

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua**  
**UNAN-León**  
**Facultad de Ciencias Químicas**  
**Carrera de Farmacia**



**“A la libertad por la universidad”**

*Tesis para optar al título de Licenciado Químico – Farmacéutico*

**“Valoración cualitativa de la calidad en Cápsulas Fitomedicinales comercializadas en Farmacias y Establecimientos botánicos en el país, en el período comprendido de Enero – Noviembre del año 2012”.**

**Autor:**

*Br. Karla Gabriela Zamora Salinas.*

**Tutor:**

*Lic. Kelvin José Núñez Martínez.*

***2012, Año del Bicentenario y Refundación de la Universidad!***



## Índice

Contenido	Página
Introducción.....	5
Objetivos.....	6
Marco teórico.....	7
Hipótesis.....	29
Diseño metodológico.....	30
Resultados y Análisis de los Resultados.....	35
Conclusión.....	40
Recomendaciones.....	41
Bibliografía.....	42
Anexos.....	44



***Dedicatoria***

*Hoy quiero dedicar este trabajo monográfico, a mi familia, ya que sin su apoyo, esfuerzo, amor incondicional y constante motivación no hubiese logrado cumplir esta meta.*

*Y a los docentes, que desde la infancia hasta la educación superior, dedicaron su tiempo, esfuerzo y sabiduría para forjar en mí una persona profesional e integral.*



### *Agradecimiento*

- ☞ A Dios, por concederme la sabiduría, paciencia y soporte para cumplir esta meta.*
- ☞ A mis padres, por su apoyo moral, espiritual y económico, ya que sin esos esfuerzos, regaños, consejos y dedicación no me hubiera sido posible alcanzar la cima en este camino.*
- ☞ A mis tíos, por haberme acompañado a lo largo este camino brindándome siempre su confianza y apoyo incondicional.*
- ☞ A los docentes, que supieron inculcar sus conocimientos durante todo mi estudio y también me brindaron su amistad.*
- ☞ Al Lic. Kelvin José Núñez, quien colaboró como tutor, por su desempeño y dedicación al tener la paciencia de guiarme y corregirme durante la realización de este trabajo.*
- ☞ A todos los que de una u otra manera colaboraron conmigo,*

*A todos mi más sincero agradecimiento.*



## Introducción

En el año 2011, se realizaron investigaciones acerca de presentaciones farmacéuticas de fitofármacos mayormente comercializada (Indagar la presentación fitofarmacéutica mayormente comercializada en farmacias botánicas de los departamentos de Managua, León, Chinandega y Estelí, R Bustillo. C. Cruz. H Loaisiga., K. Núñez); y sobre verificación de la calidad microbiológica y fitoquímica de cápsulas Fitomedicinales (Verificación de la calidad de un producto Fitoterapico en capsulas comercializadas en los Departamentos de Managua, Estelí y León, J. L. Silva G., M. Y. Valle V., K. Núñez); de los cuales se concluyó que el uso y la comercialización de fitofármacos y productos naturales bajo la presentación de cápsulas es el producto mayormente comercializado lo cual es propenso para adulteraciones y falsificaciones.

Dichos estudios hicieron hincapié en la valoración fitosanitaria (control de calidad microbiológico) de productos de esta naturaleza, por lo cual en el presente estudio se hace relevancia no al contenido de principios activos, sino más bien al empaque primario de la presentación fitomedicinal el cual es el primer parámetro que debe valorarse para la verificación del cumplimiento de buenas prácticas de manufactura y diseño, puesto que son pautas fundamentales y de relevancia como parte de I+D (investigación y diseño) presentación farmacéutica (cápsulas), por ello se pretende que éste sea un aporte a estudios de productos Fitomedicinales desde el punto de vista de controles a productos terminados que sirvan como marco referencial a las autoridades sanitarias correspondientes para la vigilancia de la calidad de los mismos. Así mismo a la mejora continua del vigente reglamento centro americano de verificación de la calidad de productos naturales R.T.C.A 11.03.56.09

Tras la conclusión del estudio se hizo evidente que el control riguroso de formas farmacéuticas sólidas es necesario siendo que la calidad de productos como Pasinerva se diferencia notablemente en comparación a productos elaborados de forma inescrupulosa que no cuentan con registro sanitario ni calidad de empaque primario (cápsulas) , lo cual pone en riesgo la salud de consumidores.



## Objetivos

### **General:**

- Valorar la calidad cualitativa en Cápsulas de Productos Naturales comercializadas en farmacias y establecimientos botánicos del país, en el período comprendido de Enero – Noviembre de 2012.

### **Específicos:**

- Determinar el cumplimiento de uniformidad de contenido y peso promedio de Cápsulas Fitomedicinales a través de ensayos de formas farmacéuticas sólidas.
- Evaluar el tamaño de partícula utilizado para la manufactura de Cápsulas Fitomedicinales a través de ensayo de Tamizado.
- Determinar el Índice de Hausner ( $I_H$ ) para el contenido de Cápsulas Fitomedicinales.
- Valorar el comportamiento de Cápsulas Fitomedicinales en diferentes medios de disolución (Fluido gástrico simulado, Fluido intestinal simulado, HCl y H<sub>2</sub>O) para ensayos de formas farmacéuticas sólidas.



## Marco Teórico

### 1. Fitofármacos:

En términos generales los fitofármacos son medicamentos que contienen como principio activo exclusivamente plantas, partes de plantas, ingredientes vegetales o bien, preparaciones obtenidas a partir de ellas. <sup>(14)</sup>

Los fitofármacos en sentido estricto se definen mediante los siguientes dos criterios:

**A. Son fármacos que contienen, como sustancias activas, preparaciones de partes vegetales en una forma galénica específica.**

La preparación a partir de partes vegetales puede ser:

- a) *Partes vegetales cortadas o pulverizadas.*
- b) *Jugos de partes de plantas.*
- c) *Tinturas, maceraciones en aceites, destilados.*
- d) *Extractos de partes de plantas, obtenidos mediante solventes dentro del marco de varios procedimientos.*

**Como formas galénicas se encuentran especialmente:**

- a) *Polvos, gránulos.*
- b) *Gotas, jugos, soluciones.*
- c) *Cápsulas, comprimidos, grageas.*
- d) *Ampolletas, infusiones.*
- e) *Pastas, ungüentos, geles y cremas.*

**B. Son fármacos que forman parte de una terapia medicamentosa racional en el sentido de la medicina científica y se emplean para el tratamiento de enfermedades o padecimientos definidos (Hänsel/Haas).<sup>(14)</sup>**



Los fitofármacos modernos se someten a la comprobación de eficacia y tolerancia según los métodos de determinación de la medicina académica. La comprobación del efecto se realiza, esencialmente, mediante experimentos farmacológicos y la de eficacia mediante estudios clínicos o a través de la experiencia médica (Fox).

Presentado en forma sencilla, un fitofármaco en sentido estricto se diferencia de un “fármaco químico” en que contiene como principio activo una preparación vegetal en lugar de una sustancia química sintetizada. Por esta razón, predominan los “extractos” de preparación de plantas. <sup>(14)</sup>

Es evidente que los productos mencionados a continuación no corresponden a la definición relevante para la práctica de los fitofármacos en sentido estricto con base en los dos criterios anteriores:

- a) *Fármacos homeopáticos.*
- b) *Fármacos antroposóficos.*
- c) *“Remedios naturales”, sentido tradicional de la expresión, “remedios caseros”, entre otros.*

Si un fitofármaco contiene, como principio activo, un solo extracto vegetal se conoce como monopreparado. Si contiene dos o más extractos como principios activos se conoce como preparado de combinación.

Bajo el concepto “extracto” se entienden formas diferentes, por ejemplo extractos líquidos, densos, o bien secos. Los medicamentos basados en principios activos vegetales aislados únicos (por ejemplo, digoxina) no se consideran como fitofármacos en sentido estricto, porque no tienen los principios secundarios naturales de un extracto. <sup>(14)</sup>

La unidad de los principios activos, secundarios y excipientes importantes para la eficacia que caracteriza un fitofármaco no se encuentra en estos medicamentos.



**Esquema 1. Proceso de obtención de Fitofármacos**

**Los fitofármacos, en sentido estricto, son fármacos:**

- *Que contienen como principio activo preparaciones vegetales, sobre todo extractos estandarizados, a diferencia de los “fármacos químicos”.*
- *Que se elaboran en preparaciones galénicas normales como son gotas, comprimidos, grageas, cápsulas o cremas.*
- *Que se emplean en el campo de la medicina científica.*
- *Cuyos efectos farmacológicos se prueban mediante experimentos y cuya eficacia clínica se demuestra en estudios clínicos y en la práctica médica.*<sup>(14)</sup>



## 2. Acerca de las Buenas Prácticas de Manufactura de Fitofármacos.

Las buenas prácticas de manufactura son pautas universales aplicadas en la producción farmacéutica. Los fitofármacos no tienen consideraciones especiales, pero existen algunas peculiaridades en el complejo de la producción y del control de calidad de los mismos. (1)

Presento un resumen de los Algunos aspectos relacionados con el Control de Calidad de fitofármacos presentes en las pautas adicionales a las buenas prácticas de manufactura conformadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) son los siguientes (1):

Las Especificaciones de calidad de la materia prima vegetal deben contemplar (1):

- ✓ Nombre botánico.
- ✓ Detalles de la fuente de la planta (lugar de origen, fecha de cosecha, método de cosecha, pesticidas empleados, etc.).
- ✓ Parte de la planta utilizada.
- ✓ En caso de planta seca, debe especificarse el sistema de secado.
- ✓ Descripción macro y micro morfológica.
- ✓ Ensayo de identificación, en el caso que sea posible, de los ingredientes activos o marcadores.
- ✓ Evaluación de los componentes de actividad terapéutica conocida o de marcadores.
- ✓ Métodos para determinar la posible contaminación con pesticidas y límites aceptables.
- ✓ Ensayos para la determinación de contaminación microbiana, incluyendo a flatoxinas e infestación por plagas y límites aceptados.
- ✓ Ensayos de metales pesados y adulterantes.

Cualquier tratamiento utilizado para reducir la contaminación debe ser documentado.

Los detalles del proceso deben ser reflejados, así como los límites de los residuos. (1)

### 1. Con relación a las especificaciones del Producto Final, se exige que:

El ensayo de control debe ser tal que refleje la determinación cualitativa y cuantitativa de la composición de los ingredientes activos y las especificaciones son dadas utilizando marcadores si se desconocen los constituyentes activos, de lo contrario, deben especificarse y determinarse cuantitativamente.



Si el producto final contiene más de una materia vegetal o preparaciones de diversas drogas vegetales y no es posible la determinación cuantitativa de cada ingrediente, se efectúa la evaluación de la mezcla total <sup>(1)</sup>.

Actualmente se establecen requisitos y parámetros para verificar la calidad de productos de origen natural descritos en la tabla 1., dentro de los cuales cabe señalar los aspectos siguientes:

**Tabla 1. Pruebas físicas, químicas y microbiológicas**

Forma farmacéutica	Pruebas
Cápsulas de gelatina dura y blanda	✓ Características organolépticas
	✓ Desintegración (cápsulas duras)
	✓ Variación de peso
	✓ Determinación de agua
	✓ Identificación general o específica
	✓ Recuento microbiano

**Notas:**

1. Las pruebas a las que se refiere la tabla se ejecutaran cuando apliquen de acuerdo a las Monografías oficiales, o en su defecto a las aportadas por el fabricante.
2. Las especificaciones de las pruebas físicas y químicas mencionadas en la tabla serán tomadas de los libros oficiales o de la literatura técnica reconocida, o en su defecto las que establezca el fabricante.<sup>(1)</sup>



### 3. Cápsulas

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas que contienen el principio activo solo o acompañado por excipientes dentro de una cubierta soluble rígida o blanda. Los tamaños de las cápsulas se designan mediante escala numérica desde el N°5, el más pequeño al N°000 que es el más grande. (2)

**Tabla 2. Nomenclatura y características de las Cápsulas**

N°	000	00	0	1	2	3	4	5
Capacidad de la parte inferior (ml)	1.37	0.95	0.68	0.5	0.37	0.30	0.21	0.13

#### 3.1 Ventajas de las Cápsulas

1. Protegen al fármaco de agentes externos tales como el polvo, el aire, la luz. Aunque esta protección no existe respecto a la humedad.
2. Enmascaran de forma eficaz características organolépticas desagradables ya que las cubiertas son insípidas e incluso pueden estar aromatizadas.
3. Son fácilmente identificables mediante una adecuada selección de colores.
4. Contiene un número reducido de excipientes, lo que minimiza posibles incompatibilidades.
5. Proporcionan estabilidad al fármaco, debido al bajo número de componentes y a la ausencia de agua en las etapas de su elaboración.
6. Pueden prepararse extemporáneamente permitiendo al farmacéutico composiciones e individualización de dosis.
7. Permite más fácilmente la elaboración de sistema de liberación controlada.
8. Presentan buenas características de biodisponibilidad ya que la cubierta se disuelve rápidamente en el estómago (10-20min.) liberando el material de relleno y el principio activo. (2)



### **3.2 Desventajas de las Cápsulas**

1. Un mayor costo de producción a nivel industrial.
2. Dificultad de conseguir una uniformidad de peso en las cápsulas rígidas, especialmente cuando el material de relleno es pulverulento.
3. Necesidad de caracterizar unas condiciones determinantes de temperatura y de humedad en la conservación de cápsulas.
4. Limitaciones en sus aplicaciones: no pueden fraccionarse, ni ser usadas en pacientes con problemas de deglución, además se adhieren con facilidad a las paredes del esófago, lo que ayuda a acarrear lesiones en este órgano en caso de principios activos agresivos.
5. Limitaciones en el contenido: los fármacos sólidos, los eflorescentes, los higroscópicos, los delicuescentes o aquellos que forman eutécticos, así como las sustancias que reaccionan con gelatina, la disuelven, la permeabilicen o sean capaces de difundir a través de ella, no son adecuados para su encapsulación, excepto si son previamente micro encapsulada.<sup>(2)</sup>

### **3.3 Condiciones de Almacenamiento**

Tradicionalmente, las cápsulas se envasaban en recipientes de vidrio o en contenedores que en ocasiones poseen una sustancia de secante para prevenir la absorción excesiva de humedad. Sin embargo, en la actualidad, las cápsulas suelen envasarse en blíster de plástico o de aluminio. <sup>(2)</sup>

### **3.4 Ensayos de las Cápsulas**

#### **3.4.1 Determinación del peso medio del contenido**

Se toma diez cápsulas al azar, de un lote y se pesan todas juntas, dando un peso P. Luego se abre cada cápsula con un método apropiado, por ejemplo, con tijera si es cápsula blanda y se vierte su contenido. En el caso de las cápsulas blandas, el contenido se extrae con ayuda de un solvente volátil como éter y la cápsula vacía se deja secar al aire libre sobre un papel de filtro.



Las diez cápsulas se pesan juntas, obteniéndose un peso  $P'$ . El peso medio del contenido de una cápsula es  $P-P'/10$  y no debe alejarse del valor del peso teórico en un porcentaje superior al de los valores siguientes:

<b>Peso Teórico</b>	<b>Límites</b>
Igual o inferior a 250 mg	$\pm 15 \%$
Superior a 250 mg	$\pm 10 \%$

En otra farmacopea para las cápsulas duras, el peso se determina con la cápsula llena, ya que la variación de peso debido al receptáculo es ínfima.

### 3.4.2 Uniformidad de peso

Para determinar la uniformidad de peso se toma una muestra de 10 unidades pesando individualmente y se determina el peso promedio.

<b>Peso Teórico</b>	<b>Límites</b>
Igual o inferior a 250 mg	$\pm 15 \%$
Superior a 250 mg	$\pm 10 \%$

### 3.4.3 Densidad

Para un polvo es necesario distinguir la densidad verdadera que corresponde al volumen ocupado por el sólido excluyendo toda porosidad. Este volumen real es igual al volumen total aparente del granulado menos el de los poros intra e inter granulado.

La densidad verdadera viene dada por la expresión:

$$\text{Densidad verdadera} = \text{Peso} / \text{Volumen aparente} - \text{Volumen inter e intra granular.}$$

La densidad granular que corresponde al volumen del sólido, incluyendo los poros intra granulares viene dada por la expresión:

$$\text{Densidad granular} = \text{Peso} / \text{Volumen aparente} - \text{Volumen inter granular}$$



La densidad aparente que corresponde al volumen aparente del granulado, viene dada por la expresión:

$$\text{Densidad aparente} = \text{Peso} / \text{Volumen aparente}.$$

### Índice de Hausner ( $I_H$ )

Este parámetro relaciona el volumen del sólido antes y después de que este es sometido a golpeteo o compactación y se calcula mediante la siguiente expresión: <sup>(16)</sup>

Propiedades de flujo	Índice de Hausner
Excelentes	1,00-1,11
Buenas	1,12-1,18
Correctas	1,19-1,25
Pasables*	1,26-1,34
Pobres*	1,35-1,45
Muy pobres	1,46-1,59
Extremadamente malas	> 1,6

#### 4. Controles de formas sólidas

Los controles, que habitualmente se realizan sobre muestras tomadas al azar de lotes de formas sólidas terminados, son múltiples y de diferente naturaleza, incluyendo características físicas, químicas e indicadores de las propiedades biofarmacéuticas.

Las especificaciones y procedimientos para medir algunos de los parámetros incluidos en la Tabla 3 se encuentran recogidos, con carácter oficial, en diferentes farmacopeas. En cuanto a los ensayos, no existe un criterio unánime a nivel internacional, tanto en lo que se refiere a normas como a los procedimientos para verificarlas.



**Tabla 3. Procedimientos para verificar formas farmacéuticas sólidas y características de las cápsulas.**

<b>Características</b>	<b>Parámetros</b>
<b>Organolépticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspecto</li> <li>- Olor</li> <li>- Textura</li> <li>- Sabor</li> </ul>
<b>Geométricas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forma</li> <li>- Marcas</li> <li>- Dimensiones</li> </ul>
<b>Mecánicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resistencia a la fractura</li> <li>- Resistencia mecánica (Friabilidad)</li> </ul>
<b>Químicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Principio activo</li> <li>- Productos de degradación</li> <li>- Contaminantes</li> <li>- Humedad</li> </ul>
<b>Estabilidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Principio activo</li> <li>- Color</li> <li>- Frente a la humedad, luz y calor</li> </ul>
<b>Posológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uniformidad de peso</li> <li>- Uniformidad de contenido</li> </ul>
<b>Indicadores biofarmacéuticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiempo de Disgregación (Desintegración)</li> <li>- Ensayo de Disolución</li> </ul>



#### 4.1 Prueba de Disolución

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.

Es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de éste, en el medio de prueba.

La disolución de un sólido en un líquido no reactivo puede ser considerada como el fenómeno inverso a la cristalización. Desde un punto de vista macroscópico, la disolución de un sólido corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente rodea.



#### Esquema 2. Absorción de los fármacos según partículas

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas. Debido a la naturaleza de estos factores, la evolución de la velocidad de disolución in Vitro puede ser una predicción del comportamiento in vivo, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.



Las pruebas de disolución farmacopeicas son pruebas límites puntuales, éstas únicamente evalúan la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado y el criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento, pero no proporciona la información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve. (1)

Según la USP 25 esta prueba se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución en tabletas o cápsulas establecidos en la monografía individual, excepto cuando el marbete especifique que son tabletas masticables, y a menos que se especifique lo contrario en la monografía correspondiente.

El tipo de aparato a utilizar está especificado en la monografía. Cuando el marbete indique que se trata de formas farmacéuticas entéricas, las pruebas de disolución o desintegración, no aplica, debiendo utilizar la prueba de liberación prolongada, a menos que la monografía individual especifique otra cosa.

En general, se tienen las siguientes afirmaciones:

- Es una prueba fisicoquímica utilizada para evaluar la calidad de un producto farmacéutico.
- Se usa para evaluar el control de calidad de los diferentes lotes de producción.
- Las especificaciones de disolución permiten la liberación de nuevos lotes dentro del mercado de venta.

#### **Aspectos históricos:**

A modo de cultura le presentamos algunos aspectos históricos relacionados con las pruebas de disolución.

- 1887- Noyes y Whitney publican la teoría de la velocidad de disolución
- 1904-Nernst y Brunner establecen la relación entre la constante de la velocidad de disolución y el coeficiente de difusión.
- 1931 – Hixon y Crowell desarrollan la ley de difusión de raíz cúbica.



- 1934 – La Farmacopea Helvética de Suiza, es el primer cuerpo regulatorio que introduce una prueba de desintegración para tabletas.
- 1950 – La prueba de desintegración se oficializa en la USP XIV.
- 1958 – Se desarrolla el método de botella rotatoria para estudiar las formulaciones de liberación prolongada.
- En los años 60's:
  - Se reconoce que la desintegración es un proceso esencial para la biodisponibilidad.
  - El Panel Conjunto USP-NF reconoce la necesidad de una prueba de disolución estandarizada.
- La USP experimenta con diversas canastillas y dispositivos de agitación.
- 1970 – Aparece la USP XVIII la primera prueba oficial de disolución.
- La USP y la FDA enfatizan la necesidad de obtener una prueba de disolución estandarizada.
- 1975 – La USP recomienda dos aparatos para las pruebas de disolución.
- Aparato 1 (canastilla) y Aparato 2 (paleta).
- 1978 – La USP establece el uso de Calibradores
- La USP publica un estudio en colaboración con la PMA para tres Calibradores: Prednisona (desintegrable), Ácido salicílico (no desintegrable), y Nitrofurantoína (desintegrable).
- 1978 – La FDA publica “Guías para la prueba de disolución” (“Guidelines for dissolution testing”).
- 1990 – Se incorporan a la USP XXII aparatos 3, 4, y 5 para la disolución de parches transdérmicos.
- 1995 - La USP XXIII incorpora 2 nuevos aparatos para productos de liberación prolongada y renumera los 7 aparatos.
- 2000 – La FDA publica varias Guías relacionadas con disolución.  
(<http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>)



#### 4.1.1 Descripción de los aparatos

Los aparatos utilizados en el ensayo de disolución reciben el nombre de disolutor. Se tiene como norma que ninguna parte del equipo, incluyendo el medio ambiente cercano a éste, debe contribuir significativamente con movimiento, agitación o vibración ajeno al que produce la rotación del agitador y los materiales no deben reaccionar o interferir con la muestra. Generalmente, la selección del aparato depende de la forma farmacéutica.

La USP describe 7 aparatos:

1. **Aparato 1:(Canastilla)** Para productos de liberación oral inmediata (IR)/ extendida (ER), retardada (RR) (e.g., cápsulas de gelatina dura y blanda, tabletas sin cubierta, tabletas con cubierta simple, y cubierta entérica).
2. **Aparato2: (Paleta)** Productos IR, CR,ER, RR.
3. **Aparato3: (Cilindro oscilante)** Productos CR,ER,RR.
4. **Aparato 4: (Celda de Flujo Continuo)** Productos CR, ER,RR.
5. **Aparato5:(Paleta sobre disco)** Productos transdérmicos (e.g., parches).
6. **Aparato6: (Cilindro)** Productos transdérmicos.
7. **Aparato7: (Soporte de Oscilación Vertical)** Productos transdérmicos y ER.

Los aparatos de disolución más empleados son el aparato1 (método de canastilla) y el aparato 2 (método de paleta). Los métodos de canastilla y paleta son simples, robustos, estándares, y se usan mundialmente. Estos métodos son suficientemente flexibles para usarse en las pruebas de disolución de una gran variedad de productos farmacéuticos.

Los otros aparatos de la USP o métodos alternativos deben usarse si es necesario basados en la superioridad para un producto/ forma farmacéutica en particular. Todos los aparatos de disolución descritos en la USP se pueden usar con procedimientos de muestreo manual o automático.



Considerando lo antes expuesto, se describe a continuación solamente los primeros 2 aparatos.

- **APARATO 1.** Consta de un vaso cilíndrico de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 mm a 175 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro interno con capacidad para 1000 ml, con una tapa que debe estar ajustada para retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua de tamaño adecuado que tenga la temperatura del medio de disolución a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . Es conveniente que el aparato permita la observación de la muestra. El eje transmisor mide de 6.3 mm a 6.5 mm o de 9.4 mm a 10.1 mm de diámetro, debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente sin bamboleo.

Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera 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 lo indicado para cada producto (generalmente entre 25 y 150 rpm) y con una variación de  $\pm 4\%$ .

La canastilla consta de dos partes: la parte superior está unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable tipo 316 con un orificio de 2 mm de diámetro; se ajusta a la parte inferior por medio de 3 grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación; generalmente es de acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de  $36.8\text{ mm} \pm 3\text{ mm}$  de alto por  $22.2\text{ mm} \pm 1\text{ mm}$  de diámetro externo, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de  $5.1\text{ mm} \pm 0.5\text{ mm}$  de ancho, de malla número 40. La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla, debe mantenerse constante a  $25\text{ mm} \pm 2\text{ mm}$  durante la prueba (figura1). En algunos casos es conveniente usar una canastilla con un recubrimiento de oro de  $2.5\text{ }\mu\text{m}$  de espesor.



- **APARATO 2.** El vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las mismas especificaciones que para el 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  $4 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$  de espesor y de  $19 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$  de alto, en forma de sección de un círculo de radio de  $41.5 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$  y cuerdas paralelas subtendidas de  $42 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$  y de  $74.5 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ , quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de  $35.8 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ .

La línea central de la cuchilla pasa a través del eje transmisor de tal manera que la sección de 42 mm de la misma que es perpendicular al eje transmisor al final del mango (figura 2), formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte.

Durante la prueba se debe mantener una distancia de  $25 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$  entre la cuchilla y el fondo del vaso.

Para mantener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote, se puede utilizar una espiral de material no reactivo.

#### **4.1.2 Componentes del equipo de disolución**

##### **a) Medio de disolución**

La FDA recomienda que se utilicen medios acuosos dentro del rango de pH de 1.2 a 6.8.

Generalmente los siguientes medios se prueban:

- 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 (con enzimas)
- Fluido intestinal simulado a pH 6.8 (con 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 dependiendo de dónde se obtuvo el agua, y también pueden cambiar durante la prueba debido a la influencia de los ingredientes activos e inactivos, se debe señalar que existen algunos métodos de disolución de la USP en las cuales se utiliza. El uso de enzimas en los fluidos simulados gástrico e intestinal dependerá del producto y se debe justificar. Por ejemplo para cápsulas de gelatina se usan enzimas (*pepsina para el gástrico y pancreatina para el intestinal*) para disolver la película que puede formarse e impide la disolución del fármaco.

Con respecto a productos insolubles o poco solubles en agua, el uso de medios de disolución con agentes surfactantes es recomendado, en este caso se debe seleccionar la mínima cantidad de surfactantes. Por último debe señalarse que el uso de solventes orgánicos no se recomienda.

Generalmente, el volumen del medio de disolución es 500, 900, o 1000 ml. El medio debe ser desairado, al menos que se demuestre que la formulación no es sensitiva a la presencia de aire en el medio.

#### **b) El sistema de agitación**

Puede adoptar diferentes modalidades. La más empleada por su sencillez, consiste en introducir una varilla agitadora provistas de paletas y conectadas con un motor que le imprime la velocidad de agitación regular y adecuada mientras dura el estudio.

En otros, se emplea bombas peristálticas con el fin de hacer circular el líquido de disolución a través de células o columnas donde se coloca el producto en estudio.

#### **c) Temperatura**

Constituye el parámetro in vivo que puede ser reproducido más fácilmente en el laboratorio. Por afectar marcadamente la solubilidad de los fármacos, debe ser mantenida dentro de los límites de variación muy estrechos mediante el uso de termostatos adecuados.



#### **d) Recipiente de disolución**

El tamaño puede variar desde algunos mililitros hasta varios litros, según el método usado. Resulta de fundamental importancia la forma del mismo, ya que se han detectado diferencias importantes.

### **5. Granulometría**

Se denomina granulometría, a la medición y gradación que se lleva a cabo de los granos de una formación sedimentaria con fines de análisis, tanto de su origen como de sus propiedades mecánicas, y el cálculo de la abundancia de los correspondientes a cada uno de los tamaños previstos por una *escala granulométrica*.

#### **5.1 Método de determinación granulométrico**

El método de determinación granulométrico más sencillo es hacer pasar las partículas por una serie de mallas de distintos anchos de entramado que actúen como filtros de los granos, que se llama comúnmente columna de tamices. Pero para una medición más exacta se utiliza un granulómetro láser, cuyo rayo difracta en las partículas para poder determinar su tamaño. O también se pueden utilizar los rayos gamma.

#### **5.2 Ensayo de tamizado**

Para su realización se utiliza una serie de tamices con diferentes diámetros que son ensamblados en una columna. En la parte superior, donde se encuentra el tamiz de mayor diámetro, se agrega el material original y la columna de tamices se somete a vibración y movimientos rotatorios intensos en una máquina especial. Luego de algunos minutos, se retiran los tamices y se desensamblan, tomando por separado los pesos de material retenido en cada uno de ellos y que en su suma, deben corresponder al peso total del material que inicialmente se colocó en la columna de tamices.



### 5.3 Curva granulométrica

Tomando en cuenta el peso total y los pesos retenidos, se procede a realizarla curva granulométrica con los valores de porcentaje retenido que cada diámetro ha obtenido. La curva granulométrica permite visualizar la tendencia homogénea o heterogénea que tienen los diámetros de las partículas. (4)

### 5.4 Molienda

La Molienda tiene como objetivo la disminución del tamaño de las partículas de la droga vegetal. Las membranas de la droga previamente dividida se encuentran parcialmente destruidas, lo que facilita la disolución de los constituyentes celulares en el líquido externo.

La molienda del material vegetal, independientemente de su naturaleza y del tipo de molino usado, da como resultado la producción de una cierta cantidad de partículas muy finas, las cuales deben ser separadas, por lo cual la operación de molienda debe ser seguida por el tamizaje del material obtenido.

**Tabla N°4. Clasificación de los polvos según Farmacopea Brasileña.**

<b>Clasificación</b>	<b>N° Tamiz (Pasa en su totalidad)</b>	<b>Especificación</b>
Polvo Grueso	10	Un 40% pasa por el tamiz N° 44
Polvo moderadamente grueso	22	Un 40% por el tamiz N° 60
Polvo semi-fino	44	Un 40% por el tamiz N° 85
Polvo fino	85	--
Polvo finísimo	120	--

Los números de los tamices son especificados por la Asociación Brasileña de Normas Técnicas (ABNT) y representa una manera práctica de ser identificados.

**Tabla N° 5. Numeración de los Tamices.**

N° del Tamiz	Abertura nominal de la malla	Área de la malla (% aproximado)
4	4.00	55
5	3.35	53
6	2.80	51
8	2.00	48
10	1.70	46
12	1.40	44
14	1.18	43
16	1.00	41

Los polvos finos se destinan a la producción de Sachets (tés empacados en bolsitas), mientras que los polvos moderadamente gruesos se utilizan para la preparación de tés medicinales, empacados al por mayor.

La selección del equipo para la molienda está en función de la naturaleza de la droga vegetal y del tamaño de partícula del polvo que se pretende obtener. La reducción del tamaño de las partículas se consigue básicamente, utilizando dos mecanismos: el **corte** y la **trituration**.

Los molinos de cuchillas que se utilizan para el corte son los más indicados para la mayoría de las drogas vegetales: hojas, tallos, corteza y raíces. Los molinos que se utilizan para la trituration son los más indicados para las drogas desmenuzables y para las que contienen resinas.



## 5.5 Tipos de molinos

- **Molinos de cuchillas:** poseen en la cámara de molienda láminas afiladas, rotativas y fijas. El tamaño de partícula del material molido depende de la malla acoplada a la parte inferior del molino. El número de láminas rotativas es variable y la velocidad de la turbina influye en la producción de partículas más finas.
- **Molinos de martillos:** están provistos de un rotor al cual están adaptadas láminas metálicas (martillos) de tal manera que pueden oscilar libremente. Como en el caso de los molinos de cuchillas, el tamaño de partícula de la droga molida está en función de la abertura de la malla adaptada al molino. El material que va a ser molido es triturado contra las paredes del molino y empujado a través de las aberturas de la malla.
- **Molino de Aspas o cruceta (cross - beater):** en este modelo la turbina hace girar una cruceta de hojas fijas que ayudan a aplastar el material que está siendo molido contra las paredes del molino. También en este caso el tamaño de la partícula del material molido está en función de la abertura de la malla.
- **Molinos de discos:** se utilizan para moler las semillas y los extractos secos, cuando se necesita la obtención de polvos muy finos. El dispositivo consiste en dos discos que giran en sentido contrario (o uno de los discos gira mientras el otro está parado). La reducción del material se lleva a cabo por el impacto del material contra los discos y, en este caso, el tamaño final de partícula es dado por el espacio entre los discos y la rotación de los mismos.
- **Molinos de bolas:** son utilizados para moler principalmente los extractos secos, combinando la acción del impacto con la de la trituración. Consisten en un cilindro de porcelana o acero que contiene en su interior varias esferas del mismo material que ruedan alrededor de su eje. El material es reducido por el impacto de las bolas sobre sí mismo y sobre las paredes del equipo.<sup>(5)</sup>



## 5.6 Tamiz

Es un utensilio que se usa para separar las partes finas de las gruesas de algunas cosas y que está formado por una tela metálica orejilla tupida que está sujeta aun aro. (6)

*Los tamices analíticos son definidos por 4 parámetros:*

- Abertura nominal del tamiz para la tela metálica, también conocida como Tamaño de la malla
- Diámetro
- Altura
- Material en que está construido.

## 5.7 Tipos de Tamiz:

- *Separadora tamizadora sónica:* Es un instrumento de tamizado diseñado para una separación de partículas rápida y fácil. Es especialmente adecuada para la separación de partículas ultra-finas desde 3  $\mu\text{m}$  hasta 5,60 mm.
- *Tamices de prueba-productos especiales.*
- *Tamices vibratorios*
- *Tamiz vibratorio de micro precisión*
- *Tamiz vibratorio sónico:* Brinda velocidad y eficiencia excepcional y tiene capacidad de analizar partículas finas de hasta 5  $\mu\text{m}$ .<sup>(7)</sup>



### **Hipótesis**

Las cápsulas fitomedicinales que se comercializan en el país que no cuentan con registro sanitario y son de dudosa procedencia de manufactura No cumplen con requisitos para formas farmacéuticas sólidas en cuanto a ensayos de: peso promedio, uniformidad de contenido , tamaño de partícula, índice de Hausner.



## Diseño Metodológico

**Tipo de Estudio:** Experimental.

**Área de Estudio:** Laboratorios de Análisis del Dpto. Farmacia Industrial/ Facultad de Ciencias Químicas – UNAN, León.

**Universo:** Presentaciones de formas farmacéuticas fitomedicinales en cápsulas, comercializadas en farmacias y establecimientos botánicos del país.

Para poder pertenecer a la población de estudio y ser unidad de análisis se requirieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

**Criterios de Inclusión:** Formas Farmacéuticas Fitomedicinales de las cuales se conocen estudios de comercialización a nivel nacional.

**Criterios de Exclusión:** Formas Farmacéuticas Fitomedicinales de las cuales No se conocen estudios de comercialización a nivel nacional

**Muestra:** Cápsulas fitomedicinales de Pasinerva: 100 unidades correspondientes a 4 lotes diferentes y Súper Tumba Grasa: 100 unidades correspondientes a 4 lotes diferentes, ambas comercializadas en farmacias y establecimientos botánicos del país.

### Unidad de Análisis:

- ✓ Cápsulas de Pasinerva
- ✓ Cápsulas de Súper tumba grasa

### Variables a estudiar:

- ✓ Pesos promedios
- ✓ Tamaño de partícula
- ✓ Desintegración



## Operacionalización de las Variables:

Tabla 6. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Indicadores	Unidad de medida
<b>Peso promedio</b>	Valor o unidad de medida de la suma del valor total de muestras divididas por el número de las mismas.	N/A	mg
<b>Tamaño de partícula</b>	Medición y gradación que se lleva a cabo de los granos de una formación sedimentaria con fines de análisis, tanto de su origen como de sus propiedades mecánicas.	N/A	mm
<b>Desintegración</b>	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 desintegra en determinado medio.	Desintegración completa de la estructura, tanto de la cubierta como del relleno, bajo la acción del disolvente que le rodea.	Minutos

## Procedimientos

## 1. Determinación del peso promedio de las cápsulas en función de su número

- a. Se toman diez cápsulas al azar, y se pesan todas juntas, dando un peso P.
- b. Luego se abre cada cápsula con un método apropiado y se vierte su contenido.
- c. El peso medio del contenido de una cápsula es  $P - P' / 10$  y no debe alejarse del valor del peso teórico en un porcentaje superior al de los valores siguientes:

Peso Teórico	Límites
Igual o inferior a 250 mg	$\pm 15 \%$
Superior a 250 mg	$\pm 10 \%$



### 1.1 Uniformidad de peso

Para determinar la uniformidad de peso se toma una muestra de 10 unidades pesando individualmente y se determina el peso promedio.

<b>Peso Teórico</b>	<b>Límites</b>
Igual o inferior a 250 mg	± 15 %
Superior a 250 mg	± 10 %

### 2. Determinación del tamaño de partícula (Tamizaje)

1. Teniendo el contenido de las cápsulas proceder a pesar y colocar el contenido en placas Petri.
2. Posteriormente colocamos el material en la parte superior de la columna de tamices, donde se encuentra el tamiz de mayor diámetro, y se somete a vibración y movimientos rotatorios.
3. Luego de 15 minutos, se retiran los tamices y se desensamblan, tomando por separado los pesos de material retenido en cada uno de ellos y que, en su suma, deben corresponder al peso total del material que inicialmente se colocó en la columna de tamices. Tomando en cuenta que durante el proceso pueden haber pérdidas de material.
4. Determinar el peso contenido en cada tamiz para establecer el mayor peso contenido de acuerdo al tamaño de partícula.

### 3. Determinación del índice de Hausner ( $I_H$ ) para la fluidez del polvo contenido en capsulas Fitomedicinales

1. Establecer el contenido de las capsulas a ensayar hasta obtener un peso no menor de 50 gramos para el ensayo
2. Tarar el peso de una probeta graduada de 100 ml
3. Adicionar el contenido del polvo a la probeta sin golpear
4. Anotar el peso del polvo y registrar el volumen
5. Golpear la probeta por espacio de 15 minutos desde la base sobre una superficie solida
6. Registrar el volumen medido tras la sedimentación del polvo

Calcular con la fórmula

$$I_H = \frac{V_0}{V}$$



#### 4. Determinación de parámetros cualitativos de Desintegración/Disolución

##### - Inspección del aparato

1. La desintegración se realizó en equipo disolutor , siendo que el equipo de desintegración se encontró en mal estado , y siendo que existe correlación entre la desintegración (tiempo en el que se desintegra un sólido en un determinado medio) y la disolución (tiempo en el cual disuelve un determinado solido desintegrado en un determinado medio) en el cual ambos ensayos simulan las condiciones de peristaltismo del organismo (Federación internacional de la industria del medicamento. Aseguramiento de la calidad de los Medicamentos. <http://www.ifpma.org> ; FDA Dasbach and J. Davidson. The Effect of Dissolution. Media on Drug Release) se procedió a realizar ensayo de desintegración en equipo disolutor Hansson Reseach.

Para lo cual inicialmente se procedió a:

1. Inspeccionar la limpieza del vaso.
2. Seleccionar la velocidad.
3. Medirla temperatura del baño.
4. Inspeccionar altura de las paletas.
5. Inspeccionar que los vástagos estén alineados.
6. Nivelar el equipo.
7. Centrar los vasos.
8. Colocar cada canastillo a 2.5 cm del fondo del vaso.
9. Verificar la vibración.

##### Condiciones del ensayo:

Aparato: Paleta

Temperatura:  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

Velocidad: 50 rpm

Tiempo de ensayo: 60 minutos



**Medios de Disolución utilizados:**

- Agua destilada: 500 ml por cada vaso
- HCl (Ácido Clorhídrico): 500 ml por cada vaso
- Fluido Gástrico Simulado: 500 ml por cada vaso
- Fluido Intestinal Simulado: 500 ml por cada vaso

**- Preparación de los medios de disolución**

1. Fluido Gástrico Simulado: Disolver 2.0 gramos de Cloruro de Sodio (NaCl), y 3.2 gramos de Pepsina en 7.0 ml de Ácido Clorhídrico y suficiente agua hasta 1000 ml, esta solución tiene un pH aproximado de 1.2 <sup>(17)</sup>
2. Fluido Intestinal Simulado: disolver 6.8 gramos de Fosfato Monobásico de Potasio en 250 ml de agua, mezclar y agregar, 190 ml de solución de Hidróxido de Sodio, 0.2 N y 400 ml de agua. Agregar 10 gramos de Pancreatina, mezclar y ajustar la solución resultante con solución de hidróxido de sodio 0.2N a un pH de 7.5 y llevar a 1000 ml con agua. <sup>(17)</sup>
3. Ácido clorhídrico 0.1 N , se procedió a la medición de 25 ml de ácido clorhídrico concentrado al 37 % de pureza en agua destilada , posteriormente se tomó una pequeña alícuota para su valoración con ácido clorhídrico 0.1 N utilizando fenolftaleína como indicador para lo cual la solución de ácido clorhídrico registro una normalidad de 0.987 N. <sup>(17)</sup>
4. Agua Destilada se procedió a adicionar en los vasos de ensayos para su valoración con las muestras de estudio respectivamente.

**- Inicio del ensayo**

1. Medir la temperatura del medio en cada vaso.
2. Introducir las paletas.
3. Introducir las cápsulas en los vasos.
4. Hacer girar el motor dentro de los 5 a 10 segundos de la inmersión de las cápsulas.



## Resultados y Análisis de Resultados

### 1. Pesos Promedios

**Tabla 7. Pesos promedios de Pasinerva**

<b>Peso Individual</b>	<b>Peso cápsula limpia</b>	<b>Peso del contenido</b>
624.1 mg	125.6 mg	498.5 mg
637.5 mg	123.0 mg	513.6 mg
632.7 mg	127.0 mg	505.2 mg
620.2 mg	125.7 mg	494.0 mg
649.3 mg	126.6 mg	522.5 mg
643.5 mg	121.5 mg	522.3 mg
649.3 mg	120.0 mg	528.7 mg
661.9 mg	126.2 mg	535.5 mg
651.1 mg	126.7 mg	523.9 mg
628.7 mg	129.9 mg	498.1 mg
<b>X = 639.83 mg</b>	<b>X = 125.23 mg</b>	<b>X = 514.23 mg</b>
<b>S= 13,42</b>	<b>S= 2,916</b>	<b>S= 14,48</b>
<b>CV = 2.0967678</b>	<b>CV = 2.3285264</b>	<b>CV = 2.8162988</b>

En la presente tabla 7 se evidencia la variación de los pesos promedios para las cápsulas de Pasinerva para lo cual los valores obtenidos para la desviación estándar de los pesos individuales (peso de la cápsula + contenido) muestran un valor de 13,42 y el valor neto del contenido corresponden a 14,48, de lo anterior se calcula sobre el estimado que los valores no cumplen con los límites establecidos para cápsulas con pesos superiores a 250 mg con límite de variación de  $\pm 10\%$  en cuanto a la uniformidad de contenido, referente a la uniformidad de peso los valores no cumplen para el límite de  $\pm 10\%$  de variación para cápsulas con pesos superiores a 250 mg.

**Tabla 8. Pesos Promedios Súper Tumba Grasa**

<b>Peso Individual</b>	<b>Peso cápsula limpia</b>	<b>Peso del contenido</b>
518.7 mg	97.8 mg	419.1 mg
510.3 mg	95.3 mg	414.6 mg
531.7 mg	98.0 mg	433.7 mg
510.3 mg	95.6 mg	414.1 mg
520.7 mg	96.4 mg	424.4 mg
494.4 mg	99.1 mg	395.0 mg
531.3 mg	93.3 mg	438.2 mg
526.9 mg	96.8 mg	430.0 mg
544.6 mg	94.0 mg	404.0 mg
551.8 mg	96.2 mg	456.0 mg
<b>X = 524.07</b>	<b>X = 96.25</b>	<b>X = 423.65</b>
<b>S= 17.0250</b>	<b>S= 1.7952</b>	<b>S= 16.8813</b>
<b>CV= 3.2486</b>	<b>CV= 1.8651</b>	<b>CV= 3.9847</b>

La tabla 8 presenta la variación de los pesos promedios para las cápsulas de Súper tumba grasa, para lo cual los valores obtenidos para la desviación estándar de los pesos individuales (peso de la cápsula + contenido) muestran un valor de 17.0250 y el valor neto del contenido corresponden a 16.8813, de lo anterior se calcula sobre el estimado que los valores no cumplen con los límites establecidos para cápsulas con pesos superiores a 250 mg con límite de variación de  $\pm 10\%$  en cuanto a la uniformidad de contenido, referente a la uniformidad de peso los valores no cumplen para el límite de  $\pm 10\%$  de variación para cápsulas con pesos superiores a 250 mg.



## 2. Tamaños de Partícula

**Tabla 9. Tamaño de Partícula**

Muestra	Peso total de polvo g	Tamices					
		1 mm	0.4 mm	0.250 mm	Base	Perdido	Total
<i>Pasinerva</i>	50 g	0	1,3	13,9	34,6	0,2	50
	% retenido	0 %	2,6%	27,8%	69,2%	0,4%	100%
<i>Súper Tumba grasa</i>	50 g	0,4	21,6	13,3	14,5	0,2	50
	% retenido	0,8%	43,2%	26,6%	29 %	0,4%	100%

La presente tabla 9 evidencia los resultados del tamizado de las muestras de *Pasinerva* para lo cual el mayor porcentaje de polvo en cápsulas de *Pasinerva* se muestra en la base con un 69,2% lo cual refiere que el tamaño de las partículas contenidas en el producto poseen un diámetro inferior a 0,250 mm , según la tabla de sedimentación para polvos de Hausner se consideran poseen un buen grado de compactación para encapsular polvos , en cuanto a el tamizado de la muestra de *súper tumba grasa* el mayor porcentaje de retención se evidencia en el tamiz de 0,4 mm con un 43,2% , igualmente se evidencia en la base un valor de retención de 29% de lo anterior se considera que el diámetro de la partícula no posee adecuado grado de compactación para encapsular polvos , así mismo evidencia la falta de aplicación de buenas practicas de producción y diseño lo anterior en vista que el tamaño de partícula influye en la disolución de componentes (metabolitos secundarios en plantas) presentes en las especies utilizadas para la formulación de los fitofármacos ensayados.



### 3. Valor de Índice de Hausner ( $I_H$ )

**Tabla 10. Valor de Índice de Hausner ( $I_H$ )**

Muestra	Peso total de polvo g	$V_o$	V	( $I_H$ )
<i>Pasinerva</i>	27.6 g	100 ml	84 ml	1,18
<i>Súper Tumba grasa</i>	19.4	100 ml	38	2,6

La tabla 10 evidencia que en función de los valores de compresibilidad, el índice de Hausner para Pasinerva clasifica sus propiedades de flujo como bueno, no así para súper tumba grasa que presenta un  $I_H$  mayor, por lo que se clasifica como extremadamente mala, de lo anterior se corrobora los valores obtenidos en las tablas 8 y 9 de variación en uniformidad de contenido y tamaño de partícula en los tamizados que evidencian, la falta de calidad de las materias primas utilizadas para el procesamiento, por falta de aplicación de adecuadas prácticas de fabricación y diseño para la elaboración de cápsulas.



#### 4. Comportamiento de Cápsulas en los medios de Disolución

**Tabla 11. Comportamiento de las capsulas en los diferentes medios de Disolución.**

Muestras	Medios de Disolución			
	H <sub>2</sub> O	HCl 0.1 N	FGS	FIS
	pH del medio			
	7	1.2	1.2	6.8
	Tiempo que Tarda la Capsula en Desintegrar (min:seg)			
<i>Pasinerva</i>	1:10	1:00	3:10	2:30
<i>Súper tumba grasa</i>	28:06	12.32	8:20	12:20

FGS: Fluido gástrico simulado -- FIS: Fluido Intestinal simulado

La presente tabla 11 evidencia los resultados para el comportamiento de desintegración de las cápsulas en los diferentes medios de ensayo, a diferentes valores de pH mostrándose los tiempos de desintegración para cada muestra respectivamente, para lo cual se muestra que *Pasinerva* posee tiempos de desintegración en el rango de 1 - 2.3 min a diferentes valores de pH en dichos medios, lo cual evidencia la buena calidad del empaque primario utilizados (capsulas de gelatina dura); para el caso de la muestra *súper tumba grasa* muestra valores en el rango de 8-30 min aproximadamente a diferentes valores de pH en diferentes medios, lo cual evidencia una mala calidad del empaque primario utilizado (cápsulas de gelatina dura), evidenciando la falta de practicas adecuadas de fabricación y diseño para la elaboración de cápsulas.

No se omite manifestar que para el caso de productos como *súper tumba grasa* se conoce que son elaborados inescrupulosamente en expendios como el mercado oriental, razón que remarca la importancia de controles más rigurosos para formas farmacéuticas sólidas en el vigente RTCA 11.03.56.09 (Reglamento de verificación de la calidad de productos naturales).<sup>(15)</sup>



## CONCLUSION

En el presente estudio se valoró la calidad de manera cualitativa, de empaques primarios (cápsulas) y polvo contenido de dos productos fitomedicinales: un producto que presenta registro sanitario (cápsulas de Pasinerva) y la comparación con un producto de dudosa procedencia de manufactura (cápsulas de Súper tumba grasa). Se concluye que los productos fitomedicinales procedentes de laboratorios que cuentan con registro sanitario, aplicación de buenas prácticas de manufactura, buenas prácticas de laboratorio, que consideran en el diseño de sus productos parámetros como peso promedio, uniformidad de contenido, tamaño de partícula y fluidez del polvo, garantizan la calidad del producto final, no obstante, los productos que no cuentan con registro sanitario, aplicación de buenas prácticas de manufactura, buenas prácticas de laboratorio, y suelen ser de inescrupulosa procedencia no consideran en el diseño de sus productos los parámetros anteriormente mencionados, para la calidad final del producto.



### RECOMENDACIONES

1. Continuar realizando parámetros rigurosos para otras formas farmacéuticas Fitomedicinales para contribuir desde el punto de vista del perfil farmacéutico el control de dichas formas farmacéuticas en el vigente RTCA 11.03.56.09 (reglamento de verificación de la calidad de productos naturales )
2. Garantizar en ensayos de desintegración y disolución condiciones de ensayo como temperatura que garanticen la calidad y fiabilidad de resultados obtenidos
3. Realizar controles de acuerdos a posibilidades técnicas e instrumentales de polvos como son Angulo de reposo , morfología de partículas
4. Hacer extensiva la investigación del cumplimiento de parámetros de formas farmacéuticas solidas , a otras presentaciones fitomedicinales como tabletas.



### Bibliografía

1. Sharapin, N.(2000). Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos. Sub programa de química fina farmacéutica, Convenio Andres Bello. CYTED (Organización).
2. Federación internacional de la industria del medicamento. Aseguramiento de la calidad de los Medicamentos.  
  
Disponible en Internet en: <http://www.ifpma.org>
3. T. Dasbach and J. Davidson. The Effect of Dissolution. Media on Drug Release from CR Tablets. The Dow Chemical Company
4. Gerald K. Shiu, PhD. Dissolution methodology: Apparatus and conditions. Drug Information Journal, Vol. 30, pp. 1045–1054, 1996 0092-8615/96. Drug Information Association Inc.
5. David e. Storey. The role of dissolution testing In the design of Immediate release dosage forms. Drug Information Journal, Vol. 30, pp. 1039–1044, 1996 0092-8615/96. Drug Information Association Inc.
6. Waters Corporation. Maximizing Efficiency and Speed with Dual Bath Dissolution Testing  
  
Disponible en internet: [www.waters.com](http://www.waters.com)
7. Bruce R. Kinsey, Laura K. Scattergood. The effect of dissolution media composition on drug release from ethylcellulose Coated chlorpheniramine maleate non-pareils.  
Disponible en internet: [www.technicaldata.org](http://www.technicaldata.org)
8. Jeffery W. Moore, Henry Flanner, “Mathematical Comparison of Dissolution Profiles”. *Pharmaceutical Technology*, pg. 64 June 1996
9. Murthy K.S., Ghebre-Sellassie I. Current Perspectives on the Dissolution Stability of Solid Oral Dosage Forms. *JPharmaSci.*1993; 82:113126
10. Simmons D.L., Legore A.A., Picotte P.,Leeks,Joshi N. A Dissolution Rate Apparatus for the Prediction of Initial Drug Absorption Pattern sin Beagles: Tolbuta- mide Tablets. *JPharmacokinBiopharma.*1975; 3 (1).
11. Hersey J. A. Methods Available for the Determination of *In vitro* Dissolution Rate. *Manufac Chem Aerosol News.*1969;40:32–35



12. Dakkuri A., Shah A. Dissolution Methodology, An Overview. *PharmaTech*.1982;28–46
13. Controles de formas sólidas. Y. Sánchez 2005
14. ¿Qué son los fitofármacos? Laboratorios Farmasa, S.A. de C.V. / Búfalo No. 27 • Col. del Valle • 03100 • México, D.F.
- Disponible en internet: <http://www.schwabe.com.mx/fito/queson.html>
15. Publica Resolución N° 270-2011 (COMIECO-LXI): y sus anexos: Reglamentos RTCA 11.03.56.09 y RTCA 11.04.41.06 Productos Farmacéuticos. Productos Naturales Medicinales para Uso Humano. Verificación de Calidad y Requisitos de Etiquetado. DIRECCIÓN JURÍDICA. INFORMACIÓN Y DIVULGACIÓN.
- Disponible en internet:  
[http://portal.ccss.sa.cr/portal/page/portal/Gerencia\\_Administrativa/dJuridica/Normativa/Normativa\\_medicamentos/Tab/Reglamentosparalaverificaciondecalidadyrequisitosdeetiquetadodeproductosnaturalesmedicinalesparausohumano.pdf](http://portal.ccss.sa.cr/portal/page/portal/Gerencia_Administrativa/dJuridica/Normativa/Normativa_medicamentos/Tab/Reglamentosparalaverificaciondecalidadyrequisitosdeetiquetadodeproductosnaturalesmedicinalesparausohumano.pdf)
16. Oliva i Herrera M. Dra. Pre - formulación de Medicamentos.
- Disponible en internet:  
<http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.04-Preformulacio%20de%20medicaments.pdf>
17. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Décima edición. Volumen I. México, 2011.



**Anexos**  
**Preparación de los Medios de Disolución**



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6



Fig. 7 Disolutor

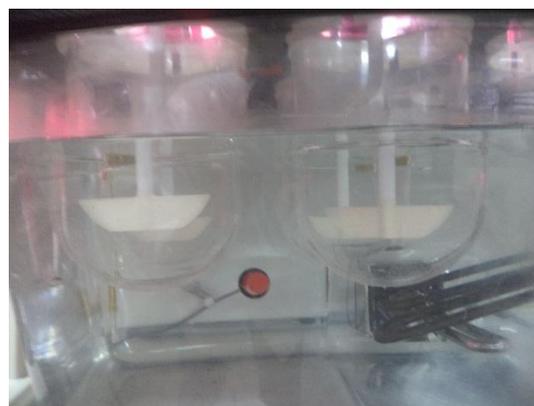


Fig. 8 Inicio del 1er. ensayo



Fig. 9



Fig. 10

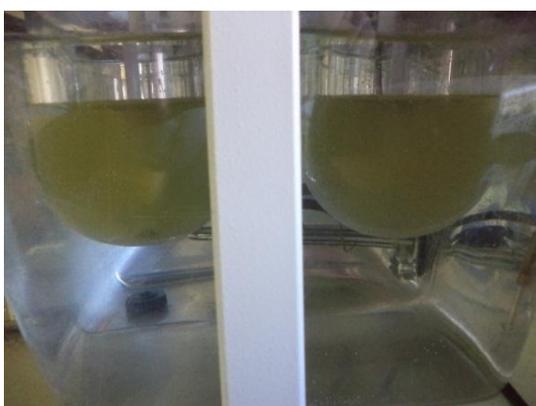


Fig. 11

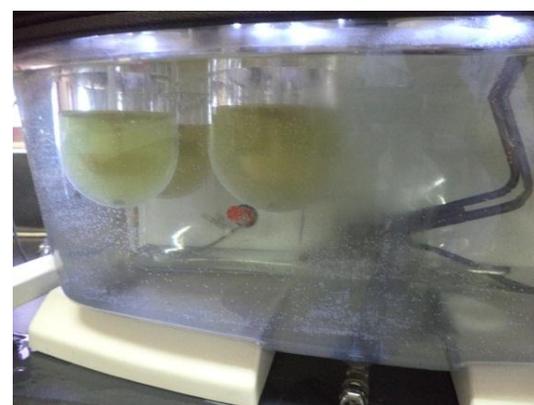


Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14



Fig. 15 Resultados del 1er. ensayo



Fig. 16 Resultados del 1er. ensayo



Fig. 17 Inicio del 2do. ensayo



Fig. 18



Fig. 19



Fig. 20



Fig. 21 Resultados del 2do. ensayo



Fig. 22



Fig. 23



Fig. 24 Limpieza de cristalería utilizada



Fig. 25 Preparación del siguiente medio



Fig. 26

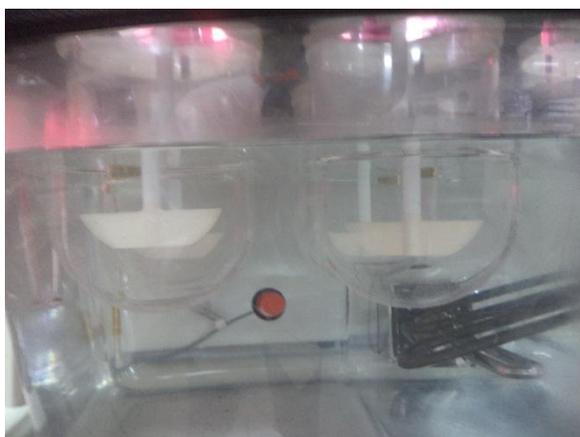


Fig. 27 Inicio del 3er. ensayo



Fig. 28



Fig. 29



Fig. 30



Fig. 31

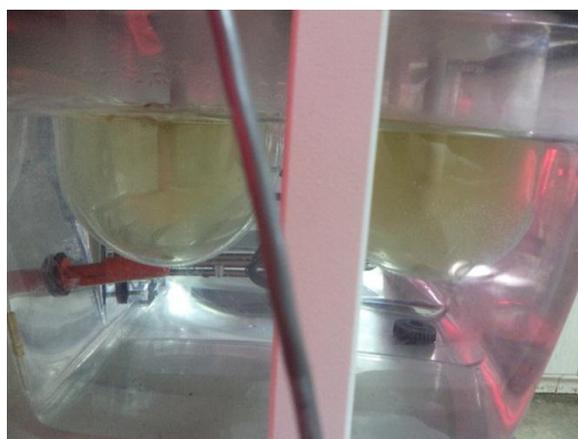


Fig. 32



Fig. 33



Fig. 34

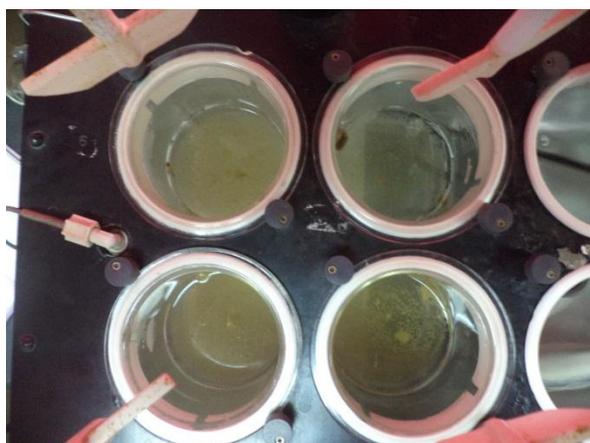


Fig. 35



Fig. 36



Fig. 37



Fig. 38



Fig. 39



Fig. 40



Fig. 41 Inicio del 4to ensayo



Fig. 42

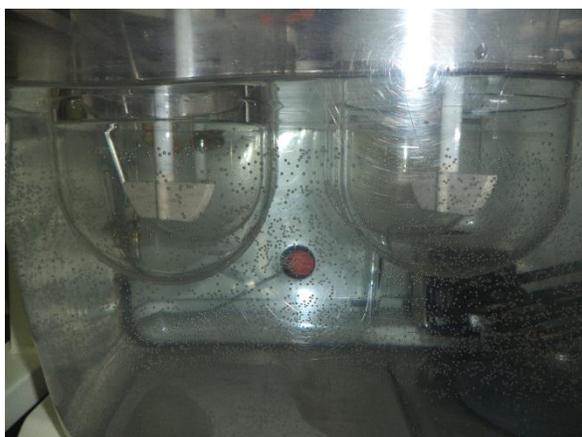


Fig. 43

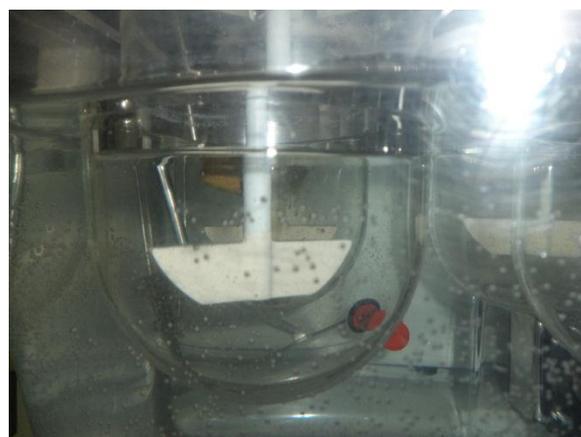


Fig. 44



Fig. 45



Fig. 46



Fig. 47



Fig. 48



**Fig 49. Presentación de las Cápsulas de Pasinerva**

Cada cápsula contiene:

Valeriana 100 mg

Pasiflora 90 mg

Azahares de Naranja 50 mg

Tilo 20 mg

Lúpulo 50 mg

Menta 10 mg

Albahaca 50 mg

Ruda 10 mg

Boldo 40 mg

Apio 100 mg



**Figura 50. Presentación de las Cápsulas Súper Tumba Grasa.**

*Este producto, el “Súper Tumba Grasa”, se vende en los tramos del Mercado Oriental, pero no cuenta con registro sanitario. La mayoría de los compradores son mujeres que quieren perder unas libras que les sobran. Oscar Sánchez / END (Artículo: “Pan caliente” en el Mercado Oriental. “Súper Tumba Grasa” sólo tumba su dinero. El Nuevo Diario, Con todo el poder de la información. Managua, Nicaragua - Martes 09 de Febrero de 2010 - Edición 10595)*