo de velocidad de disolución.

El estudio y establecimiento de los métodos de disolución "in vitro", obedece a la necesidad de disponer de modelos experimentales que reflejen lo mas fidedignamente posible las condiciones "in vivo", especialmente aquellas que pueden afectar la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de los medicamentos en el organismo.

También son útiles para predecir las características de absorción de fármacos, una vez establecidas las correlaciones "in vivo"- "in vitro" correspondientes. Los modelos "in vitro" constituyen un procedimiento de control de calidad de las formas farmacéuticas sólidas o semisólidas (comprimidos, cápsulas, suspensiones, etc) una vez que su formulación ha concluído.

Material

Tubos de ensaye tamaño centrífuga.
Matraces volumétricos de 500 ml.
Gradillas.
Papel Watman 40.

Equipo

Disolutor Hanson Research SR2 Aparato 2 USP y accesorios.
Swinex.
Rejillas de acero inoxidable.
Regulador de temperatura.
Regulador de velocidades.
Micropipetas de 200 y 1000 μ l.
Cronómetro.

Reactivos

HCl al 10 % (v/v).
KOH 2.5 N.
Fosfato monobásico de potasio.

Fosfato dibásico de potasio.
Solución amortiguadora de fosfatos.
Solución de 2,2'-Ditiopiridina (PDS).
Agua destilada desgasificada.

Preparación de reactivos

La preparación de los reactivos se realizó siguiendo el procedimiento indicado en el apartado 6.1.8.3. (Ensayo de Uniformidad de Contenido).

Procedimiento

Armar y ajustar el aparato incluyendo velocidad de rotación, posición de los tubos de muestreo, colocación correcta de las paletas, ensamble del sistema de filtración de las muestras, ajuste del termostato, etc.

Preparación del medio de disolución que incluye la desgasificación del agua destilada y su introducción a los vasos en el volumen y temperatura adecuados (500 ml a 37 ± 0.5 °C).

Introducción de los comprimidos a un mismo tiempo, lo que marca el inicio de la prueba.

Extraer las muestras (alícuotas de 3 ml) a intervalos predeterminados, colocándolas en orden para obtener el perfil de disolución necesario.

Haciendo uso del método analítico correspondiente, cuantificar la cantidad de principio activo disuelto a cada tiempo.

Método Analítico

En un tubo de ensaye se coloca 1 ml de la muestra tomada del medio de disolución, 1 ml de reactivo de PDS y 1 ml de agua destilada para aforar a 3 ml. Con previa agitación se deja en reposo durante 30 minutos exactos; enseguida, se registraran las lecturas de absorbancia en el espectrofotometro a una longitud de onda de 343 nm. Las concentraciones de las muestras se determinaron tomando como referencia los valores obtenidos en la lectura espectrofotométrica de curva patrón de valoración del principio activo. Cada muestra se analiza por duplicado.

Cálculos

A partir de las concentraciones en $\mu\text{g/ml}$ de DMSA correspondientes a cada muestra, se obtiene la cantidad total de éste (en mg) disuelta en el volumen de disolución a cada tiempo de muestreo y se calcula como sigue:

De $X \mu\text{g/ml}$ se calculan los μg existentes en los 3 ml a los que se aforó 1 ml de muestra.

$$\frac{(X\mu\text{g})(3\text{ml})}{1\text{ml}} = X_1\mu\text{g}$$

$X_1\mu\text{g}$ de DMSA se encuentran en 1 ml de la muestra tomada a un tiempo determinado, calcular ahora la cantidad de DMSA en el volumen total del medio de disolución correspondiente al mismo tiempo:

$$(X_1\mu\text{g})(\text{volumen total de disolución en ml}) = X_2\mu\text{g}$$

Efectuando la conversión de μg a mg, obtenemos los miligramos totales disueltos a cada tiempo.

NOTA: El volumen de disolución a cada tiempo, se calcula restando al volumen inicial cada una de las alícuotas tomadas a cada tiempo en forma acumulativa, puesto que no se realizó la reposición de los volúmenes sustraídos.

Una vez obtenidos los miligramos totales de DMSA disueltos, se calcula el porcentaje que representan éstos de la cantidad total del principio activo dispuesta en la formulación.

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 (32) (Figura 10). 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.

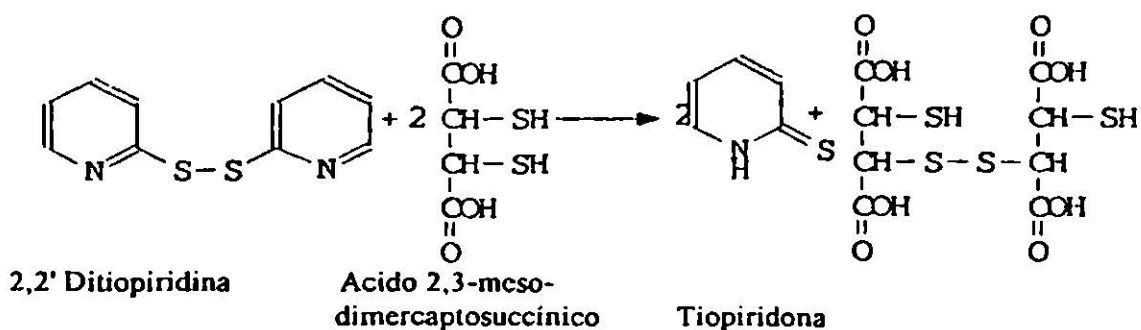


Figura 10. Reacción de 2,2' Ditiopiridina (PDS) con el ácido 2,3-meso-dimercaptosuccínico (DMSA).

CURVA DE CALIBRACION

Solución Patrón

Se pesan 0.0018 g DMSA y se disuelven en 5 ml del medio de disolución (agua destilada) y posteriormente se aforan a 10 ml con la misma solución utilizada. Cada mililitro de solución contiene 180 µg de DMSA.

Material

Pipeta serológica de 5 ml.
Matraz volumétrico de 10 y 100ml.
Vaso de precipitado de 50 ml.
Tubos de ensaye de 5 ml.
Gradilla.
Papel parafilm.

Equipo

pHmetro Corning.
Balanza analítica Mettler AJ 150
Micropipetas de 200 y 1000 μ l.
Cronómetro.
Espectrofotómetro U.V. Shimadzu 160.
Juego de celdillas de cuarzo.
Placa de agitación Corning.

Reactivos

Solución de 2,2'-Ditiopiridina (PDS).
Acido 2,3-mesodimercaptosuccínico (DMSA).
HCl al 10 %.
KOH 2.5 N.

Preparación de reactivos

La preparación de los reactivos utilizados en este ensayo es similar a la descrita en el apartado 6.1.8.3. en el estudio de uniformidad de contenido de los comprimidos de DMSA.

Procedimiento

Con una micropipeta se toma una alícuota de la solución patrón (Tabla No. 2), 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 preparado y se completa el volumen a 3 ml con el medio de disolución. Se agitan los tubos y se dejan en reposo durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se leen las muestras al espectrofotómetro a una longitud de onda de 343 nm.

TABLA No. 2**Curva estandar para valoración espectrofotométrica de DMSA.**

No.	SOLUCION DE DMSA. (ml)	SOLUCION DE PDS. (ml)	MEDIO DE DISOLUCION. (ml)	CONCENTRACION FINAL (μ g/ml)
1	0.05	1	1.95	3
2	0.10	1	1.90	6
3	0.15	1	1.85	9
4	0.20	1	1.80	12
5	0.30	1	1.70	18
6	0.40	1	1.60	24
Blanco	-	-	3	-

VALIDACION DEL METODO DE VALORACION**A) Linealidad.**

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 linealidad se determina construyendo una curva de calibración (concentración frente a respuesta medida) utilizando cuando menos 5 diluciones preparadas a partir de una misma solución patrón y haciendo análisis cuando menos por duplicado para cada dilución.

Se prepararon 3 curvas de calibración. 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, es decir que la absorbancia debe ser directamente proporcional a la concentración de DMSA en la muestra.

B) Repetibilidad

Es la precisión de un método analítico expresado como la concordancia obtenida entre las determinaciones independientes realizadas 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.

RESULTADOS

6.2. RESULTADOS Y OBSERVACIONES.

6.2.1. CARACTERIZACION DE LOS EXCIPIENTES

6.2.1.1. PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA (PPD) LOTE A.

6.2.1.1.1. Determinación de los Componentes Químicos de interés farmacéutico.

En la Tabla No. 3 se muestran los resultados obtenidos en la determinación de los componentes químicos de interés farmacéutico de la PPD del Lote A (grado de maduración de 2.0) expresados en gramos por 100 gramos de muestra seca.

TABLA No. 3

**COMPONENTES QUIMICOS DE INTERES FARMACEUTICO
DE LA PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA**

LOTE A

COMPONENTE	g por 100 g de muestra seca.
Almidón	69.60
Azúcares Totales	80.60
Azúcares Reductores	3.26
Azúcares No Reductores	77.34
Proteínas	3.33
Grasas (Extracto etéreo)	1.71
Fibra cruda (Celulosa)	0.93
Pectina	2.77
Cenizas	3.34

6.2.1.1.2. Caracterización Farmacotécnica.

6.2.1.1.2.1. Densidad aparente, compresibilidad, densidad real, porosidad y fluidez.

En la Tabla No. 4 se muestran los resultados correspondientes a los ensayos de densidad aparente, compresibilidad, densidad real, porosidad y fluidez del lote A de PPD.

TABLA No. 4

RESULTADOS DE ENSAYOS GALENICOS SOBRE PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA

LOTE A.

Densidad Aparente	$da_0 = 0.68 \text{ g/ml}$ $da_1 = 0.81 \text{ g/ml}$
Compresibilidad	$C = 16.34 \%$
Densidad Real	$dr = 1.47 \text{ g/ml}$
Porosidad	$Pg = 0.53$
Angulo de reposo	No fluye

6.2.1.1.2.2. Tamaño de partícula por microscopía óptica.

En la Tabla No. 5 se presentan los resultados correspondientes al ensayo de determinación de tamaño de partícula por microscopía óptica de la PPD del Lote A y, en la Figura 11, la representación distributiva de los resultados obtenidos. Se observa que el mayor número de partículas tiene un diámetro comprendido entre 25 y 35 micras. El tamaño de partícula promedio del polvo de PPD del Lote A, expresado como diámetro medio aritmético es de 30.83 μ .

TABLA No. 5

**ANALISIS DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE LA
PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA**

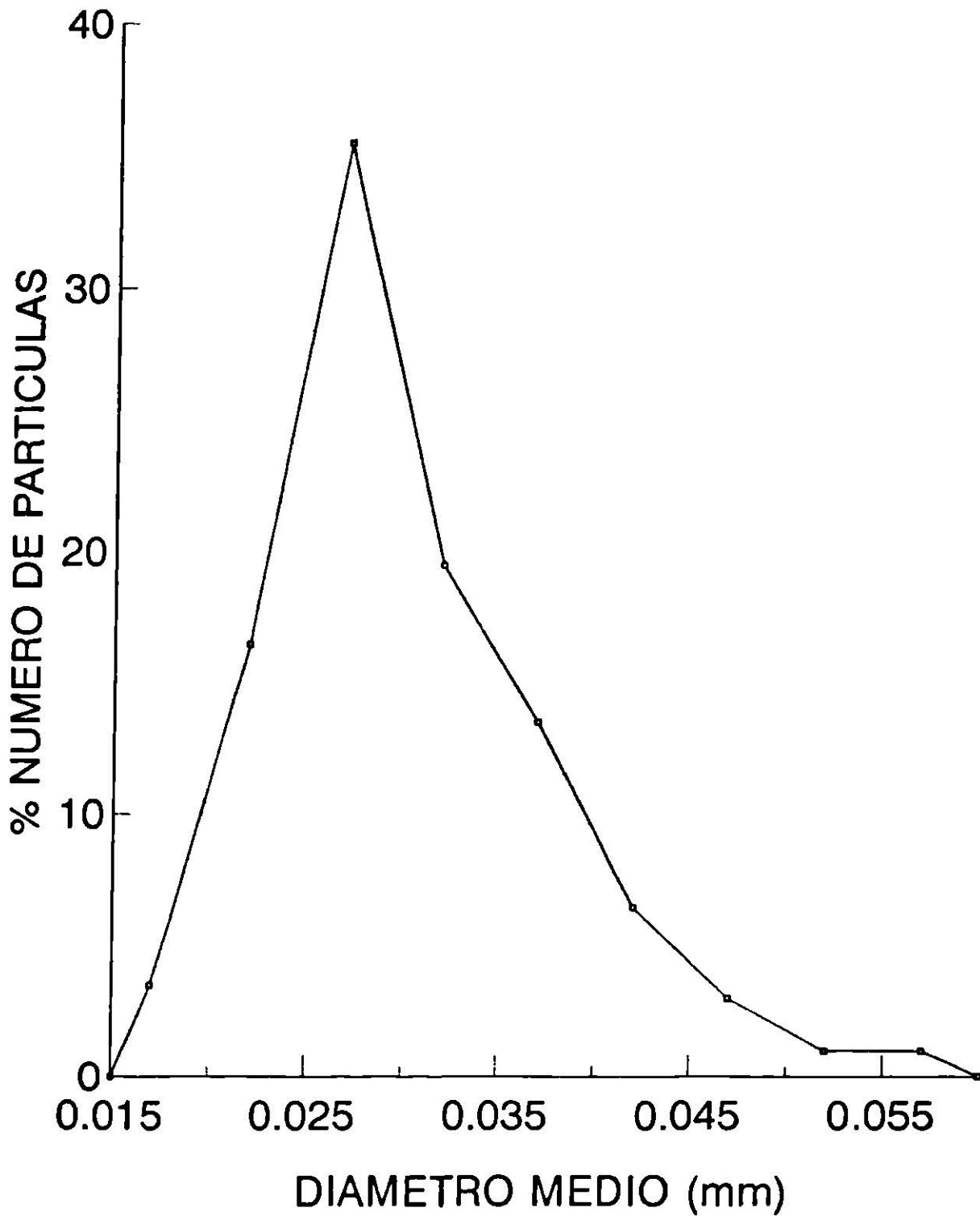
LOTE A

INTERVALO DE TAMAÑO DE PARTICULA (mm)	NUMERO DE PARTICULAS (N)	PORCENTAJE EN NUMERO DE PARTICULA (%)	DIAMETRO DE PARTICULA (d) (mm)	Nd
0.0151 - 0.0200	7	3.5	0.017	0.122
0.0201 - 0.0250	33	16.5	0.022	0.744
0.0251 - 0.0300	71	35.5	0.027	1.956
0.0302 - 0.0350	39	19.5	0.032	1.269
0.0351 - 0.0400	27	13.5	0.037	1.013
0.0401 - 0.0450	13	6.5	0.042	0.553
0.0451 - 0.0500	6	3.0	0.047	0.285
0.0501 - 0.0550	2	1.0	0.052	0.105
0.0551 - 0.0600	2	1.0	0.057	0.115
	$\Sigma N = 200$			$\Sigma Nd = 6.165$

Figura No. 11

ANALISIS DEL TAMAÑO DE PARTICULA

PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA LOTE A



6.2.1.2. PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA (PPD) LOTE B.

6.2.1.2.1. Determinación de los Componentes Químicos de interés farmacéutico.

En la Tabla No. 6 se presentan los resultados obtenidos en la determinación de los componentes químicos de interés farmacéutico de la PPD del lote B (grado de maduración de 2.8) expresados en gramos por 100 gramos de muestra seca.

TABLA No. 6

COMPONENTES QUIMICOS DE INTERES FARMACEUTICO DE LA PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA

LOTE B

COMPONENTE	g por 100 g de muestra seca.
Almidón	67.80
Azúcares Totales	80.60
Azúcares Reductores	3.57
Azúcares No Reductores	77.02
Proteínas	3.28
Grasas (Extracto Etéreo)	1.34
Fibra Cruda (Celulosa)	1.33
Pectina	5.63
Cenizas	3.42

6.2.1.2.2. Caracterización Farmacotécnica

6.2.1.2.2.1. Densidad aparente, compresibilidad, densidad real, porosidad y fluidez.

En la Tabla No. 7 se muestran los resultados correspondientes a los ensayos de densidad aparente, compresibilidad, densidad real, porosidad y fluidez del lote B de PPD.

TABLA No. 7

**RESULTADOS DE ENSAYOS GALENICOS SOBRE
PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA**

LOTE B

Densidad Aparente	$da_0 = 0.63 \text{ g/ml}$ $da_1 = 0.87 \text{ g/ml}$
Compresibilidad	$C = 19.33 \%$
Densidad Real	$dr = 1.55 \text{ g/ml}$
Porosidad	$Pg = 0.59$
Angulo de Reposo	No fluye

6.2.1.2.2.2. Tamaño de partícula por microscopía óptica.

En la Tabla No. 8 se presentan los resultados correspondientes a la determinación del tamaño de partícula de la PPD del Lote B y en la Figura 12 la representación distributiva de los mismos. Se aprecia que el mayor número de partículas tiene un diámetro comprendido entre 25 y 35 micras. El tamaño de partícula promedio del polvo de PPD de dicho lote, expresado como el diámetro medio aritmético es de 25.28 μ

TABLA No. 8

**ANALISIS DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE LA
PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA**

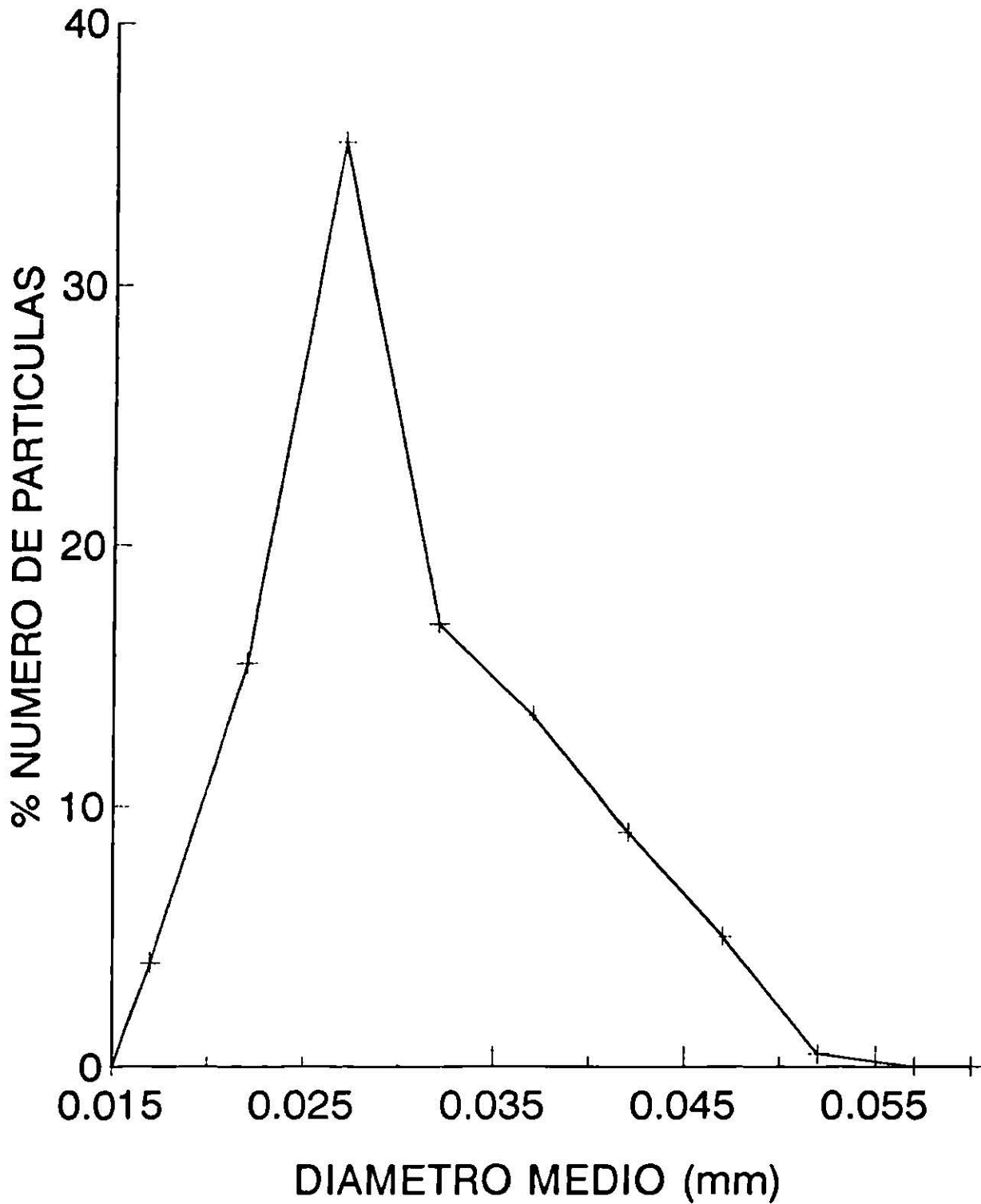
LOTE B

INTERVALO DE TAMAÑO DE PARTICULA (mm)	NUMERO DE PARTICULAS (N)	PORCENTAJE EN NUMERO DE PARTICULA (%)	DIAMETRO DE PARTICULA (d) (mm)	Nd
0.0151 - 0.0200	8	4.0	0.017	0.140
0.0201 - 0.0250	31	15.5	0.022	0.699
0.0251 - 0.0300	71	35.5	0.027	1.956
0.0302 - 0.0350	34	17.0	0.032	1.106
0.0351 - 0.0400	27	13.5	0.037	0.506
0.0401 - 0.0450	18	9.0	0.042	0.382
0.0451 - 0.0500	10	5.0	0.047	0.237
0.0501 - 0.0550	1	0.5	0.052	0.026
0.0551 - 0.0600	0	0.0	0.057	
	$\Sigma N = 200$			$\Sigma Nd = 5.056$

Figura No. 12

ANALISIS DEL TAMAÑO DE PARTICULA

PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA LOTE B



6.2.1.3. HARINA DE NOPAL.

6.2.1.3.1. Determinación de los Componentes Químicos de interés farmacéutico.

En la Tabla No. 9 se muestran los resultados correspondientes al estudio de los componentes químicos de interés farmacéutico de la harina de nopal expresados en gramos por 100 gramos de muestra seca.

TABLA No. 9
COMPONENTES QUIMICOS DE INTERES FARMACEUTICO
DE LA HARINA DE NOPAL.

COMPONENTE	g por 100 g de muestra seca.
Almidón	15.04
Azúcares Totales	27.52
Azúcares Reductores	6.56
Azúcares No Reductores	20.96
Proteínas	3.00
Grasas (Extracto etereo)	1.50
Fibra Cruda (Celulosa)	10.00
Pectina	2.46
Cenizas	17.00

6.2.1.3.2. Caracterización Farmacotécnica.

6.2.1.3.2.1. Densidad aparente, compresibilidad, densidad real, porosidad y fluidez.

En la Tabla No. 10 se presentan los resultados correspondientes a los ensayos de densidad aparente, compresibilidad, densidad real, porosidad y fluidez de la harina de nopal.

TABLA No. 10

**RESULTADOS DE ENSAYOS GALENICOS SOBRE
HARINA DE NOPAL**

Densidad Aparente	$da_0 = 0.37 \text{ g/ml}$ $da_1 = 0.46 \text{ g/ml}$
Compresibilidad	$C = 18.84 \%$
Densidad Real	$dr = 1.54 \text{ g/ml}$
Porosidad	$Pg = 0.759$
Angulo de Reposo	No fluye

6.2.1.3.2.2. Tamaño de partícula por microscopía óptica

En la Tabla No. 11 se presentan los resultados correspondientes al ensayo de determinación de tamaño de partícula de la harina de nopal por microscopía óptica y, en la Figura 13, la representación distributiva de los resultados obtenidos. Se observa que el mayor número de partículas tiene un diámetro comprendido entre 20 y 30 micras. El tamaño de partícula promedio de la harina de nopal, expresado como el diámetro medio aritmético es de 29.75 μ .

TABLA No. 11.

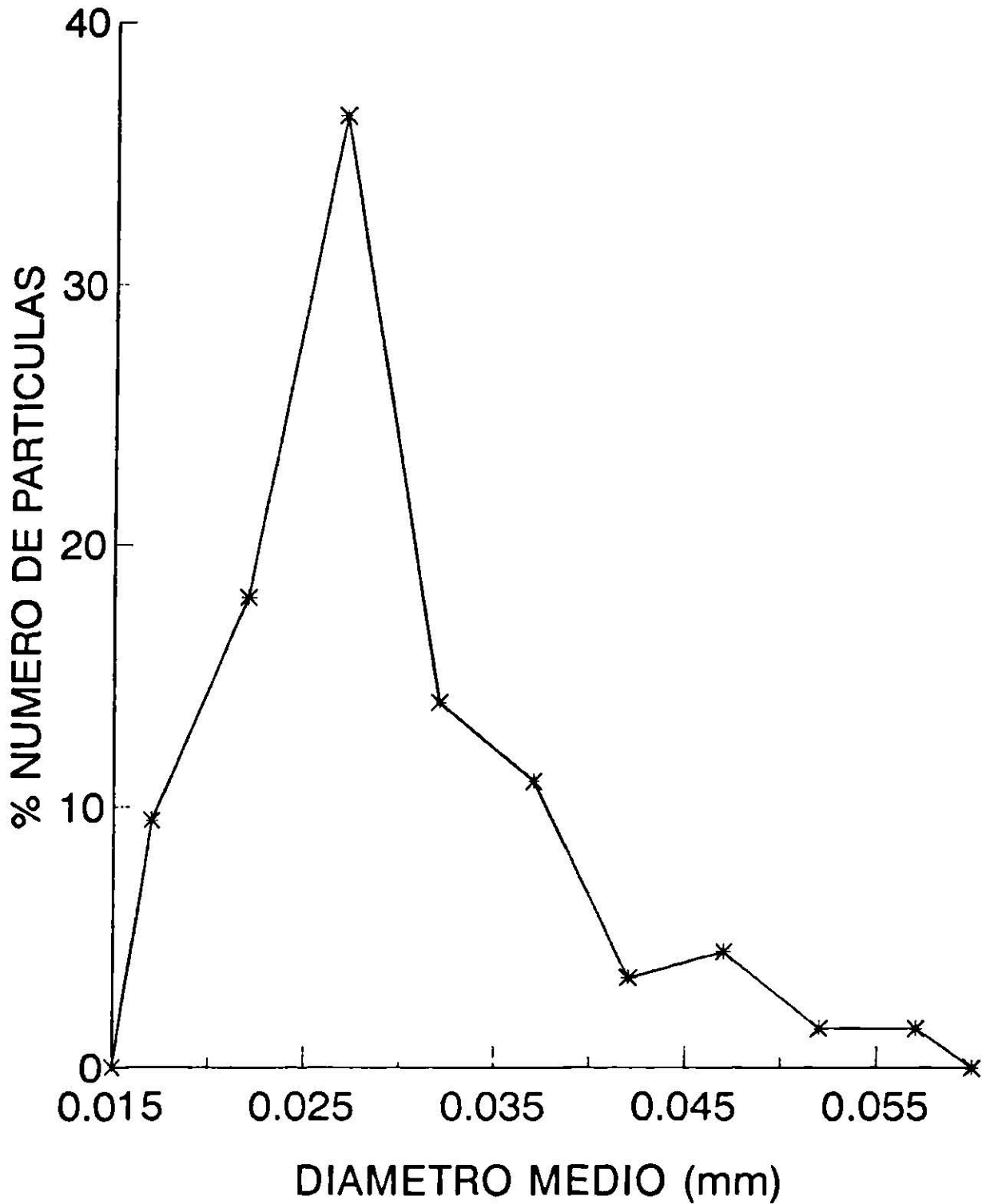
ANALISIS DEL TAMAÑO DE PARTICULA DE LA HARINA DE NOPAL

INTERVALO DE TAMAÑO DE PARTICULA (mm)	NUMERO DE PARTICULAS (N)	PORCENTAJE EN NUMERO DE PARTICULAS (%)	DIAMETRO DE PARTICULA (d) (mm)	Nd
0.0151 - 0.0200	19	9.5	0.017	0.333
0.0201 - 0.0250	36	18.0	0.022	0.811
0.0251 - 0.0300	73	36.5	0.027	2.011
0.0301 - 0.0350	28	14.0	0.032	0.911
0.0351 - 0.0400	22	11.0	0.037	0.826
0.0401 - 0.0450	7	3.5	0.042	0.297
0.0451 - 0.0500	9	4.5	0.047	0.427
0.0501 - 0.0550	3	1.5	0.052	0.157
0.0551 - 0.0600	3	1.5	0.057	0.172
	$\Sigma N = 200$			$\Sigma Nd = 5.950$

Figura No. 13

ANALISIS DEL TAMAÑO DE PARTICULA

HARINA DE NOPAL



6.2.2. CARACTERIZACION FARMACOTECNICA DEL GRANULADO.

6.2.2.1. GRANULADO DE PPD Y DMSA

6.2.2.1.1. Densidad aparente, compresibilidad, densidad real, porosidad y fluidez.

Los resultados obtenidos en los ensayos galénicos del granulado de PPD obtenido por vía húmeda se presentan en la Tabla No. 12.

TABLA No. 12

RESULTADOS DE ENSAYOS GALENICOS DEL GRANULADO DE PPD Y DMSA

Densidad Aparente	$da_0 = 0.46 \text{ g/ml}$ $da_1 = 0.52 \text{ g/ml}$
Compresibilidad	$C = 11.71\%$
Densidad Real	$dr = 1.412 \text{ g/ml}$
Porosidad	$Pg = 0.67$
Angulo de Reposo	$\alpha = 34.41^\circ$

Se observó que el granulado de PPD y DMSA cumple con las características de fluidez adecuadas para el llenado homogéneo de la matriz de la máquina de compresión.

6.2.2.1.2. Determinación de tamaño de gránulo por tamización.

En la Tabla No. 13 se muestran los resultados del ensayo de determinación de tamaño de gránulo por Tamización del granulado de PPD y DMSA y en la Figura 14 la representación distributiva de los resultados obtenidos. El tamaño de gránulo promedio expresado como diámetro medio aritmético es de 235.18μ .

TABLA No. 13

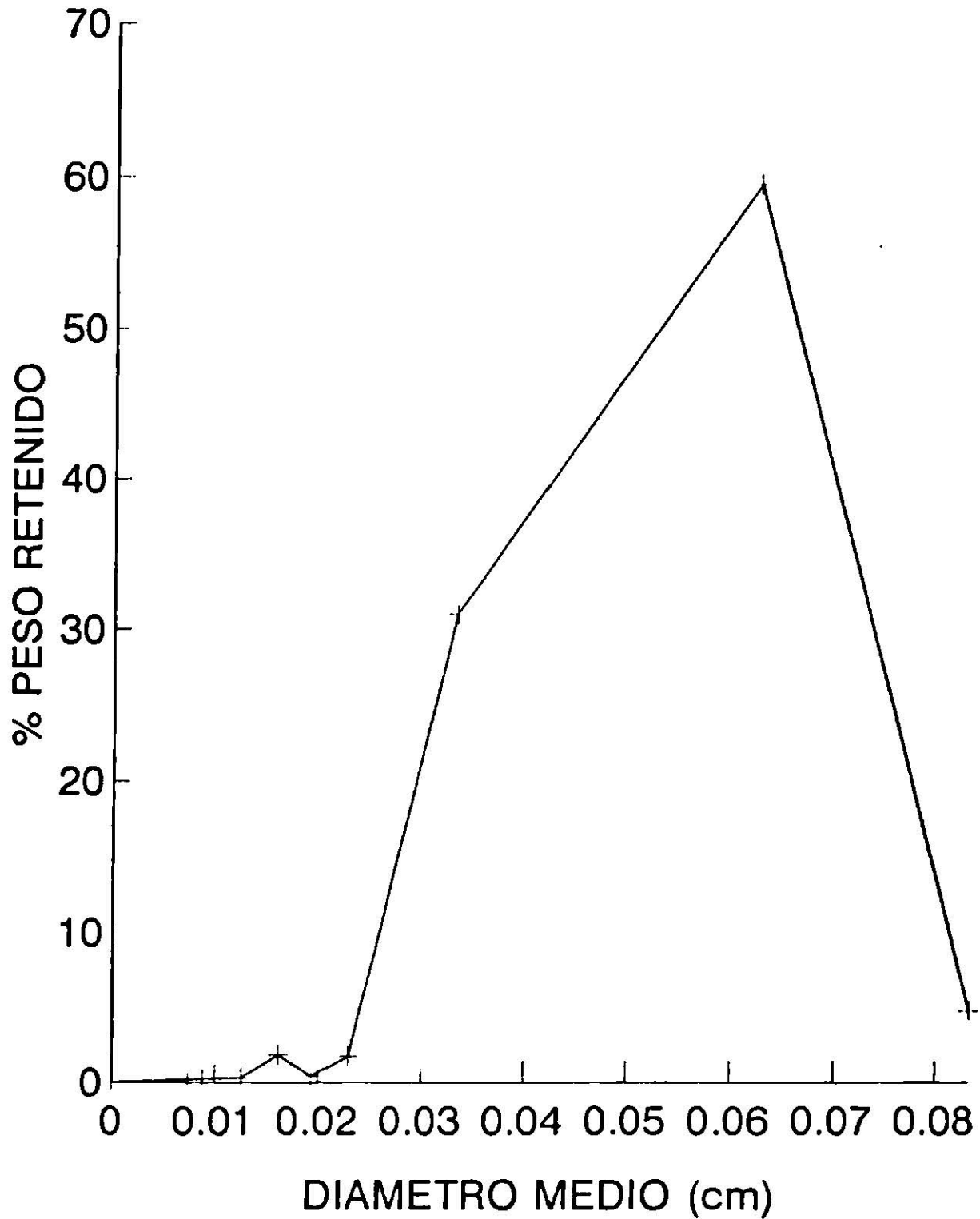
**RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE TAMAÑO DE PARTICULA
DEL GRANULADO DE PPD Y DMSA**

Intervalo No. de Tamiz	Intervalo Luz de Malla (mm)	Peso Retenido (g)	% Retenido	% Retenido Acumulado	% Cernido Acumulado	Diámetro Medio (d) (cm)	Número de Partículas (N)	Nd
x - 20	x - 0.833	3.75	4.78	4.78	95.22	0.0833	8775	730.96
20 - 35	0.833 - 0.417	46.70	59.47	64.25	35.75	0.0625	258728	16170.50
35 - 60	0.417 - 0.248	24.35	31.00	95.25	4.75	0.0333	891934	29701.40
60 - 70	0.248 - 0.210	1.35	1.72	96.97	3.03	0.0229	152053	3482.01
70 - 80	0.210 - 0.175	0.35	0.45	97.42	2.58	0.0193	65851	1270.92
80 - 100	0.175 - 0.147	1.43	1.82	99.24	0.76	0.0161	463474	7461.93
100 - 150	0.147 - 0.104	0.25	0.32	99.56	0.44	0.0126	169042	2129.93
150 - 200	0.104 - 0.074	0.20	0.25	99.81	0.19	0.0089	383731	3415.21
200 - x	0.074 - x	0.15	0.19	100.00	0	0.0074	500683	3705.05
		$\Sigma = 78.53$					$\Sigma N = 2894271$	$\Sigma Nd = 68067.91$

Figura No. 14

DETERMINACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA

GRANULADO DE PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA



6.2.2.2. GRANULADO DE HARINA DE NOPAL Y DMSA

6.2.2.2.1. Densidad aparente, compresibilidad, densidad real, porosidad y fluidez.

Los resultados de los ensayos galénicos realizados sobre el granulado de harina de nopal y DMSA se presentan en la Tabla No. 14.

TABLA No. 14

RESULTADOS DE ENSAYOS GALENICOS DEL GRANULADO DE HARINA DE NOPAL Y DMSA.

Densidad Aparente	$da_0 = 0.52 \text{ g/ml}$ $da_1 = 0.55 \text{ g/ml}$
Compresibilidad	$C = 5.83\%$
Densidad Real	$dr = 1.403 \text{ g/ml}$
Porosidad	$Pg = 0.63$
Angulo de Reposo	$\alpha = 33.90^\circ$

Se observa que las características reológicas del granulado son adecuadas para el correcto llenado de la matriz de la máquina de compresión.

6.2.2.2.2. Determinación de tamaño de gránulo por tamización.

En la Tabla No. 15 se presentan los resultados obtenidos en la determinación de tamaño de partícula por Tamización y en la Figura 15 se muestra la representación distributiva de dichos resultados.

TABLA No. 15

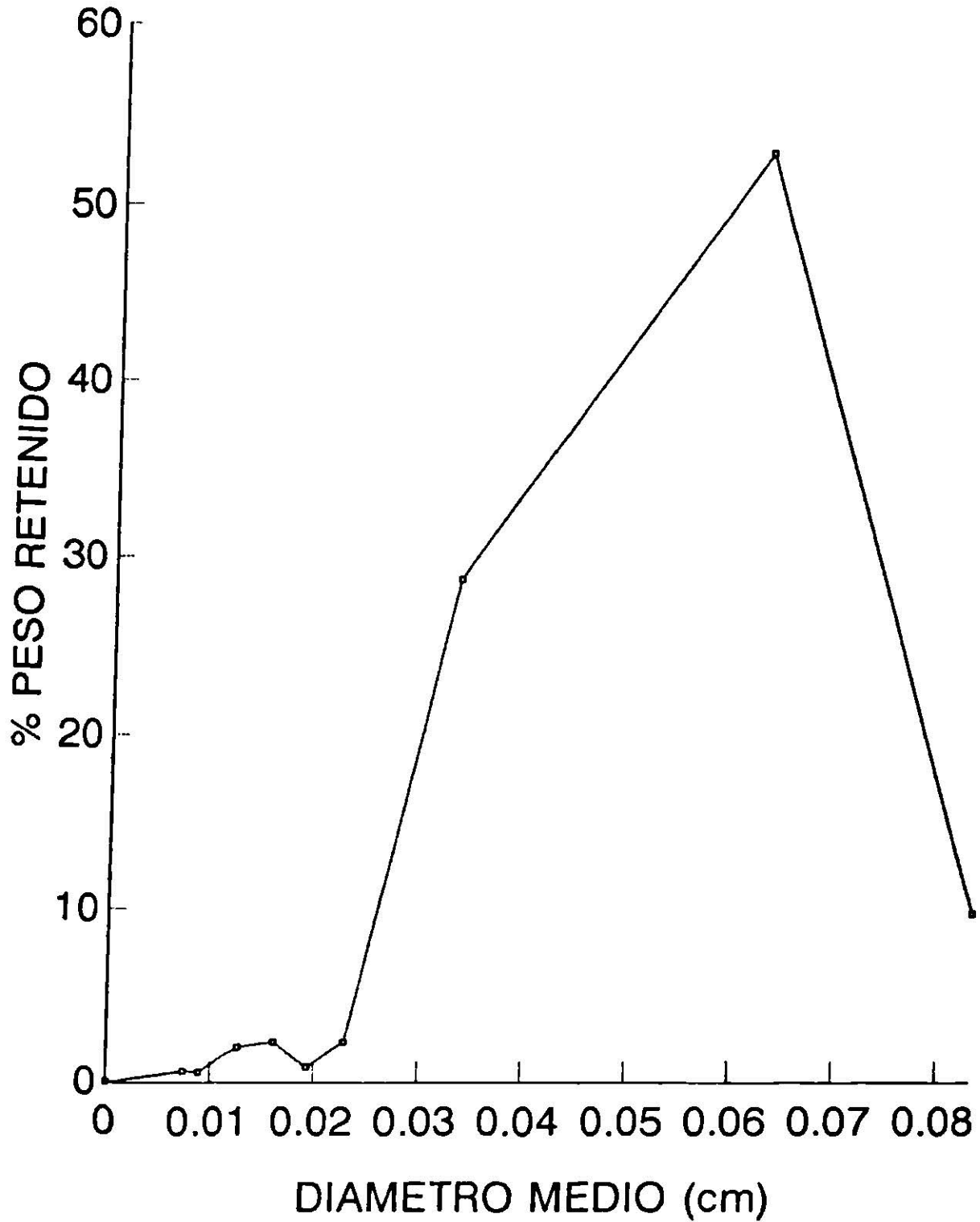
**RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE TAMAÑO DE PARTICULA
DEL GRANULADO DE HARINA DE NOPAL Y DMSA**

Intervalo No. de Tamiz	Intervalo Luz de Malla (mm)	Peso Retenido (g)	% Retenido	% Retenido Acumulado	% Cernido Acumulado	Diámetro Medio (d) (cm)	Número de Partículas (N)	Nd
x - 20	x - 0.833	8.8	9.70	9.70	90.30	0.0833	20389	1706.73
20 - 35	0.833 - 0.417	47.35	52.76	62.46	37.54	0.0625	264012	16500.75
35 - 60	0.417 - 0.248	25.75	28.69	91.15	8.85	0.0333	949267	31610.59
60 - 70	0.248 - 0.210	2.09	2.33	93.48	6.52	0.0229	236910	5425.24
70 - 80	0.210 - 0.175	0.80	0.89	94.37	5.63	0.0193	151482	2923.60
80 - 100	0.175 - 0.147	2.09	2.33	96.70	3.30	0.0161	682730	10975.85
100 - 150	0.147 - 0.104	1.80	2.01	98.71	1.29	0.0126	1224911	15433.88
150 - 200	0.104 - 0.074	0.56	0.62	99.33	0.67	0.0089	1081339	9623.92
200 - x	0.074 - x	0.60	0.67	100.00	0	0.0074	2015579	14915.29
		$\Sigma = 89.74$					$\Sigma N = 6625719$	$\Sigma Nd = 109115.85$

Figura No. 15

DETERMINACION DEL TAMAÑO DE PARTICULA

GRANULADO DE HARINA DE NOPAL



6.2.3. CARACTERIZACION FARMACOTECNICA DE LOS COMPRIMIDOS.

6.2.3.1. COMPRIMIDOS DE DMSA FABRICADOS A PARTIR DE PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA.

Los resultados correspondientes a los ensayos de validación "in vitro" de los comprimidos de DMSA fabricados con utilización de la PPD como excipiente se dividen en dos secciones:

- Resultados de comprimidos de DMSA + PPD (Lote A).
- Resultados de comprimidos de DMSA + PPD (Lote B).

6.2.3.1.1. Resultados de la validación "in vitro" de comprimidos del Lote A de PPD y DMSA.

6.2.3.1.1.1. Resultados de ensayos galénicos: Caracteres geométricos, caracteres posológicos, caracteres mecánicos y de biodisponibilidad.

En la Tabla No. 16 se muestran los resultados de los ensayos de control de calidad que se realizaron en los comprimidos del Lote A de PPD y DMSA.

TABLA No. 16

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS DE CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS DEL LOTE A DE PPD Y DMSA.

PARAMETROS	X	σ	RANGO DE ACEPTACION
Diámetro	7.19 mm	0.004	-----
Altura	3.32 mm	0.015	-----
Uniformidad de peso	144.79 mg	10.98	133.93 - 155.65 mg
Uniformidad de contenido	23 40 mg	0 639	21.25 - 28.75 mg
Fuerza de fractura	-----	-----	-----
Ensayo de friabilidad	1.81%	-----	No mayor al 0.8%
Ensayo de disgregación	2.33 min.	-----	No mayor a 15 min.

Se observa que los comprimidos del Lote A cumplen con las características oficiales que señala la farmacopea, sin embargo en el ensayo de friabilidad los comprimidos sufren un desgaste superior al 0.8 %, y el ensayo de fuerza de fractura no fué satisfactorio puesto que no se detectaron lecturas confiables en el aparato al tener fuerzas de fractura inferiores a 1 kgf. No obstante, al no ser ensayos de carácter oficial se consideró que estos resultados no implican el rechazo del lote.

6.2.3.1.1.2. Ensayo de disolución

La determinación de disolución de los comprimidos se realizó sobre una muestra de 18 comprimidos (Tres ensayos de disolución de seis comprimidos) a 100 rpm en agua destilada desgasificada.

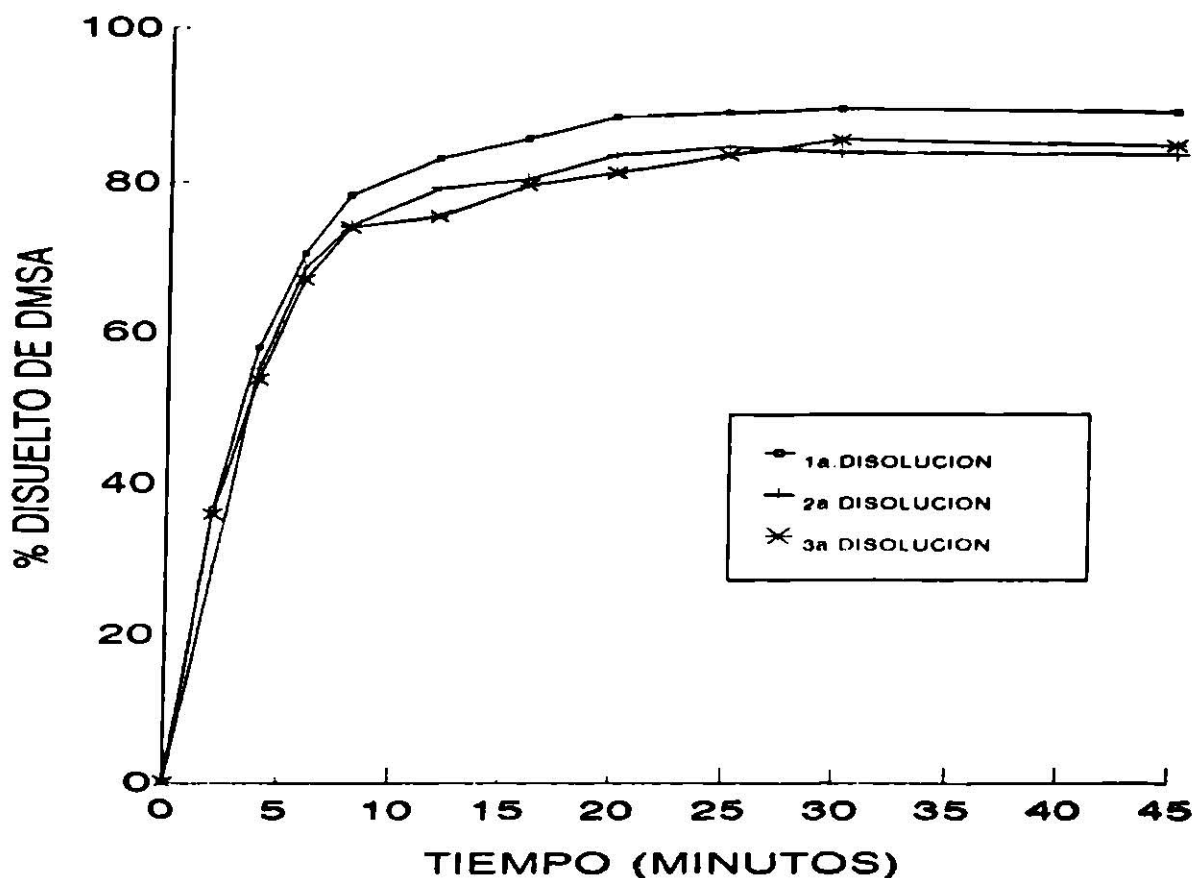
En la Tabla No. 17 se desglosan los resultados correspondientes a los tres ensayos de disolución realizados en los comprimidos de PPD (Lote A) con DMSA y también se muestran los perfiles de disolución de cada uno de los ensayos realizados.

TABLA No. 17

**PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS
DE PPD (LOTE A) Y DMSA**

**MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA DESGASIFICADA
VELOCIDAD DE AGITACION: 100 RPM**

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	36.69	28.35	35.94
4	57.90	55.02	53.58
6	70.58	68.63	67.03
8	78.30	74.27	74.04
12	83.09	79.20	75.51
16	85.69	80.45	79.66
20	88.59	83.68	81.35
25	89.12	84.70	83.65
30	89.67	84.05	85.68
45	89.27	83.80	84.95



6.2.3.1.2. Resultados de la validación "in vitro" de comprimidos del Lote B de PPD y DMSA.

6.2.3.1.2.1. Resultados de ensayos galénicos: Caracteres geométricos, caracteres posológicos, caracteres mecánicos y de biodisponibilidad.

En la Tabla No. 18 se muestran los resultados de los ensayos de control de calidad correspondientes a los comprimidos del Lote B de PPD y DMSA.

TABLA No. 18

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS DE CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS DE LOTE B DE PPD Y DMSA.

PARAMETROS	X	σ	RANGO DE ACEPTACION
Diámetro	7.91 mm	0	-----
Altura	3.74 mm	0.011	-----
Uniformidad de peso	157.11 mg	9.22	145.32 - 168.89 mg
Uniformidad de contenido	22 66 mg	0 079	21.25 - 28.75 mg
Fuerza de fractura	-----	-----	-----
Ensayo de friabilidad	-----	-----	No mayor del 0.8%
Ensayo de disgregación	3.57 min.	-----	No mayor a 15 min.

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. En el ensayo de friabilidad uno de los veinte comprimidos sometidos a la prueba se fraccionó durante la misma por lo que automáticamente se considera no satisfactoria, sin embargo esto no implica el rechazo de el lote ya que la medida de la friabilidad no tiene un carácter oficial al igual que el ensayo de fuerza de fractura el cual tampoco dió resultados aceptables

6.2.3.1.2.2. Ensayo de disolución

La prueba de disolución de los comprimidos se lleva a cabo sobre una muestra de 18 de ellos (tres ensayos de disolución de seis comprimidos cada uno) a 100 rpm en agua destilada desgasificada.

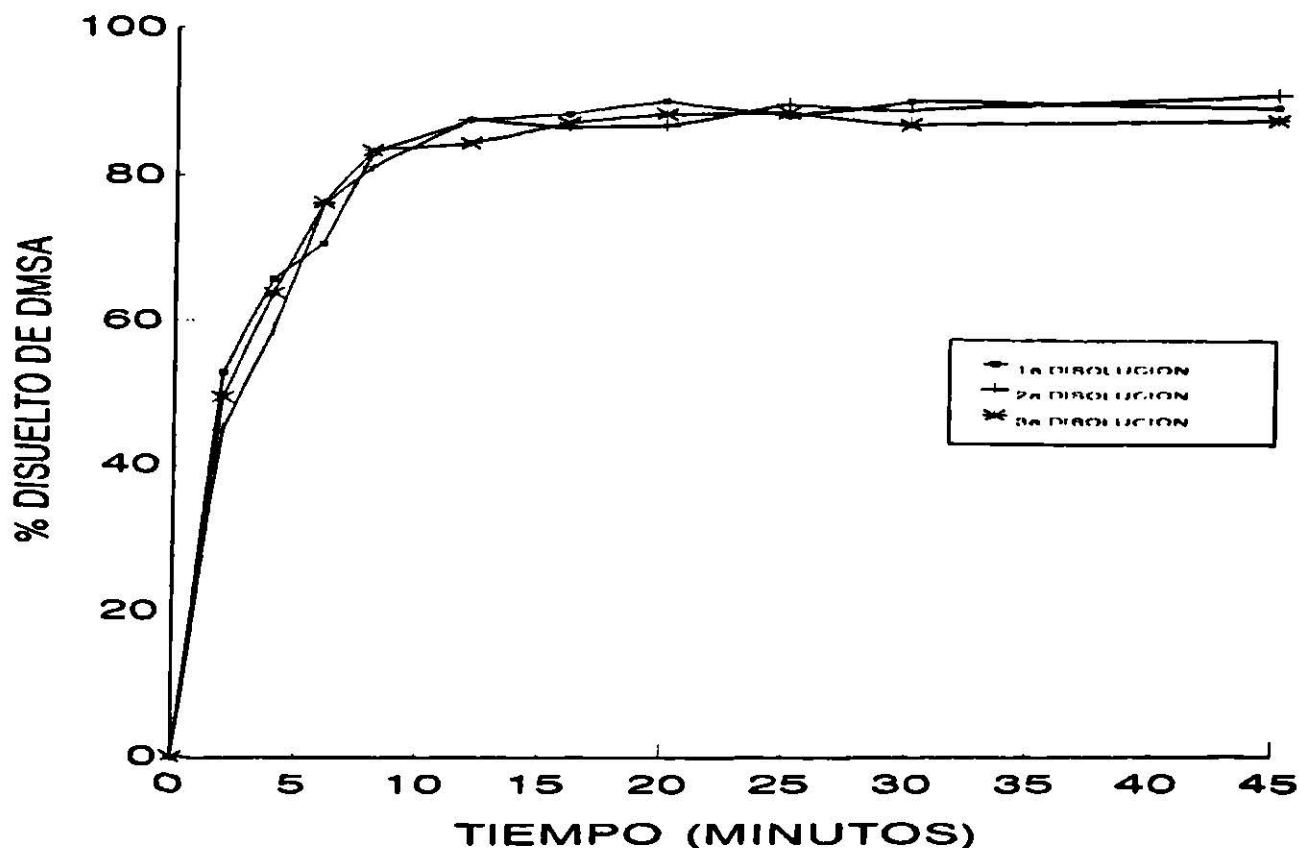
En la Tabla No. 19 se muestran los resultados obtenidos en los tres ensayos de disolución realizados con los comprimidos del Lote B de PPD y DMSA y a continuación se muestran los perfiles de disolución correspondientes a dichos ensayos.

TABLA No. 19

**PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS
DE PPD (LOTE B) Y DMSA**

**MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA DESGASIFICADA
VELOCIDAD DE AGITACION: 100 RPM**

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	52.86	44.79	49.33
4	65.89	58.80	63.93
6	70.84	76.17	76.39
8	82.95	81.11	83.27
12	87.34	87.42	84.22
16	88.03	86.20	86.84
20	90.11	86.76	88.35
25	88.18	89.72	88.58
30	89.67	88.45	86.55
45	88.93	90.63	87.24



6.2.3.2. COMPRIMIDOS DE DMSA FABRICADOS A PARTIR DE HARINA DE NOPAL.

Los resultados correspondientes a los ensayos de validación "in vitro" de los comprimidos de DMSA fabricados con harina de nopal como excipiente se dividen en dos secciones:

- Resultados de comprimidos del Lote F₁ de harina de nopal y DMSA.
- Resultados de comprimidos del Lote F₂ de harina de nopal y DMSA.

6.2.3.2.1. Resultados de la validación "in vitro" de comprimidos del Lote F₁ de harina de nopal y DMSA.

6.2.3.2.1.1. Resultados de ensayos galénicos: Caracteres geométricos, caracteres posológicos, caracteres mecánicos y de biodisponibilidad.

En la Tabla No. 20 se muestran los resultados de los ensayos de control de calidad que se realizaron en los comprimidos del Lote F₁ de harina de nopal y DMSA.

TABLA No. 20

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS DE CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS DEL LOTE F₁ DE HARINA DE NOPAL Y DMSA

PARAMETROS	X	σ	RANGO DE ACEPTACION
Diámetro	7.06 mm	0.005	-----
Altura	4.00 mm	0.011	-----
Uniformidad de peso	158.68 mg	4.60	146.78 - 170.58 mg
Uniformidad de contenido	19.14 mg	2.06	21.25 - 28.75 mg
Fuerza de fractura	4.60 Kg		-----
Ensayo de friabilidad	0.86%	-----	No mayor de 0.8%
Ensayo de disgregación	13.01 min.	-----	No mayor a 15 min.

De acuerdo a los resultados obtenidos en los ensayos de control de calidad de los comprimidos del Lote F, de harina de nopal, se pudo observar que en el ensayo de disgregación realizado por triplicado (seis comprimidos en cada ensayo) 16 de los 18 comprimidos se disgregaron al tiempo reportado, resultado que aún se considera aceptable. El ensayo de friabilidad no se encontró satisfactorio. Sin embargo al no ser éste de carácter oficial no implica el rechazo del lote.

6.2.3.2.1.2. Ensayo de disolución

La determinación de disolución de los comprimidos se realizó sobre una muestra de 18 comprimidos (tres ensayos de disolución de seis comprimidos cada uno) a 100 rpm en agua destilada desgasificada.

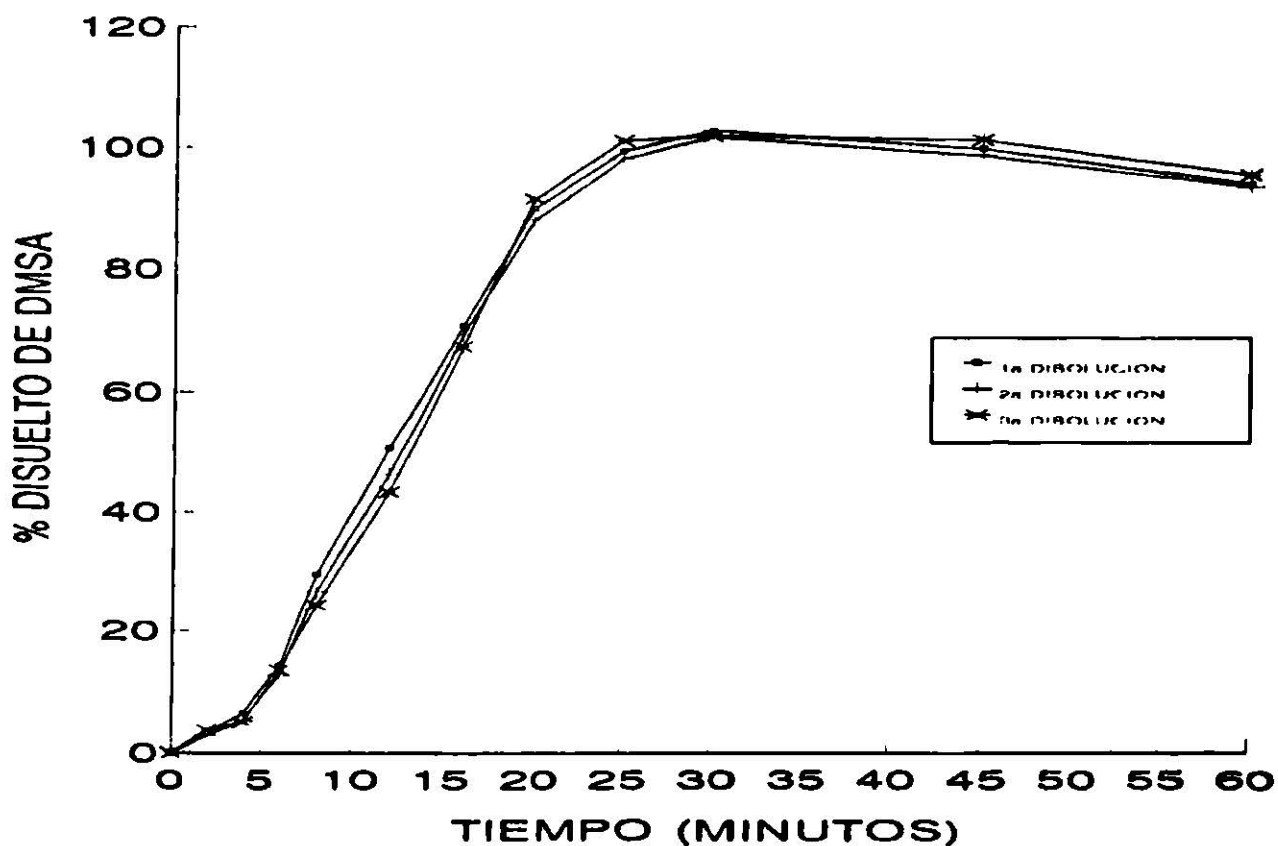
En la Tabla No. 21 se presentan los resultados correspondientes a los ensayos de disolución y los perfiles de disolución de cada uno de los ensayos realizados.

TABLA No. 21

**PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS
DEL LOTE F₁ DE HARINA DE NOPAL Y DMSA**

**MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA DESGASIFICADA
VELOCIDAD DE AGITACION: 100 RPM**

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	3.35	2.95	3.83
4	6.67	5.42	5.14
6	14.47	12.95	13.65
8	29.52	26.62	24.26
12	50.57	46.30	43.26
16	70.80	69.27	67.32
20	89.84	87.89	91.51
25	99.28	97.99	100.98
30	102.55	101.54	101.65
45	99.46	98.33	100.90
60	93.76	93.27	95.23



6.2.3.2.2. Resultados de la validación "in vitro" de comprimidos del lote F₂ de harina de nopal y DMSA.

6.2.3.2.2.1. Resultados de ensayos galénicos: Caracteres geométricos, caracteres posológicos, caracteres mecánicos y de biodisponibilidad.

En la Tabla No. 22 se muestran los resultados de los ensayos de control de calidad que se realizaron en los comprimidos del lote F₂ de harina de nopal y DMSA.

TABLA No. 22

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS DE CONTROL DE CALIDAD DE COMPRIMIDOS DEL LOTE F₂ DE HARINA DE NOPAL Y DMSA

PARAMETROS	X	σ	RANGO DE ACEPTACION
Diámetro	7.13 mm	0.008	-----
Altura	4.01 mm	0.014	-----
Uniformidad de peso	162.96 mg	3.51	150.73 - 175.18 mg
Uniformidad de contenido	19.54 mg	2.03	16.60 - 22.47 mg
Fuerza de fractura	-----	-----	-----
Ensayo de friabilidad	0.94%	-----	No mayor de 0.8%
Ensayo de disgregación	15.03 min.	-----	No mayor a 15 min.

Los resultados de los ensayos de carácter oficial se encuentran dentro del rango de aceptación, observamos que el ensayo de friabilidad no cumple con la norma pero por razones antes mencionadas el lote no es rechazado.

6.2.3.2.2. Ensayo de disolución

La determinación de disolución de los comprimidos se realizó sobre una muestra de 18 comprimidos (tres ensayos de disolución de seis comprimidos cada uno) a 100 rpm en agua destilada desgasificada.

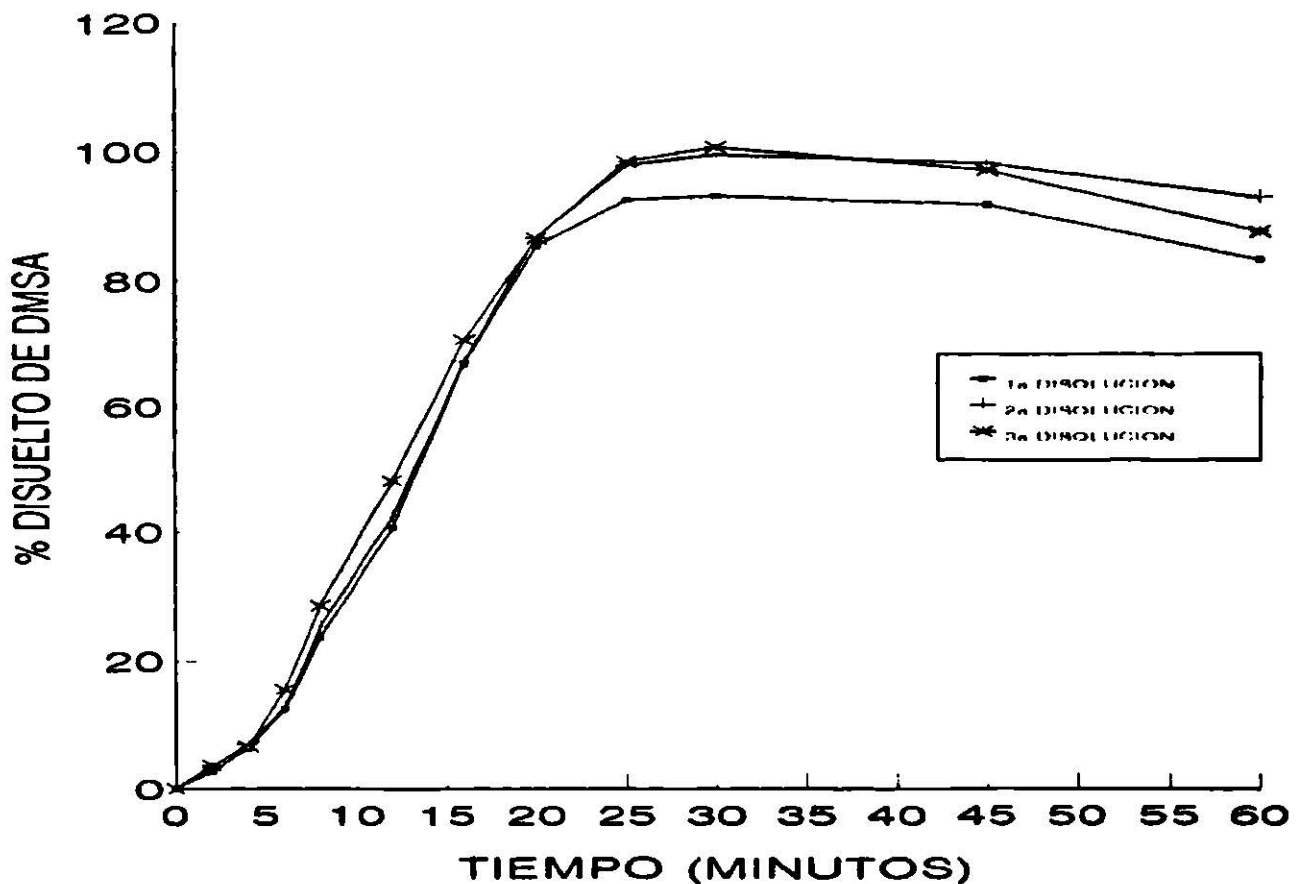
En la Tabla No. 23 se describen los resultados obtenidos en los tres ensayos de disolución realizados con los comprimidos del lote F₂ de harina de nopal y DMSA y posteriormente se muestran los correspondientes perfiles de disolución.

TABLA No. 23

**PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS
DEL LOTE F₂ DE HARINA DE NOPAL Y DMSA**

**MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA DESGASIFICADA
VELOCIDAD DE AGITACION: 100 RPM**

TIEMPO (MINUTOS)	1a. DISOLUCION (%)	2a. DISOLUCION (%)	3a. DISOLUCION (%)
2	2.62	3.36	3.62
4	6.38	7.03	6.68
6	12.46	12.83	15.61
8	23.66	25.37	28.60
12	40.83	42.60	48.30
16	66.97	67.33	70.70
20	85.56	86.89	86.69
25	92.63	98.00	98.54
30	93.28	99.60	100.74
45	91.85	98.25	97.20
60	83.31	92.97	87.65



6.2.4. VALIDACION DEL METODO ANALITICO DEL DMSA.

Los resultados obtenidos en el estudio de la validación del método analítico para la cuantificación del DMSA en agua destilada se muestran en la Tabla No. 24.

En la Figura 16 se muestra la representación gráfica de los valores promedios de las absorbancias obtenidas en las curvas patrón en función de la concentración de DMSA en medio acuoso, así como la gráfica lineal teórica corregida por mínimos cuadrados.

TABLA No. 24

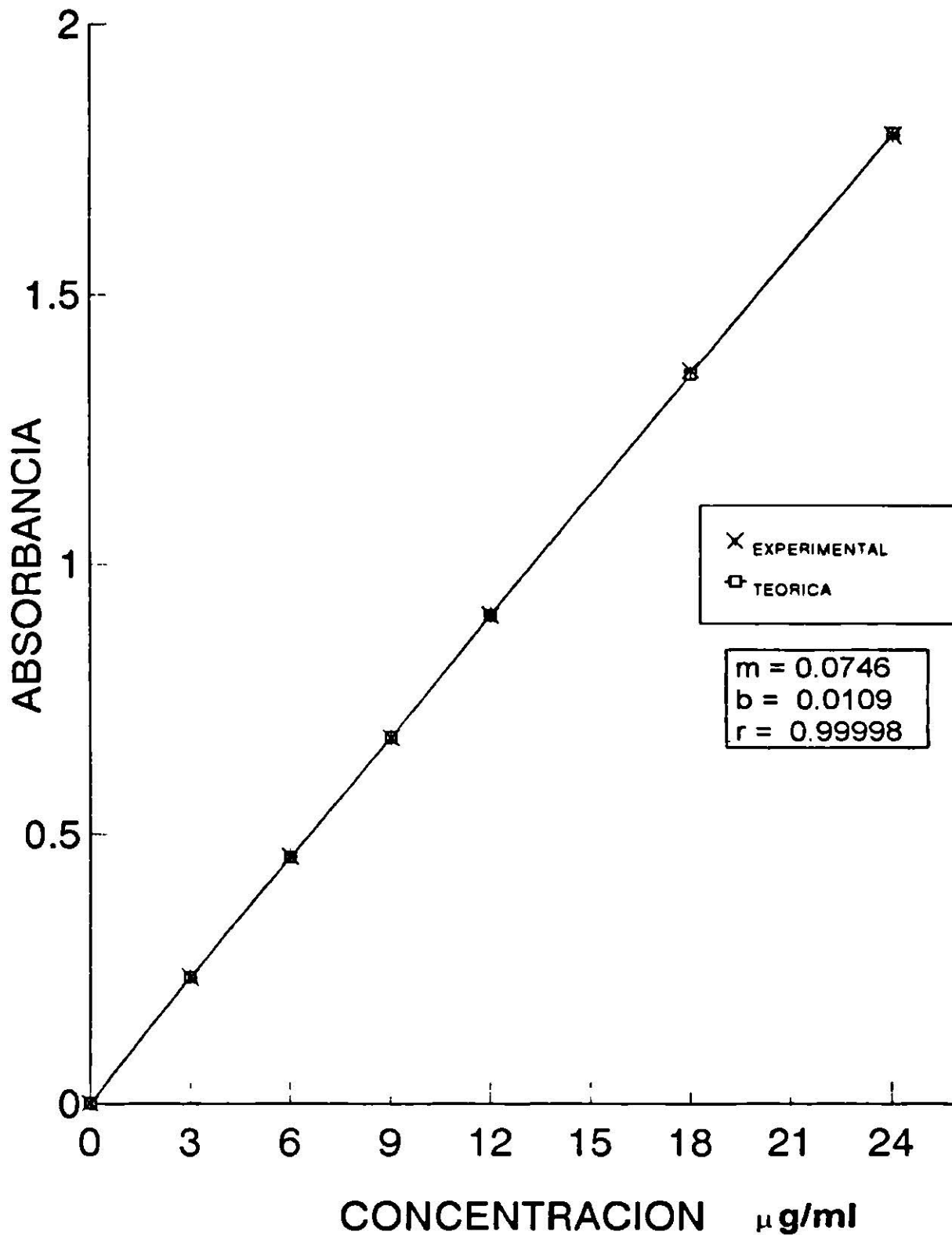
**REPETIBILIDAD DEL METODO ESPECTROFOTOMETRICO DE
VALORACION DE DMSA
MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA**

CONCENTRACION (μ g/ml)						
ABSORBANCIA	3	6	9	12	18	24
Abs. (1)	0.247	0.461	0.686	0.909	1.360	1.801
Abs. (2)	0.229	0.461	0.684	0.905	1.362	1.792
Abs (3)	0.227	0.457	0.674	0.906	1.363	1.802
X	0.234	0.459	0.681	0.906	1.361	1.798
D.E.	0.008	0.001	0.005	0.001	0.001	0.004
C.V.	3.803 %	0.413 %	0.763 %	0.186 %	0.091 %	0.250 %

n	m	b	r
1	0.07426	0.01949	0.99998
2	0.07450	0.01150	0.99994
3	0.07514	0.00306	0.99996
X	0.07463	0.01135	0.99996
D.E.	0.00037		
C.V.	0.49 %		

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

CURVA PATRON PARA VALORACION ESPECTROFOTOMETRICA DEL DMSA
MEDIO DE DISOLUCION AGUA DESTILADA



DISCUSION DE RESULTADOS

6.3. DISCUSION DE RESULTADOS.

6.3.1. CARACTERIZACION DE LOS EXCIPIENTES.

En los resultados obtenidos en la caracterización química de la pulpa de plátano deshidratada (PPD) en los dos grados de maduración estudiados, se observó que ambos lotes presentan semejanza en composición en relación a carbohidratos, grasas y proteínas. La pectina, sustancia que le proporciona las características gelificantes a la pulpa de plátano, se encuentra en doble cantidad en la PPD más madura (Lote B) en relación a la contenida en el Lote A. Asimismo se observó un 40% más de celulosa en el lote B de PPD con respecto al lote A.

Mediante la caracterización farmacotécnica de los lotes de PPD se determinó que ninguno de ellos presenta como tal las características adecuadas de fluidez para realizar la compresión directa. Esto se puede deber a su alto contenido en azúcares reductores ya que éstos facilitan la captación de la humedad por parte del producto. Por lo tanto, fué necesario realizar una granulación previa a la fabricación de los comprimidos. La PPD del Lote B muestra un mayor grado de compresibilidad que el lote A y en ambos productos se observó una alta porosidad (>50%). La diferencia en el tamaño promedio de las partículas es mínima, ya que éste en ambos casos se encuentra entre 25 y 35 μ .

La harina de nopal presenta una menor cantidad de almidón que la pulpa de plátano deshidratada (4 veces inferior) así como de azúcares no reductores. Por otro lado, la cantidad de azúcares totales que contiene es tres veces inferior a la PPD, contiene 10 veces más celulosa y como dato importante a resaltar es el elevado contenido en cenizas que presenta la harina de nopal (5 veces superior a la que muestra la PPD).

La presencia de celulosa en alta proporción en la harina de nopal permite preveer una cierta facilidad de compactación de la misma ya que este compuesto presenta la característica de posibilitar un buen forjado a bajas presiones de compactación.

La alta cantidad de cenizas presentes en la harina de nopal es generada por su rico contenido de sustancias minerales. De acuerdo a la bibliografía consultada, los principales componentes minerales del nopal son el calcio, potasio, magnesio, silicio, sodio, y pequeñas cantidades de hierro, aluminio y manganeso (36). Predominantemente se encuentran en forma de carbonatos y en ocasiones como cloruros, sulfatos.

A semejanza de la PPD, la harina de nopal como tal, presenta deficiencias en su fluidez. Por lo que debe ser granulada con el fármaco en cuestión con objeto de realizar su compresión. Su diámetro medio de partícula (29 μ) es similar al correspondiente a los dos lotes de PPD.

6.3.2. CARACTERIZACION DE GRANULADOS.

Los granulados obtenidos a partir de la mezcla de DMSA con cada uno de los excipientes en estudio, mostraron las características farmacotécnicas y reológicas adecuadas para su compresión.

6.3.3. FABRICACION DE COMPRIMIDOS.

En el proceso de compresión del granulado de PPD+DMSA se observaron grandes dificultades para realizar la compactación del producto. Aún trabajando con fuerzas de compresión altas se obtuvieron comprimidos de baja consistencia. En los ensayos de caracterización mecánica de los mismos (friabilidad y fuerza de fractura) se observaron deficiencias apreciables, no obstante, al no tener carácter oficial dichos ensayos, no se consideró que fueran determinantes para realizar el rechazo de la producción. Sin embargo fué importante realizar una manipulación cuidadosa de los comprimidos para la realización de los ensayos de disolución.

La pulpa de plátano deshidratada por liofilización, si muestra características de compresibilidad adecuadas, tal y como fué demostrado por Ramirez y cols (54). Siendo la liofilización un proceso de desecación de alto costo para la industria, genera productos economicamente inasequibles para la industria farmacéutica, por lo que en este trabajo se estudio un método alternativo para la obtención de plátano deshidratado empleando un sistema de secado al vacío. De acuerdo a los resultados obtenidos se observa que la PPD obtenida por este último método, a diferencia del producto liofilizado, no posee características de compresibilidad adecuadas para su empleo como excipiente compresión directa lo cual puede ser originado por la destrucción de la estructura del plátano durante el secado a 50°C.

En cambio, los comprimidos fabricados con harina de nopal si presentan características mecánicas adecuadas para su manipulación posterior. Se emplearon dos fuerzas de compresión diferentes pero muy próximas, siendo la menor la necesaria para obtener comprimidos de consistencia mínima pero suficiente para su evaluación farmacotécnica y la superior la máxima tolerada por la máquina de comprimir.

6.3.4. EVALUACION FARMACOTECNICA DE LOS COMPRIMIDOS

Los comprimidos de PPD+DMSA cumplen con los requisitos oficiales para su empleo a pesar de no poseer las características mecánicas necesarias para prescindir de una cuidadosa manipulación.

Es importante señalar que en el ensayo de uniformidad de contenido se cuantificaron cantidades de DMSA inferiores a las teóricamente presentes en los comprimidos (25 mg de DMSA/comprimido). Esto se debe probablemente a una reacción de DMSA con los metales presentes en la misma pulpa de plátano deshidratada. Hasta un 10% del fármaco reaccionó con dichos metales. El contenido de cenizas de la PPD es de 3% y por referencias bibliográficas se sabe que los principales metales presentes en las mismas son hierro, cobre, zinc y níquel (54). El DMSA unido a un metal no es cuantificable por la técnica de valoración espectrofotométrica utilizada en este trabajo.

Lo anterior también se observó en los comprimidos fabricados con harina de nopal en los cuales reaccionó hasta un 27% del DMSA con los metales presentes en la harina de nopal ya que ésta posee una alta cantidad de cenizas (17%) como se había indicado anteriormente

Estos resultados nos indican que los productos naturales empleados en este trabajo no son adecuados para el desarrollo de una formulación oral para agentes quelantes como es el caso del DMSA como consecuencia de su alto contenido mineral. Y en caso de emplearse la formulación deberá estar sobredosificada con objeto de garantizar que el paciente recibirá la dosis indicada en el marbete.

Los comprimidos de PPD presentaron tiempos de desintegración muy cortos (< 5 minutos), lo que indica que el compacto se disgrega rápidamente y no sufre el proceso gradual de hinchamiento requerido para comportarse como un sistema de liberación sostenida

Los comprimidos de harina de nopal muestran tiempos de desintegración superiores a los 10 minutos y en ellos si se observó la formación de una capa gelificada alrededor del comprimido durante el ensayo de disgregación.

6.3.5. 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, se determinó que el método es lineal y repetible

6.3.6. DETERMINACION DE LA CINETICA DE LIBERACION DEL DMSA A PARTIR DE LA PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA Y LA HARINA DE NOPAL.

6.3.6.1. Cinética de liberación del DMSA a partir de la PPD.

Los perfiles de disolución promedio obtenidos tras realizar el ensayo en 18 comprimidos de PPD+DMSA se muestran en la Tabla 25. Se puede observar que los comprimidos fabricados con el Lote A de PPD liberan con mayor lentitud el DMSA que los comprimidos producidos con el Lote B de PPD. Por la rápida desintegración de los comprimidos de PPD la cesión del principio activo se realiza en tiempos muy cortos, observándose que en tal sólo 4 minutos ya se ha disuelto más del 50% del DMSA presente en el comprimido. Sin embargo los perfiles de disolución de los comprimidos de ambos lotes, no muestran diferencias significativas, por lo que se puede señalar que las diferencias en el grado de madurez de las PPD son demasiado pequeñas para observar perfiles de disolución diferentes o bien que las mínimas diferencias en el grado de maduración de los Lote A y B no influyen en la cinética de liberación del principio activo.

Con objeto de determinar la cinética de disolución del principio activo a partir del comprimido se determinó la cantidad de fármaco que queda sin disolver a los distintos tiempos de muestreo. Esta cantidad puede expresarse en porcentaje no disuelto y representarse en función del tiempo. En caso de obtener una representación lineal con un buen coeficiente de correlación, de la pendiente negativa, se obtiene el valor de la constante de disolución de orden cero.

Para determinar si la cinética de disolución es de primer orden, es necesario realizar la representación gráfica del logaritmo natural del porcentaje de fármaco no disuelto en función del tiempo. De la pendiente negativa de la representación lineal se obtiene la constante de disolución de orden uno.

Al realizar el estudio de la cinética de disolución del DMSA a partir de los comprimidos fabricados a partir de la PPD, se observaron mejores coeficientes de correlación en las representaciones gráficas correspondientes a cinéticas de primer orden tal y como se puede apreciar en las Figuras 17 y 18. Esto nos indica que la liberación del fármaco a partir de la pulpa de plátano deshidratada al vacío es semejante a la de una forma farmacéutica tradicional en la cual la velocidad de disolución es función de la concentración del fármaco disuelto. Por lo tanto, no es factible su empleo como sistema de liberación prolongada de principios activos.

6.3.6.2. Cinética de liberación del DMSA a partir de la harina de nopal.

En la Tabla 26 se muestran los perfiles de disolución promedio de 18 comprimidos de DMSA+Harina de nopal correspondientes a cada una de las fuerzas de compresión utilizadas en su producción. Ambos perfiles son similares y no presentan diferencias significativas en cuanto a su comportamiento a pesar de su diferente compactación. El lote F2 muestra una liberación del fármaco ligeramente más lenta por su mayor fuerza de compactación. Se precisa de 16 minutos para que se disuelva más del 50% del DMSA contenido en los comprimidos.

En las Figuras 19 y 20, se muestran las representaciones gráficas del porcentaje no disuelto en función del tiempo (cinética de orden cero) y del logaritmo natural del porcentaje no disuelto en función del tiempo (cinética de primer orden). Se aprecia un mejor coeficiente de correlación en la representación correspondiente a la cinética de orden cero, lo que indica que el DMSA se disuelve en el disolvente a una velocidad constante e independiente de la concentración del soluto. Este resultado es de gran interés ya que sugiere que la harina de nopal, tras una adecuada manipulación podrá ser utilizada para el desarrollo farmacéutico de formulaciones orales para principios activos en los que se precise una liberación prolongada del fármaco.

Tabla No. 25

**PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE PPD Y DMSA
MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA DESGASIFICADA
VELOCIDAD DE AGITACION: 100 RPM**

LOTE A

TIEMPO (Minutos)

	2	4	6	8	12	16	20	25	30	45
% Disuelto	37.78	55.53	68.75	75.52	79.55	81.94	84.52	85.83	86.67	85.92
σ	10.16	4.10	3.43	3.58	5.13	5.23	4.73	3.88	3.67	3.37
C.V.(%)	29.21	7.38	4.99	4.75	6.44	6.37	5.59	4.52	4.23	3.93

LOTE B

TIEMPO (Minutos)

	2	4	6	8	12	16	20	25	30	45
% Disuelto	48.99	62.88	74.47	82.45	86.17	87.09	88.20	88.83	88.99	88.93
σ	9.49	11.14	7.13	4.05	4.16	4.65	3.82	4.65	3.99	3.25
C.V.	19.38	17.71	9.58	4.91	4.83	5.34	4.33	5.23	4.49	3.66

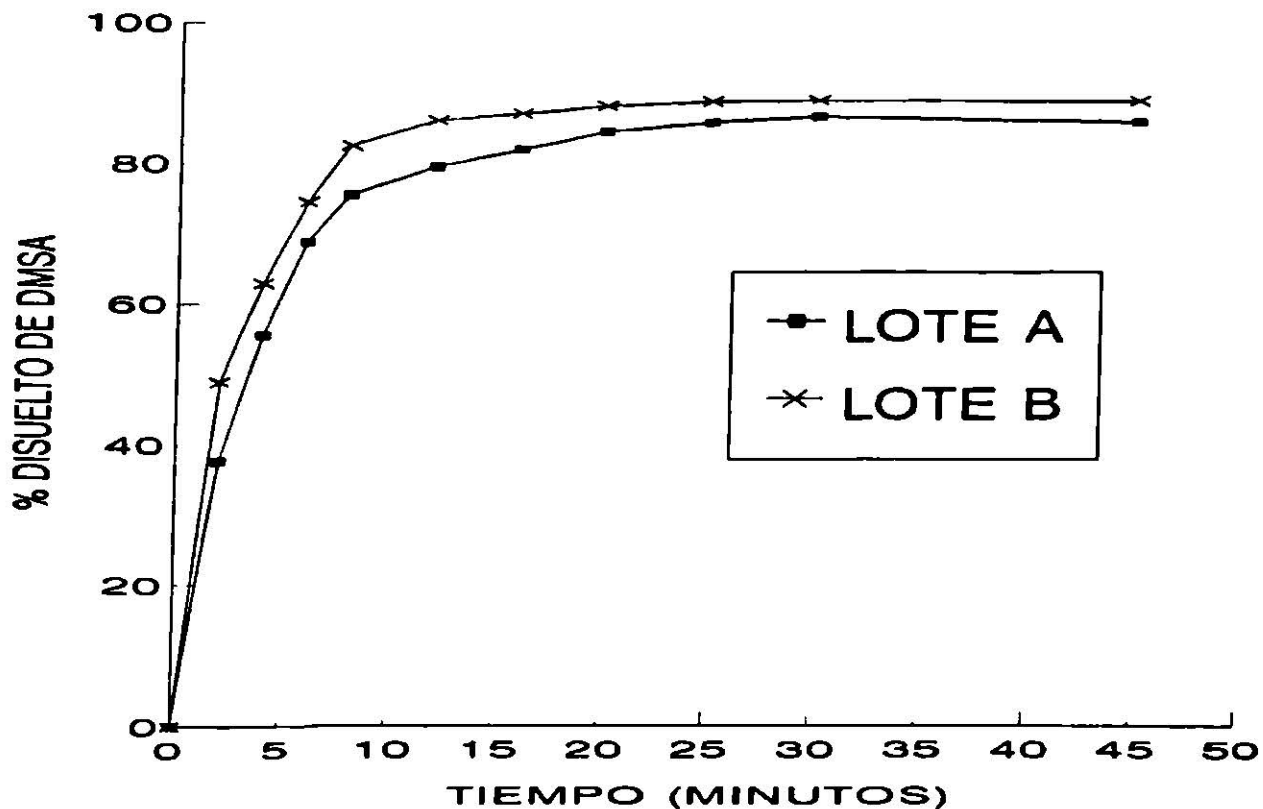


Tabla No. 26

PRUEBA DE DISOLUCION DE COMPRIMIDOS DE HARINA DE NOPAL Y DMSA
 MEDIO DE DISOLUCION: AGUA DESTILADA DESGASIFICADA
 VELOCIDAD DE AGITACION: 100 RPM

LOTE F₁

TIEMPO (Minutos)

	2	4	6	8	12	16	20	25	30	45	60
%DISUELTO	3.39	5.74	13.69	26.80	46.80	69.13	89.75	99.42	101.92	99.58	94.09
σ	1.00	1.63	3.63	5.14	5.20	3.78	5.28	4.21	4.38	5.85	7.44
C.V.(%)	29.49	28.35	26.51	19.17	11.13	5.46	5.88	4.23	4.26	5.87	7.90

LOTE F₂

TIEMPO (Minutos)

	2	4	6	8	12	16	20	25	30	45	60
%DISUELTO	3.20	6.71	13.63	25.88	43.91	68.33	86.38	96.39	97.87	95.76	87.93
σ	1.11	2.96	4.05	6.57	7.49	4.92	3.83	4.78	4.65	4.36	5.94
C.V.(%)	34.60	44.00	29.00	25.00	17.00	7.20	4.40	4.90	4.70	4.50	6.70

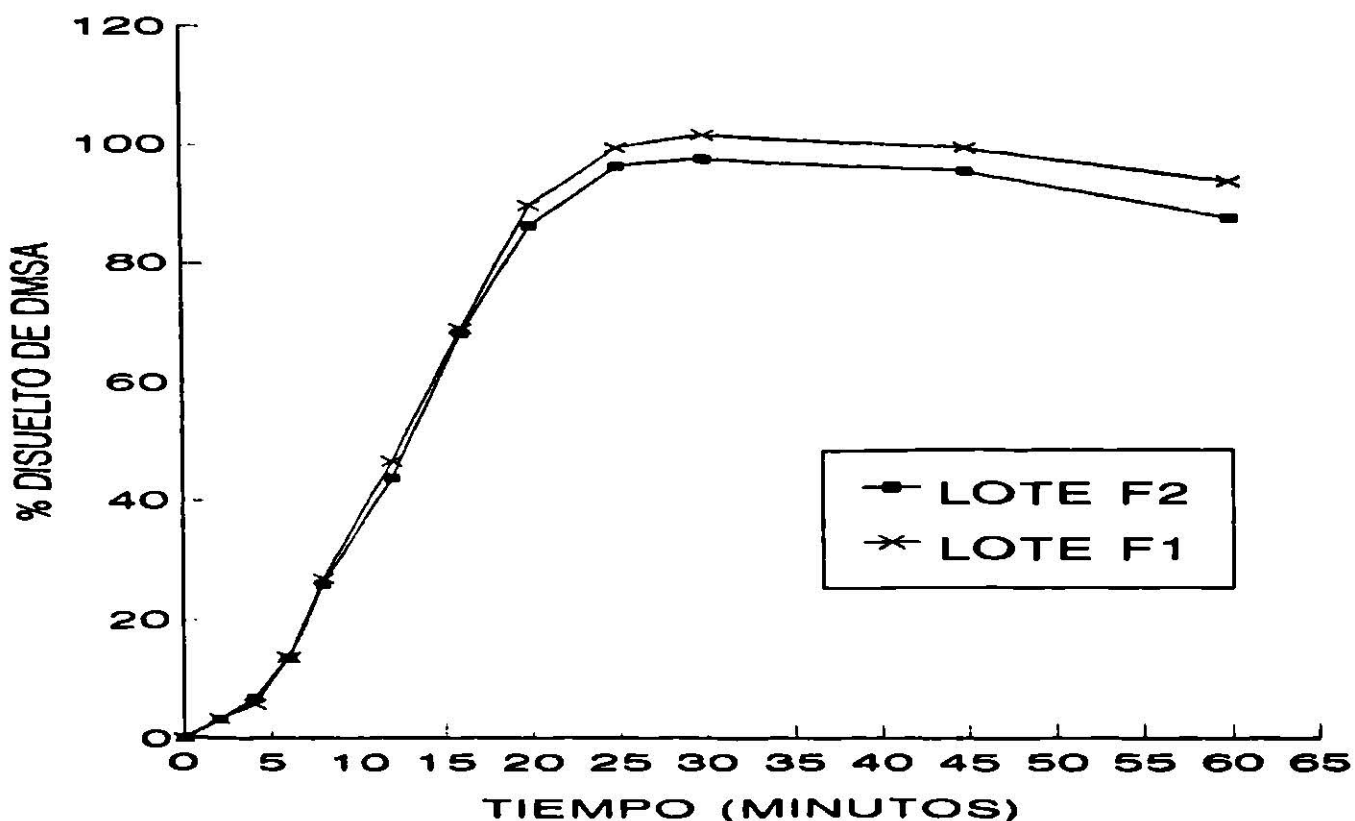
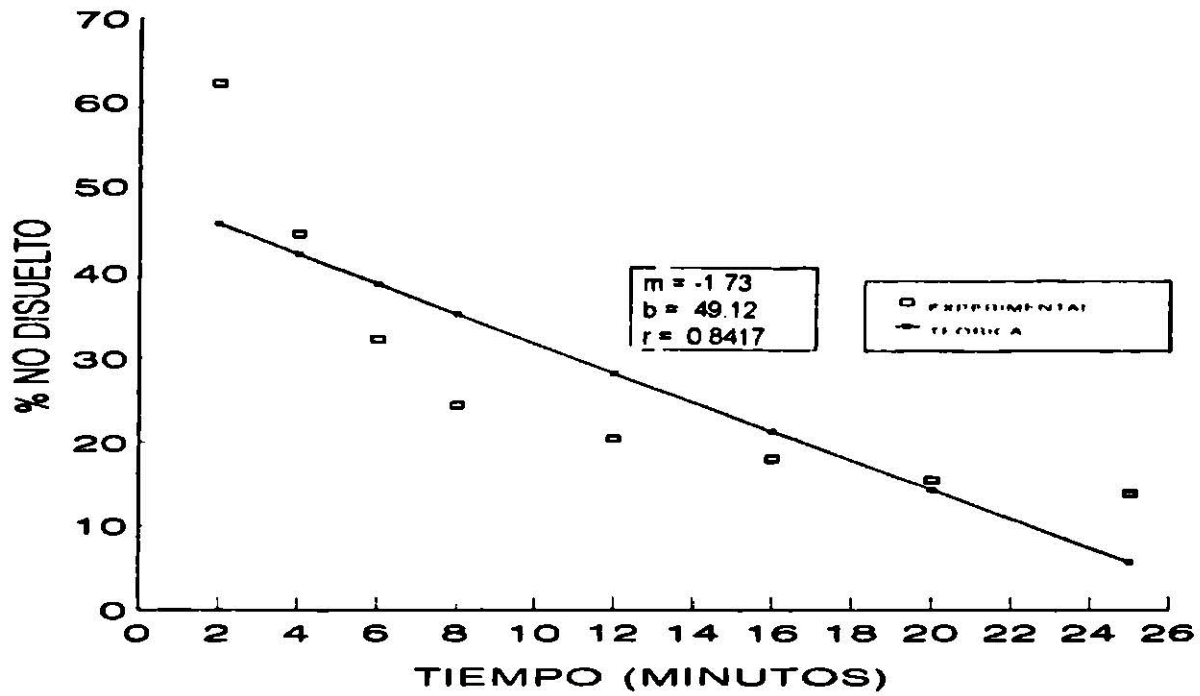


Figura No. 17

AJUSTE A CINETICA DE ORDEN CERO

PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA

LOTE A



LOTE B

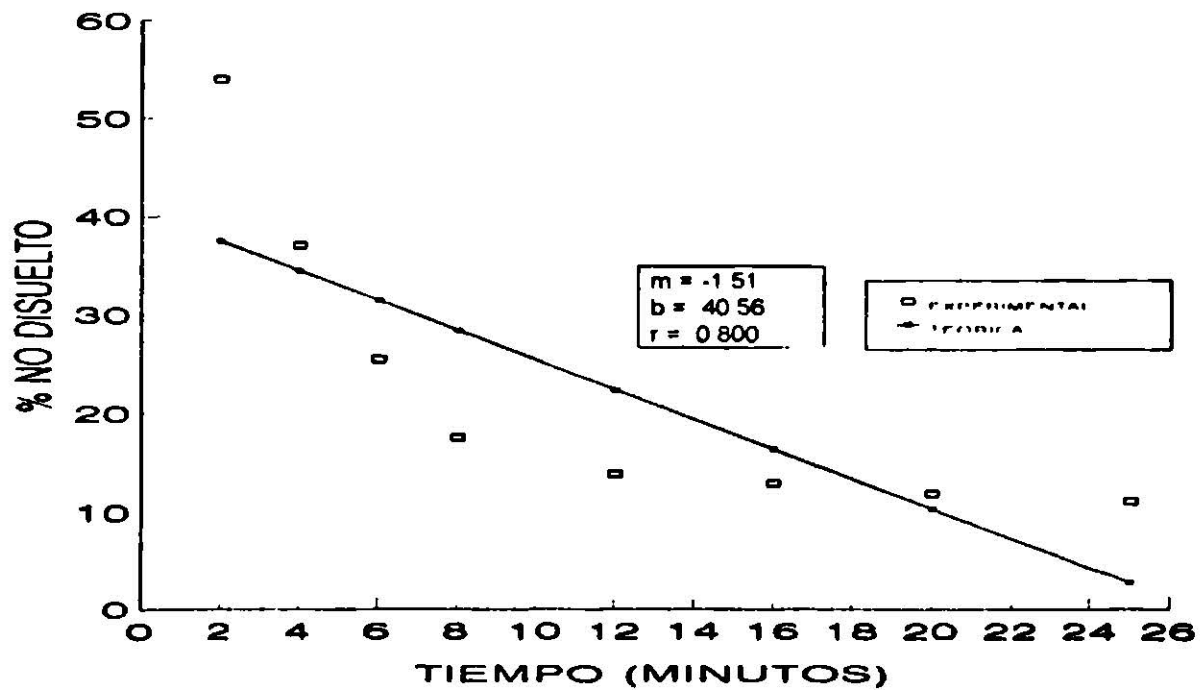
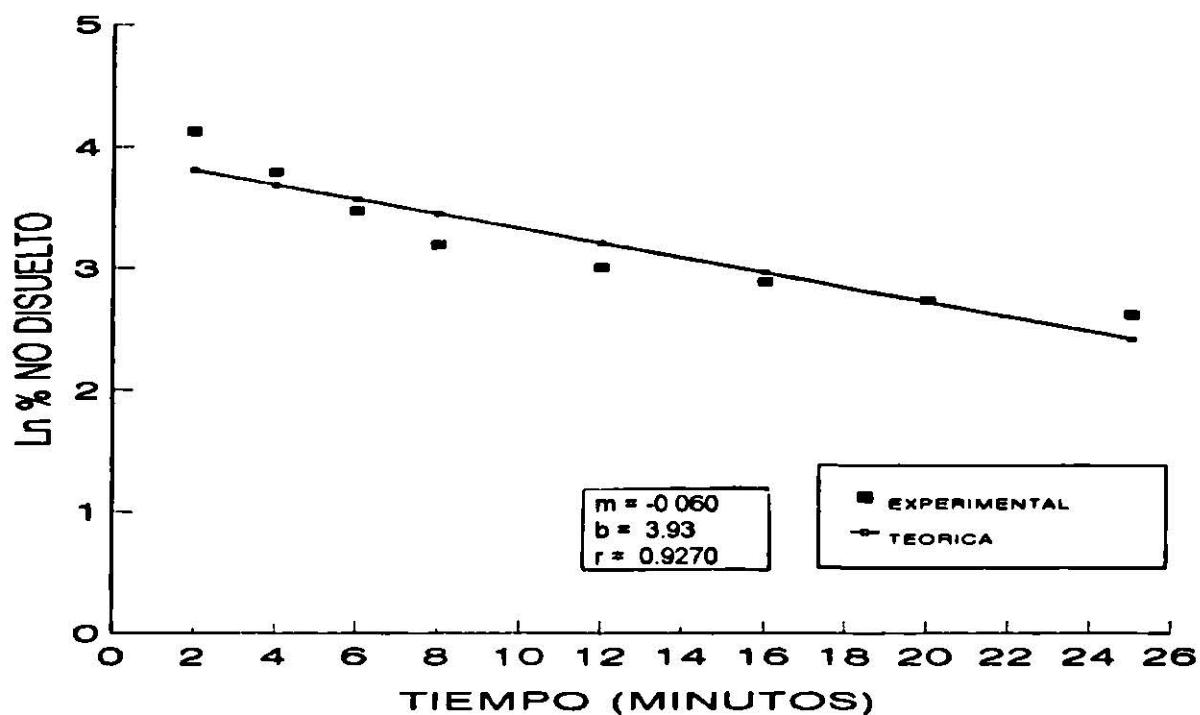


Figura No. 18

AJUSTE A CINETICA DE PRIMER ORDEN

PULPA DE PLATANO DESHIDRATADA

LOTE A



LOTE B

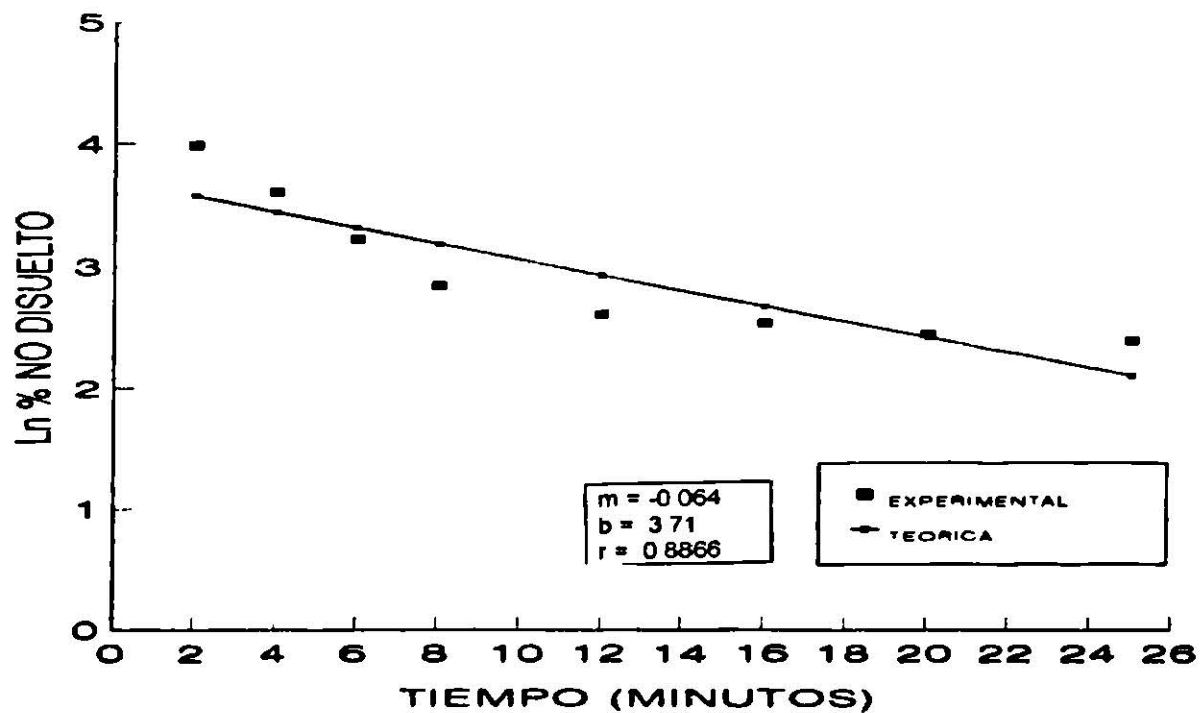
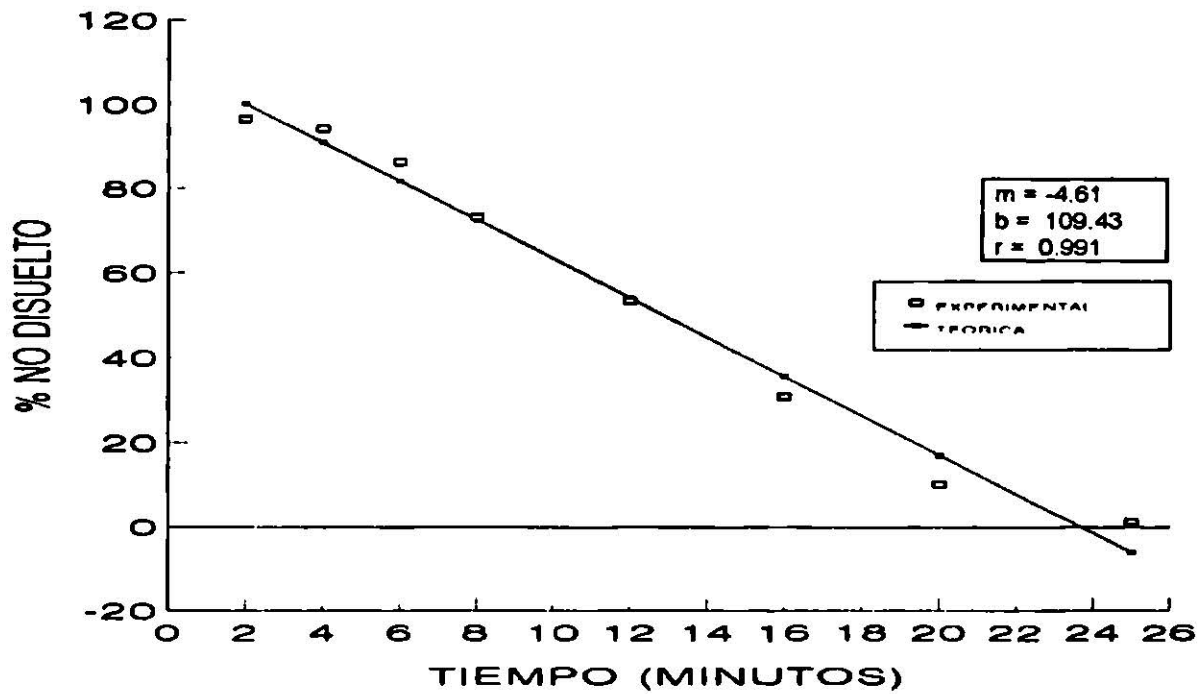


Figura No. 19

AJUSTE A CINETICA DE ORDEN CERO

HARINA DE NOPAL

LOTE F1



LOTE F2

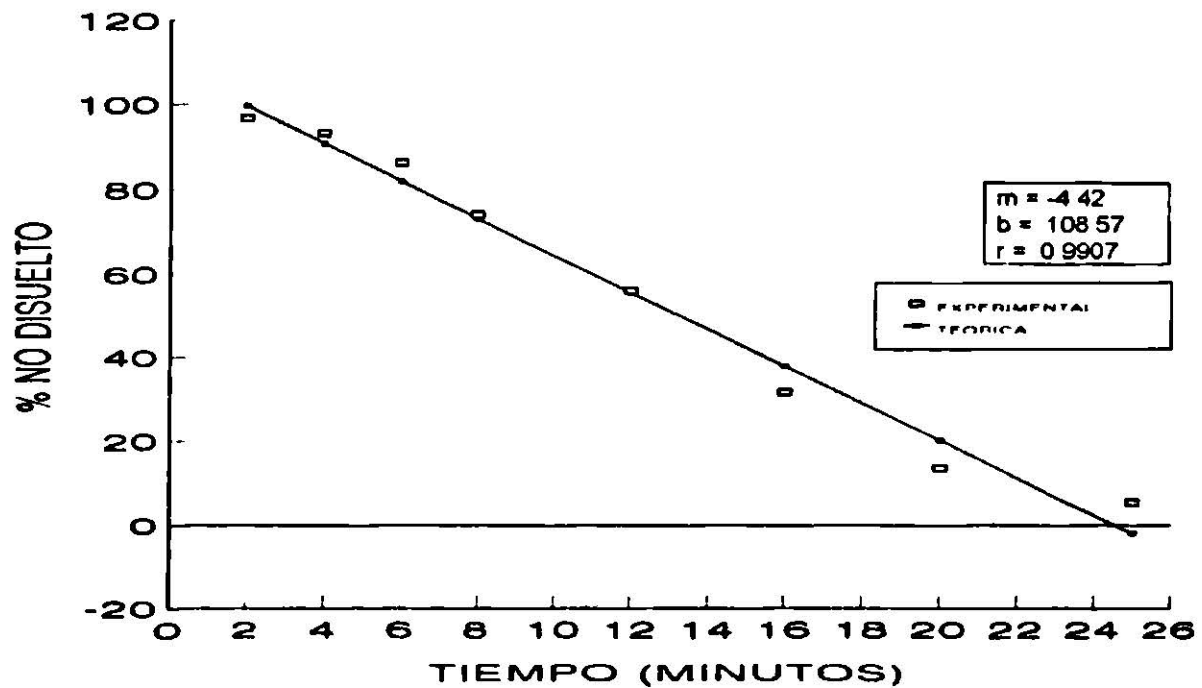
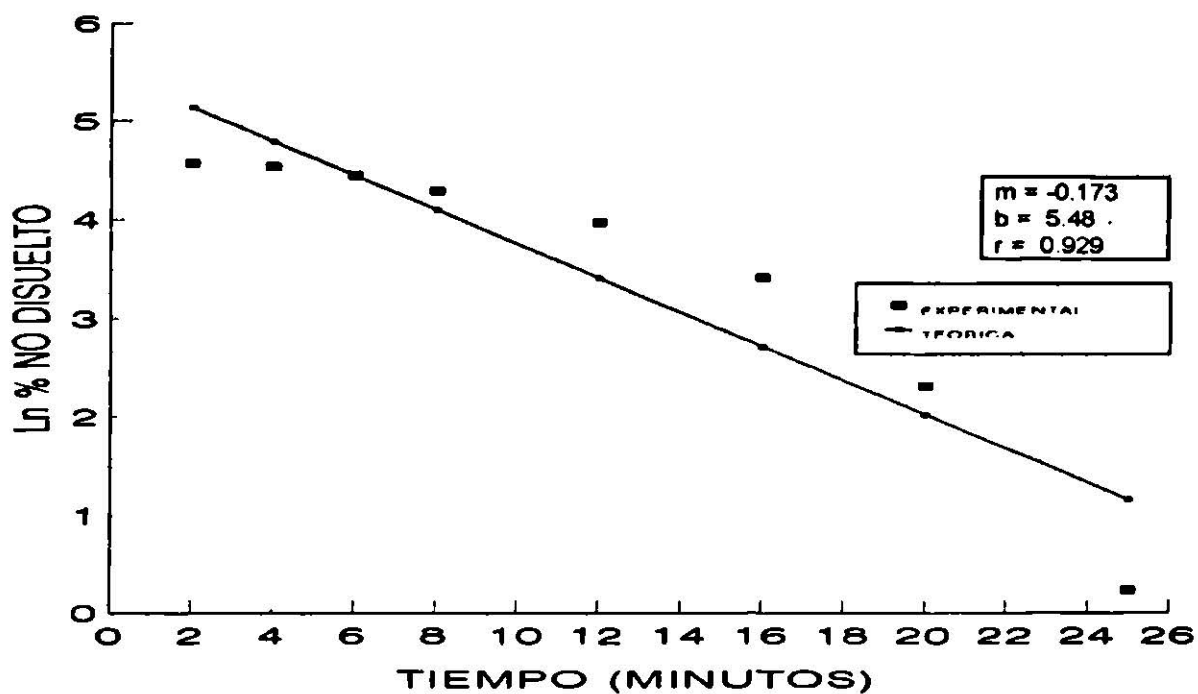


Figura No. 20

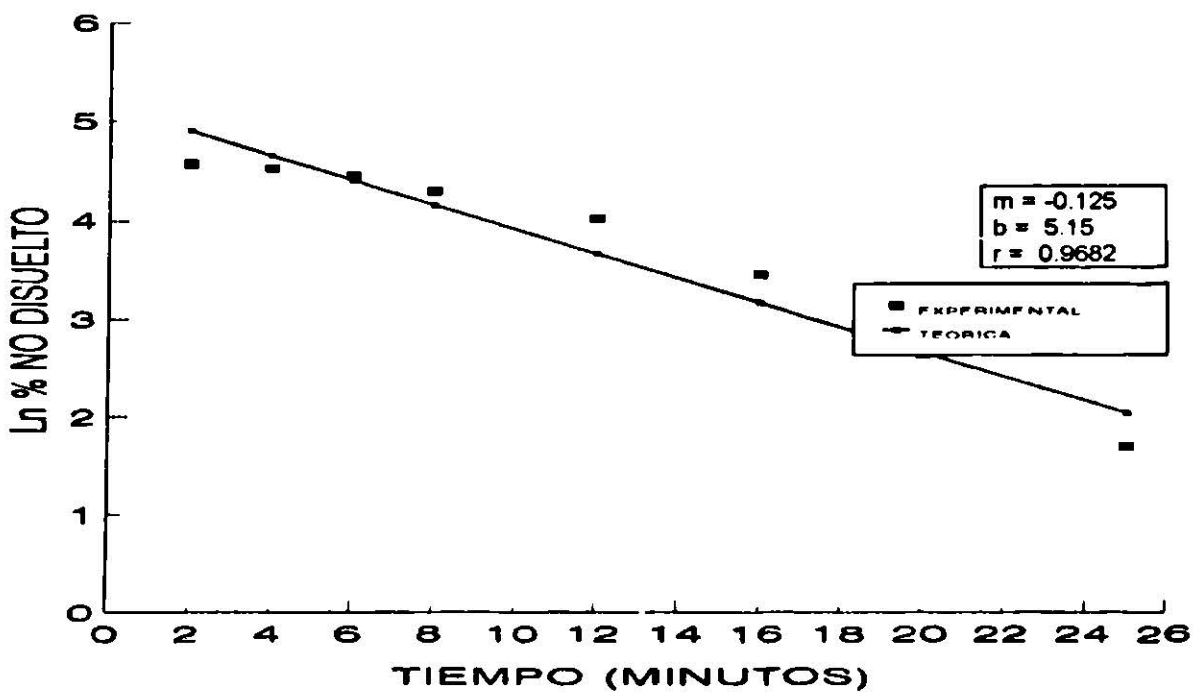
AJUSTE A CINETICA DE PRIMER ORDEN

HARINA DE NOPAL

LOTE F1



LOTE F2



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La pulpa de plátano deshidratada al vacío y la harina de nopal no muestran las características reológicas necesarias para su empleo como excipientes de compresión directa.
2. El elevado contenido de sustancias minerales y, específicamente, de metales pesados presentes en la PPD y la harina de nopal, dificultan su aplicación en el desarrollo de formulaciones de administración oral para sustancias quelantes empleadas en el tratamiento de intoxicaciones por metales pesados, como es el caso del Ácido 2,3-mesodimercaptosuccínico.
3. La pulpa de plátano desecada al vacío y granulada no muestra características de compresibilidad adecuadas para la obtención de comprimidos con la consistencia suficiente para garantizar su resistencia a todo tipo de manipulaciones posteriores a su fabricación, sin sufrir ruptura, abrasión o desgaste.
4. La harina de nopal sí muestra una cierta facilidad de compactación durante el proceso de compresión, obteniéndose formas sólidas con un tiempo de disgregación superior a los 10 minutos que muestran una zona de gelificación durante el ensayo de desintegración y de disolución.
5. El grado de maduración de la PPD no influye significativamente en el proceso de disolución del DMSA en medio acuoso.
6. La diferente fuerza de compresión utilizada en la fabricación de los comprimidos de harina de nopal con DMSA, no es un factor que influye significativamente en la velocidad de disolución del fármaco en agua.
7. La cinética de liberación del DMSA a partir de la PPD es de Primer Orden, en cambio la cesión del fármaco a partir de la harina de nopal se realiza de acuerdo a una cinética de Orden Cero lo cual resulta de importancia dada la posible aplicación de este producto en un futuro próximo en el desarrollo de formulaciones orales de liberación prolongada de fármacos.

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. ARTALEJO B., DEL POZO A. Y FAULI C.**
Sistemas matriciales.
Industria Farmacéutica 4, 103 (1988).
- 7. BADUI D.S.**
Química de los Alimentos.
Ed. Alhambra Mexicana S.A. de C.V.
2a. Edición (1990)
- 8. 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).
- 9. BARRIENTOS PEREZ F.**
El Nopal, su mejoramiento y utilización en México.
Servicios Agrícolas Integrados en el Estado de México
Gobierno del Estado de México (1981).

10. BENTUR Y., BROOK J.G.

Meso-2,3-Dimercaptosuccinic Acid in the diagnosis and treatment of lead poisoning.

Clin. Toxicol. 25, 39 (1987).

11. CABRERA L.G.

Plantas curativas de México.

5a. Edición. 78(9).

12. 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).

13. CARR R.L.

Evaluating flow properties of solids.

Chem Eng. 72, 163, (1965).

14. CARSTENSEN J.T.

Solid pharmaceuticals: mechanical properties and rate phenomena.

Academic Press Inc. Nueva York (1980):

15. CENTRO DEL NOPAL Y TUNA DEL ESTADO DE MEXICO (CENTEMEX)

Perspectivas de la utilización del Nopal y la tuna.

Monografía.

Estudios para la utilización del Nopal y la tuna, como recurso natural para impulsar las zonas erosionadas del Estado de México. Pag 38,39, 50, 65.

Gobierno del Estado de México.

Conjunto CODAGEM (1981).

16. CID E.

Monografía sobre disolución de fármacos.

Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos.

Washington D. C. (1981).

17. CONSIDINE D.M., CONSIDINE G.D.

Foods and Food Production Encyclopedia.

Van Nostrand Reinhold Company 138-141 (1982).

18. COOPER J.

Recent advances in tablet technology.

Advances in Pharmaceutical Sciences Vol III. Pag 1.

Academic Press, Londres (1971).

- 19. COOPER J., REES J.**
Tabletting research and Technology.
J. Pharm. Sci. 61, 1151 (1972)
- 20. CUELLAR S.**
Las nuevas formas farmacéuticas.
Industrias Farmacéuticas 4, 55 (1987).
- 21. DEL POZO A.**
Farmacia Galénica Especial. (Tomo I)
Barcelona (1977)
- 22. DIAZ BARRIGA F.**
Principios de Toxicidad del Cadmio.
Ciencia y Desarrollo 98, 61 (1991).
- 23. 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).
- 24. 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).
- 25. ENCYCLOPEDIA OF FOOD SCIENCE, FOOD TECHNOLOGY AND NUTRITION.**
Tomo I. 302-308.
Academic Press.
- 26. ESPLUGUES J.**
Perspectivas Terapéuticas con su fundamento farmacológico.
Vol. VII-Farmacología General
Fundación García Muñoz - Sección SABER (1982).
- 27. FIGUEROA H.F.**
Estudio de las nopaleras cultivadas y silvestres sujetas a recolección para el mercado en el altiplano potosino-zacatecano.
Tesis profesional, Escuela de Agronomía, U.A.S.L.P. 4-7, 11, 26(7), 32.

- 28. FRENCH W.N., MATSUI F., COOK D., LEVI L.**
Pharmacopeia, standards and specifications for bulk drugs and solid oral dosage forms. Similarities and differences.
J. Pharm. Sci. 56, 1622 (1967).
- 29. FRIEDHEIM E., GRAZIANO J.H., POPOVAC D., DRAGOVIC D., KAUL B.**
Treatment of lead poisoning by 2,3-dimercaptosuccinic acid.
Lancet 2, 1234 (1978).
- 30. GENNARO A.R.**
Remington. Farmacia. (Séptima Edición)
Ed. Médica Panamericana. (1985).
- 31. GOODMAN A., GOODMAN L.S., GILMAN A.**
Las bases farmacológicas de la terapéutica.
Editorial Panamericana. Sexta Edición (1982).
- 32. GRASSETTI R.D., MURRAY F.J.**
Determination of sulfhydryl groups with 2,2', or 4,4'-dithiopyridine.
Arch. Bioch. and Biophysycs. 119, 41 (1967).
- 33. 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).
- 34. GRAZIANO J.H., ETHEL S.**
2,3-dimercaptosuccinic Acid as an antidote for lead intoxication.
Clin. Pharmacol Ther. 37, 431 (1984).
- 35. GRAZIANO J.H., CUCCIA D. FRIEDHEIM E.**
The pahrmacology of 2,3-dimercaptosuccinic acid and its potential use in arsenic poisoning.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 207, 1051 (1978).
- 36. GUEL J.F., TALAMANTES P.A.**
El Nopal.
Comisión Nacional de las Zonas Aridas.
Instituto Nacional de Investigaciones Forestales.
24-28, 33.
- 37. HANSON W.A.**
Handbook of dissolution testing.
Pharmaceutical Technology Publications 126 (1982)

- 38. HART F.L., FISHER H.J.**
Análisis Moderno de los Alimentos.
Ed. Acibia 14(5), 404(5), 443-445, 450(1).
- 39. HELMAN J.**
Farmacotecnia Teórica y Práctica. (Tomo VI)
Editorial C.E.C.S.A. (1982).
- 40. HERSEY J.A.**
Methods availables for the determination of in vitro dissolution rate.
Manuf. Chef. Aers. News. 2, 32 (1969).
- 41. HORWITZ W.**
Official Methods of Analysis.
Association of official Analytical chemists, Washington, D.C.
13a. Ed. 145, 513, 945(9) (1980).
- 42. HULME A.C.**
Food Science and Technology.
A series of Monographs. Vol. 2 (1971)
Cap. 2 James K. Palmer.
Academic Press.
- 43. INDEX MERCK.**
Edición 11a. (1989).
- 44. LENZ K., HRUBY K., DRUML W., EDER A., GASZNER A.**
2,3-Dimercaptocuccinic acid in human arsenic poisoning.
Arch Toxicol. 47, 421 (1981).
- 45. 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).
- 46. LOZANO M.**
Lo que se sabe y no se sabe acerca del Nopal.
Instituto de Investigación de Zonas Desérticas, 63(4).
- 47. MALDONADO L.J., ZAPIEN B.M.**
El Nopal en México.
Revista del Instituto Nacional de Investigaciones Forestales No. 5, Vol. 2,
37-39, 41-43, 47. (1977).

48. MUÑOZ B.D.

Técnicas granulométricas de aplicación galénica, Estudio crítico.
Tesina de Licenciatura. Univ. Complutense de Madrid. (1981).

49. PANTASICO E.R.B.

Postharvest Physiology, Handling and Utilization of Tropical and Subtropical
fruits and Vegetables.

The Avi publishing Company, 43(4), 60, 113(4).

50. PARERA E., FAULI C.

Factores de interés en la física de la compresión.

Ciencia e Industria Farmacéutica. 4, 263 (1972).

51. PEARSON D.

Técnicas de Laboratorio para el análisis de alimentos.

Ed. Acribia. 75(6) (1991).

52. POMERANZ, YESHAJAHU, CLIFTON.

Food Analysis: Theory and Practice.

Chapman and Hall. 633-635, 737(8), 740

53. QUATERLY INDEX

Chelating agents (713g-713j)

December (1991)

54. RAMIREZ G.G.

Estudio y aplicación del plátano como primera materia para excipientes de
compresión directa.

Tesina de Licenciatura. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense
de Madrid (1987).

55. REYSS F., CHULIA D. et VERRAIN A.

Etude de quelques excipients de compression directe.

Caractérisation technologique.

S.T.P. Pharma 1 (7), 632 (1985).

56. RIVERA M., APOSHIAN H.V., FERNANDO Q.

Lead chelates of meso and racemic dimercaptosuccinic acid.

J. Inorg. Biochem. 100, 96 (1989).

57. ROMANO S.

Dureza y fractura, Parámetros Galénicos en los Comprimidos.

Tesis Doctoral. Univ. Complutense de Madrid. (1987).

- 58. SJOGREN J.**
Studies on a release sustained principle based on an inert plastic matrix.
Acta Pharm. Suec. 8, 153 (1971).
- 59. STAMM A. et MATHIS C.**
Les excipients pour compression directe I. (Travaux antérieurs)
Labo-Pharma-Problems et Techniques 250, 61 (1976).
- 60. STAMM A. et MATHIS C.**
Les excipients pour compression directe III (Propriétés physiques des excipients)
Labo-Pharma-Problems et Techniques 252, 237 (1976).
- 61. SWARBRICK J.**
Current concepts in the Pharmaceutical Sciences: Bio-pharmaceutics.
Lea and Febiger. Philadelphia. (1970).
- 62. UNITED STATES PHARMACOPEIA**
USP XXII U.S.A. (1992).
- 63. TADLOCK C.H., APOSHIAN H.V.**
Protection of mice against the lethal effects of sodium arsenite by 2,3-dimercapto-1-propane-sulfonic acid and dimercaptosuccinic acid.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 94, 501 (1980).
- 64. WAGNER J.G.**
Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics.
Drug. Int. Publ. Hamilton (1971).

