

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA  
UNAN-LEON  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS  
CARRERA DE FARMACIA



***DETERMINACIÓN DE LA CALIDAD DE TABLETAS DE ATENOLOL DE 100 mg  
ELABORADAS EN EL LABORATORIO MAURICIO DIAZ MÜLLER.***

***MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TITULO DE LICENCIADO QUIMICO-FARMACEUTICO.***

**TUTORA:**

- *Msc. María Mercedes Pacheco Solís.*

**ASESOR:**

- *Lic. Roberto Jesús Torrez Barrera.*

**AUTORES:**

- *Br. Ericka Yanira Roque Trujillo.*
- *Br. Ana Elizabeth Rosales Ibarra.*
- *Br. María Virginia Somarrriba Urcuyo.*

*León 12 de Mayo del 2006.*



---

---

## DEDICATORIA

*El presente trabajo monográfico se lo dedico especialmente a **DIOS, Padre del Amor y del Consuelo**, por ser mi fuerza salvadora, mi libertador, fuente de aliento y esperanza en mi vida.*

*A mis Padres, **Sr. Rosalio Ramón Roque Berríos (q.e.p.d)** y **Sra. Socorro Trujillo Téllez**, tesoro enviado de las manos del Señor, por ser fuente de amor, inspiración y entrega incondicional en todos los momentos de mi vida.*

*A mi **Familia**, regalo imprescindible, que llena mi vida de gozo con su testimonio de unidad, confianza, guía y apoyo.*

*A mis **Amigas y Amigos**, por ser fuente de cariño y apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida.*

*Ericka Yanira Roque Trujillo.*



### **DEDICATORIA**

*Este trabajo investigativo se la dedico especialmente a **Dios**, por guiar mis pasos y brindarme la sabiduría necesaria para finalizar mi carrera.*

*A mi mamá **Silvia Dora Ibarra Pérez**, por estar a mi lado en todo momento y brindarme su amor, comprensión y apoyo de una manera incondicional.*

*A mi papá **Manuel Ignacio Rosales Altamirano**.*

*A mi hermana **Brenda Francisca Zepeda Pérez**, por su cariño y apoyo que siempre me ha brindado.*

*A mi esposo **Leysman Javier Méndez Antón**, por su comprensión y apoyo que me brindó en el transcurso de este trabajo.*

*Ana Elizabeth Rosales Ibarra.*



---

---

**DEDICATORIA**

*A Dios por guiar e iluminar mi camino, además por ser esa fuente de vida que día a día me reconforta y llena de esperanzas, amor y sabiduría; el me ha dado la fortaleza necesaria para culminar esta etapa importante de mi vida.*

*A mis padres Lic. Juan Benito Somarriba y Lic. Luisa Esmeralda Urcuyo por ser un ejemplo para mí y por entregarme su amor y apoyo incondicional a lo largo de mis estudios.*

*A mis hermanos Grethel Lucía y Juan Benito Somarriba Urcuyo por apoyarme y compartir conmigo momentos muy especiales.*

*A mis abuelitos por regalarme su amor y comprensión.*

*A mi novio Lic. Javier Enrique Hernández por su apoyo incondicional en todo momento y por llenar mi vida de amor y alegría*

*A mis amigas (os) por brindarme su amistad sincera y por compartir conmigo momentos buenos y malos.*

*María Virginia Somarriba Urcuyo*



---

---

### **AGRADECIMIENTO**

A **DIOS** por ser nuestro guía, fuente de fortaleza y sabiduría, permitiéndonos culminar con éxitos nuestra carrera universitaria.

A nuestros **Padres** por brindarnos su amor, entrega y apoyo incondicional a lo largo de nuestros estudios.

A nuestra **Tutora Msc. María Mercedes Pacheco Solís**, por guiarnos en la realización de este trabajo monográfico.

A nuestro **Asesor Lic. Roberto Jesús Torrez Barrera**, por su esfuerzo, tiempo y dedicación en la elaboración de este trabajo monográfico.

Al **Departamento de Análisis Farmacéutico y Programa de Control de Calidad de Drogas y Medicamentos** por habernos apoyado, permitiéndonos efectuar la parte experimental de nuestra monografía.

A nuestros **profesores** por brindarnos los conocimientos a lo largo de nuestra carrera; especialmente **Msc. Elena Balladares, Msc. Fernando Baca, Msc. Azucena Montenegro** y **Lic. Yader Sánchez** por el apoyo en la realización de esta investigación.

*Ericka Yanira Roque Trujillo.  
Ana Elizabeth Rosales Ibarra.  
María Virginia Somarrriba Urcuyo*

## ***INDICE***

***Página***

I. INTRODUCCION	
Introducción.....	1
Objetivos.....	4
II. MARCO TEORICO	
Dureza.....	6
Friabilidad.....	8
Uniformidad de Peso.....	9
Uniformidad de Dosis.....	10
Desintegración.....	15
Disolución.....	15
Perfil de Disolución.....	24
Espectrofotometría.....	25
III. MATERIAL Y METODO.....	26
IV. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS .....	37
V. CONCLUSIONES.....	45
VI. RECOMENDACIONES.....	47
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	49
VIII. ANEXOS.....	53



# INTRODUCCION



---

---

## INTRODUCCION

Muchas compañías farmacéuticas realizan tareas de investigación y desarrollo, con el fin de introducir nuevos tratamientos. En 1960, investigadores de ICI bajo la dirección del Dr. James Black, descubrieron el fármaco Alderlin (pronetalol), potente beta-bloqueante que reduce el dolor anginoso y las irregularidades del ritmo cardíaco. Posteriores investigaciones llevaron al descubrimiento de propranolol, que se comercializó en 1965 con el nombre de Sumial, éste fármaco transformó el tratamiento de la hipertensión; años más tarde en el área cardiovascular se introdujo Tenormin (Atenolol) en 1976 por Laboratorio Astrazeneca.

La calidad de los productos farmacéuticos es un factor importante que asegura el restablecimiento de la salud de los individuos, bienestar y calidad de vida; por ello en la industria farmacéutica, se aplican programas de garantía de calidad, basándose en el uso de sistemas de análisis aleatorios. En éstos análisis, el material que se está procesando y el proceso en sí, deben ser conocidos para identificar los riesgos asociados con cada paso, para así definir los puntos críticos de control, permitiendo verificar el cumplimiento de los requerimientos establecidos durante las diferentes etapas del proceso de fabricación de lotes hasta llegar a producto terminado; para luego tomar la decisión de aceptar o rechazar dicho producto.

Muchos de estos análisis se realizan por métodos instrumentales. En la actualidad la mayoría de las técnicas analíticas se apoyan en estos equipos, las que aparecen descritas en las diferentes farmacopeas. Cada forma farmacéutica tiene controles de calidad específicos. En caso de las formas sólidas terminadas, los controles incluyen características organolépticas, mecánicas, químicas, posológicas y biofarmacéuticas. Sin embargo, solo el indicador biofarmacéutico (ensayo de disolución) mide y evalúa la cantidad liberada de sustancia activa *in vitro*, permitiendo la predicción del comportamiento *in vivo* del producto. En Nicaragua la aplicación de este ensayo a los productos farmacéuticos sólidos es uno de los requisitos exigidos por el Ministerio de Salud para aceptar su comercialización.





El ensayo de disolución constituye un método rápido y económico, que se requiere para la evaluación de las formas farmacéuticas orales sólidas. Cada método de disolución es específico para cada producto. Estos ensayos, generalmente duran entre treinta y sesenta minutos, los cuales se deben seleccionar suficientes tiempos de muestreo para una caracterización adecuada de la fase ascendente y de meseta de la curva de disolución.

Los tiempos y las especificaciones de la prueba de disolución se basan en una evaluación de los datos del perfil de disolución. Al evaluar éste, bajo condiciones experimentales controladas se puede predecir su biodisponibilidad *in vivo*; permitiéndole al farmacéutico concluir, si el medicamento alcanza el nivel terapéutico en el tiempo adecuado.

Por ello el objetivo de este trabajo investigativo es determinar si las tabletas de Atenolol de 100 mg producidas por el Laboratorio Mauricio Díaz Müller cumplen con las pruebas de control de calidad como dureza, friabilidad, uniformidad de peso y de dosis, desintegración y el perfil de disolución de dichas tabletas; asegurando la producción uniforme de lotes posteriores.



## **OBJETIVOS.**

### **GENERAL:**

- Determinar el cumplimiento de las especificaciones descritas en la USP 28/ NF21 para tabletas de Atenolol de 100 mg.

### **ESPECIFICOS:**

- Determinar características mecánicas y posológicas de las tabletas de Atenolol 100 mg
- Realizar el ensayo de desintegración y perfil de disolución a las tabletas de Atenolol de 100 mg, elaboradas en el Laboratorio Mauricio Díaz Müller.
- Determinar si las tabletas de Atenolol de 100 mg cumplen con los requisitos de Disolución según la USP 28/ NF21, mediante el análisis del perfil de disolución de las tabletas.



# MARCO TEORICO



---

---

## MARCO TEORICO

Para evaluar la resistencia de los comprimidos estos se someten a una serie de controles, entre los que se destacan la resistencia a la presión (dureza) y a la abrasión (friabilidad).

### ➤ DUREZA

La dureza condiciona el desgaste de un comprimido bajo la acción de diferentes tensiones mecánicas, a las que se somete a la hora del transporte y almacenamiento; o bien del proceso de grageado y de recubrimiento. Para comprobar la resistencia de los comprimidos a la presión se ejerce sobre ellos una fuerza diametral mediante dispositivos denominados durómetros, que determinan la fuerza necesaria para producir la ruptura de dicha forma farmacéutica, que debe estar en proporción directa de su peso.<sup>(13)</sup>

La dureza del comprimido esta directamente ligada a la naturaleza de la interpretación de sus componentes (partículas cristalinas o gránulos) y dependen de diferentes parámetros que no son fácilmente controlados en la práctica: fuerza y velocidad de compresión, dimensión y forma de los granos, naturaleza y concentración de aglutinantes.

Se ha demostrado que la resistencia a la fractura (p) está condicionada en parte por la velocidad a la cual se aplica la fuerza del durómetro. Por ello es preferible utilizar para su medida dispositivos mecánicos u electromecánicos, en lugar de manuales, con el objeto de conseguir una mejor reproducibilidad de los resultados.

Para la determinación de la dureza se dispone de diferentes aparatos que permiten efectuar con precisión la medida de la carga de ruptura de los comprimidos o de su resistencia a las tensiones mecánicas, entre ellos:

- Equipo Stokes-Monsanto: El análisis es lento ya que es manual y depende de la agilidad del operario. Permite realizar el análisis cerca de la máquina tableteadora y puede medir presiones hasta 20 Kg/cm<sup>2</sup>.



- Equipo Strong-Cobb: Su ventaja es que protege al equipo del esparcimiento de los trozos.
- Equipo Pfizer: Este equipo es de bajo costo, transportable, y muy rápido porque la lectura se hace en el manómetro.
- Equipo Erweka: Su ventaja es que es semiautomático y de muy buena reproducibilidad.
- Equipo Herbelein: Es rápido y reproducible.
- Por flexión o torsión: Su limitante es que no funciona con los comprimidos biconvexos ya que se parten siempre en la periferia, además de que la presión siempre debe hacerse en el mismo punto y los valores de ruptura siempre dan bajos. <sup>(16)</sup>

Desafortunadamente, la mayoría de los equipos no producen los mismos resultados para una misma tableta, debido a las variaciones entre el operador, pérdida de calibración, fatiga del resorte y variación del fabricante. Por tal razón cada equipo se debe calibrar contra un estándar suministrado por el fabricante. Los ensayos de dureza siempre se realizan sobre los comprimidos no recubiertos, ya que para los recubiertos la resistencia mecánica puede aumentar dependiendo del tipo de agente de recubrimiento.

Otros factores que afectan la dureza son:

- Alteraciones en la velocidad de la máquina.
- Uso de una máquina sucia o desgastada.
- Cambios en la distribución del tamaño de partícula del granulado que altera el llenado de las matrices.

Un llenado con partículas livianas (partículas grandes de baja densidad) producirá unas tabletas más suaves que las que reciben un llenado con partículas más pesadas. La relación presión/llenado es la que controla el grosor de las tabletas.



Si se utiliza mucho lubricante este envolverá a las partículas interfiriendo con la formación de enlaces en las tabletas. Las tabletas lisas requieren mayor fuerza para la fractura que las de forma cóncava. 6kg-f es un buen indicativo de dureza para una tableta no recubierta pero para una masticable podría ser alto. <sup>(16)</sup>

**Relación entre el peso de los comprimidos y su dureza <sup>(8)</sup>**

<b>Peso en gramos</b>	<b>Dureza en kilogramos</b>
Menor de 0.015	0.4
0.015-0.075	0.8
0.075-0.150	1.4
0.150-0.300	3.0
0.300-0.450	4.5
Mayor de 0.450	6

➤ **FRIABILIDAD**

Es la capacidad de las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmoronen durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente. Estos defectos hacen perder elegancia y aceptación por parte del consumidor creando suciedad en las áreas de recubrimiento y empaque además de problemas de uniformidad de dosis. <sup>(16)</sup>

La resistencia al desgaste puede determinarse mediante:

- Friabulador de Erweka: consiste en un disco con una serie de obstáculos en su borde internos en los que se colocan las tabletas, haciéndolas chocar y friccionar simultáneamente.
- Friabilizador Roche: constituidos por un cilindro de plástico que lleva en su interior una paleta. <sup>(16)</sup>



El ensayo exige que se tomen tabletas con un peso equivalente a 6.5g, las cuales son introducidas en una cámara plástica de 6 pulgadas de radio que gira a 25rpm por 4 minutos (100 veces). Si al final de la prueba queda alguna tableta partida, la prueba no se cumple.

Finalizada la operación, se determina la pérdida en peso de las tabletas. Si inicialmente se obtiene una friabilidad mayor de 1%, se debe repetir la prueba dos veces más y el promedio de las tres pruebas no debe exceder el 1.0% En general las tabletas que pierden entre 0.0 a 1.0% del peso se consideran aceptables. <sup>(6, 16)</sup>

La alta friabilidad puede deberse al desgaste de los punzones. Un bajo porcentaje de aglutinante (2-4%) y humedades muy bajas (<1%) producirán tabletas más friables. <sup>(16)</sup>

Para calcular el porcentaje de pérdida se utiliza la siguiente fórmula:

$$\% \text{ friabilidad} = \frac{(P_i - P_f) \times 100}{P_i}$$

Donde:  $P_i$  = peso de las tabletas al inicio del análisis.

$P_f$  = peso de las tabletas al final del análisis. <sup>(13)</sup>

#### ➤ UNIFORMIDAD DE PESO

Los requerimientos de la Farmacopea Europea en lo que se refiere a la variación de peso se especifican como el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos. Los límites de tolerancia están asociados con unos márgenes preestablecidos de pesos. <sup>(6, 7)</sup>

**Procedimiento:** Se pesan individualmente 20 unidades escogidas al azar y se determina la masa media. La masa individual de no más de dos unidades se puede desviar de la masa media en un porcentaje mas elevado que el que se indica en la siguiente tabla, pero la masa de ninguna puede desviarse en más del doble de este porcentaje.



Forma farmacéutica	Masa media	Porcentaje de desviación
Comprimidos sin cubierta	80 mg o menos	10
	Mas de 80 mg y menos de 250mg	7.5
	250 mg o mas	5

Cuando la masa media es igual o inferior a 40 mg la preparación no se somete al ensayo de uniformidad de masa, sino a una valoración adecuada.

Los cálculos se realizan individualmente con la siguiente formula:

$$\% \text{ Desviación} = \frac{|\bar{X} - Xi|}{\bar{X}} \times 100$$

Donde:

$\bar{X}$  : Valor de la masa media

$Xi$  : Valor de la masa individual

$||$  : Valor absoluto

#### ➤ UNIFORMIDAD DE DOSIS

La uniformidad de las unidades de dosificación se puede demostrar por dos métodos:

- Variación de masa
- Uniformidad de contenido.

#### **Variación de masa.**

Los requisitos de variación de masa se puede aplicar para productos que no sean recubiertos con película, que contengan 50 mg o mas de un ingrediente activo que corresponda al 50% o más (Peso) de la unidad de dosificación. <sup>(6, 7)</sup>





Para determinar la unidad de dosificación en una preparación por este método seleccionar no menos de 30 unidades. Para la valoración se pueden extraer de la misma partida muestras de diferentes unidades de pruebas. Para tabletas sin cubierta o recubiertas con película pesar con precisión, individualmente 10 tabletas y calcular la masa promedio.

Con el resultado de la valoración del ingrediente activo obtenido como se indica en la monografía individual, calcular el contenido de ingrediente a cada una de las 10 tabletas. <sup>(6, 7)</sup>

### **Uniformidad de contenido**

El ensayo de uniformidad de contenido de los preparados farmacéuticos de dosis única esta basado en el ensayo de los contenidos individuales de los ingredientes activos de un número de unidades de dosis única, para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto al porcentaje de contenido de la muestra y se debe aplicar cuando el principio activo se encuentre en menores proporciones que los establecidos para variación de masa.

Para determinar la uniformidad de unidades de dosificación mediante la valoración de unidades individuales, para tabletas sin cubierta o recubiertas seleccionar 10 unidades individualmente. Cuando la cantidad de ingrediente activo en una unidad de dosis sea menor de la requerida en la valoración, ajustar el grado de dilución de la solución y/o el volumen de las alícuotas de manera que la concentración de los ingredientes activos en las soluciones finales sea del mismo orden que el obtenido en el procedimiento para la valoración, en el caso de análisis por titulación se puede utilizar una solución titulante más diluida, hasta que se consuma el volumen adecuado. Si se realizan cualquiera de las modificaciones antes mencionadas en el procedimiento para la valoración hacer cambios correspondientes en la fórmula de cálculos y en el factor de valoración. <sup>(6, 7)</sup>



Cuando se especifique un procedimiento especial en la prueba para uniformidad de contenido en la monografía individual, es necesario corregir los resultados obtenidos de la siguiente manera:

- 1- Preparar una muestra compuesta por un número de unidades suficiente para proporcionar la cantidad de muestra solicitada para la valoración en la monografía individual más la cantidad requerida para el procedimiento especial para uniformidad de contenido en la monografía, pulverizando finamente las tabletas en recipientes de dosis única hasta obtener una mezcla homogénea de esta forma, usar disolventes adecuados, u otros procedimientos para preparar una solución que contenga todo el ingrediente activo y usar alícuotas adecuadas de esta solución para los procedimientos especificados.
  
- 2- Valorar separadamente, porciones medidas con precisión de la muestra de tabletas en recipientes de dosis única, por ambos métodos:
  - a) Como se indica en la valoración.
  - b) Usando el procedimiento especial para uniformidad de contenido indicado en la monografía.
  
- 3- Calcular la masa del ingrediente activo equivalente a un promedio de la unidad de dosis por:
  - c) Los resultados obtenidos en la valoración.
  - d) Los valores obtenidos en el procedimiento especial.
  
- 4- Calcular el factor de corrección, F, con la fórmula  $F = A/P$ , en donde, A es peso del ingrediente activo equivalente al promedio de la unidad de dosis obtenido en la valoración y P es la masa del ingrediente activo equivalente al promedio de la unidad de dosis obtenida con el procedimiento especial. Si  $100|A - P| / A$ , es mayor que 10 el uso de un factor de corrección no es válido.
  
- 5- Solo se puede aplicar una corrección válida si F no es menor que 1.030 ni mayor de 1.100 o no es menor de 0.900 ni mayor de 0.970.



6- Si F está entre 1.030 y 1.100, o entre 0.900 y 0.970, calcular el peso del ingrediente activo en cada unidad de dosificación multiplicando por F cada uno de los pesos hallados o si es un procedimiento especial. <sup>(6, 7)</sup>

### Cálculo de la desviación estándar relativa

$$s = \left( \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1} \right)^{1/2}$$

$$DER = \frac{100s}{\bar{X}}$$

Donde:

S: Desviación estándar de la muestra

DER: Desviación estándar relativa. También se conoce como coeficiente de variación CV

$\bar{X}$ : Media de los valores obtenidos en las unidades de dosis analizadas, expresadas como porcentaje de lo declarado en el marbete.

n: Número de dosis analizadas.

$X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ : valores individuales ( $X_i$ ) de las unidades analizadas.

### Interpretación

A) Si el promedio de los límites especificados para el contenido de principio activo en la monografía individual es menor o igual al 100% aplicar para las tabletas, sino se especifica otra cosa en la monografía individual, los requisitos para uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad del ingrediente activo en cada una de las 10 unidades de dosis determinadas según el método de variación de masa o el de uniformidad de contenido, está dentro del rango del 85 al 115% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la desviación estándar relativa (DER) es menor o igual al 6%. Si una unidad está fuera del rango de 85 a 115% de



la cantidad etiquetada y ninguna unidad está fuera del rango de 75 a 125% de la cantidad teórica indicada en el marbete o si la DER es mayor a 6% o si se presentaran ambas situaciones, probar 20 unidades más.

Los requisitos se cumplen si no más de una unidad de las 30 están fuera del rango del 85 al 115% de la cantidad teórica indicada en el marbete y ninguna está fuera del rango del 75 al 125% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la DER de las 30 unidades de dosis no es mayor de 7.8%.<sup>(6,7)</sup>

B) Si el promedio de los límites especificados para el contenido de principio activo en la monografía individual es mayor de 100.00% aplicar:

1. Si el valor promedio encontrado en las unidades de dosis probadas es menor o igual a 100% los requisitos son como en (a).
2. Si el valor promedio encontrado en las unidades de dosis probadas es mayor o igual al promedio de los límites especificados para el contenido de principio activo en la monografía individual, los requisitos son como en (a); excepto que los porcentajes sobre la cantidad indicada en el marbete multiplicada por el promedio de los límites especificados para el contenido de principio activo en la monografía individual dividido entre 100.

C) Si el valor promedio encontrado en las unidades de dosis está entre 100% y el promedio de los límites especificados o para el contenido de principio activo en la monografía individual son como en (a); excepto que los porcentajes son calculados multiplicando la cantidad teórica indicada en el marbete por el valor promedio de las unidades de dosis probadas (expresando como un porcentaje de la cantidad etiquetada) dividida entre 100.<sup>(6,7)</sup>



➤ **DESINTEGRACIÓN**

La desintegración es el estado en que cualquier residuo de la unidad, excepto los fragmentos de recubrimiento insoluble o cápsulas permanece en la malla del equipo como una masa suave. La desintegración sirve al fabricante como guía en la preparación de una fórmula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote. Si se desintegra una tableta no quiere decir que el fármaco se vaya a disolver.



➤ **DISOLUCIÓN**

Es el proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución o simplemente es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve.

Los factores que afectan la disolución de fármacos en forma de dosificación oral incluyen:

➤ **Naturaleza física y química de la sustancia activa del fármaco**

Además de su efecto sobre disolución cinética, las características físicas y químicas de la sustancia farmacológica, así como los excipientes son consideraciones importantes en el



diseño de un producto farmacológico. Los fármacos que son física o químicamente inestables pueden requerir excipientes o procesos de fabricación especiales para protegerlos contra la degradación. <sup>(11)</sup>

Características físico-químicas importantes.

- **Solubilidad, pH y absorción del fármaco:** El perfil de solubilidad-pH es un diagrama de solubilidad del fármaco en los valores de pH fisiológico. Una droga básica es más soluble en un medio ácido formando una sal. Inversamente una droga ácida es más soluble en el intestino formando una sal soluble en el pH más alcalino. El perfil de solubilidad – pH da una valoración completa de la disolución para una dosis de fármaco en el estómago o en el intestino. La solubilidad se puede mejorar con la adición de un ácido o excipiente básico.
- **Estabilidad, pH y absorción del fármaco:** El perfil de estabilidad – pH es un diagrama del índice de reacción constante para la degradación del fármaco versus pH. La materia prima farmacológica de disolución lenta (ingrediente farmacéutico activo) da lugar a productos farmacológicos de disolución lenta. Por lo tanto, la disolución del material farmacológico pulverizado sin procesar es un método *in vitro* muy útil para predecir los problemas de biodisponibilidad de fármacos en el cuerpo.
- **Tamaño de partícula y absorción del fármaco:** El área superficial de un fármaco es aumentada por medio de una reducción en el tamaño de las partículas; porque la disolución ocurre en la superficie de la sustancia (fármaco), cuanto mayor es el área superficial y durante la disolución, la superficie es constantemente cambiante. Los estudios de tamaño y distribución de tamaño de partículas son importantes para los fármacos que tiene baja solubilidad en agua. Partículas de tamaño pequeño dan lugar a un aumento en el área superficial total de las partículas, realzan la penetración del agua en las partículas y aumentan el índice de disolución.



• **Polimorfismo, solventes y absorción del fármaco:** El polimorfismo se refiere al arreglo de una sustancia farmacológica en varias formas u organismos polimorfos cristalinos. Los organismos polimorfos tienen la misma estructura química, pero diversas características físicas como solubilidad, densidad, dureza y características de compresión. Algunos cristales polimórficos tienen mucha más baja solubilidad acuosa que las formas amorfas, causando que el producto no sea completamente absorbido. Una droga que existe como una forma amorfa (forma no cristalina) se disuelve generalmente más rápido que el mismo fármaco en una forma cristalina rígida más estructural. <sup>(11)</sup>

➤ **Naturaleza de los excipientes**

Los excipientes se utilizan en una formulación para proporcionar ciertas características a la droga y a la forma de dosificación. Algunas de estas características funcionales son para mejorar la compresibilidad del fármaco activo, estabilizar la droga contra la degradación, disminuir la irritación gástrica, controlar el índice de la droga en el sitio de la absorción, aumentar la biodisponibilidad de la droga.

Los excipientes deben ser farmacodinámicamente inertes, sin embargo, estos pueden cambiar la funcionalidad de la sustancia del fármaco y la biodisponibilidad de la forma de dosificación. Los excipientes y productos farmacéuticos pueden afectar la cinética de la droga ya sea alterando el medio en el cual la droga se disuelve o reaccionando con el fármaco en sí; en la formulación pueden actuar directamente con la droga para formar un complejo soluble o insoluble en agua. Estos se pueden agregar intencionalmente a la formulación para aumentar o retrasar el índice de absorción del fármaco; los excipientes que aumentan la solubilidad acuosa de la droga generalmente aumentan el índice de disolución y absorción de la droga. <sup>(11)</sup>



➤ **PRUEBA DE DISOLUCIÓN**

Las pruebas de disolución de fármacos son pruebas *in vitro* que miden el índice y grado de disolución o liberación de la sustancia activa de un producto farmacéutico, generalmente en un medio acuoso bajo condiciones específicas. Los objetivos de disolución son que el fármaco se libere lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación del lote sea uniforme para que estos sean clínicamente efectivos.<sup>(15)</sup>

Importancia de la prueba de disolución:

- Es una prueba de control de calidad que provee evidencia sobre la consistencia física del producto y el proceso de fabricación.
- Es una herramienta de aseguramiento de calidad en la evaluación de lote a lote.
- Es útil durante las primeras etapas del desarrollo del producto y de su formulación.
- Ayuda en la selección de la formulación más deseable para el desarrollo de un producto.
- Es utilizado ampliamente para probar la estabilidad del producto.
- Provee los datos para facilitar la aprobación inicial y los cambios referentes al escalamiento y post- aprobación del producto.
- Permite a las entidades regulatorias tomar la decisión de aprobar cambios menores en la formulación y proceso de fabricación.
- Es un requisito regulatorio en las pruebas de evaluación de formas farmacéuticas sólidas.<sup>(11)</sup>

Utilidad de la prueba de disolución

- Guía para el desarrollo de nuevas formulaciones y procesos de fabricación.
- Ayuda a seleccionar excipientes.
- Sirve para caracterizar la calidad del producto.
- Uniformidad de liberación del fármaco de lote a lote.
- Sirve para evaluar la estabilidad del producto.





- Cambios post-prueba e incremento de escala.
- Predecir la actuación *in vivo* de la droga.

### **Componentes del equipo de disolución y condiciones establecidas para su funcionamiento.**

El desarrollo de una prueba apropiada de disolución requiere que el investigador ensaye diversas velocidades de agitación, medios (incluyendo volumen y pH del medio) y aparatos de disolución, hasta obtener una prueba de disolución aceptable. <sup>(11)</sup>

Los componentes del equipo son:

- **Medio de disolución**

Las pruebas de disolución deben realizarse bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación del rendimiento *in vivo* del producto. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas de la sustancia medicinal y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral. <sup>(6,7)</sup>

La FDA recomienda que se utilicen medios acuosos dentro del rango de pH de 1.2 a 6.8. Generalmente se prueban los siguientes medios:

- HCl 0.1 N (pH 1.2)
- Buffer de acetatos USP a pH 4.5
- Buffer de fosfatos a pH 6.8
- Fluido gástrico simulado a pH 1.2 ( sin enzimas)
- Fluido intestinal simulado a pH 6.8 (sin enzimas)

Aunque el uso de agua como medio de disolución no se recomienda porque las condiciones de prueba como el pH y la tensión superficial pueden cambiar según la fuente de agua y durante la prueba de disolución debido a la influencia de los ingredientes activos e inactivos, debe



señalarse que existen métodos de disolución en la USP en los cuales se utiliza el agua. Para evitar el cambio de pH al utilizar agua como solvente se debe agregar un buffer. El pH debe ser similar al que tendrá el fármaco en el sitio de absorción. El uso de enzimas en los fluidos gástricos e intestinales dependerá del producto y se deberá justificar. Generalmente el volumen del medio de disolución es de 500, 900 o 1000 ml. <sup>(6,7)</sup>

- **Sistema de agitación**

El más utilizado por su sencillez consiste en introducir una varilla agitadora provista de paleta y conectada con un motor que le imprime la velocidad de agitación regular y adecuada mientras dure el estudio.

La velocidad de agitación y naturaleza del agitador afectan la hidrodinámica del sistema, de tal modo que afecta el índice de disolución, debiendo esta ser controlada y las especificaciones son diferentes entre los productos farmacéuticos. Velocidades bajas de agitación (50- 75rpm) son más discriminatorias de los factores de formulación que afectan la disolución que las altas velocidades. Sin embargo velocidades altas de disolución son necesarias en algunas formulaciones especiales para obtener índices reproductivos de disolución. <sup>(6,7)</sup>

- **Temperatura**

Constituye el parámetro *in vivo* que puede ser reproducido fácilmente en el laboratorio. Por afectar marcadamente la solubilidad de los fármacos debe mantenerse dentro de los límites de variación muy estrechos mediante el uso de termostatos adecuados. La temperatura del medio debe ser de  $37 \pm 0.5^\circ \text{C}$ . Se debe evitar la evaporación y formación de burbujas en el medio.

- **Recipiente de disolución**

El tamaño y forma del recipiente de disolución puede afectar el índice y grado de disolución. La forma puede ser de base redonda o plana. Los fármacos pobremente solubles en agua pueden requerir el uso de un recipiente de gran capacidad (2000 ml) para observar una disolución significativa. En los aparatos de vasos múltiples no deben existir diferencias significativas de un vaso a otro.



Una vez realizado el ensayo de disolución, el análisis puede hacerse continuamente o en forma intermitente, en el primero el muestreador y la bomba no deben proporcionar vibración ni un mayor volumen a la solución y en el último debe reponerse las alícuotas de volumen tomado. Las alícuotas se deben filtrar antes de hacer el análisis que debe ser selectivo para el fármaco. (6, 7)

➤ **Tipos de aparatos**

- Cesta rotatoria (Aparato 1)
- De paleta (Aparato 2)
- Cilindro de reciprocidad (Aparato 3)
- De flujo a través de célula (Aparato 4)
- De paleta sobre disco (Aparato 5)
- De cilindro (Aparato 6)
- De disco de reciprocidad (Aparato 7)

Los aparatos más utilizados son el de cesta rotatoria y el de paleta; estos son flexibles para usarse en las pruebas de disolución de una gran variedad de productos farmacéuticos. Considerando esto, describiremos los primeros dos aparatos. (6, 7)

**Aparato de cesta rotatoria:** dispone de un vaso cilíndrico de vidrio o de otro material inerte y transparente de fondo esférico con capacidad para 1000 ml, con una tapa que debe retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El aparato contiene una cesta cilíndrica sostenida en un eje de motor. La cesta sostiene la muestra y rota en el vaso cilíndrico que contiene el medio de disolución. El vaso debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua que tenga la temperatura del medio de disolución a  $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$ . (6, 7)

El eje transmisor mide de 6.3 mm a 6.5 mm ó de 93.4 mm a 10.1 mm de diámetro, debe ser de acero inoxidable, girar sin bamboleo y estar colocado en el centro del vaso, de tal modo



que no quede a más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo a cada producto, la velocidad más común para este método es de 100rpm.

La cesta consta de dos partes: la parte superior unida al eje transmisor del movimiento es de acero inoxidable con un orificio de 2 mm de diámetro; se ajusta a la parte inferior por medio de tres grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente. El aparato 1 se prefiere generalmente para cápsulas y formas posológicas que tienden a flotar. <sup>(6, 7)</sup>

**Aparato de paleta:** el vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las especificaciones del aparato 1 excepto que el diámetro del eje transmisor debe ser de 9.4 mm a 10.1 mm. La hélice agitadora es una paleta de 4 mm  $\pm$  1 mm de espesor y 19 mm  $\pm$  0.5 mm de alto. Ésta se fija verticalmente a un motor de velocidad variable que rota a una velocidad controlada.

La tableta o cápsula se coloca en el frasco de disolución de fondo redondeado, el que reduce la turbulencia del medio.

Durante la prueba se debe mantener una distancia de 25 mm  $\pm$  0.2 mm entre la cuchilla y el fondo del vaso. Para mantener la muestra en el fondo y evitar que flote se puede utilizar una espiral de material no reactivo. Las velocidades de funcionamiento más utilizadas son de 50rpm para las formas de dosificación oral sólida y 25rpm para las suspensiones. El aparato 2 se prefiere para las tabletas. <sup>(6, 7)</sup>

#### ➤ Interpretación de los resultados de disolución

Los resultados deben presentarse como porcentaje disuelto de la cantidad teórica declarada del principio activo en el tiempo especificado en la monografía respectiva. En los casos en que se toma una muestra de líquido en un tiempo determinado, se recurre a la tabla de aceptación de la USP.



Para interpretar la tabla, se debe definir el valor **Q**: Cantidad de ingrediente activo (fármaco) disuelto expresado como un porcentaje del contenido declarado o teórico especificado en la monografía. Los valores típicos de **Q**, están en el rango del 70 al 80%. No se requieren de valores de **Q** que excedan el 80%, debido a que se necesitan hacer ajustes para la valoración y en los rangos de uniformidad de contenido.

La USP estipula que se debe continuar con la prueba de disolución a través de las tres etapas a menos que los resultados coincidan con la etapa 1 o la etapa 2 de la tabla de Aceptación correspondiente. Los valores 5%, 15% y 25% de la Tabla de aceptación son los porcentajes del contenido declarado de tal manera que esos valores y **Q**, están en los mismos términos. <sup>(6,7)</sup>

<b>Tabla de Aceptación</b>		
<b>Muestra unitaria: IR cápsulas, tabletas sin recubierta y tabletas con cubierta simple</b>		
Nivel	Número unidades	Criterio de aceptación
S (1)	6	Cada unidad no debe ser menor que $Q + 5\%$
S (2)	6	El promedio de 12 unidades $[S(1) + S(2) + S(3)]$ debe ser igual o mayor que $Q$ , y ninguna unidad debe ser menor que $Q - 15\%$
S (3)	12	El promedio de 24 unidades $[S(1) + S(2) + S(3)]$ debe ser igual o mayor que $Q$ , no más de 2 unidades deben ser menor de $Q - 15\%$ , y ninguna unidad debe ser menor que $Q - 25\%$



➤ **PERFILES DE DISOLUCIÓN**

Para tabletas de liberación inmediata, se recomienda efectuar el ensayo de disolución en todos los tiempos de toma de muestra, aunque esto no es obligatorio; queda a criterio del fabricante realizar perfiles de disolución en los diferentes tiempos de muestreo para asegurar la estabilidad biofarmacéutica del producto.

La caracterización de los perfiles de disolución *in vitro* es esencial para evaluar las propiedades de una formulación, para comparar las formulaciones de referencia con otras formulaciones de estudio y, cuando exista una correlación adecuada entre los parámetros de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad, para predecir el comportamiento *in vivo*.<sup>(3)</sup>

Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permite caracterizar la curva ascendente y la fase de meseta.

Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres estarán distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente a lo largo del perfil de disolución. El volumen extraído puede o no reemplazarse. No se debe extraer más del 10% del medio de disolución.<sup>(7)</sup>

La evaluación de los perfiles de disolución, comprende la determinación experimental de la velocidad a la que el principio activo se disuelve, bajo condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica; así mismo permite una predicción de una buena biodisponibilidad *in vivo*, es decir, si el medicamento alcanzará el nivel terapéutico en el tiempo adecuado.<sup>(10,5)</sup>



➤ **ESPECTROFOTOMETRIA**

La espectroscopia (espectrofotometría) es el estudio de las interacciones de la radiación electromagnética con la materia, es un método instrumental utilizado en los análisis químicos. El espectro electromagnético se divide en longitudes de onda: rayos gamma, rayos X, ultravioletas, visibles, infrarrojos, microondas y ondas radioeléctricas. Las interacciones electromagnéticas con la materia provocan la absorción o emisión de energía a través de la transición de los electrones entre niveles cuánticos o discretos de energía, vibraciones de enlaces, rotaciones moleculares y transición de electrones entre orbitales de átomos y moléculas. <sup>(2)</sup>

Todas estas interacciones tienen lugar en instrumentos denominados espectrómetros, espectrofotómetros o espectroscopios. El espectrofotómetro se usa para medir la intensidad de un espectro determinado en comparación con la intensidad de luz procedente de una fuente patrón. Esta comparación permite determinar la concentración de la sustancia que ha producido ese espectro. Los espectrofotómetros también son útiles para estudiar espectros en las zonas no visibles porque sus elementos de detección son bolómetros o células fotoeléctricas. Los primeros se aplican especialmente al análisis de espectros de infrarrojos, y los segundos al de espectros ultravioletas.

Los espectros generados en esos equipos se graban gráfica o fotográficamente en espectrogramas o espectrógrafos, permitiendo el estudio de la longitud de onda y la intensidad de la radiación absorbida o emitida por la muestra analizada.

La absorción espectrofotométrica en las gamas visible y ultravioleta del espectro electromagnético es un método espectral cuantitativo común para sustancias orgánicas e inorgánicas. Con esta técnica se mide la transparencia relativa de una disolución, antes y después de hacerla reaccionar con un reactivo colorante. La disminución que se produce en la transparencia de la disolución es proporcional a la concentración del compuesto analizado. <sup>(2)</sup>



# MATERIAL Y METODO





---

---

## MATERIAL Y METODO

- Tipo de estudio: Experimental, que consistió en determinar en el Laboratorio de Control de Calidad de Drogas y Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas los parámetros de calidad a tabletas de Atenolol de 100 mg del lote N° 07046-5, elaboradas en el Laboratorio Mauricio Díaz Müller mediante la realización de ensayos para controlar sus características.
  
- Para el análisis cuantitativo se utilizó el método de análisis espectrofotométrico, región ultravioleta a una longitud de onda de 274 nm.
  
- Plan de Análisis: El análisis de datos se realizó a través del programa Microsoft Office Excel 2003 presentando la información por medio de cuadros y gráficos.
  
- Variables analizadas:
  - Pruebas Mecánicas.
  - Pruebas Posológicas.
  - Indicadores Biofarmacéuticos



**OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Subvariable</b>	<b>Indicador</b>
Pruebas mecánicas	Pruebas que evalúan la resistencia de los comprimidos a la presión y abrasión.	Dureza  Friabilidad	45-55 Newton  Menor de 1%
Pruebas posológicas	Pruebas que evalúan el peso y la cantidad de principio activo contenido en una tableta.	Uniformidad de Peso  Uniformidad de dosis	357 mg $\pm$ 5%  90-110%
Indicadores biofarmacéuticos	Pruebas que permiten determinar el tiempo en el que la tableta se disgrega y la cantidad de principio activo disuelto.	Tiempo de desintegración  Disolución	Menor de 15 minutos  Q no menos del 80% en 30 minutos.



---

---

## Material y Equipos

### I. Material

#### a) Reactivos:

Acetato de sodio trihidratado cristalino, grado de pureza 99.8 % p/p, certificado ACS

Acido acético glacial, pureza 100%, densidad 1.05g/ml, certificado ACS Pluss

Agua destilada desgasificada

#### b) Estándar de Atenolol

c) Tabletas de Atenolol 100 mg, lote N° 07046-5

### II. Equipo

#### a) Equipo de cristalería

- Balones de aforo de 1000 ml, tolerancia  $\pm 0.30$  ml, clase A, marca PYREX
- Balones de aforo de 1000ml, clase A, marca KIMAC
- Balones de aforo de 2000 ml, tolerancia  $\pm 0.50$  ml, clase A, marca PYREX
- Balones de aforo de 250 ml, tolerancia  $\pm 0.24$  ml, marca PYREX
- Balones de aforo de 100 ml, clase A, marca KIMAC
- Balones de aforo de 50 ml, tolerancia  $\pm 0.05$  ml, clase A, marca PYREX
- Balones de aforo de 50ml, clase A, marca KIMAC
- Beaker de 1000 ml, marca PYREX
- Beaker de 100 ml, tolerancia  $\pm 5\%$  clase A
- Probetas de 100 ml, marca PYREX
- Probeta de 50 ml, marca ASSITENT
- Probeta no graduada Schott & GEN HAINZ
- Pipetas serológicas de 10 ml, marca KIMAC
- Pipetas volumétricas de 10 ml, clase A, marca KIMAC
- Pipetas serológicas de 1 ml, clase B, HBG
- Mortero y pilón, marca COORS
- Embudo de filtración



- Espátula
- Papel filtro
- Jeringas de 20 ml, marca JETPRO
- Tubos de ensayo
- Gradillas

b) Equipos instrumentales:

- Balanza analítica. Balance electronic AC 115 v, serie N° 470233
- Ultrasonido BRANSONIC B3-R. Branson Ultrasonics Corporation.
- Disolutor SR8 Plus
- Sistema de espectroscopia UV HP 8453, compuesto por: espectrofotómetro HP 8453, computadora HP venta, software ChemStation UV- VIS, celda de cuarzo de 1 cm (Starna Ltd) e impresora HP Desk Jet.

## PROCEDIMIENTOS.

➤ **Dureza:**

1. Tomar 10 tabletas.
2. Colocar una tableta en forma diametral en el comprobador de dureza de Stokes-Monsanto, aplicando una mínima presión necesaria para que la tableta pueda sujetarse.
3. Desplazar el sistema de lectura para que el indicador señale el 0 (cero) de la escala.
4. Girar el botón superior, aumentar lentamente la presión que se transmite a la tableta mediante el resorte espiral que posee el aparato hasta conseguir que la tableta se rompa.
5. Leer la presión necesaria para realizar la ruptura de la tableta.
6. Repetir el procedimiento con las tabletas restantes.
7. Calcular la media, desviación estándar y el coeficiente de variación de los resultados.
8. Interpretar los resultados obtenidos.



➤ **Friabilidad:**

1. Pesar una cantidad de tabletas aproximadamente a 6.5 gramos, anotar el peso exacto y designarlo como peso inicial.
2. Llevar las tabletas al friabulador de Roche, quitando la cubierta y limpiando el tambor.
3. Colocar las tabletas en el tambor y ajustar nuevamente la cubierta.
4. Encender el equipo, haciéndolo girar a 25 rpm por cuatro minutos.
5. Cuando el tambor deja de rotar, sacar las tabletas y limpiarlas con cuidado removiendo cualquier partícula adherida.
6. Pesar nuevamente las tabletas y designar el peso como peso final.
7. Calcular el porcentaje de desgaste que sufrieron las tabletas.
8. Interpretar los resultados obtenidos.

➤ **Uniformidad de peso:**

1. Tomar 20 tabletas.
2. Pesar con cuidado cada una de las tabletas.
3. Determinar su peso promedio.
4. En base al peso obtenido calcular el porcentaje de desviación.
5. Determinar el límite superior e inferior.

➤ **Uniformidad de Dosis (Variación de masa) :**

1. Pesar individualmente 10 tabletas.
2. Con el porcentaje de recuperación de la valoración del principio activo calcular los porcentajes de desviación.
3. Tabular y calcular los resultados.
4. Para comprimidos cuya masa media es de 250 mg o más se acepta un porcentaje de desviación menor del 5%.



➤ **Desintegración:**

1. Colocar en un recipiente aproximadamente 800 ml de agua destilada a 37° C.
2. Colocar en el cestillo que contiene seis tubos de vidrio, una tableta en cada tubo.
3. Colocar los discos de plexiglás y poner en marcha el aparato.
4. Medir el tiempo de desintegración cuando las tabletas se hallan disueltas completamente.

**Metodología de la determinación analítica.**

El estudio consta de las siguientes etapas:

1. Disolución: Se realiza conforme a los requerimientos dados en la USP 28/ NF21.
2. Cuantificación por espectrofotometría región ultravioleta, a una longitud de onda de 274nm.
3. Análisis de datos: La representación gráfica y los cálculos estadísticos se efectuaron mediante el programa Microsoft Office Excel 2003

➤ **Perfil de disolución:**

1. Procedimiento: Seis tiempos de muestreo (5, 10, 15, 20, 25, 30 minutos), 6 muestras y dos determinaciones.
2. Tabular y calcular los resultados.
3. Valores a reportar:
4. Porcentaje disuelto.
5. Coeficiente de Variación a diferentes tiempos. El primer punto no mayor del 20% y en los demás puntos no mayor del 10%.
6. Gráfica Tiempo vs. Porcentaje disuelto.



---

---

**Preparación de los reactivos:**

- **Solución de Acetato de sodio 0.1N:** Pesar 13.64 gramos de acetato de sodio trihidratado cristalino, disolverlo con agua desgasificada en un balón de 1000 ml y llevarlo al aforo.
- **Solución de Acido acético glacial 0.1N:** Tomar 5.71 ml de ácido acético glacial, disolverlo con agua desgasificada en un balón de 1000 ml y llevarlo al aforo.
- **Buffer de acetato pH 4.6:** Tomar 399.11 ml de solución de acetato de sodio 0.1N y mezclarlos con 489.78 ml de solución de ácido acético glacial 0.1N en un balón de 2000 ml, aforar con agua desgasificada, luego llevarlo a un volumen de 8000 ml.

**Preparación de la curva de calibración.**

1. Pesar una cantidad de patrón de atenolol equivalente a 40.3 mg de principio activo y pasarlo a un balón de 100 ml.
2. Disolver con 10 ml de Buffer de acetato pH 4.6.
3. Llevar a baño de ultrasonido por 5 minutos.
4. Llevar al aforo con Buffer de acetato pH 4.6 y mezclar.
5. Pasar de esta solución madre a balones de 50 ml, alícuotas de:
  - 12.5 ml, esta solución contiene 100.75  $\mu\text{g/ml}$  de Atenolol
  - 11.25 ml, esta solución contiene 90.675  $\mu\text{g/ml}$  de Atenolol
  - 10 ml, esta solución contiene 80.6  $\mu\text{g/ml}$  de Atenolol
  - 8.75 ml, esta solución contiene 70.525  $\mu\text{g/ml}$  de Atenolol
  - 7.5 ml, esta solución contiene 60.45  $\mu\text{g/ml}$  de Atenolol
6. Aforar cada una de las soluciones con Buffer de acetato pH 4.6
7. Realizar la lectura de cada una de las diluciones por triplicado en orden ascendente de concentración para minimizar posibles efectos de memoria en el equipo.



➤ **Método de disolución:**

Condiciones de disolución

- Aparato 2: Paleta
- Vaso de disolución: USP
- Volumen : 900 ml
- Temperatura:  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- Medio: Buffer de Acetato pH 4.6
- Velocidad de agitación: 50 rpm
- Tiempo: 30 minutos
- Tiempos de muestreo: 5, 10, 15, 20, 25, 30 minutos
- Tratamiento de muestra: Extraer 20 ml, filtrar y descartar los primeros 5 ml.  
(Nota: Según la norma de la FEUM NOM – 177- SSA1 – 1998, el volumen extraído no debe ser mayor del 10%.)
- Tolerancia: Q no menos del 80% de lo declarado en la etiqueta en 30 minutos.

➤ **Procedimiento de disolución:**

- Ajustar el aparato de disolución en las condiciones descritas anteriormente.
- Colocar cada tableta en el recipiente que contiene 900 ml de solución Buffer de Acetato pH 4.6.
- Accionar el aparato.
- Tomar muestras, en los tiempos establecidos en el disolutor.

➤ **Preparación de la muestra:**

1. Filtrar una porción del medio de disolución.
2. Tomar 15 ml de filtrado.
3. Realizar la lectura de cada una de las muestras por duplicado.





➤ **Procedimiento:**

Obtener la absorbancia de la muestra a la longitud de onda máxima de absorción de 274 nm, emplear celdas de 1 cm y Buffer de Acetato 0.1N como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  disuelto por medio de la siguiente fórmula (cálculo del porcentaje disuelto sin reposición del medio de disolución):

**Sin reposición del medio de disolución:**

- a) Cálculo de los miligramos del principio activo disuelto en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo ( $E_i$ ).

$$E_i = (X_i) (F_d) (v) \quad \text{donde} \quad X_i = \frac{Y_i - A}{B}$$

Donde:

$E_i$ : miligramos del principio activo disuelto en el volumen de muestra tomadas al i – ésimo tiempo de muestreo.

$X_i$ : concentración del principio activo (mg/ ml) al i – ésimo tiempo de muestreo

$F_d$ : factor de dilución de la muestra

$v$ : volumen de muestra tomada

$Y_i$ : absorbancia del principio activo en la preparación de la muestra al i – ésimo tiempo de muestreo

$A$ : ordenada al origen de la curva de calibración

$B$ : pendiente de la curva de calibración.



b) Cálculo de los miligramos del principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo ( $D_i$ )

$$D_i = (X_i) (F_d) (V_i) + \sum_i^{N-1} E_i \quad \text{donde } V_i = V_o - [(N-1) v]$$

Donde:

$D_i$ : miligramos del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo

$X_i$ : concentración del principio activo (mg/ml) al i-ésimo tiempo de muestreo

$F_d$ : factor de dilución de la muestra

$V_i$ : volumen del medio de disolución al i-ésimo tiempo de muestreo

$E_i$ : miligramos del principio activo disuelto en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo

$V_o$ : volumen inicial del medio de disolución

$N$ : número de extracciones

$v$ : volumen de muestra tomada

c) Cálculo del por ciento del principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo (%  $D_i$ )

$$\% D_i = \frac{D_i}{Dosis} (100)$$

Donde:

% $D_i$ : por ciento del principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo

$D_i$ : miligramos del principio activo disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo

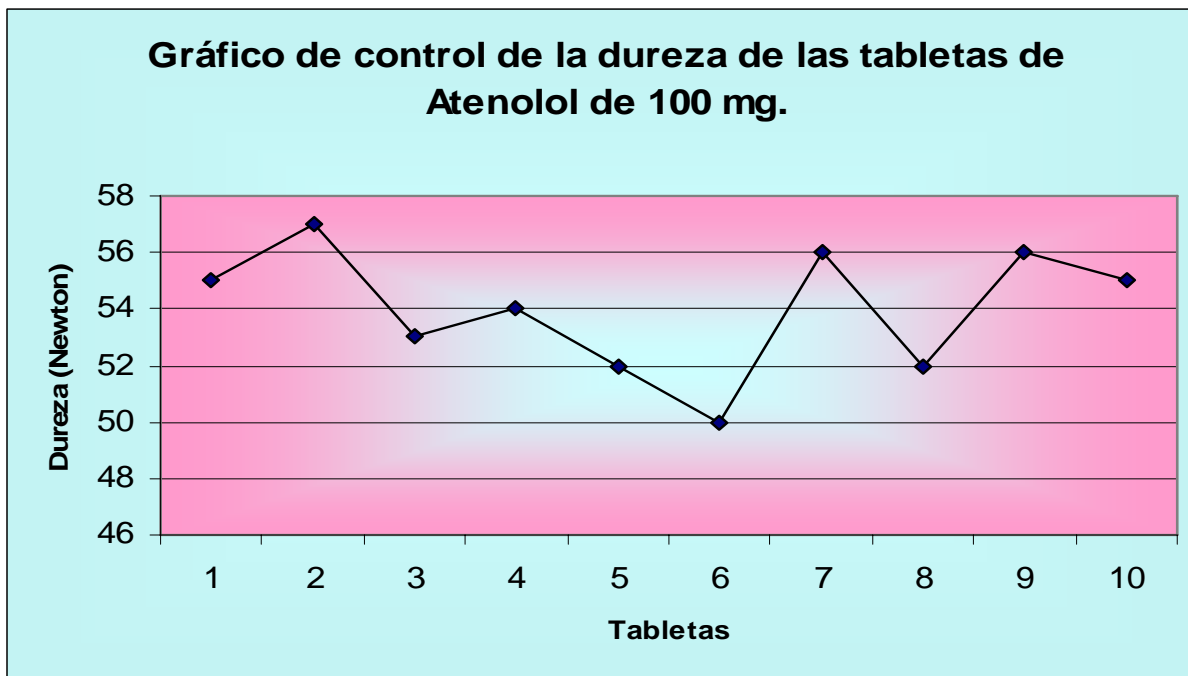
Dosis: miligramos del principio activo indicados en la etiqueta.



# RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS



CARTA DE CONTROL N° 1



La carta de control de dureza de las tabletas muestra variabilidad entre los diferentes valores obtenidos, observándose como límite superior 57 N y un límite inferior de 50 N. Algunos de los valores obtenidos están fuera de las especificaciones establecidas para tabletas de Atenolol, por tanto la prueba de Dureza aplicada a dichas tabletas no se cumple.



---

---

**TABLA N° 1**

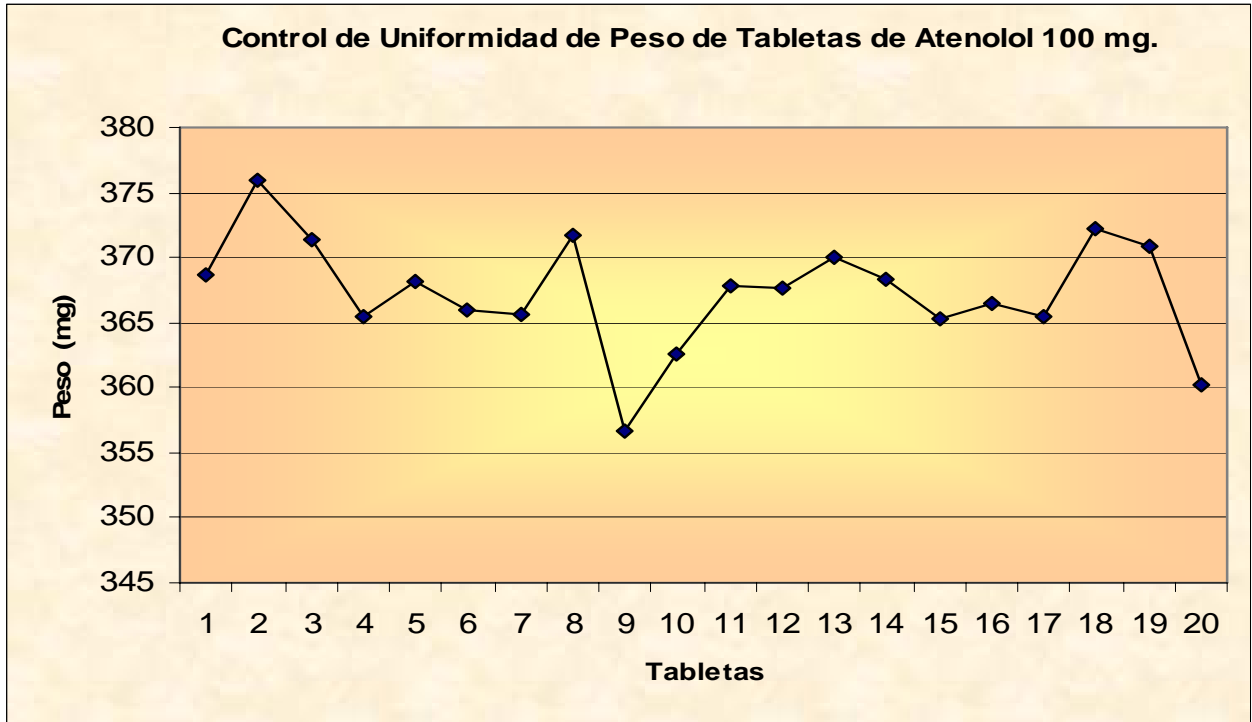
**PRUEBA DE FRIABILIDAD**

Peso Inicial	6.5862 gramos
Peso Final	6.5717 gramos
Friabilidad	0.2 %

Al evaluar la resistencia a la abrasión de las tabletas de Atenolol se obtuvo un porcentaje de pérdida de 0.2%, valor satisfactorio ya que es inferior al 1% como lo declara la especificación. El cumplimiento de esta prueba, le garantiza a las tabletas buena resistencia a la abrasión.



## CARTA DE CONTROL N° 2



Para la formulación de las tabletas de Atenolol 100 mg, las especificaciones del peso son las siguientes:

- Peso superior 374.85 mg
- Peso nominal  $357 \text{ mg} \pm 5\%$
- Peso inferior 339.15 mg

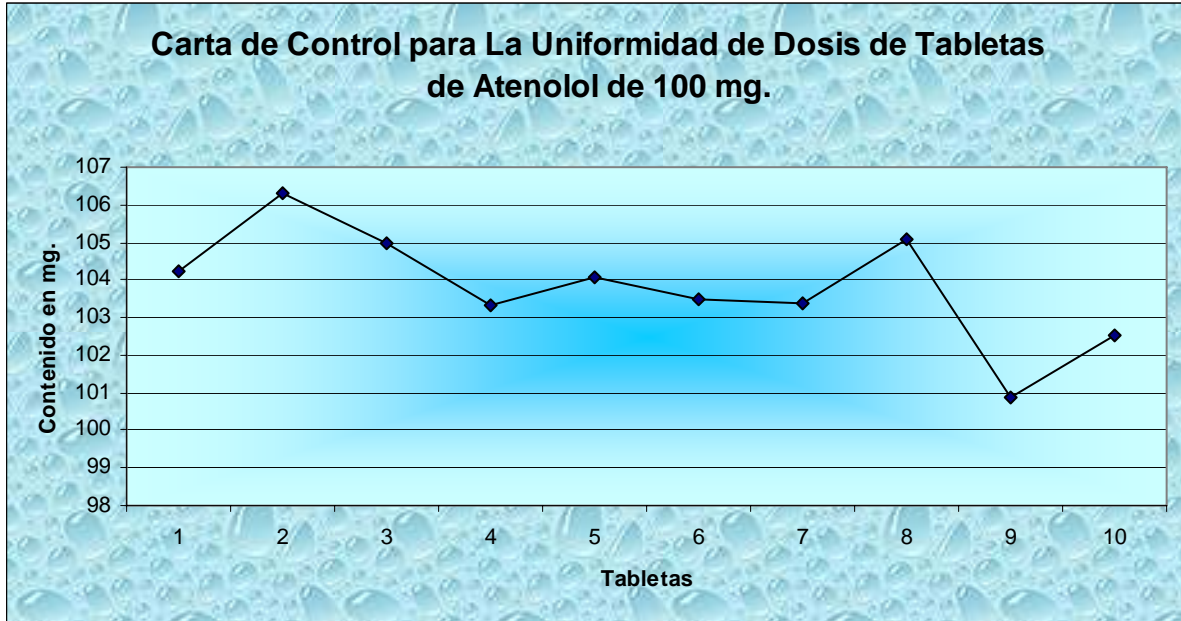
La carta de control del peso de las tabletas muestra variabilidad entre los diferentes pesos, observándose como límite superior un valor de 376 mg y como límite inferior un valor de 356.7 mg.

La prueba de uniformidad de peso se cumple satisfactoriamente, ya que solo una unidad sobrepasa la especificación superior, desviándose de la masa media en un porcentaje de 0.32 por encima del nivel de tolerancia (desviación de 5%), pero no se desvía en más del doble de este porcentaje.

La mayoría de los pesos de las tabletas se encuentran dentro de las especificaciones establecidas; permitiendo verificar que se está produciendo la calidad deseada en las tabletas.



CARTA DE CONTROL N° 3



La carta de control de uniformidad de dosis muestra variabilidad entre los diferentes valores de porcentajes de recuperación, observándose como límite superior 106.32 % y un límite inferior de 100.86 %. Todos los porcentajes individuales obtenidos están dentro de las especificaciones establecidas para el correcto desempeño de la prueba.

Con la prueba de uniformidad de dosis (variación de masa) realizada a las tabletas de Atenolol, el promedio del porcentaje de recuperación obtenido fue de 103.83%, valor que se encuentra dentro del rango de porcentaje de recuperación establecido (90 – 110%) para tabletas de Atenolol descrito en la Farmacopea.

La uniformidad de dosis se cumple, ya que la cantidad de principio activo en cada una de las diez unidades está dentro de los límites de la cantidad teórica especificada en el marbete, obteniéndose una desviación estándar de 1.45 valor menor a la tolerancia establecida para tabletas sin recubierta ( $\leq 6\%$ ).



**TABLA N° 2**

**PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN DE TABLETAS DE ATENOLOL 100 mg.**

N° Vasos	Tiempo de desintegración (minutos)
1	9
2	9
3	10
4	9
5	9
6	10
7	9
8	10
9	10
Promedio	9.44
Desv stand	0.53
CV	5.58

Al realizar la prueba de desintegración por triplicado en las condiciones establecidas, las tabletas de Atenolol mostraron un comportamiento satisfactorio, ya que hubo una disgregación completa, observándose un residuo suave en la malla del aparato de prueba, requisito establecido en la monografía respectiva.

El tiempo promedio en el que se dio la disgregación completa de las tabletas fue de 9 minutos con 44 segundos, valor que se encuentra dentro de la especificación para dicha prueba.

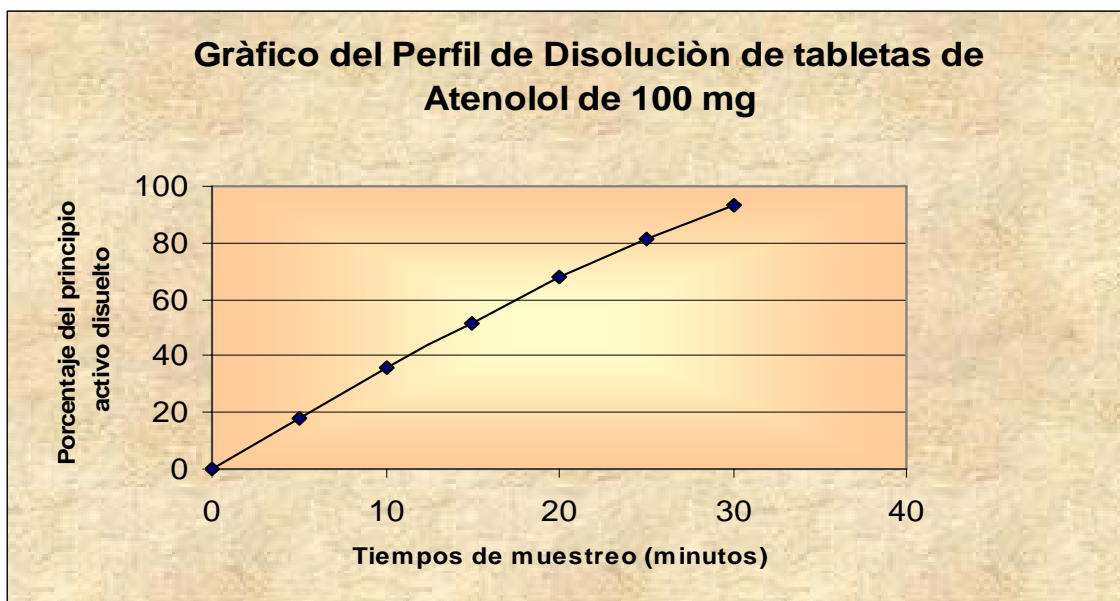




**TABLA N° 3**

**DATOS DEL PORCENTAJE DISUELTO EN LOS TIEMPOS DE MUESTREO.**

Tiempos (min)	5	10	15	20	25	30
PORCENTAJE DISUELTO	18.63	37.68	53.69	72.05	86.98	92.75
	18.73	37.79	53.74	72.11	86.93	92.74
	16.69	36.4	52.98	72.43	88.45	95.13
	16.68	36.42	52.94	72.51	88.41	95.2
	19.45	38.82	58.05	76.25	90.51	103.42
	19.48	38.8	58.07	76.31	90.58	103.31
	15.78	33.62	50.29	66.77	80.05	95.66
	15.83	33.65	50.26	66.74	79.78	95.73
	17.85	29.42	42.28	54.85	68.58	91.4
	17.8	29.33	41.48	54.89	68.71	91.45
	18.84	36.87	50.57	65.07	74.71	82.63
	18.73	36.81	50.46	65.13	74.61	82.64
Promedio	17.87	35.47	51.23	67.92	81.53	93.5
Desv. Est.	1.33	3.29	5.13	7.23	8.25	6.44
CV	7.43	9.28	10.01	10.65	10.12	6.88





En el primer tiempo de muestreo se dio una liberación promedio del principio activo de 17.87%, obteniéndose un coeficiente de variación de 7.43; cumpliendo con la especificación de que el valor de dicho coeficiente no debe ser mayor que el 20% para este tiempo. En los tiempos subsecuentes la liberación promedio del principio activo aumento gradualmente con respecto al tiempo de muestreo transcurrido, obteniéndose coeficientes de variación satisfactorios para cada tiempo de muestreos; cumpliendo con la especificación de que el valor de dichos coeficientes debe ser menor o igual al 10%.

Por medio del perfil de disolución de las tabletas de Atenolol se obtuvo una liberación del principio activo del 93.50% a los 30 minutos, cumpliéndose con lo especificado en la monografía para dicho producto (liberación del principio activo de no menos del 80% a los 30 minutos).



# CONCLUSIONES



## **CONCLUSIONES**

Obtenidos los resultados de los controles mecánicos, posológicos y biofarmacéuticos aplicados a las tabletas de Atenolol de 100 mg elaboradas en el Laboratorio Mauricio Díaz Müller, se concluye:

- No cumplen con la prueba de Dureza.
- Cumplen con los ensayos de: Friabilidad, Uniformidad de peso, Uniformidad de dosis, Tiempo de desintegración, permitiendo una buena Disolución que garantiza una liberación óptima del principio activo en el organismo.



# RECOMENDACIONES



### **RECOMENDACIONES**

1. Continuar realizando este tipo de estudios, con el fin de que los datos obtenidos permitan realizar ajustes en la formulación, asegurando la calidad en las producciones de lotes posteriores.
2. Realizar el Ensayo de Disolución utilizando como técnica de cuantificación Cromatografía Líquida de Alta Resolución (Técnica analítica establecida en la USP 28/ NF 21 para tabletas de Atenolol).
3. Asegurar el buen funcionamiento de los equipos que se requieran para la realización de estudios posteriores con el objetivo de obtener resultados confiables y reproducibles.



# REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS



---

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. *British Pharmacopoeia Volume II.*  
*Formulated Preparations: Specific Monographs. Atenolol Tablets*  
*Crown Copyright 2002.*
  
2. *Biblioteca de Consulta Microsoft® Encarta® 2003. ©*  
*1993-2002 Microsoft Corporation.*
  
3. *Cárdenas, R.H.L., Cortés, A. B.R.,*  
*Aspectos Biofarmacéuticos de la evaluación de medicamento.*  
*Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco,*  
*1ª. Edición, 1996.*
  
4. *Clarke's Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceutical, body Fluids and*  
*Post-Morten material.*  
*Second edition, London, Great Britain; The Pharmaceutical Press; 1986.*
  
5. *Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2000.*  
*Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.*  
*7ª. Edición. Secretaría de Salud. México.*
  
6. *Farmacopea de los Estados Unidos de América/ Formulario Nacional*  
*USP 25/ NF 20*  
*Edición Anual 2001*  
*Compendio de Normas Oficiales.*





7. *Farmacopea de los Estados Unidos de América/ Formulario Nacional  
USP 28/ NF 21*

*Edición Anual en español 2006*

*Compendio de Normas Oficiales*

8. *Fonseca María Antonieta, Balladares Elena*

*Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas.*

*Editorial Pueblo y Educación de la Republica de Cuba.*

9. *Dra. Gai María Nella, Sánchez María Pilar*

*Factor de similitud y Correlaciones in vivo – in Vitro.*

*Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas*

*Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile.*

10. *Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998.*

11. *Shargel Lean, Wu-pong Sussana,*

*APPLIED Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*

*Fifth Edition 2005*

*The United States.*

12. *USAN and the USP dictionary of drugs names*

*USAN 1993*

*1961 – 1992 Cumulative list*

*United States Pharmacopeial Convention, Inc.*



13. Vila Jato, José Luis  
*Tecnología Farmacéutica*  
*Volumen II: Formas Farmacéuticas*  
Editorial SINTESIS S.A  
MAYO 2001.

### **Direcciones electrónicas consultadas.**

14. *Ensayo de Disolución de Fármacos. SINTEFARMA 8(1): Enero- Junio, 2002.*  
[http://www.bvs.sld.cu/revistas/sint/vol8\\_1\\_02/sint\\_4102.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/sint/vol8_1_02/sint_4102.htm).

### **15. Atenolol. Propiedades.**

<http://translate.google.com/translate?hl=es&sl=en&u=http://www.rxlist.com/cgi/generic/atenolol.htm&prev=/search%3Fq%3Datenolol%26hl%3Des%26lr%3D%26sa%3DG>.

### **16. Parámetros de comprobación de calidad (CONTROLES)**

<http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/parametros.html#03>  
<http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/parametros.html#07>.

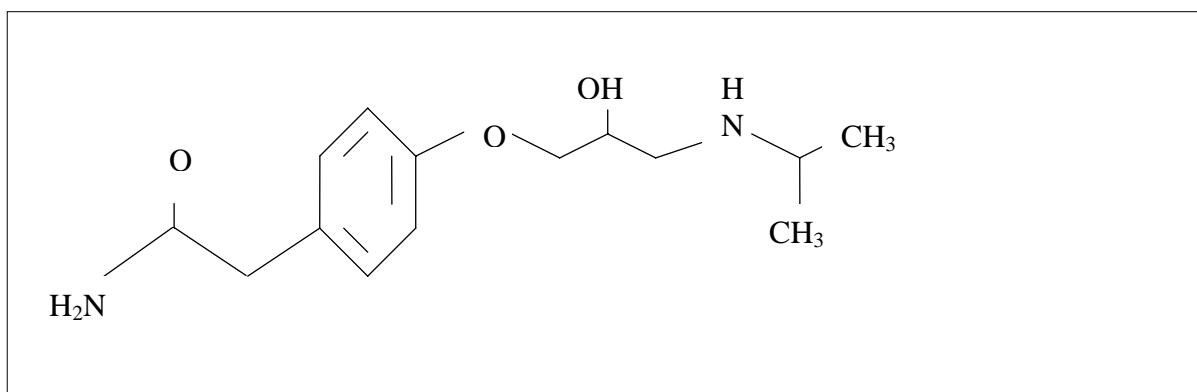


# ANEXOS



### FARMACOFICHA

- Nombre principio activo: Atenolol
- Formula química:  $C_{14} H_{22} N_2 O_3$
- Estructura química:



- Nombre genérico: Atenolol
- Nombre químico: Benzeneacetamide, 4 - [2- hydroxy - 3-[(1 - methylethyl) amino] propoxy].
- Peso molecular: 266.34

#### Propiedades Físicas y Químicas

- Propiedades Organolépticas: Polvo blanco, inodoro.
- Solubilidad: Soluble en agua y alcohol (etanol/ metanol), prácticamente insoluble en éter. Compuesto hidrofílico relativamente polar.



- Punto de fusión: 152 – 155° C
- Constante de disociación (pka): 9.6 a 24°C
- Coeficiente de partición (octanol /agua): 0.23
- Espectro de absorción: Región ultravioleta a una longitud de onda de 274 nm en Buffer de Acetato pH 4.6.
- Pérdida por secado: A una temperatura constante de 105° hay pérdida de no más de 0.5% del peso.
- Residuo de ignición: No más del 0.2%
- Tolerancia: En tabletas contiene no menos del 90% y no más del 110% de Atenolol declarado en la etiqueta.



### PRUEBA DE DUREZA DE TABLETA ATENOLOL 100MG

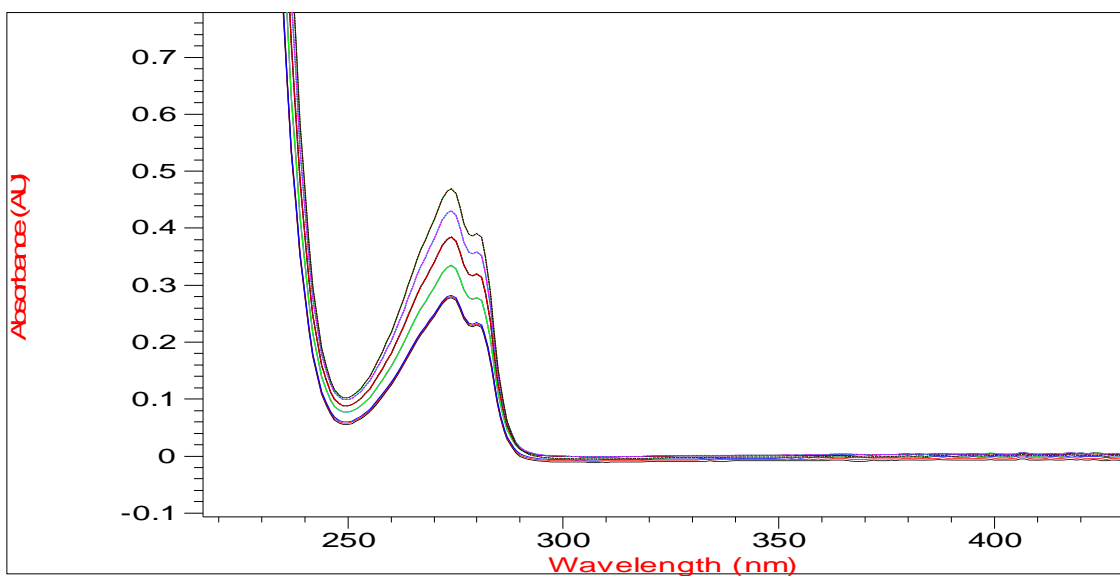
Tabletas	Dureza (newton)	Dureza(kg/F)
1	55	5.6122
2	57	5.8163
3	53	5.4082
4	54	5.5102
5	52	5.3061
6	50	5.102
7	56	5.7143
8	52	5.3061
9	56	5.7143
10	55	5.6122
Promedio	54	5.51
Desv stand	2.21	0.22
CV	4.09	1.42

### PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE PESO

	Peso (mg)	Uniformidad de Peso (mg)	Porcentaje Encontrado.
	368.6	104.22	10,4,22
	376	106.32	106.32
	371.3	104.99	104.99
	365.4	103.32	103.32
	368.1	104.08	104.08
	366	103.49	103.49
	365.7	103.40	103.4
	371.7	105.10	105.1
	356.7	100.86	100.86
	362.6	102.53	102.53
Promedio	367.21	103.83	103.83
Desv. Est.	5.33	1.51	1.59
CV.	1.45	1.45	1.53



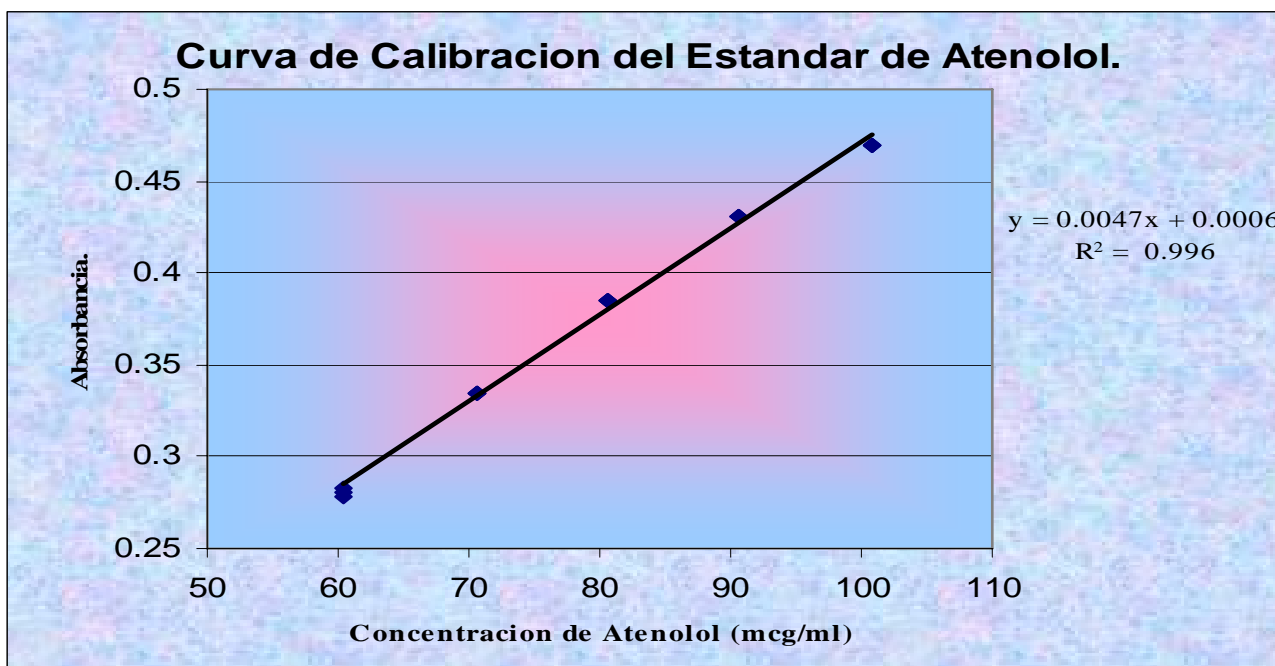
### LECTURA DEL ATENOLOL ESTANDAR





**DATOS DE CURVA DE CALIBRACION**

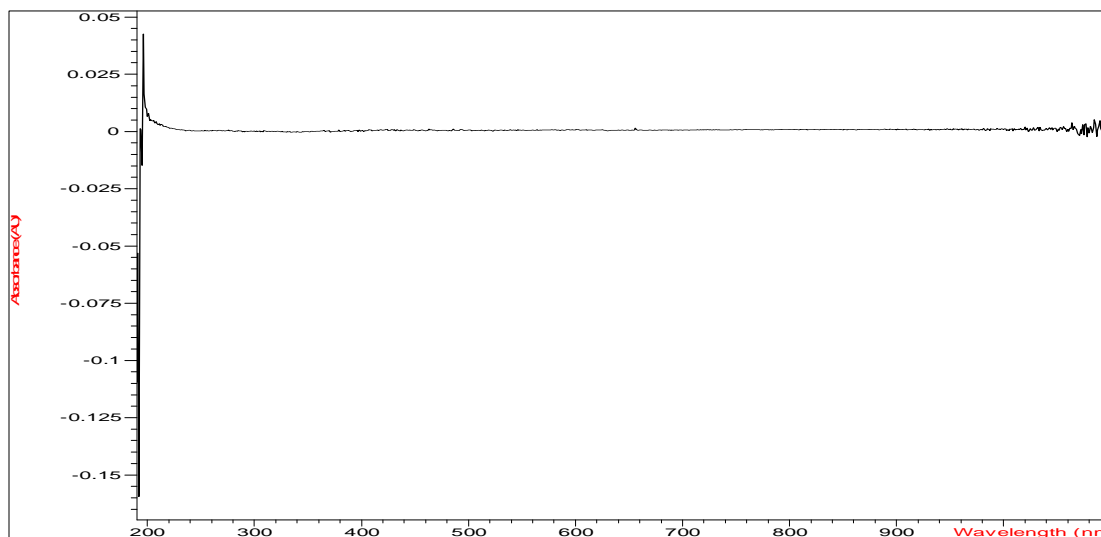
Nº	Atenolol	Abs<274nm>	%Error
1	60.45	0.27836	2.42
2	60.45	0.28064	1.59
3	60.45	0.28277	0.83
4	70.525	0.33452	-0.57
5	70.525	0.33497	-0.7
6	70.525	0.33456	-0.58
7	80.6	0.38469	-1.18
8	80.6	0.38483	-1.22
9	80.6	0.38453	-1.14
10	90.675	0.43117	-0.81
11	90.675	0.43083	-0.73
12	90.675	0.43104	-0.78
13	100.75	0.46965	1.18
14	100.75	0.46923	1.27
15	100.75	0.46998	1.11



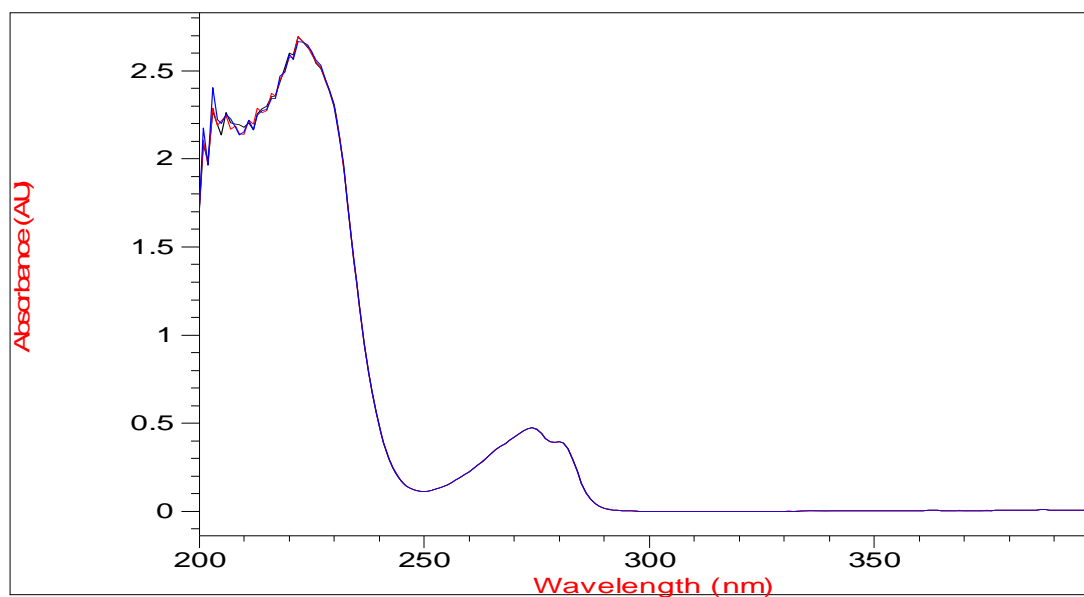




### LECTURA DEL BLANCO

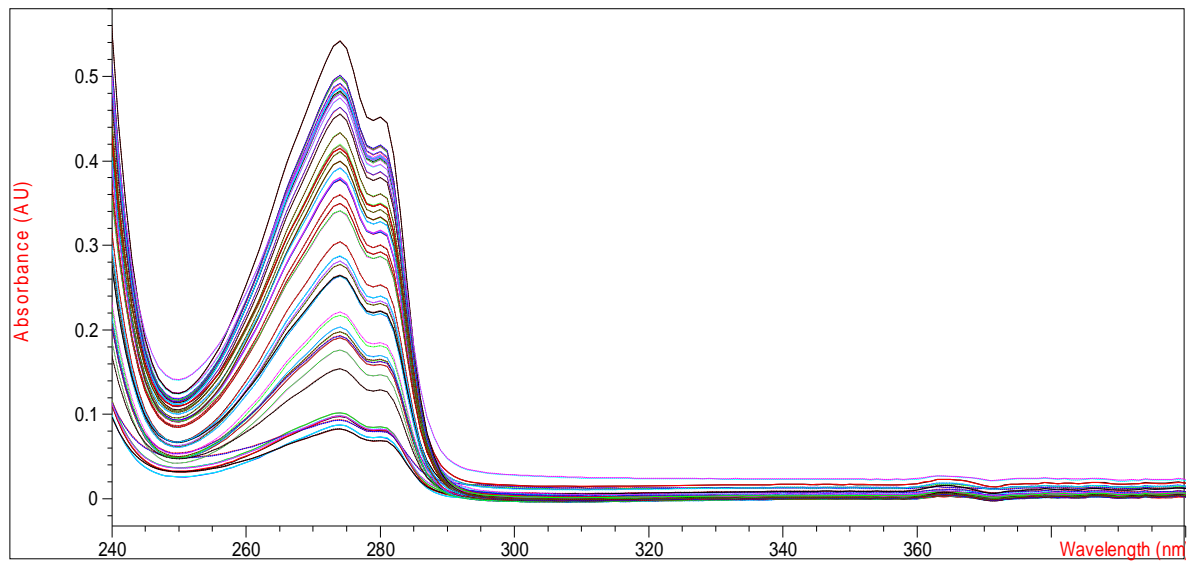


### ESPECTRO DE ABSORCION DE ATENOLOL





## LECTURA DE LAS MUESTRAS





**CUANTIFICACION DE LAS MUESTRAS DE TABLETAS DE ATENOLOL 100 mg.**

#	Name	Dilut. Factor	Atenolol	Abs<274nm>
1	vaso 1 tiempo 5	1	20.697	9.76E-02
2		1	20.814	9.82E-02
3	vaso 2	1	18.547	8.75E-02
4		1	18.532	8.74E-02
5	vaso 3	1	21.609	0.10192
6		1	21.639	0.10206
7	vaso 4	1	17.536	8.27E-02
8		1	17.586	8.29E-02
9	vaso 5	1	19.832	9.35E-02
10		1	19.779	9.33E-02
11	vaso 6	1	20.935	9.87E-02
12		1	20.816	9.82E-02
13	vaso 1 tiempo 10	1	41.866	0.19746
14		1	41.988	0.19803
15	vaso 2	1	40.449	0.19078
16		1	40.472	0.19088
17	vaso 3	1	43.13	0.20342
18		1	43.116	0.20336
19	vaso 4	1	37.35	0.17616
20		1	37.384	0.17632
21	vaso 5	1	32.691	0.15418
22		1	32.586	0.15369
23	vaso 6	1	40.971	0.19323
24		1	40.896	0.19288
25	vaso 1 tiempo 15	1	59.658	0.28137
26		1	59.713	0.28163
27	vaso 2	1	58.865	0.27763
28		1	58.817	0.27741
29	vaso 3	1	64.497	0.30419
30		1	64.519	0.3043
31	vaso 4	1	55.873	0.26352
32		1	55.846	0.26339
33	vaso 5	1	46.977	0.22156
34		1	46.094	0.2174



35	vaso 6	1	56.19	0.26502
36		1	56.062	0.26441
37	vaso 1 tiempo 20	1	80.052	0.37756
38		1	80.125	0.3779
39	vaso 2	1	80.473	0.37955
40		1	80.569	0.38
41	vaso 3	1	84.721	0.39958
42		1	84.792	0.39992
43	vaso 4	1	74.184	0.34988
44		1	74.158	0.34976
45	vaso 5	1	60.942	0.28743
46		1	60.989	0.28765
47	vaso 6	1	72.295	0.34097
48		1	72.365	0.3413
49	vaso 1 tiempo 25	1	96.64	0.4558
50		1	96.59	0.45556
51	vaso 2	1	98.275	0.46351
52		1	98.237	0.46333
53	vaso 3	1	100.57	0.47433
54		1	100.64	0.47465
55	vaso 4	1	88.949	0.41952
56		1	88.645	0.41809
57	vaso 5	1	76.198	0.35938
58		1	76.345	0.36008
59	vaso 6	1	83.015	0.39153
60		1	82.905	0.39102
61	vaso 1 tiempo 30	1	101.99	0.48104
62		1	102.01	0.48111
63	vaso 2	1	102.32	0.48257
64		1	102.35	0.48274
65	vaso 3	1	104.13	0.4911
66		1	104.38	0.49232
67	vaso 4	1	103.22	0.48684
68		1	103.46	0.48795
69	vaso 5	1	86.97	0.41019
70		1	87.111	0.41085
71	vaso 6	1	87.922	0.41468
72		1	88.001	0.41505



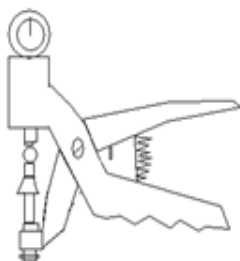
## EQUIPOS DE CONTROL DE CALIDAD



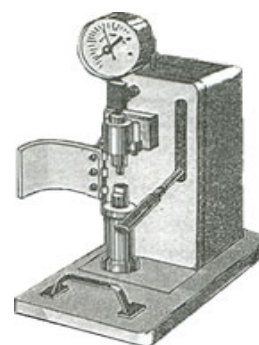
Equipo Monsanto-stokes.



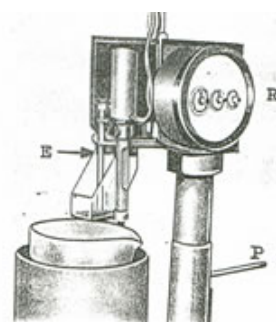
Equipo Strong-Cobb



Equipo Pfizer.



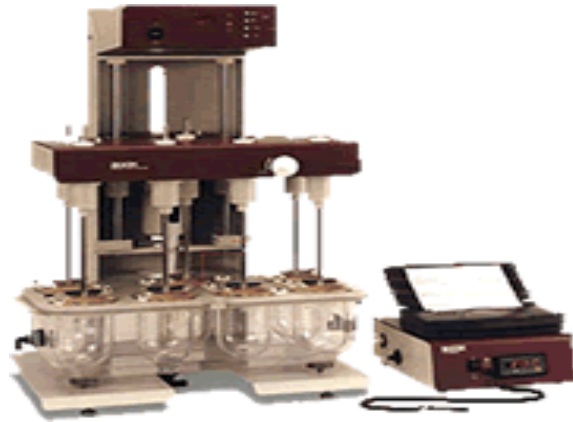
Equipo Erweka



Esquema del equipo Herbelein.



Friabilizador Roche



Equipo de disolución



**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

<b>COMPONENTES</b>	<b>CANTIDAD (mg)</b>	<b>%</b>
Atenolol (Principio Activo)	100	28
Carbonato de Magnesio (Diluyente)	112.75	31.58
Avicel pH 102 (Diluyente)	112.75	31.58
Almidón de Maíz (Aglutinante)	14	3.92
Cab-O-Sil (Lubricante)	1.75	0.5
Esterato de Magnesio (Lubricante)	1.75	0.5
Almidón Glicolato de Sodio (Desintegrante)	7	1.96
Lauril Sulfato de Sodio (Humectante)	7	1.96
<b>TOTAL.....</b>	<b>357</b>	<b>100</b>