

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN-LEON
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRIA DE BIOQUÍMICA CLINICA**



TEMA:

**COMPROBAR LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE
ACETAMINOFEN DE 500MG, DE CUATRO LABORATORIOS
DIFERENTES UNAN-LEÓN 2003.**

**TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE MASTER EN BIOQUIMICA BASICA Y
CLINICA**

AUTOR: LAURA LILA REYES ESPINOZA

TUTOR : DR. FRANCISCO BETETA GONZALES

León, Nicaragua 2003.

AGRADECIMIENTO

A todas aquellas personas, que de una u otra forma me dieron su apoyo para llevar acabo este trabajo.

AL Dr. Felipe Urbina T. mi mayor agradecimiento por haberme brindado la oportunidad de ingresar a esta maestría.

Al Dr. Francisco Beteta Gonzáles. Por haber aceptado la responsabilidad de dirigir este trabajo como tutor.

A Msc. Carmen Dávila. Por su incondicional apoyo en todos los momentos y que siempre estuvo disponible para dedicarme y ayudarme a solucionar mis problemas.

A Msc. Azucena Montenegro. Que gracias a su constante apoyo en todos los aspectos desde el inicio hasta el final de este trabajo supo darme el tiempo necesario para dedicarme a mi estudio.

A todos los Profesores. De la Universidad de Alcalá y también a los de la Universidad de Nicaragua que supieron trasmitirnos sus conocimientos.

A Mis Hermanos: Roger y Elba. Por estar siempre pendiente y darme siempre su apoyo constante.

A Xiomara Avellán, Lourdes Callejas y Hugo Zambrana. Compañeros de estudios con quienes compartí buenos y difíciles momentos a lo largo de estos tres años.

A mis compañeros de trabajo que colaboraron conmigo dándome su apoyo en los momentos que yo más necesite de su colaboración.

Laura Lila Reyes Espinoza.

DEDICATORIA.

A Dios nuestro señor, por haberme permitido llegar al final de este momento, dándome fortaleza en los momentos que desvanecía.

A mi hijo Arián José Reyes Espinoza, que a sus escasos 14 años de su juventud supo darme su apoyo incondicional en todos los momentos de estos largos tres años, brindándome su amor y comprensión.

Muy especialmente a la memoria de mis padres y de mi querida y recordada hermana **Inés Antonia** que siempre estarán en mi recuerdo.

Laura Lila Reyes Espinoza.

GLOSARIO

Absorbente: sustancia capaz de absorber los gases, las secreciones.

Absorción: Describe la velocidad a la cual un fármaco abandona el sitio de administración.

Adsorción: Penetración superficial de un gas o un líquido en un sólido.

Bioequivalencia: Los distintos productos se consideran bioequivalentes desde el punto de vista farmacéutico si contiene los mismos componente activos y si son idénticos en cuanto a su concentración, forma de dosificación y vía de administración.

Biodisponibilidad: Indica el grado en que un fármaco alcanza su sitio de acción o un líquido biológico desde el cual tiene acción a su sitio de acción.

Biofarmaceutica: Transformación de un cuerpo complejo en una sustancia más simple efectuada por un organismo vivo.

Desagregación: Rompimiento o separación en partículas pequeñas de un área de superficie, que suministrando una interfase sólida- líquida

Especificidad: Es la habilidad de una prueba o método analítica para obtener una respuesta debido únicamente a la sustancia de interés y no a otro componente.

Fármaco (Medicamento): Sustancia empleada para curar.

Interfase: Fenómeno de interferencia entre dos fases.

Intervalo: Distancia entre dos momentos

BCS: Sistema de Clasificación Biofarmaceutica

CV: Coeficiente de variación

cm: Centímetro

°C: Grado Centígrados

FDA: Administración de alimentos y Drogas

NDA: Solicitud de Fármacos Nuevos

IR: Forma de liberación inmediata

IVC: Correlación in Vitro-in Vivo

mg: Miligramo

min.: Minuto

ml: Mililitro

pH: Concentración de iones de hidrogeniones

µg: Microgramos

UV: Ultravioleta

INDICE

CONTENIDO	PÁG.
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	2
ANTECEDENTES Y MARCO REFERENCIAL	3
MATERIAL Y METODO	30
RESULTADOS Y DISCUSION	34
CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFIA	47

INTRODUCCION

La prueba de disolución de las sustancias sólidas ha sido y sigue siendo de mucha utilidad por su aplicación al estudio de los medicamentos, relacionando este proceso con la biodisponibilidad del fármaco.

Esta prueba es un parámetro físico-químico utilizada para evaluar la calidad de un producto farmacéutico, siendo un indicador muy útil para valorar la acción del fármaco en el organismo.

Se han realizado diferentes estudios aplicando los métodos de disolución publicados en los compendios internacionales obteniéndose en algunos casos que los perfiles de disolución de los fármacos en estudio no cumplen con los parámetros establecidos en la farmacopea. ⁽⁴⁾

En Nicaragua, en los últimos años se ha incrementado el interés en la realización de esta prueba de disolución. Los laboratorios nacionales dedicados a la producción de medicamentos realizan esta prueba como un requisito de control de calidad ya que proporciona evidencias sobre la calidad del fármaco, la consistencia física del producto y sobre el proceso de fabricación.

Sin embargo esta prueba puede ser afectada por diferentes factores que influyen en la disolución de las formas farmacéuticas sólidas; por tanto el propósito de este trabajo es que sirva de referencia a los laboratorios nacionales para el mejoramiento de la calidad y fabricación de los fármacos.

Objetivo General:

Comprobar los perfiles de disolución de tabletas de Acetaminofen de 500 mg de cuatro laboratorios diferentes: Dos nacionales y dos extranjeros aplicando variaciones de temperatura, velocidad de agitación y pH.

Objetivos Específicos:

1. Comprobar los perfiles de disolución de cuatro marcas diferentes de tabletas de Acetaminofen de 500 mg.
2. Determinar el efecto de la variación de temperatura, velocidad de agitación y pH en la disolución de tabletas de Acetaminofen de 500 mg.
3. Verificar si las tabletas de Acetaminofen de 500 mg cumplen con la cantidad de fármaco liberado en el tiempo estipulado por la farmacopea.

ANTECEDENTES Y MARCO REFERENCIAL

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.

Las mas tempranas referencia acerca de la disolución fue un articulo de Noyes y Witney en 1897. Quienes refirieron que la velocidad de disolución de las sustancias sólidas esta determinada por la velocidad de difusión de una capa delgada de solución saturada que se forma inmediatamente alrededor de la partícula sólida, desarrollando la relación matemática que correlaciona la velocidad de disolución con gradiente de solubilidad del sólido.⁽¹⁾

El énfasis se comenzó a dar cuando se relacionaron los efectos del comportamiento de la disolución de las drogas sobre la actividad biológica de las formas farmacéuticas de dosificación.

Como fue el caso el estudio de los Salicilatos por Edwards en 1951, quien demostró que debido a la escasa solubilidad la acción analgésica de este tipo de fármacos seria controlada por su velocidad de disolución en el tracto gastrointestinal. Conformándose mas tarde el efecto significativo del comportamiento en la disolución de las drogas sobre su actividad biológicas de las formas farmacéuticas de dosificación.

La relación matemática que correlaciona la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad del sólido es todavía la fórmula básica sobre la cual se basan los tratados matemáticos modernos en el caso del fenómeno de disolución

Desde el punto de vista cuantitativo la ecuación de Noyes-Whiney modificada por Underwood y Cadwallader (1988) la disolución ha sido desarrollada basada en la siguiente ecuación para describir el fenómeno de la disolución.

$$dM / dt = -kA(C_s - C)$$

Donde :

M = Masa de sustancia remanente para ser disuelta

A = Área superficial del fármaco expuesta al medio de disolución

C_s = Concentración de disolución (solubilidad)

C = Concentración del fármaco en el medio al tiempo *t*

k = Constante de velocidad de disolución intrínseca

Las condiciones “Sink” existen cuando el volumen del medio de disolución es de 5 a 10 veces mayor que el volumen requerido para hacer una solución saturada de un fármaco ($C < 0.15C_s$ o $C \ll C_s$).

Por lo tanto,

$$\frac{dM}{dt} = -kA(C_s - C) \qquad \frac{dM}{dt} = -kAC_s$$

Generalmente, la velocidad de disolución aumenta cuando;

- aumenta la constante de velocidad
- aumenta el área superficial A
- aumenta la solubilidad C_s

Manteniendo A y C_s constantes, la velocidad de disolución se puede determinar adecuadamente

La constante de velocidad de disolución intrínseca, k , varía de fármaco a fármaco y es una función del coeficiente de disolución, D (cm^2/s) del fármaco y el espesor de la película líquida, l (cm)

$$k = \frac{D}{l} \text{ cm.s}^{-1}$$

Si se aumenta la intensidad de agitación, el espesor de la película disminuye progresivamente. Por lo tanto, k es entonces una función de la prueba.

Con el modelo de la teoría de la película, que bajo la influencia de ninguna fuerza reactiva o química. una partícula sólida inmersa en un líquido sufre dos pasos:

1. La solución del sólido a nivel de la interfase que forma una película alrededor de la partícula
2. La difusión de esta capa a nivel del límite hacia el cuerpo del líquido

Siendo en el primer paso la solución casi instantánea, en el segundo, la difusión es más lenta siendo este el paso limitante.

Mas tarde tomándose en cuenta las dos condiciones anteriores se incorpora a la ecuación dos el coeficiente de difusión D , el grosor de la capa estática de difusión h y el volumen del medio de disolución.

$$Dc/dt = K_2DS/Vh(C_s-C_t)$$

Donde K_2 que es la constante de proporcionalidad se conoce como constante de velocidad de disolución intrínseca y es característica para cada compuesto químico.⁽³⁾

En la década de los 60 con el reconocimiento de que la disolución de un fármaco sólido depende de dos grandes factores fundamentales, como la desintegración de las tabletas y la desagregación de las partículas en la tableta. Estos factores hicieron reemplazar la prueba de desintegración que había sido parámetro oficial, por muchos años, estableciéndose la prueba de disolución como requisito legal obligatorio por parte de las farmacopeas de los Estados Americanos para toda casa o laboratorio que procesan formas farmacéuticas sólidas.⁽⁷⁾

La velocidad de Disolución:

Es la cantidad del fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquido / sólido, la temperatura y la composición del solvente.

Para determinar la velocidad de disolución de las drogas a partir de formas sólidas bajo condiciones estandarizadas, se deben considerar varios procesos Físico-Químico de las formas de dosificación oral sólida, de liberación inmediata. La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y permeabilidad por el sistema gastro intestinal.

Debido a la naturaleza crítica de estos dos pasos la disolución in Vitro puede ser relevante a la predicción del rendimiento in Vivo. En base a esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución in Vitro para las formas de dosificación oral sólidas, para evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote guiar el desarrollo de nuevas formulaciones asegurar la calidad y el rendimiento continuado del producto después de ciertos cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en la escala del proceso de fabricación.

Se deberá considerar el conocimiento actual acerca de la solubilidad, permeabilidad, disolución y farmacocinética de un producto medicinal al definir las especificaciones de la prueba de disolución para el proceso de fabricación del fármaco. También se deberá utilizar este conocimiento para asegurar la equivalencia continuadas del producto así como para asegurar la igualdad del producto.

Las solicitudes de fármacos nuevos (NDA) presentados a la administración de alimentos y drogas (FDA) contienen datos de biodisponibilidad y datos de disolución in Vitro que juntos con los datos de química, fabricación y controles (CMC); caracterizan la calidad y el rendimiento del producto medicinal.(3)

Sistema de clasificación Biofarmaceutica:

En base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos se recomienda el siguiente sistema de clasificación Biofarmaceutica (BCS) en la literatura Amidón 1995:

Clase 1: Fármacos de alta solubilidad—alta permeabilidad

Clase 2: Fármacos de baja solubilidad—alta permeabilidad

Clase 3: Fármacos de alta solubilidad—baja permeabilidad

Clase 4: Fármacos de baja solubilidad—baja permeabilidad

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución in Vitro y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de logra una correlación in Vivo-in Vitro(IVIVC) exitosa.

La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 ml del tampón ajustado a un pH de entre 1.0 y 8.0. Se considera que una sustancia medicinal es altamente soluble cuando la dosis/ el volumen de solubilidad de la solución son menores de igual a 250 ml. Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de

absorción mayor del 90% ante la inestabilidad documentada en el sistema gastro intestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente.

El BCS sugiere que fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad una disolución del 85% en 0.1N de HCL en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no este limitada por disolución. En estos casos el paso limitante para la velocidad de absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico.

El tiempo de vaciamiento gástrico T50% medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno en base a esta información un fármaco que experimenta una disolución del 85% en 20 minutos bajo condiciones de pruebas de disolución suave en 0.1N de HCL se comporta como una solución por lo que no debería tener problema de biodisponibilidad.

En el caso de fármacos de baja solubilidad alta permeabilidad, la disolución del fármaco puede ser el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco y se puede esperar una IVIVC. Los fármacos de baja solubilidad-baja permeabilidad presentan problemas significativos para la entrega oral del fármaco.

Especificaciones de Disolución

Se establecen especificaciones de disolución in Vitro para asegurar la constancia de tanda en tanda y para indicar posibles problemas con la biodisponibilidad in Vivo. Las especificaciones de disoluciones de las NDA deberán basarse en la experiencia obtenida durante el proceso de desarrollo del fármaco y el rendimiento in Vitro de tandas de pruebas apropiadas. Una vez que se establece una especificación de disolución, el producto medicinal deberá cumplir con esa especificación a lo largo de su vida de estante.

Especificación de disolución:

Existen tres categorías de especificaciones de pruebas de disolución para productos medicinales de liberación inmediata.

- Especificaciones de punto único.

Como prueba de control de calidad rutinaria, para productos medicinales altamente solubles y de rápida disolución

- Especificaciones de dos puntos

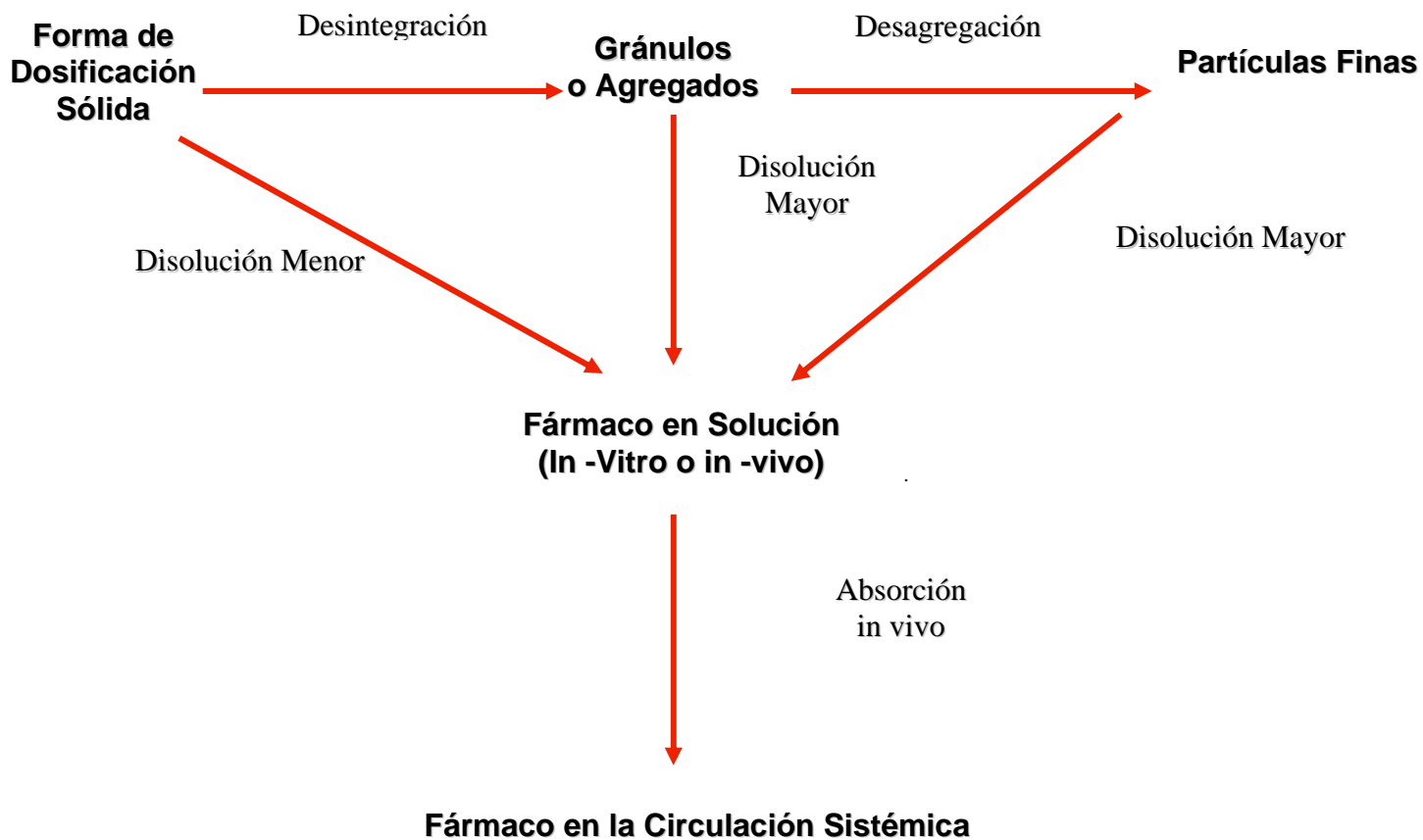
Para caracterizar la calidad del producto medicinal como prueba de control de calidad rutinaria para cierto tipos de productos

- Comparación de perfiles de disolución

Para aceptar la igualdad de productos bajo cambios relacionados con SUPAC.

Para eximir de los requisitos de bioequivalencia para las concentraciones menores de una forma de dosificación y apoyar excepciones para otros requisitos de bioequivalencia.

Liberación de una droga a partir de formas de dosificación.



En ese diagrama es aparente que la razón de disolución incluye el factor tiempo resultante del proceso de desagregación.

Los ensayos de disolución y desintegración que se realizan en las formas sólidas con el fin de dar una evaluación lo mas precisa posible de la eficacia terapéutica de esas formas. Las condiciones a las cuales se someten y especificaciones estipuladas por ellas, difieren según el uso y lugar de absorción.

La humidificación de la superficie sólida de la droga controla el acceso de liquido a la superficie sólida y a veces es el factor limitante en el proceso de la disolución.

La velocidad de humidificación depende directamente de la tensión superficial a nivel de la interfase y el ángulo de contacto, entre la superficie sólida y el liquido. Si el ángulo de contacto es mayor de 90 señala una escasa humidificación.

La incorporación de agente tensioactivo, tanto a nivel de la formulación o en el medio de disolución reduce el ángulo de contacto y aumenta la disolución. Una vez que la forma de dosificación sólida se desintegra en gránulos las características de penetración juegan un papel importante en el proceso de desagregación. ⁽¹⁰⁾

Los lubricantes hidrófobos utilizados comúnmente en los procesos de formulación de tabletas, reducen la velocidad de disolución y penetración y por lo tanto el proceso de desagregación. Si el tamaño del poro es grande se facilita la penetración pero si es demasiado grande puede inhibir la penetración, por la disminución de la presión interna causada por la hinchazón del desintegrante. (Ej. talco, estearato de magnesio).

Una vez que hay desagregación y disolución las partículas de la droga quedan expuestas al medio de disolución, verificándose el proceso de disolución.⁽¹⁴⁾

Relación entre la desintegración y la disolución

Los procesos de desintegración y disolución tienen una estrecha relación, no obstante la desintegración ha resultado ser un indicador no satisfactorio de la biodisponibilidad debido a factores como el sistema de agitación mantenida durante el proceso de la prueba de disolución.

Otros factores como la solubilidad, el tamaño de partículas, estructuras cristalina etc., han sido considerados como los factores que afectan grandemente la disolución de cualquier droga y que no tiene relación alguna respecto al parámetro de desintegración.

Disolución:

La disolución de un medicamento sólido no es mas que la cantidad de ingredientes activos en una forma de dosificación sólida disuelta por unidad de tiempo, Bajo condiciones estandarizadas de la interfase liquido-sólido temperatura y composición del medio de disolución. ⁽⁶⁾

Existen varios métodos y aparatos que permiten determinar la prueba de disolución de los fármacos teniendo en cuenta ciertos factores como el grado de agitación el medio de disolución etc. lo que permite hacer una correlación in Vitro in vivo de las velocidades a la cual los principios activos pasen a solución cualquiera que sea los fenómenos de liberación a partir de la forma estudiada.

Todos los productos medicinales deben cumplir con los requisitos actuales de la prueba de disolución de la USP, como un control de calidad y rendimiento estable en el producto. Esta prueba de disolución in Vitro sirve como herramienta para distinguir entre productos farmacéuticos aceptables e inaceptables.

Los productos aceptables son bioequivalentes en términos de rendimiento in vivo, a diferencia de los no aceptables. Muchas veces se encuentra que la prueba de disolución in Vitro se ve afectada por una serie de factores la cual se vuelve muy sensible y discriminatoria mas que la prueba in vivo.

En la práctica las condiciones de prueba de disolución se basan en las características físico-químicas del fármaco y a las condiciones ambientales a las que puede estar expuesto el producto medicinal. Se recomienda que se deben realizar todas las pruebas de disolución para las formas de dosificación sólidas de IR a 37 ± 0.5 °C para cualquiera de los dos métodos mencionados anteriormente.⁽³⁾

Desde el punto de vista de la seguridad cualitativa se prefiere un método de disolución más discriminatorio por que así la prueba indicara cualquier cambio o modificación en la calidad del producto ante de que sea afectada su efectividad in vivo.

Desintegración:

El ensayo de desintegración a los que se someten los comprimidos tiene por finalidad dar una evaluación precisa de la eficacia terapéutica de estos fármacos. Las condiciones de ensayo y las especificaciones dadas para cada droga difieren según el uso y lugar de absorción.

Las farmacopeas proponen cualquier que sea el uso de los comprimidos ensayo de desintegración in Vitro, realizados en líquidos de prueba, donde la composición y la temperatura no corresponden con las condiciones de los medios biológicos. Los límites de tiempo de desintegración son diferentes para cada fármaco y se ajustan a las especificaciones de las farmacopeas, según el medio de disolución, temperatura y agitación.

El agua es el solvente mas utilizado como liquido de prueba a pesar de estar demostrado que el pH. del liquido gástrico en ayuna es ácido (1.2) y la desintegración de los comprimidos difieren según la naturaleza de los principios activos y de los excipientes.

Los medicamentos fácilmente absorbibles a niveles gástricos o en el ámbito de las primeras porciones del intestino delgado, debido a su limitada disociación, en medio ácido están relacionados al tamaño de sus partículas por lo que se debe de asegurar una dispersión de los principios activos en el organismo bajo la forma de finas partículas.

Los limites de tiempo de desintegración de los fármacos son diferentes, sin embargo se ha demostrado que cuando se desea una rápida acción (caso de los salicilatos) su desintegración debe ser rápida no así en los casos que se desea una acción lenta como en el caso del tratamiento del reumatismo con este mismo producto.

Por lo tanto la USP exige un tiempo de desintegración para los medicamentos de acción analgésica que para otros medicamentos. ⁽⁹⁾

Factores que influyen en la disolución de formas farmacéuticas sólidas:

La gran mayoría de los factores que influyen en la velocidad de disolución de una sustancia sólida en un medio liquido no reactivo, depende como en la mayoría de los casos de las propiedades físico-químico que aportan cambio en las características del soluto, específicamente su solubilidad o bien modificaciones en el medio donde se efectúa la disolución, particularmente en

el espesor de la capa donde se efectúa el intercambio de materia entre las partículas a disolver y composición del disolvente.

Los factores que determina la velocidad de disolución pueden dividirse para su estudio en:

A. Factores que dependen del Medio de Disolución:

B. Factores que dependen de sólido a disolver

A. Factores que dependen del Medio de Disolución.

- a. Intensidad de la agitación.
- b. Temperatura.
- c. Composición del Medio.
 - Influencia de la Acidez
 - Viscosidad
 - Presencia de Adsorbentes
 - Tensión superficial.

B. Factores que dependen del sólido a disolver..

- a. La solubilidad que Depende de:
 - La Naturaleza química
 - El Polimorfismo
 - Las impurezas
- b. La Superficie Libre que Depende de:
 - El Tamaño de partículas
 - La Porosidad

A. Factores que dependen del Medio de Disolución.

a. Velocidad de agitación:

La relación que existe entre la intensidad de la agitación y la velocidad de disolución varía considerablemente de acuerdo al tipo de agitación que se aplica al sistema.

Se deberán mantener condiciones de agitación suave durante la prueba de disolución para permitir y detectar productos medicinales con un pobre rendimiento in vivo. Utilizando el método de cesta la agitación o velocidad de mezcla comúnmente recomendada por la USP es de 50-100 rpm, con el método de cesta (2) y de 50-75 rpm, con método de paleta. ⁽¹²⁾

b. Temperatura:

La temperatura es un factor que influye en la solubilidad de sólidos en líquidos y por lo tanto en su velocidad de disolución. El efecto que causa las variaciones de temperatura del medio de disolución afecta la solubilidad del sólido.

Su control durante el proceso de disolución es muy importante. Una temperatura de 37 ± 0.5 °C es recomendada durante la determinación de la disolución, una temperatura mayor a la especificada Favorecería a su solubilidad y la velocidad de disolución de la droga.

c. Composición del Medio de disolución:

El medio de prueba de disolución debe ser preferiblemente acuoso; la selección de este depende principalmente de la solubilidad de la droga en él líquido, las características de este desempeñan un papel importante en el proceso de disolución.

Para lograr efectuar una selección adecuada debe ser necesario limitar la solubilidad del producto y lograr las condiciones de inmersión en el medio de disolución también se debe considerar la resistencia iónica y la tensión superficial.

El volumen del medio de disolución generalmente es de 500,900 o 1000 ml si el medio es acuoso se deberá utilizar una gama de pH de 1.2 a 6.8. (la misma concentración iónica de los tampones de la USP. Para simular el fluido intestinal (SIF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 6.8 si el pH es mas alto se deberá justificar.

Ciertos productos farmacéuticos son sensibles al aire disuelto en el medio de disolución, lo que se debe de tener en cuenta en las pruebas de disolución realizándose pruebas de actitud de los aparatos con un patrón de rendimiento (Es decir calibradores) Por lo menos dos veces al año y después de cualquier movimiento o cambio en el equipo.

- **Influencia de la acidez:**

La solubilidad de un electrolito débil varía considerablemente en función del pH. El pH del medio líquido también puede afectar sobre el grado de ionización de sustancias constituidas por electrolitos. Las moléculas ionizadas son más solubles en medio acuoso que las moléculas no ionizadas.

La velocidad de disolución de un ácido débil aumenta si se incrementa el pp. (Disminución de $[H^+]$) en tanto que la velocidad de disolución de las bases débiles disminuye.

El pH del medio líquido tiene efecto sobre el grado de ionización de sustancias constituidas por electrolitos, las moléculas ionizadas son mucho más solubles en un medio acuoso que las moléculas no ionizadas siendo las sustancias básicas más solubles en medio ácido que en un medio alcalino, lo contrario de las sustancias ácidas.

Los sistemas tampón se utilizan cuando es necesario disponer de un valor exacto de pH. En la Tecnología Farmacéutica se utilizan sistemas tampón para fijación del pH de diversas soluciones y para estabilización de formulación medicamentosas acuosas lábiles, también son indispensables en la aplicación de los métodos analíticos.

- **Viscosidad:**

La viscosidad también puede afectar en forma negativa la velocidad de disolución de un sólido en un medio de disolución, si se considera que el coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad del medio.

- **Influencia de los absorbentes:**

En los procesos de disolución, la concentración del soluto en solución aumenta y el gradiente de concentración disminuye, por lo tanto la velocidad de disolución también disminuye. Si la solución contiene un agente absorbente, las moléculas del soluto disuelto se fijan sobre la superficie activa del absorbente permaneciendo constante el gradiente de concentración y por ende la velocidad de disolución.

Sin embargo la introducción de un agente absorbente en solución puede aumentar la viscosidad. La influencia de estos dos efectos están presentes en las velocidades de disolución de las sustancias sólidas

- **Tensión superficial:**

La tensión superficial posee un efecto significativo sobre la velocidad de disolución y sobre la velocidad de liberación del fármaco. Los tensioactivos son sustancias que en una solución pueden mejorar la humectación de las partículas, favoreciendo el contacto entre estas y el disolvente.

B. Factores que dependen del sólido a disolver:

La solubilidad termodinámica que representa la concentración de la solución de un fármaco en equilibrio con el soluto representa un factor importante en la velocidad de la disolución. Varios factores pueden afectar la solubilidad de un sólido como: La naturaleza química del sólido, el Polimorfismo y otros.

- **Naturaleza química del sólido: (Características físico-químicas del sólido)**

Muchas veces se considera como solvente solamente el agua, ya que es un excelente medio en el cual los electrolitos se disocian fácilmente en iones. Pero hay sustancias que contienen a la vez una parte polar y otra no -polar; en estos casos su solubilidad en agua depende la relación entre cada una de las partes.

También la solubilidad de una sustancia se ve afectada si se usan sustancias ácidas o básicas o sea (sales), lo que afecta la velocidad de la disolución.

- **Polimorfismo:**

Es la propiedad de algunas sustancias sólidas de presentar mas de una forma de estructura cristalina. Este fenómeno se puede dar cuando las condiciones de preparación sufren alteraciones ya sea por cambios de disolventes, alteraciones de las temperaturas de cristalización etc. Por lo que

se ha demostrado que una forma amorfa posee mayor solubilidad y mayor velocidad de disolución que una forma cristalina.

- **Superficie libre:**

El tamaño de las partículas aumenta el área superficial de las partículas que intervienen en el proceso de disolución lo que determina un incremento proporcional en la velocidad de este. Al pulverizar una sustancia sólida se aumenta la superficie específica del sólido y aumenta la disolución.

Hay que tomar en cuenta las propiedades físicas de las partículas que afectan además indirectamente la superficie efectiva, modificando la velocidad de deslizamiento del solvente que se pone en contacto con el sólido. ⁽²⁾

Utilidad de la prueba de disolución.

La Tecnología farmacéutica se ha desarrollado vigorosamente en las últimas décadas, con las nuevas formulaciones, nuevas sustancias activas y nuevos procedimientos tecnológicos desarrollados y el constante progreso ligado al sector técnico de aparatos, máquinas y dispositivos automáticos, así como el constante mejoramiento de métodos y aparatos para el control de medicamentos, los que han dado un nuevo perfil en la elaboración y técnicas de procedimiento farmacéuticos y otras.

En la creación de medicamento óptimos han de tenerse en cuenta todos los aspectos biofarmacéutico en la tecnología farmacéutica, pues la intensidad de acción y duración del efecto de un fármaco pueden ser influida en gran manera por la forma medicamentosa, tanto por las sustancias fundamentales y complementarias utilizada, como por la técnica del procedimiento empleado en su fabricación.

La prueba de disolución es un procedimiento regulador de la calidad en una buena practica de producción siendo esta prueba un indicador de la consistencia de un producto. Si un grupo se diferencia ampliamente de los otros en sus características de disolución o si los tiempos de disolución de los grupos muestran un aumento o disminución consistente, esto es una señal de que algún factor esta incidiendo en la calidad del fármaco.

Las pruebas de naturaleza físico-químicas no son suficientes para determinar la calidad de dosificación sólida oral; como ya se ha demostrado en muchas investigaciones es necesario realizar pruebas biofarmaceuticas que permitan determinar la actividad de los fármacos. Los estudios de pruebas de disolución in Vitro son de mucha utilidad ya que es un procedimiento para asegurar los procesos adecuados de fabricación y conocer los diferentes factores que pueden incidir en ellas.

Se han realizados estudios aplicando los métodos de disolución publicados en los compendios Internacionales, una muestra de estas investigaciones son los artículos publicados en revistas Internacionales, en los cuales se demuestran que hay formas farmacéuticas que contienen el mismo principio activo e igual

dosis, sin embargo presentan problemas de biodisponibilidad y por ende en su eficacia terapéutica. ⁽⁹⁾

En un reporte publicado por la revista *Jornal Of. Tte. American Pharmaceuticals Association* Vol. 38 de Enero a Febrero de 1998 se señala que en un estudio hecho por investigadores de la escuela de farmacia de la universidad de Maryland sobre preparaciones vitamínicas prenatales se encontró que la mayoría no reunía las normas de la convención farmacéutica de los Estados Unidos (USP).

Para la disolución del ácido fólico, solamente tres de nueve preparaciones vitamínicas cumplían con las normas de la prueba de disolución. Y dos de las preparaciones liberaban menos del 25 % de la cantidad etiquetada.

Otro estudio publicado en Enero del año 2000 por la revista *Jornal of the American Pharmaceutical Association* Vol. 39 sobre la comparación de productos de melatonina frente a los estándares de los suplementos nutricionales USP se encontró que las nueve preparaciones de liberación inmediata que fueron estudiadas, cuatro productos fallaron el cumplimiento de las normas de disolución al liberar menos del 75% en una hora, cabe destacarse que ha estos productos también se les practicó la desintegración fallando también en esta prueba.

En este estudio también se analizaron dos productos de liberación controlada de melatonina obteniéndose que uno de los productos liberó el 90% dentro de cuatro hora y el otro producto liberó el 90% doce horas mas tarde.

Datos registrados en el Ministerio de Salud del país (MINSA) a partir de los últimos dos años se han encontrado que más de 23 preparaciones de medicamento Nacionales y Extranjeros no cumplen con las normas de la prueba de disolución. ⁽¹⁹⁾

Acetaminofen o Paracetamol (Analgésico –Antipirético)

El Acetaminofen es un derivado de la acetanilida y fenacetina, su mecanismo de acción es similar a los salicilatos, como agente analgésico y antipirético, no obstante, a diferencia de la aspirina su actividad antiinflamatoria es muy débil por lo que no tiene actividad clínica como tal.

El Acetaminofen es bien tolerado por el organismo y no presenta tantas acciones colaterales como la aspirina, por eso ha ganado un lugar prominente como analgésico común de venta libre.

Farmacocinética y Metabolismo

El Acetaminofen se metaboliza principalmente por las enzimas microsoma les hepáticas y se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastro intestinal, la concentración plasmática alcanza un máximo en 30 y 60 minutos después de su administración por vía oral.

Después de la dosis terapéutica puede recuperarse un 80 – 90 % de la droga en la orina, después de la conjugación hepática con el ácido glucorónico. Los niños presentan una menor capacidad que los adultos para la glucoronidación de la droga.

Toxicidad:

Pueden ocurrir erupciones dérmicas y otro tipo de reacciones alérgicas. El efecto adverso de una sobre dosis más grave del acetaminofen es la necrosis hepática.

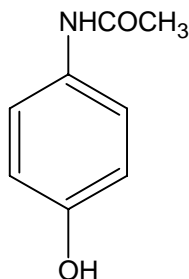
Hepatotoxicidad:

En adultos puede producirse hepatotoxicidad después de ingestión de una sola dosis de 10-15g, dosis de 20 a 25g son potencialmente fatales.

Nombre Químico: N –Acetil –p –amino fenol o (4 – hidroxiacetanilida)

Formula Química: $C_8 H_9 N O_2$

Formula Estructural:



PM =151. 16

Solubilidad: Soluble en agua fría la cual se ve aumentada en agua caliente, en metanol, etanol, y acetona. Poco soluble en cloroformo

Descripción: Prismas monoclinicas largas a partir del agua, de color blanco, sabor amargo, de olor característico. ⁽¹⁹⁾

Espectrofotometría:

La espectrofotometría en un sentido amplio es cualquier método en el que se utiliza luz para medir las concentraciones química de cualquier sustancia, consiste en la medida de la absorción por las diferentes sustancias de una radiación electromagnética de longitudes de ondas situadas en una banda definida y estrecha esencialmente monocromática.

Las bandas espectrales empleadas se extienden desde las cortas longitudes de onda de la zona ultravioleta, hasta visible del espectro.

Este intervalo de espectro puede considerarse como si estuviera constituido por dos zonas, las ultravioleta (190nm – 380nm) y la visible de (380 nm – 780 nm).

En la zona visible que antes se denominaba calorimetría es la medida de la absorción de la luz visible que generalmente no es monocromática.

Los espectros ultravioleta y visible son técnicas adecuadas por las valoraciones cuantitativas de cualquier sustancias y sirven como herramienta para evaluar las pruebas de disolución. (6)

Tabla de aceptación de la USP

El porcentaje de los fármacos disueltos en la prueba de disolución debe de cumplir con las especificaciones establecidas y criterios de aceptación descritos en la correspondiente tabla de aceptación de la USP.

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.

Q: representa la cantidad de principio activo especificada en la monografía individual expresada como porcentaje del contenido teórico o declarado.

Los valores típicos de **Q**, están en el rango del 70 al 80 %.

(Muestra unitaria: IR tabletas sin cubierta y tabletas con cubierta simple)

Etapa	N° de Unidades Ensayadas	Criterio de Aceptación
S1	6	Cada unidad no deber ser inferios a $Q + 5\%$.
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1 + S2) es igual a mayor que Q y ninguna unidad es menor que $Q - 15\%$.
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual a mayor que Q y no más de dos unidades pueden ser inferiores a $Q - 15\%$.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de tipo experimental el que se desarrolló en el laboratorio de control de calidad de drogas y medicamento de la carrera de Farmacia facultad de Ciencia químicas; ubicada en el complejo docente de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua Unan-León.

La población de estudio: Fue constituida por tabletas de acetaminofén de 500mg de cuatro diferentes laboratorios, siendo dos Nacionales y dos Extranjeros, a los laboratorios extranjeros se les designó la siguiente denominación:

Fármaco A: Lote/Batch N° PA 002 – UF.1

Fármaco B: Lote/Batch N° 01050200

A los laboratorios Nacionales:

Fármaco C: Lote N° 042071

Fármaco D: Lote N° 9082

Muestra: Se tomó una muestra representativa de 50 tabletas de cada laboratorio fabricante.

Unidad de análisis e instrumento de recolección de la información.

Las tabletas de acetaminofen de 500mg de los laboratorios Extranjeros y Nacionales fueron adquiridas a través de las casas distribuidoras de medicamento que comercializan este fármaco.

Procesamiento y análisis.

El procesamiento para obtener los datos se realizó a través del paquete estadístico SPSS versión 7.0.

El análisis de los datos se realizó de forma descriptiva utilizando porcentajes de las medias de disolución vs tiempo presentando los resultados a través de tablas y gráficos.

Condiciones del Ensayo:

Equipo: Los ensayos de disolución se realizaron a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ utilizando el aparato No. 2 descrito en la farmacopea USP, en un equipo SR-8-plus provisto de 8 vasos para el medio de disolución. La velocidad de agitación fue de 50 rpm en el caso de los perfiles de las formulaciones y la toma de muestra se realizó a los 5, 10, 20 y 30 minutos.

Preparación de solución de referencia:

Para la prueba de disolución de las cuatro formulaciones se preparó un tampón de fosfato a una concentración de 0.2 M ajustándose a un pH 5.8, con el cual se preparó la disolución de referencia de acetaminofen materia prima, a una concentración aproximada de 5.5 ug/ml.

Procedimiento para los perfiles de disolución:

Al realizar los perfiles de disolución de los fármacos se tomaron 6 tabletas individuales de cada fármaco, colocándose cada tableta en los vasos del disolutor en un volumen de 900 ml de solución tampón de fosfato pH 5.8.

El aparato se programó para los perfiles de los fármacos a los parámetros ya señalados, en cada intervalo de tiempo se tomo una alícuota de 5 ml de cada uno de los vasos, filtrándose en papel filtro N°0.45 μm , de este filtrado se hicieron las diluciones para alcanzar una concentración semejante a la solución de referencia, el líquido era repuesto con solución tampón en los vasos en cada uno de los tiempos programados.

La concentración del principio activo de acetomenofen de las tabletas disueltas en los diferentes intervalos de tiempo se determinó por espectrofotometría UV, para obtener la absorbancia de la muestra y de la solución de referencia a una longitud de onda máxima para el acetaminofen de 243 nm, empleando celdas de cuarzo de 1cm de espesor, utilizando la solución tampón pH 5.8 como blanco de ajuste, repitiendo el ensayo tres veces.

El porcentaje disuelto de principio activo de cada tableta en cada intervalo de tiempo se calculo con la formula siguiente:

$$(CD \times 100) . (A_m / A \text{ referencia})$$

En donde:

C = es la concentración en mg/ml del fármaco en solución de referencia.

D = es el factor de disolución de la muestra

E = es la cantidad de principio activo

A_m / A_{ref} = son las absorbancia obtenidas con la solución de muestra y de referencia.

Resultados y Discusión

Tabla I : Valores medios de los porcentajes disueltos de las cuatro marcas diferentes de tabletas de Acetaminofen de 500 mg con sus correspondientes coeficientes de variación porcentual (C.V.)

Formulación	A		B		C		D	
Tiempo (Minutos)	Media	C.V	Media	C.V	Media	C.V	Media	C.V
5	53	1.7	35	1.1	31	3.2	58	1.4
10	63	2.8	58	1.0	47	2.1	71	0.7
20	76	1.6	74	0.3	59	1.0	82	1.6
30	89	0.9	85	0.1	71	0.9	87	0.8
35	92	0.8	89	0.7	76	0.4	97	0.6

Grafico 1.

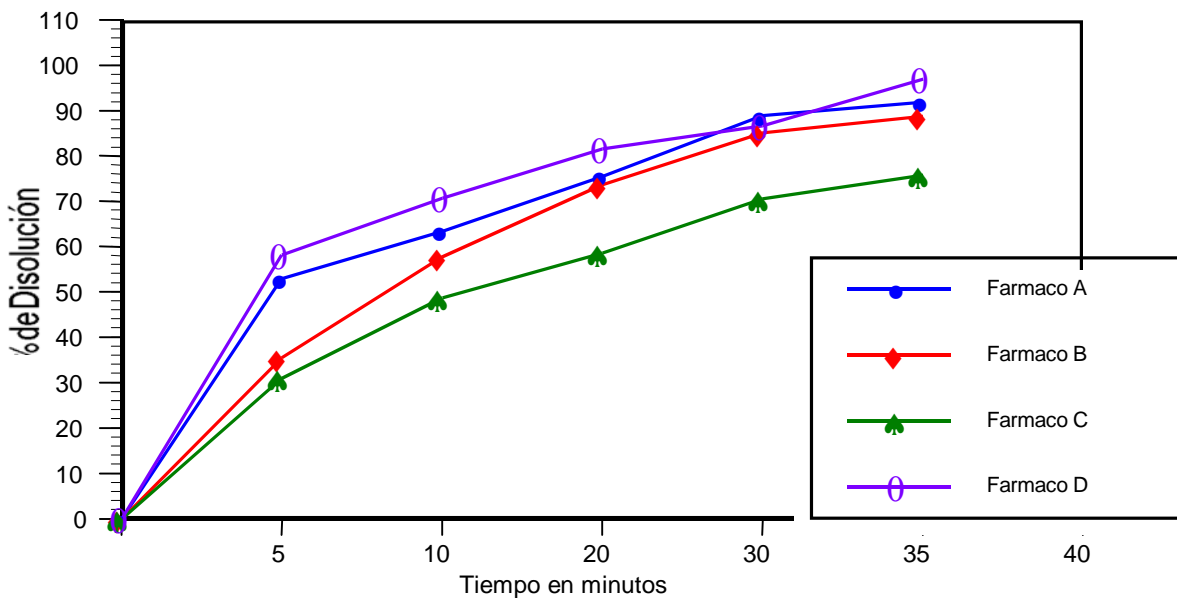


Figura 1. Perfiles de Disolución de cuatro marcas diferentes de tabletas de

Acetaminofen de 500 mg a: $\omega = 50$ rpm y pH 5.8 a diferentes periodos de tiempo.

Dpto. Control de Calidad. Facultad de Ciencias Químicas. UNAN-León. 2003.

La tabla I, muestra los valores medios de los porcentajes disueltos de las tabletas de acetaminofén de 500 mg de las diferentes marcas, a los tiempos prefijados de toma de la muestra con sus correspondientes coeficientes de variación porcentual. (CV) No presentando por lo tanto una diferencia significativa en relación en su variabilidad de disolución siendo el valor de referencia es $CV < 15\%$ para fármacos de IR.

El valor medio de los porcentajes de acetaminofen disuelto a los treinta minutos debe ser superior al 80 % ($Q > 80\%$). Observándose que tres de los productos se encuentran dentro de las especificaciones que exige la farmacopea USP, siendo 89.0% (fármaco A), 85.0% (fármaco B) y 88.0% (fármaco D), a excepción del fármaco C con un porcentaje de 71% que no cumple con el parámetro establecido.

Las diferencias entre los perfiles de disolución de los cuatro fármacos se deba posiblemente a diferencias en la formulación, lo que afecta las propiedades del sólido a disolver y por ende la velocidad de disolución.

Tabla II : Valores medios de los porcentajes disueltos de las cuatro formulaciones diferentes de tabletas de acetaminofen de 500 mg con su correspondiente coeficiente de variación incrementado el factor temperatura a 40 °C

Formulación	A		B		C		D	
	Media	C.V	Media	C.V	Media	C.V	Media	C.V
Tiempo (Minutos)								
5	53	0.6	49	1.6	34	0.3	45	0.2
10	80	0.6	68	0.4	46	0.7	65	0.3
20	101	0.4	98	0.2	57	0.2	101	0.3
30	106	0.6	105	0.3	71	0.8	103	0.3

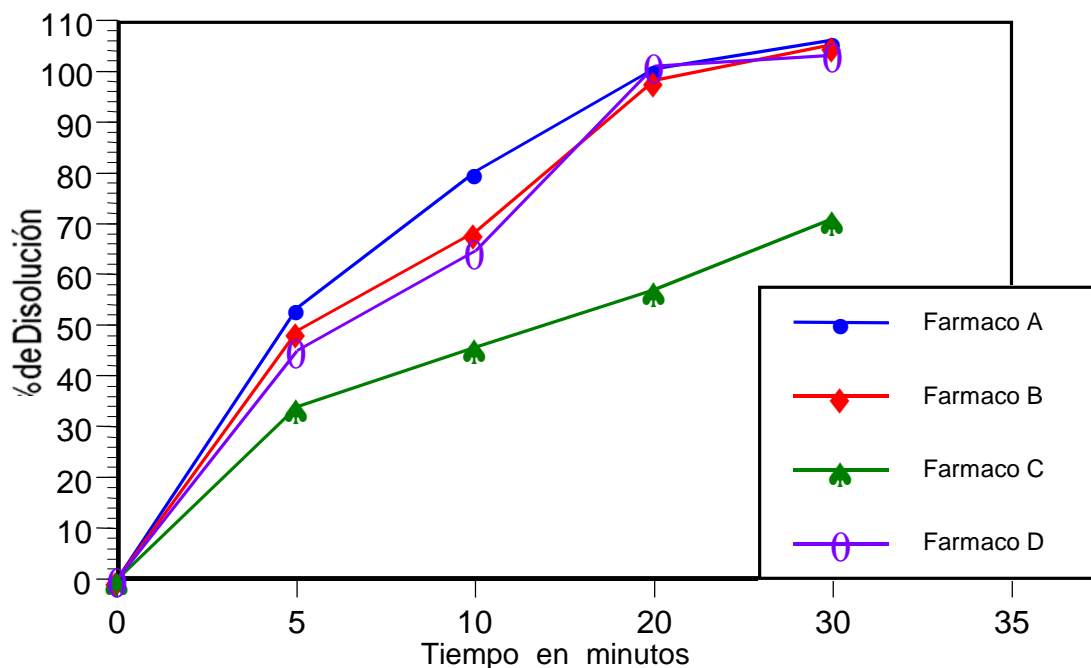


Figura 2. Curvas de Disolución de cuatro marcas diferentes de tabletas de Acetaminofen de 500 mg a: 40° C, 50 rpm y pH 5.8 a diferentes tiempos Dpto. Control de Calidad. Facultad de Ciencias Químicas. UNAN-León. 2003.

En la tabla II, Figura 2: se muestran los porcentajes disueltos de los valores medios de los cuatro fármacos, con un incremento en el factor temperatura (40°C), notándose un rápido ascenso de la velocidad de disolución a los 10 minutos de los fármacos A, B y D, siendo la formula A, la que alcanza una mayor disolución a este tiempo, en cambio el fármaco C, sigue manteniendo el mismo comportamiento.

El aumento del del perfil de disolución cuando incrementa la temperatura, se debe a que hay un aumento en la solubilidad del sólido; por tanto la temperatura deberá permanecer constante durante todo el ensayo de disolución, permitiéndose una variación de $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$

Tabla III: Valores medidos de los porcentajes disueltos de las cuatro formulaciones diferentes de tabletas de Acetaminofén de 500 mg con sus coeficientes de variación incrementando el factor velocidad de Disolución a 75 rpm.

Formulación	A		B		C		D	
Tiempo (Minutos)	Media	C.V	Media	C.V	Media	C.V	Media	C.V
5	89	0.3	86	0.2	46	0.7	83	0.4
10	97	0.1	98	0.3	62	1.9	95	0.2
20	103	0.3	101	0.3	71	0.3	103	0.2
30	106	0.1	103	0.4	78	0.4	107	0.4

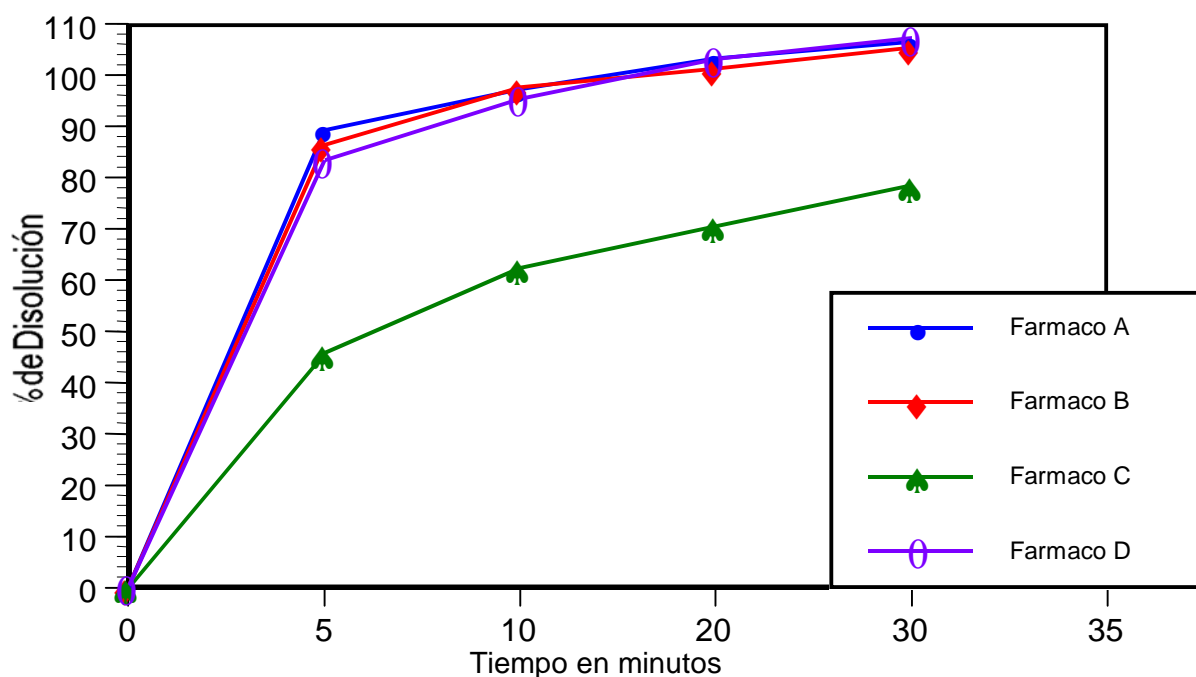


Figura 3. Curvas de Disolución de cuatro marcas diferentes de tabletas de Acetaminofen de 500 mg a:37⁰ C, 75 rpm y pH 5.8 a diferentes períodos de tiempo Dpto. Control de Calidad. Facultad de Ciencias Químicas.UNAN-León. 2003.

La tabla III, Figura 3: Muestra el efecto que produce el factor del aumento de la agitación, en los valores medios del porcentaje disuelto de acetaminofén a los 5 minutos, siendo el porcentaje mayor del 80 % para los fármacos A, B, y D. Se puede notar el comportamiento de las velocidades de disolución para estos fármacos. Afirmándose que la agitación es el factor que incide en mayor grado en la disolución de las muestras.

El perfil de disolución del fármaco C, sufrió un aumento pero no muy significativo, aunque la USP, recomienda entre 50y 75 rpm, utilizando método de paleta que se aplicó, la agitación también debe permanecer Cte. durante todo el ensayo.

Fármaco A.

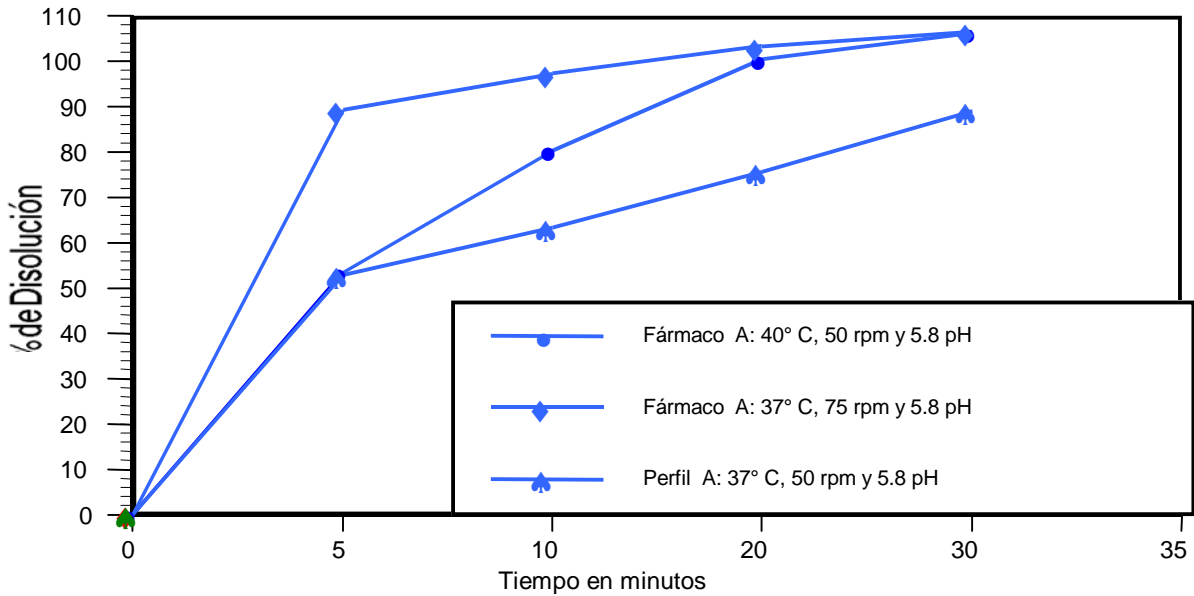


Figura 4. Curvas de perfiles de disolución el fármaco A con aumento de temperatura y agitación

Fármaco B.

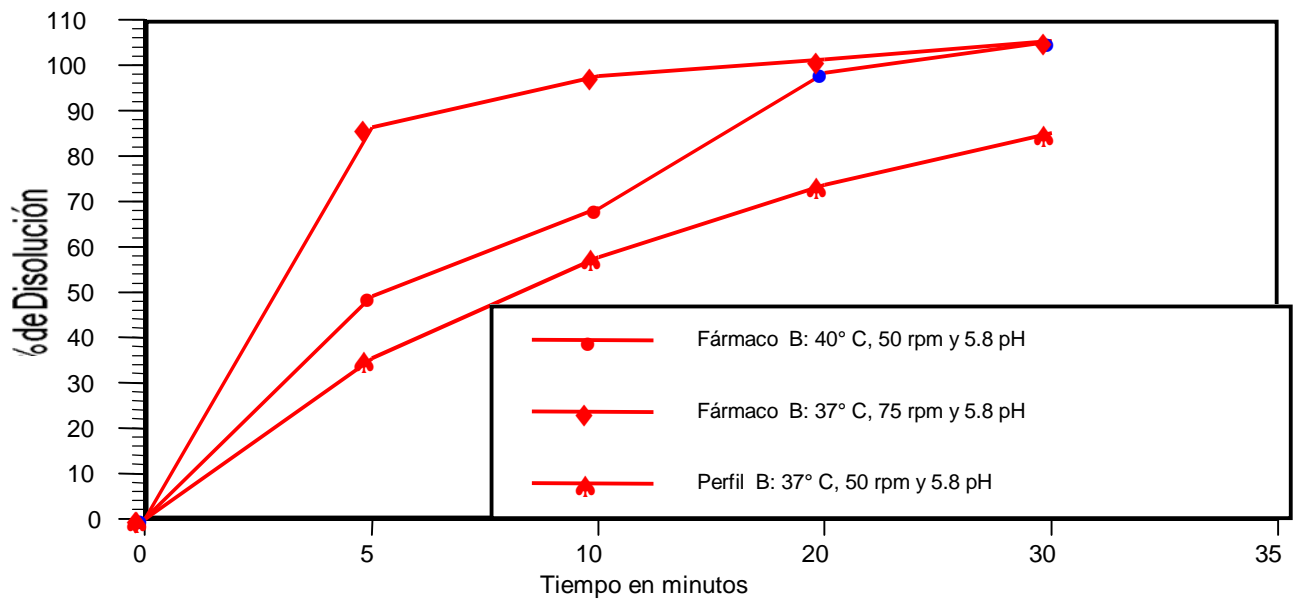


Figura 5. Curva del perfil de disolución del fármaco B con aumento de temperatura y de agitación

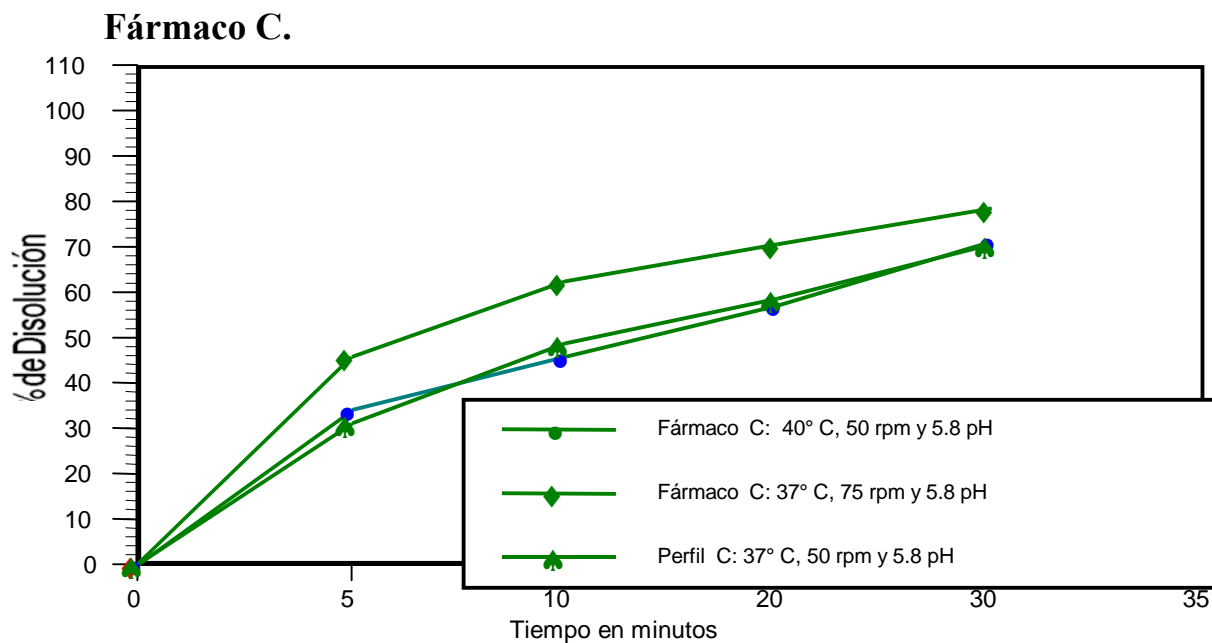


Figura 6.
Curvas de comparación de los perfiles de disolución del fármaco C, con aumento de temperatura y agitación.

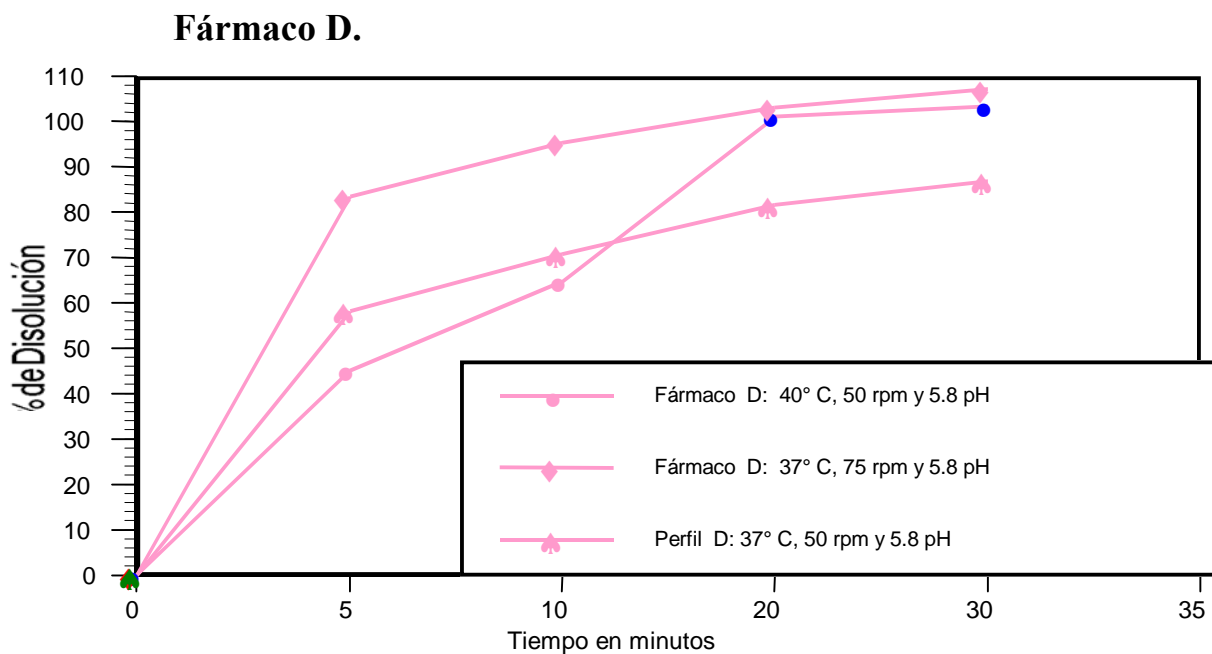


Figura 7.
Curvas de comparación de los perfiles de disolución del fármaco D, con aumento de temperatura y agitación.

En la figura (4-7). Se hizo la comparación de los incrementos tanto de temperatura como la velocidad de agitación para las cuatro; fármacos donde se nota que el factor agitación es el que causa mayor incidencia en la disolución de las formulaciones farmacéuticas sólidas con respecto a las condiciones especificadas por la Farmacopea, por lo que recomienda trabajar sobre condiciones constantes de estos parámetros.

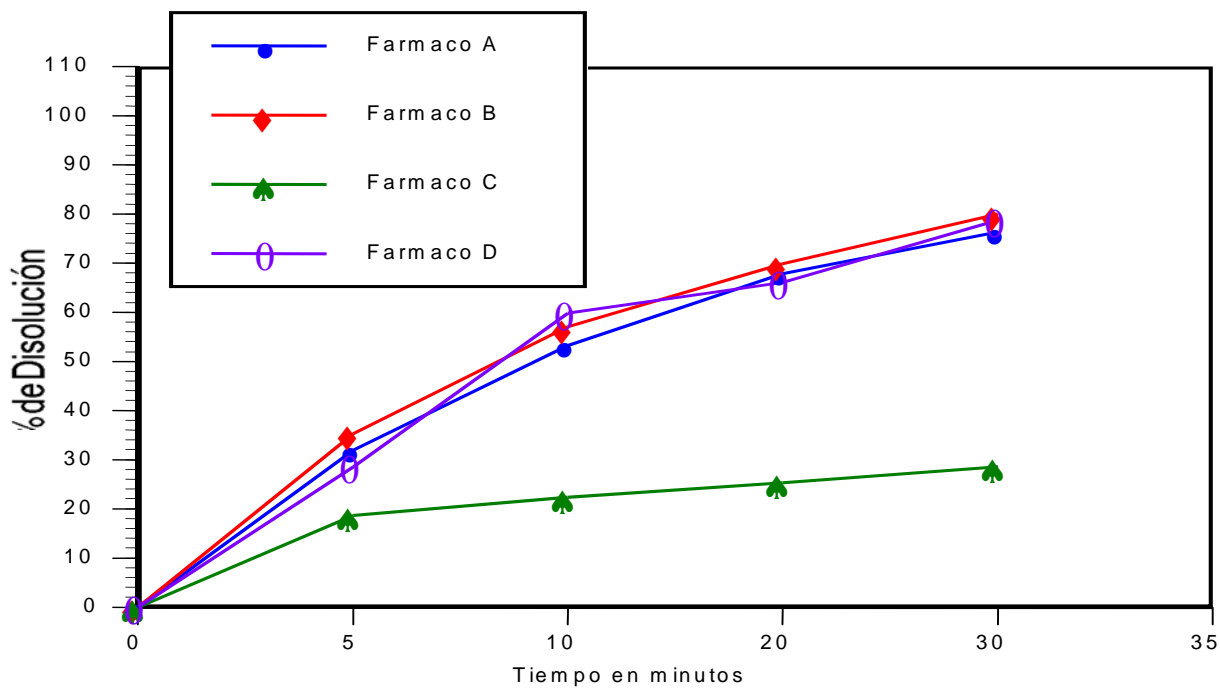


Figura 8. Curvas de Disolución de los cuatro farmacos a: 37 ° C, 50 rpm y pH 5 a diferentes períodos de tiempo. Dpto. Control de Calidad. Facultad de Ciencias Químicas.

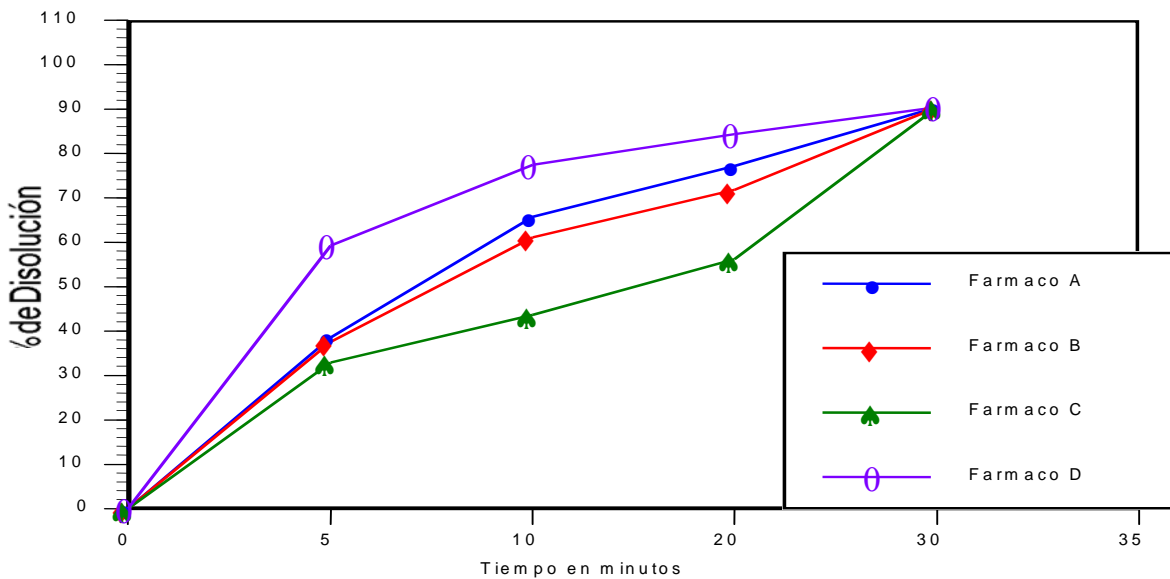


Figura 9. Curvas de Disolución de las cuatro formulación a: 37 ° C, 50 rpm y pH 6 a diferentes períodos de tiempo. Dpto. Control de Calidad. Facultad de Ciencias Químicas.

Para las figuras (8-9). Se realizó un ensayo preliminar con cambios de pH (5-6) respectivamente donde ninguno de los cuatro fármacos alcanzó el parámetro establecido, obteniéndose el porcentaje de la media de cada producto en el siguiente orden:

El fármaco A alcanzó 76%, B 80%, C 28% y D 78% a pH 5. En cambio se nota un aumento en la velocidad de disolución para los cuatro Fármacos a pH 6 donde A alcanzó un 90%, B 89%, C 70% y D 96%, podemos decir que a pH básico no hay mayor variabilidad de disolución, con relación al recomendado por la farmacopea.

Sin embargo a pH menor que 5, la velocidad de disolución disminuye debido quizás a las propiedades del fármaco ya que es una droga débilmente ácida

Pero a pH mayor de 6, las drogas ácidas aumentan su disolución, estos resultados nos demuestran que el pH del tampón no debe sufrir cambios durante el ensayo.

Conclusiones

El porcentaje encontrado en el ensayo de los perfiles de disolución para los cuatro fármacos demostró, que solamente los fármacos A, B y D cumplen con lo especificado de la farmacopea para la disolución del Acetaminofen ya que a los treinta minutos se había liberado no menos del 80% del principio activo del fármaco ($Q > 80\%$).

El fármaco C no cumplió con lo especificado. Por lo que se afirma que los dos productos extranjeros si cumplen con la liberación del principio activo esperado, en cambio, de los productos nacionales solo uno cumplió con la prueba de disolución.

También se comprobó la influencia que provoca en la velocidad de disolución los factores de Temperatura, Agitación y pH. La prueba disolución sirve para valorar la calidad de los productos farmacéuticos determinándose que la agitación es el factor que más influye en la velocidad de disolución, por lo que debe mantenerse constante estos tres factores. Al evaluar los diferentes fármacos con un mismo principio activo proporciona evidencia sobre la consistencia física del producto y también es una guía para seleccionar adecuadamente las diferentes sustancias que junto con el principio activo forman parte de una formulación y así garantizar su biodisponibilidad.

Es importante señalar que este trabajo sirve como referencia tanto a las entidades reguladoras como a los laboratorios de producción de medicamentos par que estos fármacos se comercialicen bajo las especificaciones establecidas y así no dañar la salud de la población.

BIBLOGRAFIA

1. Rémington Farmacopea. Tomo I. 17 edición 1987.
2. Alfred Dar. Tecnología Farmacéutica. Editorial Acriba. Traducción de la 4 t edición
3. Guía para la industria. Prueba de disolución de formas de dosificación oral sólida de liberación inmediata IR Nov. 1995
4. Journal of Pharmaceutical Science. Influencia de una mayor velocidad de agitación en los patrones de productos medicinales de liberación inmediata.
5. U.S. Pharmacopea. National Formulary. USP 24/NF 19.2000
6. Farmacopea de los estados mexicanos sexta edición. México 1994
7. Carcamo edición Cid. Cinética de disolución de los medicamentos secretaria general de los estados Americanos 1989.
8. Goodman y Gilman. Las bases Farmacológicas de la terapéutica. Novena Edición.
9. Organización mundial de la salud. Farmacopea Internacional normas de calidad. Vol. 3

10. Secretaria general de la OEA. Programa regional de desarrollo científico y tecnológico. Cinética de disolución de medicamentos Washington DC
11. Tratado de tecnología farmacéutica R. Voigt
12. J. Thuro. Cartensen. PH. D. tecnología de disolución. Asociación de la farmacia. Universidad de Wisconsin.
13. Remington. The Science and Practice of Pharmacy Nineteenth Edition Vol. 1
14. Manual de tecnología farmacéutica de formas sólidas 1987. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
15. Wayne W. Daniel. Bioestadística. Bases para el análisis de la ciencia y la salud editorial Limusa México.
16. Revista de Industria farmacéutica N° 99 Mayo / junio Editorial Alción.
17. Revista de Industria farmacéutica N° 91 Enero / febrero 2001 Alción s.a
18. Sciences. Techniques it pratiquer Pharmaceutiques Stp. Pharma.
19. Memoria del XXVI Congreso Centroamericano y del Caribe de Ciencias Farmacéuticas, Nicaragua. 2001.