

45



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

"ELABORACIÓN DE UN SISTEMA COMPUTACIONAL  
MULTIMEDIA SOBRE DISOLUCIÓN DE POLVOS Y TABLETAS".

T E S I S

2000

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

MARIELA NARVÁEZ ALVAREZ

A S E S O R E S: DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO  
M. en C. PATRICIA RIVERA GARCÍA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Elaboración de un sistema computacional multimedia sobre disolución de polvos y tabletas".

que presenta la pasante: Narváez Álvarez Mariela  
con número de cuenta: 8831319-1 para obtener el TÍTULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

ATENTAMENTE,  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 24 de enero del 2000.

- PRESIDENTE D.A.R. Juan José Díaz Esquivel
- VOCAL D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez
- SECRETARIO Dra. Raquel López Arellano
- PRIMER SUPLENTE Q.F.B. Enrique Amador González
- SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Martha Elena García Corrales

*Tú dices que la colina es para subirla, escalando  
tú dices que te gustaría verme tratar, escalándola  
tú pones el lugar, yo escogeré el momento  
y subiré la colina a mi manera  
sólo espera un poco para el día correcto.*

*Y conforme subo sobre la línea de árboles y nubes  
miro hacia abajo escuchando el sonido  
de las cosas que has dicho hoy:  
no dudes en tu camino  
y cada día es el día correcto.*

*Y conforme te eleves sobre las líneas  
del miedo en su frente  
mirarás hacia abajo escuchando  
el sonido de las caras de la multitud.*

**R. Watters**

*Porque yo creo en las cosas,  
en los seres que me han hecho conocer  
son los únicos que tomo en serio todavía  
y que aún me hacen feliz*

*Marcel Proust*

*A mis padres:*

*Marina Alvarez y Modesto Narváez*

*Gracias por creer siempre en mí, espero que este pequeño logro también los  
haga felices.*

*Especialmente gracias a tí mamá, porque eres una persona admirable.*

*A mis hermanos, Rafa, Vero, Car, Fer, y a Iris, por todas las cosas buenas y  
malas que hemos compartido en todos estos años, porque siempre podrán  
contar conmigo pase lo que pase. Los quiero mucho.*

*A mis tíos Arturo y Matilde, a mis primos, Maribel, Edna y Jorge, a Lulú, Erika  
y Andreita, a Norma y la señora Rosita Aguilar (mi segunda familia).*

*Gracias por su compañía, cariño y generosidad.*

*A mis amigos*

*Nora Torres, Minerva Archundia, Edgar Rodríguez, Edgar Angeles, Jaime Espínosa y Héctor López, porque lo que nos une es más fuerte que la distancia que pueda haber entre nosotros.*

*A Ricardo Jiménez, gracias por todo lo que me has enseñado; por tu tiempo y por tu cariño, cuenta siempre conmigo.*

*A mis compañeros de la generación 19 de Q.F.B.*

*A mis compañeros del LEM Farmacia: Margot, Maribel, Elizabeth, Marina, Gerardo, y a Tere.*

*A mis compañeros del Laboratorio de Aplicaciones Computacionales de la FES Zaragoza: Yola, Chava, Roberto y Tatiana, por su apoyo y compañerismo:*

*Por su paciencia, tiempo y comprensión a los maestros Paty y Armando; gracias por ser más que mis asesores.*

*A mis compañeros de Bruhuart, Marco, Fanny, Sonia, Toño y Maricela; gracias por su sonrisa, apoyo y compañía (y también por su regaño).*

*Y especialmente a Armando Martínez :*

*porque a pesar de todo, siempre estarás en mi corazón, ojalá que me acompañes por mucho tiempo más.*

*A mis asesoras de tesis, M. en C. Patricia Rivera García y Dra. Raquel López Arellano, por su apoyo y paciencia durante la realización de este trabajo.*

*Agradezco especialmente al M. en C. Armando Cervantes Sandoval, por el apoyo técnico.*

*A mis sinodales, D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez, Dra. Raquel López Arellano, D.A.R. Juan José Díaz Esquivel, Q.F.B. Enrique Amador González, y Q.F.B. Martha Elena García Corrales, por sus valiosas críticas y comentarios.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México, porque no cambiaría por nada la valiosa experiencia que he tenido al pertenecer a esta institución.*

# ÍNDICE

	<i>página</i>
RESUMEN	I
INTRODUCCIÓN	II
OBJETIVO	V
 <b>Sección I. ASPECTOS FARMACÉUTICOS</b>	
 <b>CAPÍTULO 1. GENERALIDADES.</b>	
1.1. FORMAS FARMACÉUTICAS	1
1.1.1. Finalidad de las formas farmacéuticas	1
1.1.2. Formas farmacéuticas y vías de administración	2
1.1.3. Formas farmacéuticas de administración oral y la importancia de su disolución	2
1.1.3.1. <i>Formas farmacéuticas sólidas orales</i>	2
1.1.3.2. <i>Importancia de la disolución de formas farmacéuticas sólidas orales</i>	4
1.1.4. Tabletas y requerimientos de disolución	5
1.1.4.1. <i>Tabletas sin recubrimiento</i>	5
1.1.4.2. <i>Tabletas con recubrimiento de azúcar o película</i>	6
1.1.4.3. <i>Tabletas con recubrimiento entérico</i>	6
1.1.4.4. <i>Otros tipos de tabletas</i>	7
1.1.5. Tabletas y requerimientos de desintegración	7
1.1.6. Los polvos y la importancia de estudiar su disolución	7
1.1.6.1. <i>Polvos usados como formas farmacéuticas</i>	8
1.1.6.2. <i>Polvos usados en la preparación de formas farmacéuticas</i>	8
1.2. LA DISOLUCIÓN	9
1.2.1. Definición de disolución y su relación con la velocidad de absorción de un principio activo	9
1.2.2. Velocidad de disolución <i>in-vitro</i> e <i>in-vivo</i>	10
1.2.3. La desintegración y la disolución de tabletas	10
1.2.4. Etapas de la disolución de una tableta convencional	12
1.2.5. Factores que afectan la velocidad de disolución	12
1.2.6. Importancia de la prueba de disolución	14
1.2.7. Determinación de la velocidad de disolución	15
1.2.7.1. <i>Métodos de superficie constante</i>	15
1.2.7.2. <i>Métodos de superficie no constante</i>	15

1.3. LA SOLUBILIDAD	16
1.3.1. Definición	16
1.3.2. Importancia de la solubilidad en el proceso de disolución	16
1.3.3. Unidades en que se expresa la solubilidad	16
1.3.4. Solubilidad de los polvos farmacéuticos	17
1.3.5. Determinación de la solubilidad	19
1.3.5.1. Método de solubilidad de fase	20
1.3.5.2. Método de determinación de la solubilidad acuosa según Yalkowsky	22

## CAPÍTULO 2. DISOLUCIÓN DE TABLETAS Y POLVOS.

2.1. INTRODUCCIÓN	23
2.2. DISOLUCIÓN DE TABLETAS	23
2.2.1. Modos de liberación de fármaco a partir de tabletas	23
2.2.2. Cambio en el área superficial de una tableta durante la disolución	25
2.2.3. Relación del área superficial con el flujo del medio de disolución	26
2.2.4. Eventos de la disolución de tabletas desintegrantes	26
2.2.4.1. Humectación o mojado	29
2.2.4.2. Penetración del medio de disolución	30
2.2.4.3. Desintegración/Disgregación/Deaglomeración	32
2.2.4.4. Mojado del fármaco	35
2.2.4.5. Solubilización/Disolución del fármaco	35
2.2.5. Disolución de tabletas recubiertas	36
2.2.5.1. Tabletillas con recubrimiento sencillo (de liberación inmediata)	36
2.2.5.2. Tabletillas con recubrimiento entérico o gastrorresistente	37
2.2.6. Factores tecnológicos que influyen en la liberación y disolución de un principio activo a partir de una tableta convencional	38
2.2.6.1. Fuerza de compresión	38
2.2.6.2. Tipo de máquina usada para la compresión	39
2.2.6.3. Método de fabricación	39
2.2.7. Factores de formulación que influyen en la liberación y disolución de un principio activo a partir de una tableta	41
2.2.7.1. Diluentes	41
2.2.7.2. Aglutinantes	41
2.2.7.3. Desintegrantes	42
2.2.7.4. Lubricantes y Deslizantes	43
2.3. DISOLUCIÓN DE POLVOS	44
2.3.1. Antecedentes	44
2.3.2. Disolución de un polvo considerando la influencia de la distribución del tamaño de partícula	44
2.3.3. Disolución de un polvo considerando la influencia de la forma de la partícula	46
2.3.4. Disolución de un polvo considerando el cambio en las dimensiones físicas de sus partículas durante el proceso	47
2.3.5. Humectabilidad y velocidad de disolución de polvos	48

## CAPÍTULO 3. TEORÍAS Y MECANISMOS DE DISOLUCIÓN.

3.1. TIPOS DE MODELOS	50
3.2. MODELOS QUE EXPLICAN LA DISOLUCIÓN	51
3.2.1. Modelo de la Capa de Difusión	51
3.2.2. Modelo de la Barrera Interfacial	53
3.2.3. Modelo de Dankwerts	54
3.3. REACCIONES HETEROGÉNEAS	55
3.3.1. La disolución, un tipo específico de reacción heterogénea	55
3.3.2. Reacción heterogénea tipo I	55
3.3.3. Reacción heterogénea tipo II	55
3.3.4. Reacción heterogénea tipo III	56
3.4. ECUACIONES	56
3.4.1. Ecuaciones relacionadas con el modelo de la capa de difusión	56
3.4.1.1. <i>Noyes y Whitney</i>	56
3.4.1.2. <i>Nernst y Brünner</i>	57
3.4.2. Ecuaciones relacionadas con el modelo de Dankwerts	62
3.4.3. Otros modelos teóricos	62
3.4.3.1. <i>Modelo de la raíz cúbica</i>	62
3.4.3.2. <i>Modelo de los dos tercios</i>	67
3.4.3.3. <i>Modelo de la raíz cuadrada</i>	69

## CAPÍTULO 4. CINÉTICA DE DISOLUCIÓN.

4.1. SIGNIFICADO Y UTILIDAD	71
4.2. CORRELACIONES <i>INVITRO-INVIVO</i>	72
4.2.1. Definición	72
4.2.2. Importancia	
4.2.3. Casos en los que es posible establecer una correlación <i>in vitro-in vivo</i>	73
4.2.4. Tipos de correlaciones <i>in vitro-in vivo</i>	74
4.2.4.1. <i>Correlaciones farmacológicas</i>	74
4.2.4.2. <i>Correlaciones semicuantitativas</i>	74
4.2.4.3. <i>Correlaciones cuantitativas</i>	75
4.2.4.4. <i>Correlación ordenada</i>	75
4.2.5. Niveles de correlación	75
4.2.6. Establecimiento de la correlación <i>in vitro-in vivo</i>	76
4.3. ESQUEMA CINÉTICO	78
4.3.1. Cinética de orden cero	78
4.3.1.1. <i>Considerando la cantidad de fármaco que se disuelve con el tiempo</i>	78
4.3.1.2. <i>Considerando que se conoce la cantidad inicial y la cantidad disuelta a un tiempo infinito</i>	79

4.3.1.3. <i>Expresión de los resultados para una cinética de orden cero</i>	81
4.3.1.4. <i>Casos en los que se observa un comportamiento de disolución con cinética de orden cero</i>	82
4.3.2. <i>Cinética de orden uno</i>	83
4.3.2.1. <i>Descripción</i>	83
4.3.2.2. <i>El caso de las tabletas recubiertas</i>	86
4.3.3. <i>Estudio cinético para determinar la velocidad de disolución intrínseca</i>	88
<b>4.4. COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN</b>	<b>90</b>
4.4.1. <i>Métodos dependientes del modelo</i>	90
4.4.2. <i>Métodos independientes del modelo</i>	91
4.4.2.1. <i>Método multivariado</i>	91
4.4.2.2. <i>Método de análisis de varianza (ANOVA)</i>	91
4.4.2.3. <i>Método de factores de diferencia y similitud</i>	92
4.4.3. <i>Clasificación de la comparación de perfiles de disolución</i>	95
4.4.3.1. <i>Un solo punto</i>	95
4.4.3.2. <i>Múltiples puntos en un tipo de medio de disolución</i>	96
4.4.3.3. <i>Múltiples puntos en cinco tipos diferentes de medio de disolución</i>	96
<b>CAPÍTULO 5. METODOLOGÍA Y VALIDACIÓN DE LA DISOLUCIÓN</b>	
<b>5.1. LOS ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN</b>	<b>97</b>
5.1.1. <i>Importancia de los modelos in-vitro</i>	97
<b>5.2. TIPOS DE ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN</b>	<b>98</b>
5.2.1. <i>Ensayo de control de calidad de rutina</i>	98
5.2.2. <i>Perfiles de disolución</i>	98
<b>5.3. CLASIFICACIÓN DE LOS MÉTODOS DE DISOLUCIÓN</b>	<b>99</b>
5.3.1. <i>Considerando su estatus</i>	99
5.3.1.1. <i>Oficiales</i>	100
5.3.1.2. <i>No oficiales</i>	101
5.3.2. <i>Considerando la superficie total de las partículas</i>	101
5.3.2.1. <i>Superficie constante</i>	101
5.3.2.2. <i>Superficie no constante</i>	102
5.3.3. <i>Considerando el tipo de agitación</i>	102
5.3.4. <i>Considerando la concentración de fármaco que se mantiene en el medio de disolución durante el estudio</i>	103
5.3.5. <i>Considerando las condiciones de operación del método de disolución</i>	103
<b>5.4. APARATOS OFICIALES DE DISOLUCIÓN PARA ESTUDIAR TABLETAS</b>	<b>104</b>
5.4.1. <i>Criterios de elección del aparato de disolución</i>	104
5.4.2. <i>Aparato USP 1, Canasta</i>	105
5.4.2.1. <i>Elementos</i>	105
5.4.2.2. <i>Descripción</i>	105
5.4.2.3. <i>Elemento agitador</i>	107

5.4.3. Aparato USP 2, Paleta	108
5.4.3.1. Elementos y descripción	108
5.4.3.2. Elemento agitador	108
5.4.4. Condiciones, procedimientos e interpretación para la realización de una prueba de disolución con los aparatos USP 1 y 2	109
5.4.4.1. Prueba de conveniencia o adecuabilidad del aparato	109
5.4.4.2. Medio de disolución	109
5.4.4.3. Gases disueltos	109
5.4.4.4. Tiempo	110
5.4.4.5. Procedimiento	110
5.4.4.6. Interpretación	111
<b>5.5. LA PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN</b>	<b>113</b>
5.5.1. Definición de desintegración	113
5.5.2. Descripción del aparato de desintegración	113
5.5.3. Tabletas para las que se especifica la prueba de desintegración	114
5.5.4. Criterios de aceptación para las tabletas en la prueba de desintegración	114
<b>5.6. ASPECTOS A CONSIDERAR DURANTE UNA PRUEBA DE DISOLUCIÓN</b>	<b>115</b>
5.6.1. El medio de disolución	115
5.6.2. Volumen	116
5.6.3. Temperatura	116
5.6.4. Recipiente de disolución	116
5.6.4.1. Tamaño	116
5.6.4.2. Tipo	117
5.6.4.3. Forma	117
5.6.5. El sistema de agitación	117
5.6.5.1. Agitador rotatorio	117
5.6.5.2. Recíproco	117
5.6.5.3. Movimiento fluido	117
5.6.5.4. Absorción percutánea	118
5.6.6. Gases disueltos y no disueltos	118
<b>5.7. AUTOMATIZACIÓN DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN</b>	<b>119</b>
5.7.1. Planeación	119
5.7.2. Disolución	119
5.7.3. Muestreo	119
5.7.4. Análisis	119
5.7.5. Tratamiento de datos	120
<b>5.8. VALIDACIÓN DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN</b>	<b>121</b>
5.8.1. Definición	121
5.8.2. Elementos de la validación de una prueba de disolución	121
5.8.2.1. Prueba de adecuabilidad empleando calibradores	121
5.8.2.2. Desgasificación	122
5.8.2.3. Validación entre los procedimientos manual y automático	122
5.8.2.4. Validación de un paso determinante	123
5.8.2.5. Linealidad, desviación del filtro y estudios de recuperación	123

5.8.3. El protocolo de disolución	124
5.8.3.1. <i>Importancia</i>	124
5.8.3.2. <i>Calificación de la instalación</i>	124
5.8.3.3. <i>Calificación de la operación</i>	124
5.8.3.4. <i>Verificación del equipo</i>	125
5.8.3.5. <i>Calificación del desempeño</i>	125

## Sección II. ASPECTOS COMPUTACIONALES

### CAPÍTULO 6. MARCO TEÓRICO COMPUTACIONAL.

INTRODUCCIÓN	126
6.1. LA INFORMÁTICA	127
6.1.1. Definición	127
6.1.2. Herramientas de la informática	127
6.1.3. La computadora como herramienta informática en la actualidad	128
6.1.4. Aplicaciones de la informática	129
6.1.4.1. <i>Aplicaciones en la industria</i>	129
6.1.4.2. <i>Aplicaciones en la educación</i>	129
6.1.4.3. <i>Aplicaciones en la investigación</i>	130
6.1.5. Productos informáticos computacionales	131
6.2. USO DE COMPUTADORAS EN LA EDUCACIÓN	132
6.2.1. Antecedentes	132
6.2.2. Historia del <i>software</i> educativo	133
6.3. LOS SISTEMAS MULTIMEDIA EN LA EDUCACIÓN	136
6.3.1. Multimedia y sus elementos	136
6.3.2. Beneficios del uso de Multimedia en la educación	137
6.3.3. Características deseables de un diseño Multimedia	138
6.3.3.1. <i>Características de la información</i>	138
6.3.3.2. <i>Características del diseño</i>	139
6.4. DESARROLLO DE SISTEMAS MULTIMEDIA EN EL ÁREA DE FARMACIA	141
6.4.1. La problemática	141
6.4.2. Los primeros sistemas desarrollados	141
6.4.2.1. <i>Mezclado</i>	142
6.4.2.2. <i>Fluidización</i>	142
6.4.2.3. <i>Buenas Prácticas de Manufactura</i>	143
6.4.3. Metodología empleada en el desarrollo de los sistemas	144
6.5. RECURSOS COMPUTACIONALES PARA EL DESARROLLO DE DISOPOLTAB	145
6.5.1. Hardware	145
6.5.2. Software	145
6.5.3. El sistema de integración de medios <i>Asymetrix ToolBook</i>	146

<b>6.6. MÉTODO DE DESARROLLO DEL SISTEMA INFORMÁTICO COMPUTACIONAL DISPOLTAB EN AMBIENTE MULTIMEDIA</b>	<b>150</b>
<b>CAPÍTULO 7. RESULTADOS</b>	
<b>7.1. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA INFORMÁTICO COMPUTACIONAL EN AMBIENTE MULTIMEDIA, DISPOLTAB</b>	<b>155</b>
7.1.1. Contenido de <b>DISPOLTAB</b>	155
7.1.2. Teclas de navegación	156
7.1.3. Elementos que constituyen las pantallas de <b>DISPOLTAB</b>	157
7.1.4. Descripción de las pantallas tipo del sistema <b>DISPOLTAB</b>	158
<b>7.2. GUÍA DE INSTALACIÓN</b>	<b>160</b>
<b>PANTALLAS DEL SISTEMA INFORMÁTICO DISPOLTAB</b>	<b>164</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>183</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>188</b>
<b>SUGERENCIAS PARA DESARROLLADORES DE MULTIMEDIA</b>	<b>190</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>191</b>

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS

	<i>página</i>
Tabla 1. <i>Formas farmacéuticas y vías de administración más comunes.</i>	4
Tabla 2. <i>Diferentes clasificaciones de tabletas.</i>	6
Tabla 3. <i>Factores que afectan la velocidad de disolución.</i>	13
Tabla 4. <i>Propiedades de los cristales o partículas que pueden ser modificados por el estrés provocado por procesos de manufactura de formas de dosificación sólidas.</i>	18
Tabla 5. <i>Factores relacionados con la disolución in-vitro de fármacos a partir de formas farmacéuticas sólidas.</i>	27
Tabla 6. <i>Sustancias usadas como desintegrantes.</i>	33
Tabla 7. <i>Posibilidad de obtener una correlación in-vitro/in-vivo de acuerdo a las características de solubilidad/permeabilidad de un fármaco.</i>	74
Tabla 8. <i>Criterios generales para la elección de un aparato de disolución para tabletas.</i>	104
Tabla 9. <i>Tabla de aceptación para la prueba de disolución según la USP XXIII.</i>	111
Tabla 10. <i>Tabla de aceptación 2 para la prueba de disolución según la USP XXIII.</i>	112
Tabla 11. <i>Tabla de aceptación 3 para la prueba de disolución según la USP XXIII.</i>	112

### FIGURAS

Figura 1. <i>Absorción de fármacos de acuerdo al tipo de forma farmacéutica que los contiene.</i>	9
Figura 2. <i>Etapas que sigue la disolución de una tableta desintegrante.</i>	11
Figura 3. <i>Atributos de calidad de los comprimidos orales.</i>	15
Figura 4. <i>Estado de equilibrio estable dado por moléculas vibrando sobre su posición media con una energía libre propia de sólidos sin procesar.</i>	19
Figura 5. <i>Solubilidad de fase (fármaco puro).</i>	21
Figura 6. <i>Solubilidad de fase (soluto con una impureza).</i>	21
Figura 7. <i>Esquema general de la disolución de tabletas.</i>	23
Figura 8. <i>Cambio en el área superficial con respecto al tiempo para tabletas tipo desintegrante y no desintegrante.</i>	25
Figura 9. <i>Perfiles de disolución típicos observados para tabletas desintegrantes y no desintegrantes.</i>	27
Figura 10. <i>Liberación de un principio activo al organismo a partir de un comprimido, y factores que influyen en dicha liberación.</i>	31
Figura 11. <i>Gota de líquido sobre una superficie plana de un sólido, en donde se observan los tres tipos de tensiones interfaciales.</i>	32
Figura 12. <i>Curvas de disolución que tienen el mismo perfil de disolución Intrínseca.</i>	45
Figura 13. <i>Posibles formas de partículas no esféricas.</i>	48

Figura 14. Modelo de la capa de difusión.	52
Figura 15. Modelo de la barrera interfacial.	53
Figura 16. Modelo de Dankwerts o teoría de la renovación de superficie.	54
Figura 17. Liberación y disolución de un fármaco, de acuerdo al modelo de la raíz cúbica de Hixson y Crowell.	65
Figura 18. Liberación y/o disolución de un fármaco de acuerdo al modelo de los dos tercios de Niebergall y Goyan.	68
Figura 19. Liberación y/o disolución de un fármaco de acuerdo al Modelo de la Raíz Cuadrada de Higuchi.	70
Figura 20. Esquema cinético de la absorción de un fármaco.	73
Figura 21. Curva de cinética de disolución de orden cero utilizando datos de cantidad de fármaco disuelto contra tiempo.	79
Figura 22. Curva de cinética de disolución de orden cero, empleando datos de cantidad de fármaco no disuelto contra tiempo.	80
Figura 23. Comportamiento gráfico que presentan las curvas de disolución de fármacos que siguen un comportamiento de orden uno.	83
Figura 24. Cinética de disolución de primer orden, utilizando los datos de ln del porcentaje de fármaco no disuelto en función del tiempo.	85
Figura 25. Cinética de disolución para tabletas recubiertas.	86
Figura 26. Obtención de $t_0$ de manera gráfica.	87
Figura 27. Curva de cinética de disolución intrínseca.	89
Figura 28. Modificaciones de la canasta del Aparato 1 para realizar pruebas de disolución intrínseca.	102
Figura 29. Aparato USP 1: Canasta Rotatoria.	106
Figura 30. Especificaciones para el elemento agitador del aparato 1, según la USP XXIII.	107
Figura 31. Aparato USP 2: Paleta.	108
Figura 32. Especificaciones para el elemento agitador del aparato 2.	109
Figura 33. Aparato USP para la prueba de desintegración.	114
Figura 34. Diagrama de bloques de un sistema de disolución ideal completamente automatizado	120
Figura 35. Esquema de los elementos que constituyen la estructura del sistema de integración de medios Asymetrix ToolBook.	149
Figura 36. Ejemplo de una pantalla del sistema DISPOLTAB y las partes que la componen.	156
Figura 37. Ejecución del archivo instalar.exe	160
Figura 38. Selección del tipo de instalación	160
Figura 39. Porcentaje de instalación	161
Figura 40. Caja de diálogo para generar el grupo	162
Figura 41. Opciones de la instalación personalizada	162
Figura 42. Ejecución de DISPOLTAB desde el menú de inicio	163

## IMAGENES

Imagen 1. Eventos durante la desintegración y disolución de una tableta convencional.	24
Imagen 2. Eventos durante la desintegración y disolución de una tableta desintegrante.	28

## RESUMEN

En este trabajo se presenta un sistema informático computacional en ambiente multimedia, referente al tema de disolución de polvos y tabletas, al que se denominó **DISPOLTAB**. Este sistema pretende ser una herramienta auxiliar para los profesores en la enseñanza de este tema a los alumnos de la licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo de la FES Cuautitlán, que puede ayudar a satisfacer las necesidades de los alumnos de obtener más información sobre el tema de disolución, el cual por diversas causas, se aborda poco en el transcurso de la carrera.

DISPOLTAB se concibió tomando en cuenta la importancia que tiene la disolución en el desarrollo, evaluación y control de formas farmacéuticas sólidas orales, en estudios de bioequivalencia, en el establecimiento de correlaciones *in vitro-in vivo* (IV/IV), y de intercambiabilidad entre medicamentos, así como en la determinación de la velocidad de disolución intrínseca, importante para la caracterización de polvos farmacéuticos, principalmente de principios activos. Además de lo anterior, el sistema se enfocó específicamente a polvos y tabletas a fin de delimitar la cantidad de información y facilitar así su manejo.

Con el fin de desarrollar DISPOLTAB, se recopiló, depuró y sistematizó la información necesaria en fichas de trabajo, que posteriormente se incluyeron en las pantallas que constituyeron el sistema. Se digitalizaron imágenes, sonido y video que fueran capaces de apoyar lo dicho en el texto, y se elaboraron animaciones con el mismo fin. Se diseñó y desarrolló un diagrama de flujo de datos con el fin de apoyar la elaboración de la interfase de usuario, además se hizo uso de hipertexto e hipermedia, todo lo cual contribuyó a la obtención de un sistema que permite el acceso a la información de manera ágil, amena, y sobre todo de forma interactiva, lo que hace posible seguir un ritmo de estudio personalizado, ya que se tiene la posibilidad de elegir el orden y velocidad de presentación de la información.

**DISPOLTAB** consta de seis capítulos, con un total de 140 pantallas, 45 hotwords, 50 imágenes y 46 objetos gráficos (figuras y diagramas), en el cual se abordan aspectos tales como: la utilidad de realizar un ensayo o estudio de disolución; los modelos teóricos básicos que se han propuesto para tratar de explicar el comportamiento de disolución de un polvo; el establecimiento de un orden cinético, con el fin de explicar el comportamiento de disolución de un fármaco puro o contenido en una tableta; la metodología que se debe seguir para estudiar la velocidad de disolución de un fármaco puro o incluido en una tableta y los criterios de aceptación o rechazo basándose en los resultados obtenidos en el ensayo realizado, así como la importancia de la validación de la metodología, y las herramientas de las que se dispone para interpretar los resultados de un estudio de disolución (perfiles de disolución).

## INTRODUCCIÓN.

Fue en el año de 1955 cuando, por primera vez, Parrot y colaboradores aplicaron el conocimiento existente sobre el proceso de disolución de sólidos, a las sustancias sólidas empleadas como **principios activos** contenidos en una forma farmacéutica, ya que, en ese año, establecieron que la liberación de un fármaco y su disponibilidad fisiológica (biodisponibilidad) en el cuerpo, está gobernada por la disolución. Como una consecuencia lógica de este hecho, otros investigadores se dedicaron a estudiar los procesos involucrados en la liberación del principio activo a partir de un medicamento, poniendo especial énfasis en buscar los factores que controlan la velocidad de liberación del fármaco y su posterior disolución.

A partir de entonces, se han hecho múltiples intentos por encontrar modelos *in vitro* que simulen adecuadamente los eventos que ocurren *in vivo* durante la liberación y disolución de principios activos a partir de la forma farmacéutica que los contiene. El fin de buscar un modelo adecuado era (y aún lo es), valiéndose del modelo *in vitro*, ser capaces de predecir<sup>1</sup> si un medicamento provee seguridad y efectividad clínica cuando dicho medicamento es administrado a un ser humano.

Además, la necesidad de contar con métodos precisos y reproducibles que permitan su aplicación en los laboratorios de control de calidad de las industrias farmacéuticas, fue una motivación más para el desarrollo de la investigación en este campo.

De esa forma, poco a poco se fueron desarrollando los métodos de disolución<sup>2</sup> que ahora conocemos, los cuales fueron surgiendo al estudiar *in vitro* la liberación y disolución de fármacos puros o contenidos en diferentes formas farmacéuticas, (tabletas, cápsulas, grageas, supositorios, etc.). El primer método, surgido en el año de 1968, conocido como el **Método de Canastilla o Canasta Rotatoria** (Aparato 1), desarrollado en ese año por Pernarowski, fue el primer método oficial adoptado por la USP XVIII y NF XIII en el año de 1970. En el año de 1969 surgió el **Método de Paletas** (Aparato 2), desarrollado por Poole; dicho método fue posteriormente modificado a través del trabajo de científicos de la *FDA's National Center for Drug Analysis* (NCDA), y fue adoptado oficialmente por la USP y NF en el año de 1978. En años subsecuentes aparecieron otros métodos, como el **Aparato de Celda de Flujo Continuo** y el **Aparato de Cilindro Recíprocante** destinados a estudiar la liberación y disolución de fármacos a partir de formas farmacéuticas de liberación controlada (Banakar, 1992, pp 58-87).

<sup>1</sup> Gracias a la relación existente entre la disolución de un fármaco y su biodisponibilidad; la disolución es importante cuando el proceso de disolución es el paso limitante en el proceso de absorción del fármaco en cuestión.

<sup>2</sup> Que a fin de cuentas no son otra cosa que los modelos *in vitro* utilizados para estudiar el proceso de disolución.

En el caso de los métodos para estudiar la disolución de formas farmacéuticas sólidas<sup>3</sup> de administración oral, actualmente los aparatos de elección<sup>4</sup> a ser empleados, tanto en la investigación como en los ensayos de control, son el de **Canasta** y el de **Paleta** (aparatos USP 1 y 2), los dos primeros aparatos que surgieron hace treinta años. Ambos métodos son de primera elección, dado que cumplen con los siguientes requisitos: son económicos y disponibles a un equipo de laboratorio estándar; los resultados son fáciles de reproducir de laboratorio a laboratorio y poseen una variada gama de velocidades de agitación. También, por todas sus características, son relativamente fáciles de automatizar (en cuanto al muestreo).

Por otra parte, es necesario aclarar que una prueba de disolución *in vitro* por lo general no es lo suficientemente predictiva de la biodisponibilidad como para reemplazar la prueba biológica<sup>5</sup>. Sin embargo, no se puede negar el papel relevante que la prueba de disolución tiene durante el **desarrollo, evaluación, registro y control de calidad** de formas sólidas de dosis orales en la industria farmacéutica. Durante el desarrollo de una forma sólida oral, una prueba de disolución adecuada sirve para guiar en el desarrollo y optimización, tanto del proceso de manufactura, como de la formulación. Es útil también para vigilar el desempeño del proceso de manufactura, esto durante el desarrollo y también cuando el producto está aún en proceso de aprobación. Asimismo, es útil para minimizar el riesgo de bioinequivalencia de lote a lote y para obtener la aprobación reglamentaria de las formas sólidas orales.<sup>6</sup>

Con todo lo expuesto antes, se puede valorar la importancia de conocer el proceso de disolución, así como comprender las herramientas con las que se cuenta para estudiarlo y en algunos casos poder controlarlo. Sin embargo, no siempre es fácil manejar la extensa cantidad de información que se tiene a este respecto, por lo que se planteó la elaboración de un sistema informático computacional en ambiente multimedia sobre disolución de polvos y tabletas, el cual hace posible presentar la información de manera ágil, amena e interactiva. Además de la gran cantidad de información que se encontró, se han detectado algunos problemas en la enseñanza de diversos temas en la licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo de la FES Cuautitlán con orientación Farmacia, tales como el extenso número de alumnos que requieren adquirir los conceptos básicos sobre diversos temas y el corto periodo de tiempo con que se cuenta para conseguirlo. El sistema informático computacional en ambiente multimedia denominado **DISPOLTAB**, puede ser una herramienta auxiliar para el profesor a fin de resolver en algún grado esta problemática.

<sup>3</sup>Actualmente, en la USP (XXIII), las pruebas de disolución se exigen para todas las formas farmacéuticas sólidas orales para las cuales la absorción es necesaria a fin de que el fármaco ejerza el efecto terapéutico deseado.

<sup>4</sup>Véase a Skoug y colaboradores, 1996, p 11

<sup>5</sup>PMA's Joint Committee on Bioavailability, 1985, p 63.

<sup>6</sup>Skoug, 1996, p 8.

Para la elaboración de DISPOLTAB se recopiló, depuró y sistematizó la información necesaria en fichas de trabajo; se desarrolló un diagrama de flujo de datos a fin de facilitar el diseño de la interface de usuario, para lo cual se hizo uso de hipertexto e hipermedia, a fin de que la navegación se diera de manera no lineal. También se digitalizaron imágenes, sonido, video, se elaboraron animaciones y figuras como gráficos, diagramas y dibujos, que apoyaran el texto presentado, todo lo cual se integró mediante un authoring, el denominado *Asymetrix Multimedia Toolbook* en sus versiones 3.0 y 5.0. Todo lo anterior se hizo a través de diferentes etapas: Justificación, Planeación, Desarrollo y Depuración.

El tratamiento de la información en DISPOLTAB y en el presente trabajo escrito, a pesar de tener la misma profundidad, se hizo de manera diferente, ya que la presentación en multimedia puede ser más flexible y amena. El presente escrito consta de los siguientes capítulos:

**Capítulo 1. Generalidades.** Da un panorama general de la disolución, definiciones importantes, y explica para que sirve realizar un ensayo de disolución.

**Capítulo 2. Teorías y Mecanismos de Disolución.** Aborda los modelos teóricos básicos, cualitativos y cuantitativos, que tratan de explicar el comportamiento de disolución de polvos.

**Capítulo 3. Disolución de Tabletas y Polvos.** Se explican los eventos principales que sigue el proceso de disolución de una tableta y los factores que influyen en el proceso, así como los factores que pueden influir en la disolución de polvos.

**Capítulo 4. Cinética de Disolución.** Se desglosan las herramientas principales de las que se dispone para estudiar la extensión y velocidad de disolución de un fármaco puro o contenido en una tableta, y se dan algunos criterios para la interpretación de los datos obtenidos en un perfil de disolución.

**Capítulo 5. Metodología y Validación.** Se explica la metodología a seguir durante un estudio de disolución para tabletas de liberación inmediata y con recubrimiento entérico, en base a los métodos oficiales (USP XXIII) de pruebas de disolución para dichas tabletas. Se describe el método oficial para estudiar el tiempo de desintegración. De manera general, se explican los factores a considerar durante un estudio de disolución. Se dan los conceptos de validación de un método analítico, y su importancia en los estudios de disolución.

**Capítulo 6. Aspectos Computacionales.** Se abordan todos los aspectos informáticos y computacionales que rodearon la elaboración de DISPOLTAB.

**Capítulo 7. Resultados.** Se dan detalles sobre las características de DISPOLTAB, y se describen los objetos y pantallas que lo constituyen.

**Discusión.** Se analiza si se consiguió conferir a DISPOLTAB las características deseadas, y si fue posible establecer una metodología para el diseño de un sistema informático computacional en ambiente multimedia.

En la parte final se dan las conclusiones, las referencias y algunas recomendaciones para desarrolladores de multimedia.

## **O B J E T I V O**

Desarrollar un sistema informático computacional en ambiente multimedia que explique la disolución de polvos y tabletas, como una herramienta auxiliar para la enseñanza de este tema en el área farmacéutica.

## **CAPÍTULO 1**

### **GENERALIDADES**

## CAPÍTULO 1 GENERALIDADES

### 1.1. FORMAS FARMACÉUTICAS.

Con frecuencia, se usan indistintamente los términos forma farmacéutica, medicamento y unidad de dosificación; sin embargo, no significan lo mismo.

La **forma farmacéutica** es el estado físico en el cual se presenta el producto dentro del cual está contenido el fármaco, y puede ser sólido, semisólido o líquido, y con menos frecuencia, gaseoso. Por otro lado, podemos llamar **medicamento**<sup>7</sup> a la presentación final que se le da a la forma farmacéutica, lo cual incluye el envase primario y secundario dentro de los cuales se introduce, como resultado de los procesos de envasado y acondicionamiento. Finalmente, se puede decir que la **unidad de dosificación** es la mínima cantidad del producto que es necesario administrar para obtener un efecto terapéutico, por ejemplo, una tableta, una cápsula o una cucharada de jarabe.

#### 1.1.1. Finalidad de las formas farmacéuticas.

Desde épocas remotas se han manejado, de una u otra manera, la mayoría de las formas farmacéuticas conocidas actualmente. Todas ellas surgieron en un intento por controlar la dosis de sustancia con actividad terapéutica que se administra a un ser humano a fin de restablecer o preservar su salud. Además de permitir la liberación conveniente y con seguridad de una dosis exacta de principio activo, la forma farmacéutica es necesaria para conseguir uno o varios de los siguientes objetivos (Román, 1990):

- ◇ Facilitar la administración de un fármaco<sup>8</sup>.
- ◇ Obtener un efecto rápido o lento, según se requiera.
- ◇ Proteger al principio activo del efecto de la luz, el oxígeno o la humedad ambiental.
- ◇ Proteger al principio activo de una descomposición en el jugo gástrico, después de ser administrado por vía oral.
- ◇ Enmascarar un sabor u olor desagradable de la sustancia activa.

---

<sup>7</sup> Medicamento: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas (NOM-059-SSA1-1993).

<sup>8</sup>Fármaco: Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas, o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento (NOM-164-SSA1-1998); también se utiliza el término principio activo, sustancia activa o ingrediente activo.

- ✧ Permitir la elección de una forma farmacéutica adecuada para la formulación de preparaciones líquidas de sustancias que son muy inestables, insolubles, o solubles en un vehículo específico.
- ✧ Proporcionar el efecto terapéutico por un periodo de tiempo prolongado.
- ✧ Conseguir acción óptima del fármaco en el área de aplicación requerida.
- ✧ Permitir la introducción del fármaco en orificios corporales.
- ✧ Permitir la acción directa del principio activo en la circulación sanguínea o en determinados tejidos.
- ✧ Facilitar la identificación del medicamento, de su modo de empleo o del fabricante, ya sea por la forma, logotipo, etc.

### 1.1.2. Formas farmacéuticas y vías de administración.

Hay una gran variedad de formas farmacéuticas, tantas como vías de administración existen (Román, 1990; Ansel, 1985); en la *tabla 1* se pueden observar las formas farmacéuticas que existen para las diferentes vías de administración. Las vías de administración más comunes son:

- |                     |           |
|---------------------|-----------|
| - Oral              | - Nasal   |
| - Parenteral        | - Rectal  |
| - Tópica            | - Vaginal |
| - Oftálmica / Ótica |           |

De dichas vías de administración, las más importantes son la oral y la parenteral. La ruta **oral** se refiere a la administración de medicamentos por medio de la cavidad bucal, ya sea para ejercer un efecto sistémico (principalmente) resultante de la absorción del fármaco a lo largo del tracto gastrointestinal, o local. Por su parte, la administración **parenteral** se realiza fuera del tracto gastrointestinal, y se efectúa al forzar a un medicamento a pasar a través del hueco de una aguja fina, introducida en alguno o varios sitios del cuerpo y a distintas profundidades. Las tres rutas más importantes de administración parenteral son: subcutánea, intramuscular e intravenosa (García, 1998, p. 3).

### 1.1.3. Formas farmacéuticas de administración oral y la importancia de su disolución.

#### 1.1.3.1. Formas farmacéuticas sólidas orales.

Dentro de las formas farmacéuticas orales se tienen soluciones, suspensiones y formas sólidas. Las principales formas farmacéuticas sólidas orales son (Román, 1990):

- ✧ Tabletas (comprimidos).

- ◇ Tabletas con recubrimiento entérico (liberación retardada).
- ◇ Tabletas con recubrimiento simple (de liberación inmediata).
- ◇ Tabletas o gránulos efervescentes.
- ◇ Tabletas de liberación sostenida, controlada y términos semejantes.
- ◇ Cápsulas rígidas.
- ◇ Cápsulas blandas.
- ◇ Cápsulas con microgránulos.
- ◇ Tabletas masticables.
- ◇ Tabletas sublinguales.
- ◇ Pastillas (tabletas fabricadas por moldeo).
- ◇ Polvos.

La ruta oral es la vía de administración de primera elección, dado que comparada con otras vías, es considerada como la más natural, sencilla, conveniente y segura para administrar medicamentos. De las formas farmacéuticas administradas por esta vía, las más usadas son las tabletas y las cápsulas, por ser de más conveniente manejo, identificación y administración.

A partir de aquí, a fin de delimitar nuestro campo de estudio, el enfoque de estudios de disolución de este trabajo recae sobre tabletas, incluyendo dentro de estas a las tabletas sin recubrir, tabletas con recubrimiento de azúcar o película, todas ellas de liberación inmediata, y a las tabletas con recubrimiento entérico; sobre polvos, incluyendo dentro de estos los polvos simples y los polvos compuestos (granulados, liofilizados, que son formas farmacéuticas como tales; las mezclas de polvos como productos intermedios en la fabricación de tabletas y cápsulas).

Existen actualmente tabletas denominadas de liberación extendida, liberación controlada y liberación prolongada. Sin embargo, los mecanismos de liberación de dichas tabletas son diferentes a los de las tabletas de liberación inmediata; la información existente al respecto es bastante extensa, por lo que su descripción es un tema adecuado para enriquecer el sistema multimedia DISPOLTAB, en versiones posteriores.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA			
	Sólidos	Líquidos homogéneos	Líquidos heterogéneos	Semisólidos
<b>I. ORAL</b> I.1 Bucal I.2 Sublingual	Tabletas (comprimidos) Grageas con capa entérica Tableta recubierta Tableta o gránulos efervescentes Cápsulas rígidas Cápsulas blandas Cápsulas con microgránulos Cápsula con núcleo Gránulos Tabletas masticables Trocisco Polvo Glóbulo	Solución Jarabe Elixir Solución extemporánea Gargarismo Colutorio Aceite	Suspensión Suspensión extemporánea Magma o gel Emulsión	Gel Pasta (dentífrica)
<b>II. PARENTERAL</b> II.1 Intravenosa II.2 Intramuscular II.3 Subcutánea		Solución Solución extemporánea Liofilizado	Suspensión Suspensión extemporánea	
<b>III. TOPICA</b> (cutánea) III.1 Transdérmica	Polvo Implante (pellet)	Loción Tintura Aceite	Suspensión Shampoo Emulsión Aerosol Linimento (bálsamo)	Crema Gel (jalea) Pomada (ungüento) Pasta Parche Lápiz (labial) Jabón
<b>IV. OFTÁLMICA</b> <b>ÓTICA</b>		Solución (colirio/gotas)	Suspensión	Pomada (ungüento)
<b>V. NASAL</b>	Polvo (inhalación/insuflación)	Solución (gotas)	Suspensión Aerosol	Pomada (ungüento)
<b>VI. RECTAL</b>		Solución Aceite		Supositorio Pomada (ungüento)
<b>VII. VAGINAL</b>	Tableta (comprimido) Cápsula blanda Polvo Inserto Esponja	Solución (ducha)	Espuma Emulsión	Óvulo Pomada (ungüento) Crema

Tabla 1. Formas farmacéuticas y vías de administración más comunes (Román, 1990, p. 107).

### 1.1.3.2. Importancia de la disolución de formas farmacéuticas sólidas orales.

Después de su administración, es necesario que el principio o principios activos contenidos en las formas farmacéuticas sólidas orales, se absorban para ser de esa manera distribuidos al sitio de acción por medio de la circulación sistémica, y de esa manera, llevar a cabo su efecto terapéutico. Sin embargo, para que el fármaco pueda ser absorbido, primero se tiene que disolver en los fluidos del tracto gastrointestinal. Asimismo, para poder ser disuelto, tiene que ser primero liberado de la forma farmacéutica que lo contiene.

Es posible observar que el proceso de liberación no representa mayor problema para las formas farmacéuticas orales como las soluciones<sup>9</sup> (jarabes) y las suspensiones<sup>10</sup>. A diferencia de ellos, las tabletas y las cápsulas, tienen primero que liberar el principio activo para que este se pueda disolver y después ser absorbido. Es aquí donde radica la importancia de asegurar que la forma farmacéutica sólida elaborada no presente dificultades en la liberación del fármaco, una vez que se ha administrado. Hace aproximadamente cinco décadas, surgió la prueba de desintegración *in-vitro*, y una década después, la prueba de disolución *in-vitro*, las cuales tienen la finalidad de comprobar que se efectúa la liberación del fármaco a partir de una forma farmacéutica, principalmente sólida oral<sup>11</sup>, con el objetivo de prevenir que un principio activo sea incapaz de ejercer su efecto terapéutico, debido a una liberación inadecuada o inexistente.

#### 1.1.4. Tabletillas y requerimientos de disolución.

Actualmente, por lo menos el 40% de todos los medicamentos se elaboran en forma de tabletas. Las tabletas o comprimidos son formas farmacéuticas de dosificación sólidas que contienen al principio activo y ciertos excipientes. Pueden tener varias formas y tamaños, peso, dureza, características propias de desintegración, y otras características, dependiendo del uso al que se destinen y del método de manufactura (Ansel, 1985, p. 141).

Los excipientes que por lo general contienen las tabletas son:

- \* Diluentes.
- \* Deslizantes.
- \* Aglutinantes.
- \* Desintegrantes.
- \* Lubricantes.

Las tabletas pueden ser clasificadas basándose en diversos criterios (tabla 2).

A continuación se describen los requerimientos de disolución para los diferentes tipos de tabletas.

##### 1.1.4.1. Tabletillas sin recubrimiento.

Para las tabletas sin recubrir, la *United States Pharmacopeia XXIII* (USP XXIII) especifica una prueba de desintegración *in-vitro*, y la mayoría de las veces, una prueba de disolución *in-vitro*. Sin embargo, existen varios productos para los que en su monografía no se especifica ninguna de las dos pruebas<sup>12</sup>, o sólo se especifica una de ellas<sup>13</sup>.

---

<sup>9</sup> En las soluciones, el fármaco ya está disuelto y por lo tanto, cuando llega al tracto gastrointestinal, ya está listo para su absorción.

<sup>10</sup> En las suspensiones, el proceso de disolución también es importante, sobre todo en el caso de que la etapa de disolución sea más lenta que la de absorción; sin embargo, el proceso es menos complejo, dado que el principio activo no tiene que ser liberado antes de ser disuelto.

<sup>11</sup> Algunas otras formas farmacéuticas a las que se les realizan pruebas de disolución son las suspensiones, los supositorios, las cremas, los geles, y los ungüentos.

<sup>12</sup> Algunos ejemplos de esto son las tabletas de alúmina, magnesita, carbonato de calcio y simeticon; y tabletas de amoxapina (USP XXIII).

TIPO DE ADMINISTRACIÓN <sup>14</sup>	TIPO DE RECUBRIMIENTO <sup>15</sup>	FORMA <sup>16</sup>	TIPO DE LIBERACIÓN	MÉTODO DE MANUFACTURA <sup>17</sup>
Tabletas Perorales	Tabletas sin recubrimiento	Tabletas Cilíndricas	Tabletas de liberación inmediata	Tabletas obtenidas por compresión
Tabletas Orales	Tabletas con recubrimiento simple (de azúcar o película, de liberación inmediata)	Tabletas Cúbicas	Tabletas de liberación retardada	Tabletas obtenidas por moldeo
Tabletas Parenterales	Tabletas con recubrimiento entérico	Tabletas Bastoniformes	Tabletas de liberación modificada	
Tabletas para uso externo		Tabletas Lenticulares	Tabletas de liberación controlada	
		Tabletas Ovoides	Tabletas de liberación prolongada	
		Tabletas Esféricas		

Tabla 2. Diferentes clasificaciones de tabletas.

#### 1.1.4.2. *Tabletas con recubrimiento de azúcar o película.*

Las tabletas con recubrimiento sencillo son tabletas con una cubierta de película o azúcar, diseñadas para tener una liberación inmediata. El propósito del recubrimiento puede ser, enmascarar un sabor desagradable o proteger al principio activo de la acción destructiva de la luz, del oxígeno o de la humedad ambiental (también existen recubrimientos cuyo objetivo es retardar y/o controlar la liberación de un fármaco o fármacos contenidos en una tableta u otra forma farmacéutica sólida). De estos dos tipos de recubrimiento, el recubrimiento con película es el más económico, e involucra una mínima exposición de la tableta al calor y al solvente.

Los criterios de aceptación y procedimientos de pruebas de disolución y desintegración *in-vitro* para las tabletas con recubrimiento sencillo son las mismas que para las tabletas no recubiertas.

#### 1.1.4.3. *Tabletas con recubrimiento entérico.*

Las tabletas con recubrimiento entérico están recubiertas con una capa resistente a los jugos gástricos ácidos del estómago (pH ácido, de 1-3). El propósito es prevenir que la tableta se desintegre en el estómago, y de esa manera pueda llegar al intestino (pH básico, de 5-8 dependiendo de la parte del intestino), donde finalmente el principio activo sea liberado y absorbido.

<sup>13</sup> Ejemplos de estas son las tabletas de alúmina y magnesia (sólo desintegración); tabletas de Naproxen (sólo disolución); tabletas de teofilina (sólo disolución) (USP XXIII).

<sup>14</sup> Rudolf y Bornschein, 1982, p.177.

<sup>15</sup> USP XXIII, - 1151 -, p. 1950-1951.

<sup>16</sup> Rudolf y Bornschein, 1982, p.176.

<sup>17</sup> USP XXIII, - 1151 -, p. 1949.

Este tipo de tabletas tienen requerimientos y procedimientos de prueba de disolución *in-vitro* muy específicas<sup>18</sup>, las cuales son diferentes a las tabletas sin recubrimiento y con recubrimiento de azúcar o película.

#### 1.14.4. Otros tipos de tabletas.

A las tabletas efervescentes se les realiza una prueba de desintegración, pero no es la misma que para las tabletas denominadas sin recubrir. La prueba consiste, básicamente, en colocar una tableta en 200 ml de agua a 19-21 °C; cuando las burbujas hayan cesado, el comprimido debe haber sido desintegrado, por lo que no deben quedar partículas ni aglomerados remanentes. Se establecen límites de tiempo para la desintegración según el preparado, pero por lo general es de 5 minutos el límite máximo (Norma IMSS, 010. Medicinas, Calcio comprimidos efervescentes, cve. 1006; British Pharmacopeia, Vol. II, 1980, p. 728).

#### 1.1.5. Tabletillas y requerimientos de desintegración.

Las tabletas para las que se especifica la prueba de desintegración incluyen las tabletas no recubiertas, tabletas con recubrimiento sencillo (recubrimiento de azúcar o película), tabletas con recubrimiento entérico, tabletas bucales y tabletas sublinguales. No es necesaria para tabletas masticables, dado que estas se desintegran y disuelven en la cavidad bucal antes de pasar al tracto gastrointestinal. En el caso de las tabletas bucales y sublinguales, no es indispensable realizar una prueba de disolución, sólo se debe asegurar que se desintegran en la cavidad bucal. Asimismo, las tabletas de liberación sostenida, prolongada etc. no requieren una prueba de desintegración dado que son tabletas no desintegrantes.

#### 1.1.6. Los polvos y la importancia de estudiar su disolución.

Según Rudolf y Bornschein (1982), los polvos simples están formados por una sola sustancia, mientras que los polvos compuestos están constituidos por varias sustancias. Estos últimos se pueden presentar en forma de polvos no dosificados (usados en la manufactura de tabletas y otras formas farmacéuticas), o como polvos dosificados para su administración (como los granulados).

---

<sup>18</sup> De acuerdo a lo descrito por la USP XXIII, el método que se sigue durante una prueba de disolución para tabletas con recubrimiento entérico, incluye el uso de dos tipos de medio de disolución: primero uno ácido y después un medio amortiguado a un pH básico. Asimismo, los criterios de aceptación son muy específicos y sólo aplicables a este tipo de tabletas.

### *1.1.6.1. Polvos usados como formas farmacéuticas.*

Usados mucho menos que las tabletas y las cápsulas, los polvos secos tomados oralmente, por lo general se deben mezclar primero con agua. La mayoría de los polvos usados como formas farmacéuticas son utilizados como aplicaciones externas para la piel. Como se puede observar, los polvos como formas farmacéuticas son en realidad poco usados por la vía oral, y en caso de que se utilicen, se disuelven o se suspenden previamente en agua, por lo que su liberación, disolución y absorción en el tracto gastrointestinal no representa mayor problema, a menos que las características propias del fármaco así lo determinen.

En realidad, donde radica la importancia de estudiar la disolución de polvos, es en que estos son usados en la fabricación de diferentes formas farmacéuticas, tales como las tabletas.

### *1.1.6.2. Polvos usados en la preparación de formas farmacéuticas.*

Los polvos farmacéuticos, tanto principios activos como excipientes son usados en la preparación de formas farmacéuticas. En el caso de las tabletas, se mezcla uno o varios principios activos (la mayoría de los principios activos conocidos en la actualidad se encuentran en forma de polvo) con otros polvos (excipientes) y posteriormente se fabrica la tableta por compresión. En el caso de otras formas farmacéuticas, como un jarabe o un inyectable, el fármaco y los excipientes se disuelven en un líquido denominado vehículo, pero el fármaco se encuentra la mayoría de las veces en forma de polvo. Por ello, es importante la caracterización de polvos farmacéuticos. La velocidad de disolución intrínseca de un polvo (entre otros parámetros que deben caracterizarse) es un parámetro importante dentro de la caracterización de polvos farmacéuticos, ya que de esa manera conoceremos el comportamiento de disolución, principalmente de un fármaco.

Por ejemplo, si el fármaco o excipiente se va a utilizar en la elaboración de un jarabe o suspensión, es importante conocer en qué tipo de solvente es soluble.

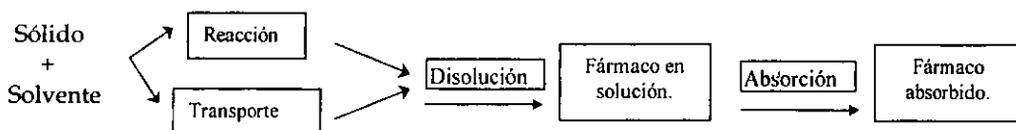
Asimismo, si se va a fabricar un inyectable, el principio activo se debe encontrar disuelto (o en suspensión, en el caso de algunos inyectables para administración intramuscular), para lo cual también es necesario saber su solubilidad en el vehículo adecuado.

Como se puede ver, la disolución de polvos es importante como una **operación unitaria**; sin embargo, si los polvos se van a utilizar para elaborar productos farmacéuticos sólidos orales, la caracterización del proceso de disolución cobra gran relevancia, ya que en base a dicho estudio podremos determinar la manera (velocidad y extensión) en que se disolverá el fármaco una vez que se ha administrado dentro de un medicamento. Dicha caracterización se realiza la mayoría de las veces con ayuda del **aparato de Wood**; para utilizar este aparato, primero se fabrica un comprimido del compuesto puro y con el área de exposición al solvente constante, se introduce en el medio solvente y se mide la velocidad a la que se disuelve el comprimido. Así, se obtiene la velocidad de disolución intrínseca, la cual es específica para un compuesto y solvente dados.

## 1.2. LA DISOLUCIÓN.

### 1.2.1. Definición de disolución y su relación con la velocidad de absorción de un principio activo.

La **disolución** se define como el proceso por el cual un compuesto químico o fármaco sólido, llega a estar disuelto en un solvente, formándose una solución homogénea. Se considera que la disolución es el proceso inverso al proceso de cristalización. Asimismo, varios autores coinciden en que la disolución es un tipo específico de reacción heterogénea que comprende dos tipos de procesos: la reacción o interacción del sólido con el solvente, y el movimiento del fármaco a la solución por medio de algún tipo de proceso de transporte<sup>19</sup>; la etapa más lenta controla el proceso de disolución total. La velocidad de absorción de un fármaco administrado oralmente en forma sólida, está controlada, también, por el paso más lento, que puede ser la disolución, o la absorción propiamente:



Si la disolución de un fármaco en los fluidos en el sitio de absorción es el paso más lento, la absorción está limitada por esta etapa. En estos casos, la absorción se ve afectada por el tipo de forma farmacéutica que se administra, ya que la liberación del principio activo es diferente en cada una de ellas. La diferencia en la absorción de acuerdo al tipo de forma farmacéutica se esquematiza en la *fig. 1*.

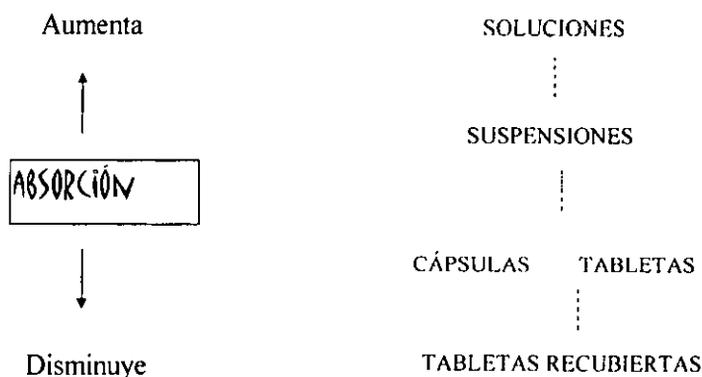


Figura 1. Absorción de fármacos de acuerdo al tipo de forma farmacéutica que los contiene.

<sup>19</sup> Este proceso de transporte de masa puede ser difusión molecular (convección natural) o convección forzada.

### 1.2.2. Velocidad de disolución *in-vitro* e *in-vivo*.

La **velocidad de disolución *in-vitro***<sup>20</sup> de un fármaco a partir de su estado sólido se define como la cantidad de fármaco que pasa a la solución por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de interfase sólido-líquido, temperatura y composición del solvente. Por su parte, la **velocidad de disolución *in-vivo***<sup>21</sup> se define como la velocidad a la cual el fármaco se disuelve en los fluidos (tal como el jugo gástrico) en el sitio de absorción, a partir de la forma farmacéutica intacta o de fragmentos o partículas formadas a partir de la forma farmacéutica después de su administración.

### 1.2.3. La desintegración y la disolución de tabletas.

Desde hace casi 50 años se reconoció que, a menos que una forma farmacéutica de dosificación oral (cápsula o tableta) se desintegre en pequeños agregados, es posible que esta no sea eficientemente absorbida por el organismo (USP XIV). En Estados Unidos, en el año de 1950, antes de que se adoptara oficialmente la prueba de disolución, era obligatorio para algunos productos farmacéuticos cumplir con una prueba de desintegración. La prueba de desintegración surgió como un intento por establecer estándares mínimos, ya que era común en el afán por obtener tabletas elegantes y resistentes al manejo, la obtención de productos incapaces de disolverse en el tracto gastrointestinal. Esto se debe a que en dichas tabletas la liberación del fármaco se efectúa únicamente de la pequeña área superficial de la parte exterior de la tableta (la única expuesta al medio disolvente). A fin de resolver esta problemática, se diseñó un aparato para estudiar la desintegración, que hasta el momento permanece descrito en la USPXXIII (Hanson, 1991).

Más tarde, cerca de la década de 1960, se reconoció que la disolución de un fármaco depende de dos factores: la **desintegración de la tableta** y la **disgregación de las partículas** de la misma (fig.2), por lo que para una tableta desintegrante, el proceso de desintegración (si es el proceso más lento) puede ser la etapa que controla la disolución.

Posteriormente, en 1970, la USP XVIII adoptó oficialmente la prueba de disolución con la intención de reemplazar a la prueba de desintegración, que hasta ese momento había jugado un importante papel en cuanto a control sanitario. La prueba de disolución actualmente es oficial para una gran cantidad de productos farmacéuticos (cerca de 500 en la USP XXIII).

Dado que la velocidad de disolución incluye el tiempo de desintegración, la prueba de disolución incluye también el tiempo de desintegración. Por lo tanto, si los datos de disolución llegan a ser obligatorios, la información de desintegración llega a ser superflua.

<sup>20</sup>El término *in-vitro* se refiere generalmente a los procesos que se estudian fuera del cuerpo humano. *Vitro* significa vidrio, por lo que podemos decir que un proceso estudiado *in-vitro* es aquel que se estudia en un tubo de ensaye, es decir, que un proceso se simula y se estudia en el laboratorio.

<sup>21</sup>El término *in-vivo* hace referencia a un proceso que ocurre y se estudia dentro de un organismo vivo (humano o animal, generalmente).

De esta manera, la tendencia actual es a discontinuar cualquier requerimiento para las pruebas de desintegración y en su lugar sustituirlas por especificaciones de disolución (Hanson, 1991, p. 2).

Sin embargo, se debe reconocer la utilidad de la prueba de desintegración en el control de calidad de formas de dosificación sólidas orales, donde puede servir para asegurar la uniformidad de un lote a otro, además porque es obvio que si el producto farmacéutico se desintegra en un límite de tiempo especificado, es más probable que el fármaco se libere y posteriormente se disuelva. Es por eso que es posible asegurar que la prueba de desintegración, a pesar de tener una correlación estadística pequeña con datos biológicos, puede ser de ayuda en investigación como una guía durante el desarrollo u optimización de una formulación.

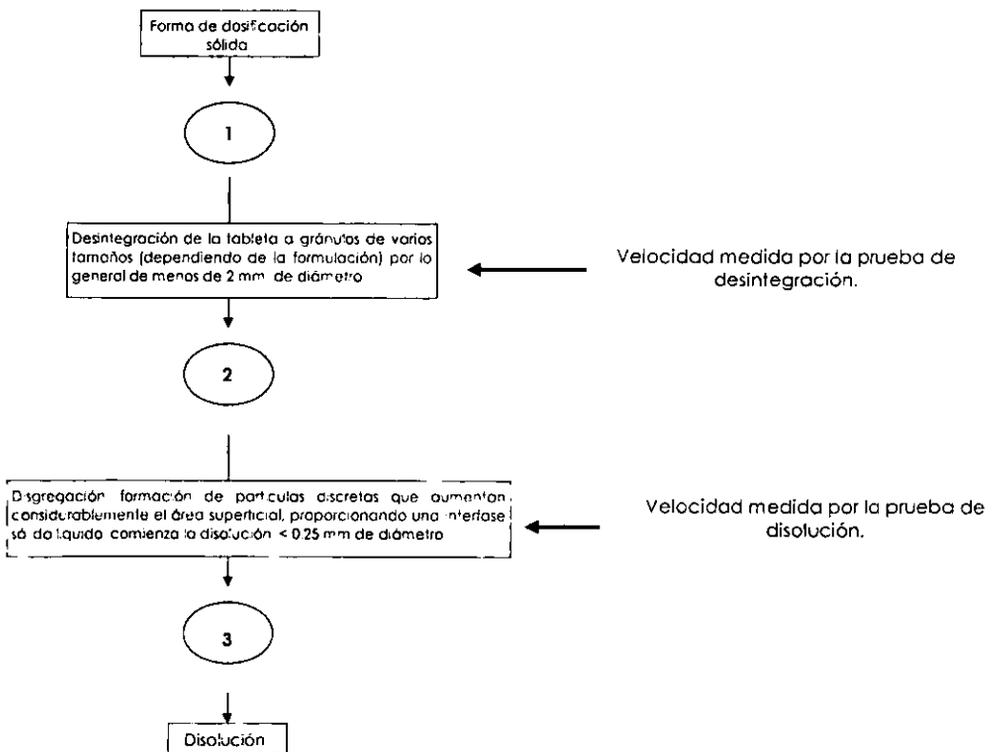


Figura 2. Etapas que sigue la disolución de una tableta desintegrante (Hanson, 1991).

### 1.2.4. Etapas de la disolución de una tableta convencional.

El término tableta convencional se refiere a las tabletas de liberación inmediata sin recubrir y recubiertas (con recubrimiento de azúcar y película), así como a las tabletas con recubrimiento entérico, las cuales deben ser desintegradas en primer lugar a fin de liberar al fármaco que contienen. Es debido al hecho de desintegrarse que a este tipo de tabletas se les denomina desintegrantes.

De manera general, las etapas que sigue el proceso de disolución de una tableta desintegrante (*fig. 2*) son las siguientes:

- a. La superficie del comprimido se humecta (o se moja) con el solvente.
- b. El solvente penetra al comprimido a través de los poros existentes en la tableta.
- c. El agente desintegrante incluido en la tableta se humecta e hincha gracias a la acción del solvente que ha penetrado. Debido al hinchamiento del desintegrante, la tableta se desintegra, destruyendo la estructura del comprimido, liberando gránulos de varios tamaños, por lo general menores de 2 mm de diámetro.
- d. La tableta desintegrada se disgrega en partículas más pequeñas (de menos de 0.25 mm de diámetro), gracias a la acción del desintegrante. El fármaco así liberado se disuelve en el medio solvente y puede de esa manera ser absorbido.

Cabe aclarar que el fármaco se puede comenzar a disolver desde el momento que la tableta entra en contacto con el líquido. En primer lugar se disuelve el fármaco que se encuentra en las capas más superficiales de la tableta, y posteriormente se disuelve el fármaco que se libera en la desintegración y disgregación.

### 1.2.5. Factores que afectan la velocidad de disolución.

Existen diversos factores que afectan la velocidad de disolución de una forma farmacéutica (*ver tabla 2*); estos factores pueden ser de dos tipos:

#### a). Factores intrínsecos al producto.

Son propios del sólido a disolver, e incluyen las propiedades fisicoquímicas del fármaco (solubilidad, pKa, coeficiente de partición, porosidad, grado de cristalinidad, tamaño, forma y la distribución del tamaño de partícula); aquí también se incluyen las propiedades fisicoquímicas de los excipientes que acompañan al fármaco en la tableta, por lo que la composición de la formulación afectará el comportamiento de disolución. Asimismo, otros factores intrínsecos que afectan la velocidad de disolución, es el área superficial expuesta al medio disolvente, y la difusividad cuando la disolución está controlada por el transporte de masa.

ELEMENTO DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN	FACTOR QUE INFLUYE EN LA DISOLUCIÓN		CONSECUENCIAS
<i>Aparato de disolución</i>	Geometría del contenedor del medio de disolución		Un vaso de fondo plano cambiará los resultados dado que la tableta se mueve continuamente. Esto se resuelve utilizando un vaso con fondo redondo.
	Alineación del dispositivo usado para agitar el medio de disolución		Una alineación deficiente del dispositivo agitador (aparato USP 1 y 2) provocará un cambio en el régimen de agitación, por lo que la disolución no podrá ser reproducible ni predecible.
	Velocidad de agitación del medio de disolución		Un aumento en la velocidad de agitación aumenta la velocidad de disolución cuando la disolución está controlada por el transporte de masa.
<i>Medio de disolución</i>	Composición del medio de disolución	pH	Al aumentar el pH del medio de disolución, aumenta la velocidad de disolución de un fármaco ácido débil. Al disminuir el pH del medio de disolución, aumenta la velocidad de disolución de un fármaco base débil.
		Viscosidad	Al aumentar la viscosidad, disminuye la velocidad de disolución.
		Presencia de adsorbentes	Mantiene el gradiente de concentración constante (condiciones <i>sink</i> ), por lo que la velocidad de disolución también permanece constante.
		Tensoactivos	Modifican la tensión superficial de las interfaces que se forman entre aire, sólido y líquido, disminuyéndola, con lo cual aumenta la velocidad de disolución.
		Sales u otros compuestos	-Sal con ion común con el electrólito, disminuye la velocidad de disolución. -Sal sin ion común con el electrólito, aumenta la velocidad de disolución.
	Gases disueltos en el medio de disolución		Disminuyen el área de contacto entre la tableta y el solvente, disminuyendo la velocidad de disolución.
<i>Sólido a disolver</i>	Solubilidad	Naturaleza química	Al aumentar el número de grupos polares en la molécula, aumenta la velocidad de disolución.
		Polimorfismo	En muchos casos existen diferentes estructuras cristalinas para un mismo fármaco, y algunas son más solubles que otras.
		Impurezas	Al aumentar el número de impurezas, disminuye la velocidad de disolución.
	Área Superficial	Tamaño de partículas	A menor tamaño de partícula, existe una mayor área superficial, por lo tanto, aumenta la velocidad de disolución.
		Porosidad	La eliminación del aire de los poros de la tableta aumenta la velocidad de disolución.
Composición de la formulación	Cantidad y naturaleza de los componentes de la formulación	Un cambio en los componentes aumentará o disminuirá la velocidad de disolución dependiendo de las características fisicoquímicas de dichos componentes.	

Tabla 3. Factores que afectan la velocidad de disolución, (tomada y modificada de Silva, 1996, p. 7).

b). Factores extrínsecos al producto.

Se pueden dividir en aquellos propios de las condiciones de fabricación y las concernientes al método de disolución. Al primero pertenecen: fuerza de compresión; naturaleza y cantidad de los excipientes; método de manufactura. Entre los factores relativos al método de disolución se encuentran: composición del medio (pH, viscosidad, densidad, presencia de adsorbentes, tensión superficial, sales u otros compuestos como los tensoactivos); temperatura del medio de disolución; gases disueltos; velocidad de la agitación; geometría del aparato de disolución *in-vitro* (fondo redondo o plano); alineación del aparato de disolución *in-vitro*; vibración externa que afecta la disolución *in-vitro*; régimen de flujo (laminar o turbulento).

### 1.2.6. Importancia de la prueba de disolución.

En la elaboración de formas farmacéuticas sólidas orales, la mayoría de los autores coinciden en que una prueba de disolución diseñada adecuadamente sirve como auxiliar en las etapas de:

Desarrollo. Para guiar en el desarrollo de una formulación.

Optimización. Para guiar en la optimización de una formulación.

Evaluación y control. Para vigilar el desempeño del proceso de manufactura tanto en el desarrollo como en la aprobación del producto, y para minimizar el riesgo de bioequivalencia de un lote a otro.

Registro. Para cumplir con los requerimientos oficiales y así obtener la aprobación reglamentaria de las formas farmacéuticas sólidas orales (Skoug, 1996, p 8).

El objetivo principal de una prueba de disolución es asegurar que una formulación provee seguridad y efectividad clínica. En la *fig. 3* se puede observar la importancia que tiene la disolución dentro de los atributos de calidad de un comprimido de administración oral, ya que, tanto la desintegración como la disolución, se relacionan con las características de efectividad y seguridad. A pesar de que la prueba de disolución *in-vitro* no es lo suficientemente predictiva de la biodisponibilidad como para reemplazar la prueba biológica<sup>22</sup>, una vez que un fármaco ha sido diseñado y se ha demostrado *in-vivo* que es seguro y efectivo, el control de la velocidad de disolución *in-vitro* de lote a lote es entonces importante para asegurar una calidad consistente en cuanto a su efectividad clínica. Si no se han establecido correlaciones, o no se ha demostrado la efectividad *in-vivo* de un medicamento, la prueba de disolución sólo es útil para asegurar la uniformidad de un lote a otro, pero no es indicativa de la efectividad clínica.

<sup>22</sup> PMA's Joint Committee on Bioavailability, 1985, p 63.

**1.2.7. Determinación de la velocidad de disolución.**

La velocidad de disolución se puede determinar por dos tipos de métodos generales: de superficie constante y de superficie no constante.

**1.2.7.1. Métodos de superficie constante.**

En estos métodos se mantiene constante el área superficial del sólido expuesto al solvente, y se determina la *velocidad de disolución intrínseca* del compuesto, la cual es característica de un compuesto sólido y solvente dados bajo condiciones experimentales fijas. El valor obtenido se expresa como miligramos disueltos por minuto por centímetro cuadrado (mg/min/cm<sup>2</sup>). Dicho valor es útil en la predicción de problemas de absorción debidos a la velocidad de disolución. El aparato más comúnmente usado para el estudio de la *velocidad de disolución intrínseca* es el *aparato de Wood*, también conocido como el aparato de disco rotatorio.

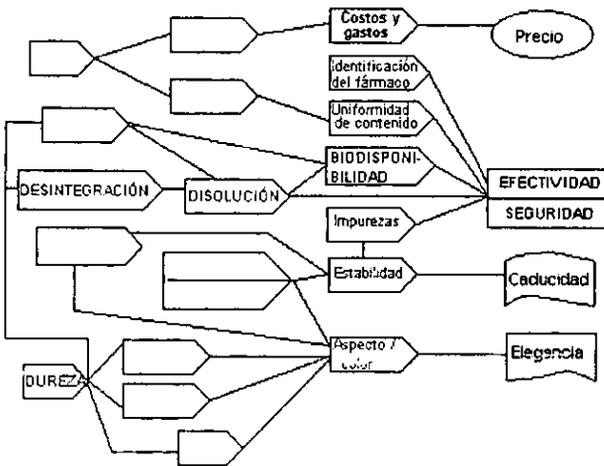


Figura 3. Atributos de calidad de los comprimidos orales (Román, 1990).

**1.2.7.2. Métodos de superficie no constante.**

En los métodos de superficie no constante no se tiene un control exacto del área superficial expuesta al medio solvente. Este tipo de métodos son usados generalmente para estudiar la influencia del tamaño de partícula, área superficial y excipientes sobre el principio activo. El valor numérico que se obtiene con este método se denomina *velocidad de disolución aparente*; esta velocidad se expresa como miligramos disueltos por minuto (mg/min). La mayoría de los aparatos utilizados para estudiar la disolución in-vitro de sólidos son de superficie no constante.

### 1.3. LA SOLUBILIDAD.

#### 1.3.1. Definición.

La **solubilidad** es un factor fisicoquímico que afecta directamente la velocidad de disolución, y se define como la concentración del sólido (sólido) disuelto en el medio disolvente, el cual llega a ser una solución<sup>23</sup> saturada y el cual está en equilibrio con el sólido a una temperatura y presión definidas (Brittain; 1995; p. 322). En otras palabras, la solubilidad es la cantidad de soluto<sup>24</sup> que puede estar molecularmente dispersa en una cantidad determinada de solvente<sup>25</sup>, en una temperatura y solvente específicos.

La solubilidad es una constante termodinámica que depende de la forma física del sólido<sup>26</sup>, la naturaleza y composición del medio solvente, la temperatura y la presión.

#### 1.3.2. Importancia de la solubilidad en el proceso de disolución.

El conocer la solubilidad de un fármaco en un solvente sirve para predecir si un fármaco contenido en una forma farmacéutica, como las tabletas, se va a poder disolver después de ser liberado, con lo cual se podrá predecir si va a ser absorbido, y por lo tanto, si podrá ejercer su efecto terapéutico. En este punto es necesario considerar también el coeficiente de partición del fármaco, ya que con base a este se podrá predecir la permeabilidad; el valor de pKa es otro factor a considerar, el cual sirve para determinar si el fármaco se va a encontrar ionizado o no ionizado en los fluidos en el sitio de absorción. Ambos factores junto con la solubilidad influyen en la absorción del fármaco.

Es necesario recordar que las sustancias se disuelven en otras sustancias semejantes. Por ejemplo, los compuestos iónicos o covalentes polares se disolverán en solventes polares, mientras que los compuestos no polares se disolverán en solventes no polares. De esta manera, podremos predecir si un determinado fármaco va a disolverse en el sitio de absorción al que está destinado.

#### 1.3.3. Unidades en que se expresa la solubilidad.

La solubilidad puede ser expresada en cualquier tipo de unidades de concentración apropiadas, tales como la cantidad de soluto disuelto (masa o número de moles) dividida entre la cantidad inicial de solvente (masa, volumen o número de moles) o dividida entre la cantidad de solución (masa, volumen o número de moles).

<sup>23</sup> Una solución es una mezcla homogénea de moléculas, átomos o iones de dos o más sustancias diferentes. Su composición es variable, y se diferencian de otro tipo de mezclas en que sólo hay una fase presente, es decir que son homogéneas.

<sup>24</sup> Sólido es la sustancia disuelta en una solución.

<sup>25</sup> El solvente es denominado también medio de disolución, y es el medio de dispersión en el cual una sustancia puede disolverse.

<sup>26</sup> Estructura cristalina o amorfa; hay que considerar el polimorfismo.

### 1.3.4. Solubilidad de los polvos farmacéuticos.

De acuerdo a lo expresado por Grant y Brittain (1995), dado que los polvos farmacéuticos (principios activos y excipientes) son sometidos a distintos procesos durante la elaboración de productos farmacéuticos, por lo general, su solubilidad cambia debido al estrés al que son expuestos, y si esto sucede, el producto farmacéutico final tendrá una solubilidad distinta a la solubilidad de las sustancias originales. Esto se debe a que después de sufrir un proceso, las partículas individuales del sólido farmacéutico pueden existir en diferentes estados de energía y desorden. Según el mismo autor, el desorden está representado por la entropía,  $S$ . A una presión constante (la atmosférica), la energía total está representada por la entalpía,  $H$ . La habilidad del sistema (del sólido) para realizar un trabajo y experimentar un cambio espontáneo a una presión constante se representa por la energía libre de Gibbs, dada por:

$$G=H-TS \qquad \text{Ec. (1)}$$

donde

$T$  = temperatura absoluta.

$H$  = entalpía

$S$  = entropía

Cuando el sistema experimenta cualquier tipo de cambio físico o químico,  $G$ ,  $H$  y  $S$  cambian, y este cambio se representa como  $\Delta G$ ,  $\Delta H$  y  $\Delta S$ , respectivamente, entonces:

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \qquad \text{Ec. (2)}$$

Para un proceso espontáneo,  $\Delta G$  es negativa.

Durante un proceso de manufactura, el estrés al que son sometidos los polvos farmacéuticos causa cambios en las propiedades del cristal (*tabla 4*), ya que esta tensión provoca que la  $G$ ,  $H$  y  $S$  del sólido se muevan a un estado más alto de energía libre de Gibbs que aquella del material no procesado (*fig. 4*).

Entonces, para los productos farmacéuticos se tienen dos tipos de solubilidad:

#### *a. Solubilidad estable.*

Este es el tipo de solubilidad que tienen los polvos farmacéuticos antes de ser procesados, y se tiene un nivel de energía normal.

#### *b. Solubilidad metaestable.*

La solubilidad metaestable es el resultado del estrés al que son sometidos los sólidos farmacéuticos durante los procesos de manufactura de medicamentos, y aquí se observa un nivel de energía libre de Gibbs mayor que la del sólido no procesado.

La solubilidad metaestable de un sólido es mayor que su solubilidad estable, ya que en la primera el sólido se encuentra en un estado de energía mayor, y por lo tanto será capaz de solubilizarse en el solvente en un grado mayor que los sólidos que no han sido sometidos a estrés, los cuales poseen una solubilidad estable con un menor nivel de energía.

PROPIEDADES DEL CRISTAL	PROCESOS CAUSANTES DEL ESTRÉS	PROCEDIMIENTOS DE MANUFACTURA
Estructura del cristal	Temperatura	Cristalización
Polimorfismo	Presión mecánica	Precipitación
Solvatación del cristal (solvatos)	Radiación	Molido
Hábito cristalino (forma)	Exposición a líquidos	Mezclado
Cristalinidad (defectos del cristal)	Exposición a gases y vapores	Secado
Constitución de la superficie del cristal (polaridad, irregularidad, humectación)		Granulación
		Compresión
Recubrimiento		
Almacenaje		
Transporte		
Manejo		
Tamaño de partícula (distribución)		

Tabla 4. Propiedades de los cristales o partículas que pueden ser modificadas por el estrés provocado por procesos de manufactura de formas de dosificación sólidas<sup>27</sup>.

El cambio a un estado más alto en la energía libre de Gibbs, provoca que el sólido se encuentre en un estado inestable, y por lo tanto, que su solubilidad sea mayor que la del mismo sólido en estado estable o no energizado. Esto se puede representar con la siguiente ecuación:

$$\delta G = RT \ln \frac{C_{s,2}}{C_{s,1}} \quad \text{Ec. (3)}$$

donde

$\delta G$  = Incremento en la energía libre de Gibbs

$C_{s,1}$  = Solubilidad estable del sólido

$C_{s,2}$  = Solubilidad metaestable del sólido

R = Constante de los gases

T = Temperatura absoluta

El sólido energizado (metaestable) regresará al estado estable (no-energizado) si transcurre un lapso de tiempo suficiente como para que las moléculas del sólido se rearreglen, regresando a su estado de energía basal.

Debido a la relativa sensibilidad de los sólidos farmacéuticos (los cuales en su mayoría son cristales de moléculas orgánicas) al estrés al que son sometidos durante diversos procesos de manufactura de formas de dosificación sólidas, los valores de solubilidad reportados en la literatura pueden variar. Este tipo de variabilidad puede tener consecuencias críticas para fármacos que se deben administrar en dosis bajas.

<sup>27</sup> Brittain, H.; 1995; p. 324.

Por ejemplo, tiempo antes de que se reconociera la existencia de sólidos energizados, se detectaron sobredosis de digoxina en varios pacientes, debido a que este fármaco sufría un aumento en su solubilidad como resultado de los procesos de manufactura.

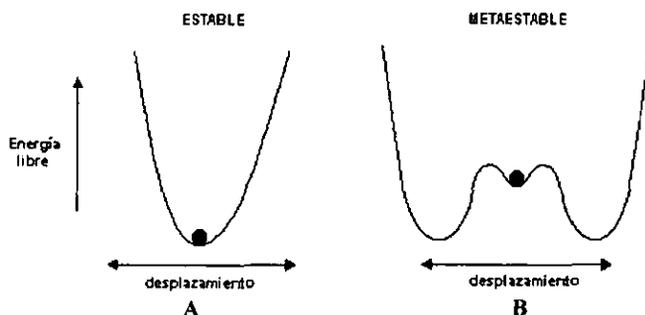


Figura 4. A: Estado de equilibrio estable dado por moléculas vibrando sobre su posición media con una energía libre propia de sólidos sin procesar. B: Estado de equilibrio metaestable dado por moléculas vibrando en un alto nivel de energía propia de un sólido sometido a estrés (energía por arriba de la mínima estable para sólidos sin procesar)<sup>28</sup>. Grant y Brittain, 1995.

Por lo tanto, es importante determinar la solubilidad metaestable de fármacos, sobre todo para aquellos que se deben administrar en dosis bajas, ya que si la solubilidad aumenta, la velocidad de disolución aumentará y se tendrán valores inusualmente altos de fármaco disueltos en un tiempo menor. Esto puede conducir a sobredosis de fármaco en los pacientes.

### 1.3.5. Determinación de la solubilidad.

Esencialmente, la determinación de la solubilidad consiste en preparar una solución saturada del fármaco puro y luego analizar la solución para determinar la cantidad presente por unidad de volumen.

La solubilidad se debe determinar a temperatura constante<sup>29</sup> (con una variación máxima de 0.1°C) y en condiciones de agitación intensa. El tiempo que toma establecer el equilibrio es largo; para fármacos solubles suele ser de 4-8 horas de agitación, mientras que para los poco solubles se requieren varios días<sup>30</sup>. Se extraen muestras a intervalos dados y posteriormente se analizan a fin de saber cuando se ha llegado al equilibrio. Si sucesivas muestras siguen dando el mismo dato de cantidad de soluto disuelto en unidad de volumen, eso indica que se alcanzó la saturación.

<sup>28</sup> *IBÍD.*, p. 325.

<sup>29</sup> Dado que la solubilidad es dependiente de la temperatura, esta debe ser controlada y registrada al realizar cada medición de solubilidad.

<sup>30</sup> El método utilizado para estudiar la solubilidad (método de paleta común o el método de columna de flujo descrita más recientemente) y el tiempo de equilibrio deben ser establecidos previamente a la determinación de la solubilidad.

Durante la extracción de las muestras, es necesario mantener la temperatura que se tiene en el sistema donde se está estudiando la solubilidad. Asimismo, el instrumento utilizado para la toma de la muestra debe usar un filtro a fin de evitar la extracción de partículas no disueltas que nos conduzcan a resultados erróneos.

La cuantificación del contenido del fármaco se puede hacer por gravimetría. Esto implica la evaporación del solvente y la determinación del residuo. A fin de evitar que durante la evaporación se produzca la pérdida del fármaco (lo cual es probable cuando se ha llegado a tener una solución muy concentrada), se puede evaporar el solvente por medio de infrarrojo, por liofilización, o por vacío.

En caso de buscar únicamente un valor aproximado de la solubilidad, se puede realizar la cuantificación mediante procedimientos de análisis volumétricos espectroscópicos o espectrofotométricos. La determinación exacta de la solubilidad se realiza por medio del método llamado solubilidad de fase. Con este método es posible determinar la solubilidad y la pureza de un fármaco.

#### 1.3.5.1. Método de solubilidad de fase (USP XXIII, Hellman).

De manera general, en el método de solubilidad de fase, primero se determina la solubilidad aproximada, y posteriormente se hacen mezclas de soluto-solvente en proporciones de 0.80, 1.05, 1.10, 1.20, 1.40; 1.60 y 1.80 veces la solubilidad aproximada; estas mezclas se colocan en recipientes herméticos (a temperatura ambiente) que se agitan por lapsos adecuados para lograr el equilibrio, en general entre 7 y 14 días (el tiempo que se requiere para alcanzar el equilibrio depende de la sustancia, el método de mezclado -rotatorio o vibratorio- y la temperatura). Posteriormente, se realiza el análisis cuantitativo y se realiza un gráfico con los datos obtenidos. El gráfico es la clave del método y es el resultado de la regla de las fases (USP XXIII, p.p. 1951-1952).

Se pueden dar dos casos:

1. El fármaco es puro.
2. El fármaco tiene una pequeña cantidad de uno o varios contaminantes.

Para el caso 1 se obtiene un gráfico como el de la *fig. 5*.

Las muestras tomadas por abajo de la porción A-B son soluciones homogéneas, sin residuos; la concentración de fármaco va aumentando con el tiempo, hasta que se llega al punto de saturación B. Las muestras tomadas después de este punto (si el compuesto es puro, como en este caso), darán un valor de saturación igual, y se obtendrá una recta constante paralela al eje de las abscisas. La ordenada  $S_1$  será el valor de solubilidad. Esta solubilidad se puede expresar en las unidades de concentración que se desee.

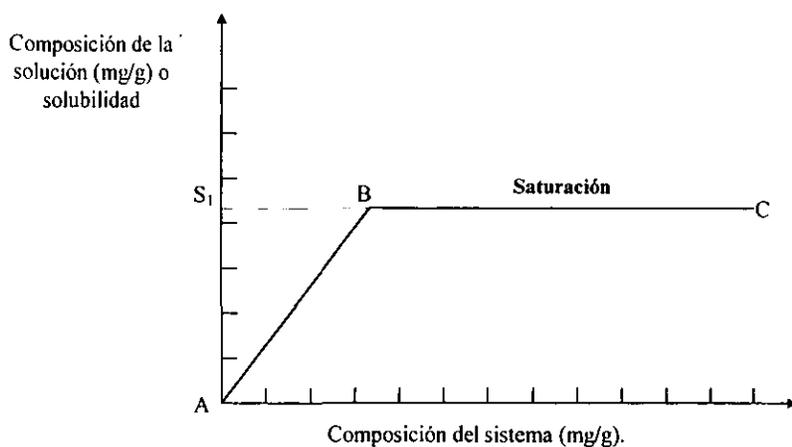


Figura 5. Solubilidad de fase (fármaco puro).

Para el caso 2 se obtiene un gráfico como el ilustrado en la *fig. 6*, en la cual, la parte A-B corresponde a la línea de solubilidad del componente principal, que termina en B, punto en el que alcanza su saturación; la parte B-C es la que se recorre para llegar a la saturación de la impureza. Al llegar al punto C se alcanza la saturación del compuesto que actúa como impureza. La línea C-D corresponde a los puntos en que la solución está saturada para ambas sustancias.

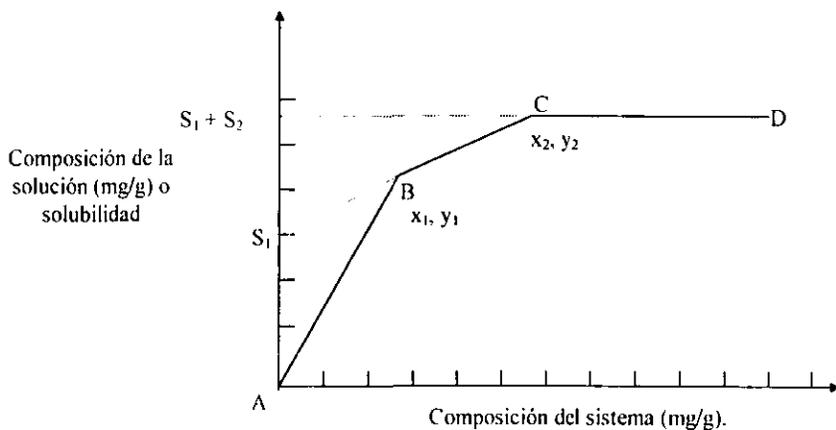


Figura 6. Solubilidad de fase (soluto con una impureza).

En este caso, el porcentaje en peso del componente principal se obtiene por medio de la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de pureza} = 100 - \left( 100 \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} \right) \quad \text{Ec. (4)}$$

donde

$y_2 - y_1$  = diferencia entre la solubilidad del fármaco puro y la solubilidad de la impureza (fig. 6).

$x_2 - x_1$  = diferencia entre la cantidad teórica de fármaco a la cual se alcanza la saturación del mismo, y la cantidad teórica de fármaco a la cual se alcanza la saturación de la impureza (fig 6)

La cantidad restante es la correspondiente al componente que se encuentra en menor proporción (impureza).

En el caso de tener más de una impureza, B-C tendrá varias inflexiones, de las cuales se puede deducir el número y concentración de tales impurezas.

Debido a que, durante los estudios de preformulación se cuenta con una cantidad limitada de fármaco, la determinación de la solubilidad por la técnica de equilibrio convencional es difícil de realizar, especialmente si el fármaco es fácilmente soluble, ya que en este caso se requerirá una gran cantidad de fármaco para llegar al equilibrio de saturación.

En estos casos, la solubilidad puede ser estimada utilizando una relación lineal entre la velocidad de disolución intrínseca y la solubilidad correspondiente. Se ha encontrado que esta relación se aplica por lo general a varios compuestos, independientemente de su estructura química.

La información general obtenida sobre solubilidad y velocidad de disolución proporciona una buena base para predecir eventuales problemas con la biodisponibilidad, junto con mediciones de la constante de ionización (pka) y el coeficiente de partición.

### 1.3.5.2. Método de determinación de la solubilidad acuosa según Yalkowsky.

Yalkowsky ha deducido una fórmula con la que es posible calcular la solubilidad acuosa de un soluto, para lo cual es necesario conocer el punto de fusión y el coeficiente de partición. Esta ecuación, denominada ecuación general de solubilidad (GSE, por sus siglas en inglés), se expresa como sigue:

$$\log S_w = 0.01(MP - 25) \log P + 0.8 \quad \text{Ec. (5)}$$

donde

$S_w$  = Solubilidad

MP = Punto de fusión (melting point)

P = Coeficiente de partición

## **CAPÍTULO 2**

# **DISOLUCIÓN DE TABLETAS Y POLVOS**

## CAPÍTULO 2 DISOLUCIÓN DE TABLETAS Y POLVOS

### 2.1. INTRODUCCIÓN.

Entre los factores más significativos que controlan el proceso de disolución, están el tipo y naturaleza de la forma farmacéutica de dosificación dentro de la cual está contenido el principio activo. Por lo tanto, es crucial para el farmacéutico comprender los aspectos involucrados con la disolución de formas farmacéuticas, particularmente sólidas<sup>31</sup>.

Por su parte, las teorías y mecanismos de disolución (los cuales se abordan en el capítulo 3), intentan explicar el proceso de disolución de polvos, considerando una sola partícula en un gran volumen de solvente, empleando condiciones ideales, así como ciertas suposiciones teóricas. Sin embargo, la situación en la vida real es mucho más complicada, ya que hay una multitud de factores que afectan y actúan de manera concomitante, tanto en la disolución de polvos como de tabletas.

### 2.2. DISOLUCIÓN DE TABLETAS.

#### 2.2.1 Modos de liberación de fármaco a partir de tabletas.

Existen dos caminos principales por medio de los cuales un fármaco puede ser liberado, a partir de una tableta, al medio de disolución (fig. 7):

1. La tableta se desintegra, exponiendo el fármaco al medio.
2. El proceso de liberación y disolución del fármaco se efectúa sin la desintegración de la tableta.

Por lo tanto, las tabletas pueden clasificarse en:

1. Tablet Desintegrantes
2. Tabletas No desintegrantes

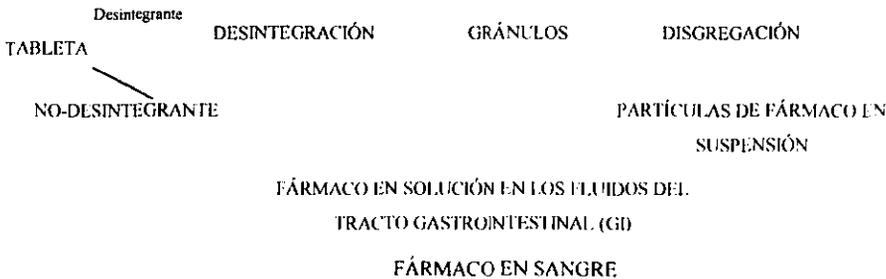
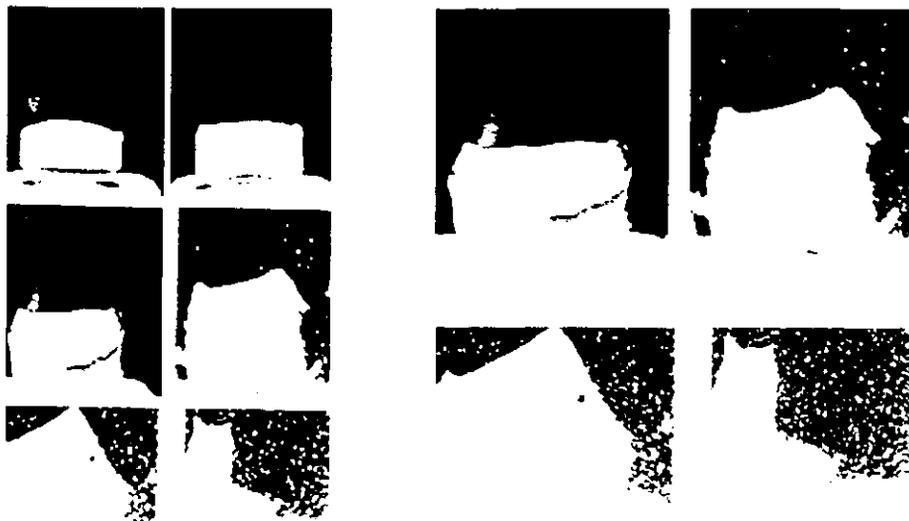


Figura 7. Esquema general de la disolución de tabletas (Banakar, 1992, p 273).

<sup>31</sup> Principalmente sólidas, porque son las formas farmacéuticas en las que la velocidad de disolución es una etapa crítica que puede controlar la absorción de un principio activo en el organismo.

De manera más ilustrativa, en las siguientes imágenes se puede observar el proceso de liberación de un fármaco a partir de una tableta (en este caso se trata de una tableta desintegrante).



*Imagen 1. Eventos durante la desintegración y disolución de una tableta convencional (tomada del folleto "BASF Fine Chemicals, Kollidon grades", MEF 129 e, mayo de 1986).*

### 2.2.2. Cambio en el área superficial durante la disolución.

Para ambos tipos de tabletas (desintegrantes y no desintegrantes), el área superficial cambiará durante el proceso de disolución; esto lleva a una alteración del flujo de fluido<sup>32</sup>, el cual está relacionado con la constante de velocidad de disolución. El efecto del área superficial en dicha constante es más pronunciado en las tabletas **desintegrantes** que en las **no desintegrantes**. Estas últimas reducen gradualmente su área superficial durante el proceso de disolución (fig. 8). Las tabletas desintegrantes, en cambio, están expuestas a un proceso más complicado de desintegración y disgregación, con lo cual se liberan partículas de varios tamaños y gravedades específicas al medio de disolución, de tal manera que el cambio en el área superficial (en este caso, dicha área aumenta, mientras que en las no desintegrantes va disminuyendo) es más significativo que en las tabletas no desintegrantes (fig. 8).

La curva de disolución de una tableta desintegrante no cambia tan abruptamente como se muestra en la fig. 8; sin embargo, el proceso de desintegración en gránulos y la disgregación en partículas finas cambia significativamente el trazo de la curva de disolución. Cualquiera de los tres procesos -desintegración, disgregación y disolución- puede variar con el tiempo (fig. 9), por lo tanto, cualquiera de ellos puede ser limitante de la velocidad de disolución (la etapa más lenta controla la velocidad de disolución).

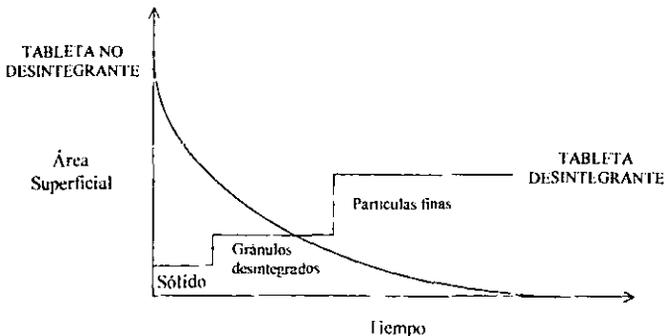


Figura 8. Cambio en el área superficial con respecto al tiempo para tabletas de tipo desintegrante y no desintegrante (Hanson, 1991, p. 17).

<sup>32</sup> El cual puede ser laminar o turbulento. Por ejemplo, una agitación turbulenta es insatisfactoria para tabletas en las cuales el proceso de disolución es limitante de la velocidad.

### 2.2.3. Relación del área superficial con el flujo del medio de disolución.

La velocidad de corte de solvente fresco en contacto con el área superficial del sólido varía con el tamaño, forma y densidad de partícula. Por lo tanto, el flujo del medio de disolución y el área superficial están relacionados indirectamente.

Por lo general, la velocidad de disolución aumenta cuando el tamaño de partícula disminuye, lo cual se ha observado con una gran cantidad de preparaciones farmacéuticas. Sin embargo, en ciertos casos, esta regla no se cumple. Cuando el tamaño de partícula disminuye (y por lo tanto aumenta el área superficial), puede haber una interferencia mutua en el movimiento de las partículas, cambios en el potencial eléctrico entre las partículas, capas moleculares de solvente rodeando estrechamente a las partículas, y otras influencias que retardan la velocidad de disolución, entre las que se incluyen propiedades hidrófobas conferidas a la interfase sólido-líquido a través de varios medios.

Es importante el tamaño de partícula, dado que la repetibilidad de los datos obtenidos en una prueba de disolución no será aceptable si el tamaño de las partículas liberadas varía sustancialmente de una muestra a otra, ya que la velocidad de disolución no podrá ser precedida ni controlada. La elección de un método oficial adecuado para realizar la prueba de disolución puede ayudar a minimizar la variación en el tamaño de partícula. Por ejemplo, si se elige el Método de Canasta, las partículas de tamaño menor a la abertura de malla escaparan al medio disolvente, y pueden permanecer en el fondo del vaso sin ser disueltas, dada la escasa agitación propia del aparato. Por otro lado, en el Método de Paleta, puede haber partículas de diferentes tamaños flotando con patrones diferentes. También las partículas se pueden acumular en el fondo del vaso si la paleta no se encuentra exactamente centrada. Si el fondo del vaso no tiene la geometría correcta, se puede generar un flujo de solvente que impida la disolución de las partículas sólidas. Es necesario considerar todos los factores anteriores al elegir el método de disolución a usar.

### 2.2.4. Eventos de la disolución de tabletas desintegrantes.

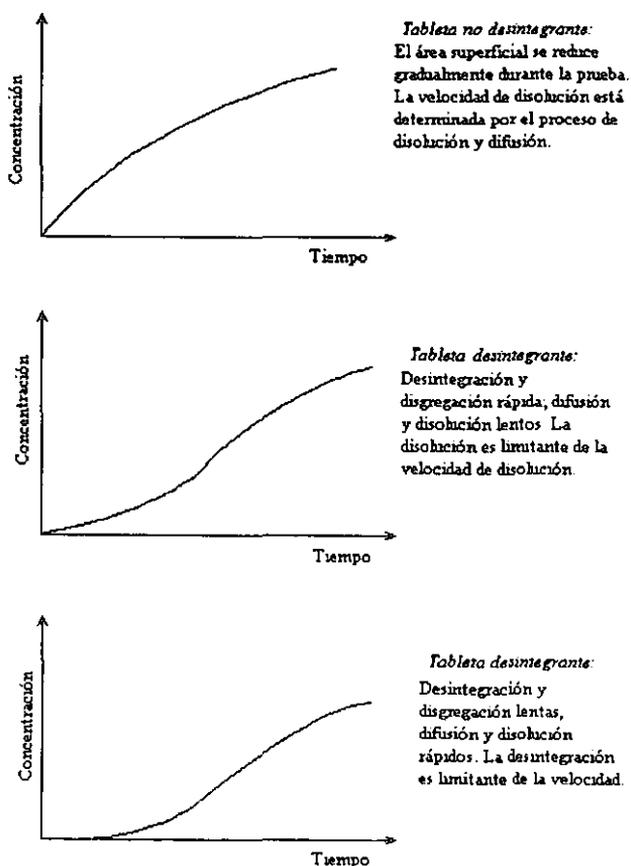
El proceso de disolución *in-vitro* de un principio activo a partir de una forma farmacéutica de dosificación sólida, como las tabletas (excepto las tabletas no desintegrantes), está relacionado con diferentes factores, (Banakar, 1992, p. 252), que se pueden dividir en tres categorías:

- a. Factores relacionados al proceso.
- b. Factores teóricos o modelísticos.
- c. Factores relacionados al aparato en el que se realiza la prueba de disolución.

Cada una de estas categorías puede ser dividida en varias clases (tabla 5).

Proceso	Factores modelísticos (teóricos)	Aparato de disolución
Introducción de la forma farmacéutica en el medio de disolución	Mojado o humectación de la forma farmacéutica	Tipo de aparato
Muestreo	Penetración del medio de disolución dentro de la unidad de dosificación	Características de operación
Ensayo	Disgregación y/o deaglomeración	Otras variables controlables
	Mojado del fármaco	
	Solubilización / disolución del fármaco	

Tabla 5. Factores relacionados con la disolución in-vitro de fármacos a partir de formas farmacéuticas sólidas.



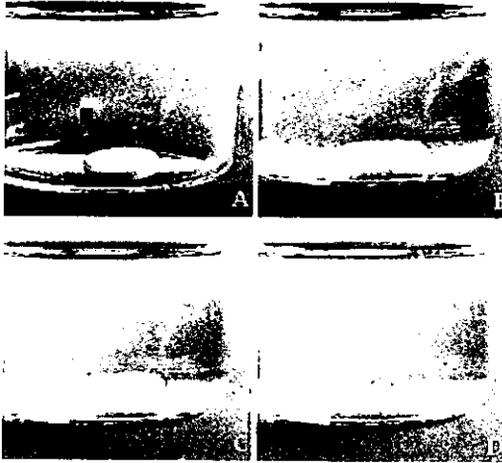
*Tableta no desintegrante:*  
El área superficial se reduce gradualmente durante la prueba. La velocidad de disolución está determinada por el proceso de disolución y difusión.

*Tableta desintegrante:*  
Desintegración y disgregación rápida, difusión y disolución lentos. La disolución es limitante de la velocidad de disolución.

*Tableta desintegrante:*  
Desintegración y disgregación lentas, difusión y disolución rápidos. La desintegración es limitante de la velocidad.

Figura 9. Perfiles de disolución típicos observados para tabletas desintegrantes y no desintegrantes (tomada y modificada de Hanson, 1991, p. 19).

En los apartados siguientes se desglosan los factores teóricos, los cuales explican la disolución de una tableta desintegrante (fig 10).



*Imagen 2. Eventos durante la desintegración y disolución de una tableta desintegrante (tomada del folleto "Ayudamos a los comprimidos" Nutriqum S.A. de C.V. Desintegración de una tableta de DI-CAFOS observado en lapsos de tiempo con un contenido de 1% de desintegrante.*

### 2.2.4.1. Humectación o Mojado.

En general, el primer paso en el proceso de disolución de una forma de dosificación sólida, es la humectación de la superficie externa. Según Banakar, con frecuencia, "la humectación es el factor limitante en el proceso de disolución, ya que controla el acceso de líquido a la superficie del sólido". El grado (cantidad) y extensión (velocidad) de humectación de dicha superficie depende directamente de la **tensión interfacial** y del **ángulo de contacto** entre la superficie del sólido y el medio de disolución (**interfase sólido-líquido**). Estas características están controladas a su vez por la hidrofobicidad del fármaco, la cantidad de fármaco incluido en la tableta, el tipo de recipiente usado para la prueba de disolución, y el método de preparación (compresión directa, granulación húmeda, etc.).

Según Banakar, un ángulo de contacto mayor a 90° indica una pobre humectación. Por ejemplo, los gránulos obtenidos por granulación húmeda pueden producir ángulos de contacto bajos (menores a 90°), como resultado de la hidrofiliación de la superficie de las partículas por acción del aglutinante, lo cual facilitará la humectación. Asimismo, la rugosidad de la superficie puede provocar ángulos de contacto altos (entre 90 y 180°) que limitan la humectación.

La incorporación de un surfactante (tensoactivo) a la formulación o al medio de disolución, por lo general acelera la disolución, ya que los tensoactivos, al disminuir la tensión superficial (en este caso se está hablando de la tensión interfacial) de una solución, provocan ángulos de contacto bajos (menores a 90°).

El ángulo de contacto depende de la tensión interfacial, pero no únicamente de la tensión interfacial que impera en la interfase sólido-líquido. En un sistema sólido-líquido se admite la coexistencia simultánea de tres interfases (fig. 11), y por lo tanto, de tres tipos de tensión interfacial: sólido/aire ( $\gamma_{s/a}$ ), sólido/líquido ( $\gamma_{s/l}$ ), y líquido/aire ( $\gamma_{l/a}$ ). El ángulo de contacto depende del equilibrio que guardan entre sí estos tres tipos de tensiones interfaciales. La ecuación de Young (citado por Banakar, 1992, y por Cid, 1981) describe dicho equilibrio:

$$\cos\theta = \frac{\gamma_{s/l} - \gamma_{s/a}}{\gamma_{l/a}} \quad \text{Ec. (6)}$$

donde

$\theta$  = ángulo de contacto

$(\gamma_{s/a})$  = tensión interfacial sólido/aire

$(\gamma_{s/l})$  = tensión interfacial sólido/líquido

$(\gamma_{l/a})$  = tensión interfacial líquido/aire

Si el valor de  $\cos \theta$  es igual a 1, la humectación es completa, ya que  $\theta$  es igual a cero. La humectación completa se realiza cuando la tensión interfacial sólido/líquido ( $\gamma_{s/l}$ ) adquiere un valor inferior a la tensión interfacial sólido/aire ( $\gamma_{s/a}$ ) sobre toda la extensión de la superficie sólido-líquido. Teóricamente, esto se logra si una película monomolecular de tensoactivo recubre la interfase sólido-líquido. Por lo tanto, la cantidad de tensoactivo necesaria para alcanzar este objetivo dependerá de la magnitud del área superficial del producto al cual se pretende facilitar la humectación.

Por otra parte, la presencia de aire en el medio de disolución provoca que algunas burbujas de este queden atrapadas en los poros de la tableta, lo cual actúa como una barrera en la interfase sólido-líquido, dificultando la humectación y por consiguiente, retardando la disolución.

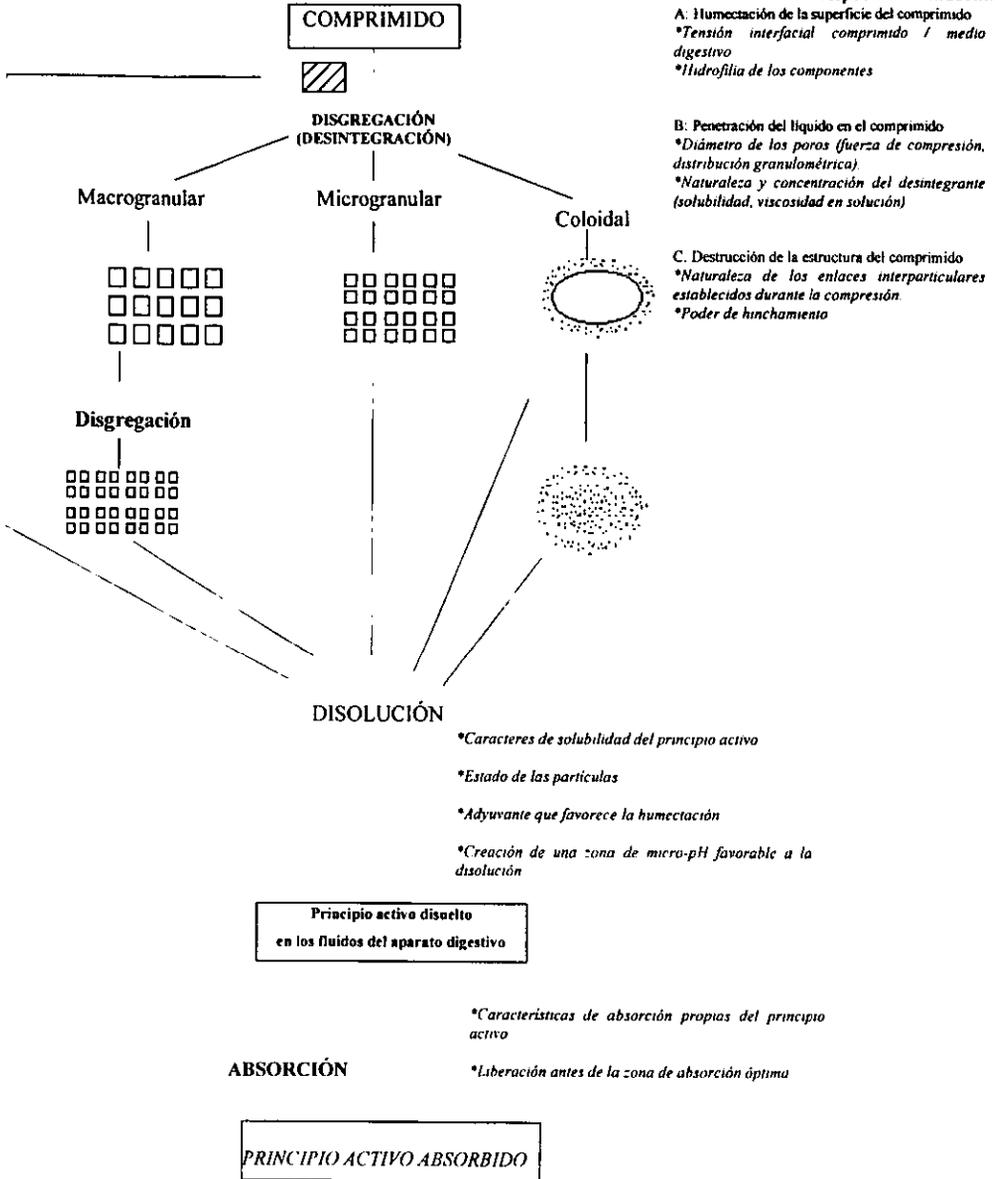
#### 2.2.4.2. Penetración del medio de disolución.

Una vez que la tableta se ha humectado con el medio líquido, y después que ha actuado el desintegrante, las características de penetración de dicho medio tienen un papel primordial en la disgregación de los gránulos o agregados. Según Añache (1983, p. 245), la velocidad y homogeneidad de penetración del líquido, ya sea por succión o capilaridad, son los principales factores que controlan la disgregación de los gránulos o agregados. Mientras más rápida y homogénea sea la penetración del líquido, más rápida será la disgregación y más pequeños serán los fragmentos que resulten de ella, lo cual permitirá una disolución más rápida del principio activo.

La presencia de lubricantes, excipientes de naturaleza hidrófoba, en la formulación de una tableta, puede retardar la velocidad de penetración. Asimismo, la viscosidad también retrasa la penetración del líquido a través de los poros, por lo que en la formulación de tabletas, se recomienda no usar en gran cantidad excipientes capaces de aumentar la viscosidad.

Por otra parte, un tamaño de poro grande en la tableta facilita la penetración del líquido. Según Añache (1983, p. 248), por lo general, la disminución de la porosidad debida a un aumento de la fuerza de compresión, aumenta el tiempo de disgregación y disminuye la disolución, pero existe una zona de porosidad óptima para la cual los poros son aún suficientemente amplios como para permitir la penetración del líquido. En ocasiones, el líquido puede penetrar más rápidamente en un poro hidrófilo estrecho, ya que la presión capilar es inversamente proporcional al diámetro de los poros; sin embargo es necesario encontrar el valor de porosidad en el cual se cumple lo anterior.

Finalmente, si el tamaño de poro es extremadamente grande, se puede inhibir la penetración, al disminuir la presión interna provocada por el hinchamiento del desintegrante (Banakar, 1992, p. 278).



A. Humectación de la superficie del comprimido  
*\*Tensión interfacial comprimido / medio digestivo*  
*\*Hidrofilia de los componentes*

B. Penetración del líquido en el comprimido  
*\*Diámetro de los poros (fuerza de compresión, distribución granulométrica)*  
*\*Naturaleza y concentración del desintegrante (solubilidad, viscosidad en solución)*

C. Destrucción de la estructura del comprimido  
*\*Naturaleza de los enlaces interparticulares establecidos durante la compresión.*  
*\*Poder de hinchamiento*

*\*Caracteres de solubilidad del principio activo*  
*\*Estado de las partículas*  
*\*Adyuvante que favorece la humectación*  
*\*Creación de una zona de micro-pH favorable a la disolución*

*\*Características de absorción propias del principio activo*  
*\*Liberación antes de la zona de absorción óptima*

Figura 10. Liberación de un principio activo en el organismo a partir de un comprimido, y factores que influyen en dicha liberación (en cursivas). Tomado de Aiache, 1983, p. 259.

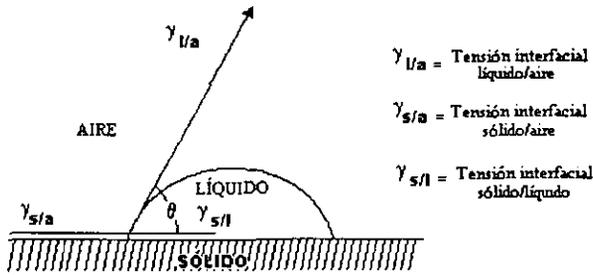


Figura 11. Gota de líquido sobre una superficie plana de un sólido, en donde se observan los tres tipos de tensiones interfaciales (tomada de Cid, 1981, p. 17).

Según Rouquerol (citado por Aïache), la penetración de un líquido en los poros de un sólido obedece a la ley de Washburn, según la cual la presión necesaria para la penetración es:

$$P = \frac{2\gamma \cos\theta}{r} \quad \text{Ec. (7)}$$

donde

$\gamma$  = tensión superficial

$\theta$  = ángulo de contacto sólido/líquido

$r$  = radio de los poros

La penetración es más rápida entre más pequeña es  $\gamma$ , (y mayor es  $r$ ), ya que una menor tensión superficial favorece la humectación de la superficie del sólido, y por lo tanto, facilita la penetración.

### 2.2.4.3. Desintegración / Disgregación / Deaglomeración.

#### A. Desintegración.

La compresión ha entrelazado con fuerza las partículas o los gránulos que fueron sometidos al proceso de manufactura de una tableta, estableciendo enlaces de cohesión que en la mezcla original eran más débiles, pero que han sido reforzados por la compresión. Estos enlaces de cohesión son el resultado de energía acumulada; para lograr la desintegración y disgregación del comprimido, es necesario lograr anular esta energía de cohesión (Aïache, 1983, p. 244).

Con este fin, se agregan desintegrantes a la formulación de una tableta. Según Marshall y Rudnic (1990, p. 367), un desintegrante es un agente dispersor de la masa compactada de la tableta, y actúa cuando entra en contacto con el medio acuoso. Su función principal es introducir el agua lo más rápidamente posible y de manera dispersa a lo largo del comprimido, por ello los desintegrantes son de naturaleza hidrófila. Existen diversas sustancias que pueden actuar como desintegrantes (tabla 6), y también, existen diferentes mecanismos por medio de los cuales actúan los desintegrantes, de acuerdo a sus características físicas y químicas.

CATEGORÍA	NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL
ALMIDÓN	Almidón de arroz Almidón glicolato de sodio Almidón pregelatinizado	Explotab <sup>®</sup> Primojel <sup>®</sup> Almidón I 500 <sup>®</sup>
CELULOSA	Celulosa microcristalina Carboxi-metil-celulosa (CMC) Croscarmelosa, Tipo A CMC de calcio	Avicel <sup>®</sup> AC-DI-SOL <sup>®</sup> ECG <sup>®</sup>
PIRROLIDONA	Crospovidona	Polyplasdone <sup>®</sup> Kollidon CE 5050 <sup>®</sup>
ARCILLAS	Silicato de aluminio Magnesico	Veegum <sup>®</sup>

Tabla 6. Sustancias usadas como desintegrantes (tomada de García, 1998, p. 10).

Algunos fenómenos que explican los mecanismos de acción de los desintegrantes son:

**Absorción de agua**, la cual se efectúa gracias a la capilaridad.

**Hinchamiento**, el cual es un mecanismo común para la mayoría de los desintegrantes, y consiste en el aumento de volumen de la sustancia que actúa como desintegrante. Dicho aumento de volumen es debido a la naturaleza de las sustancias que actúan como desintegrantes: son polímeros hidrofílicos, con una gran capacidad para absorber agua. Gracias a dicho hinchamiento, estas sustancias ejercen una presión sobre las partículas del comprimido, lo que provoca la ruptura del mismo.

**Fuerza de repulsión partícula - partícula**, se refiere a la repulsión de las partículas, debida a los cambios en las constantes dieléctricas de los desintegrantes.

**Deformación**, ya que algunos desintegrantes (almidón), después de haber sido sometidos a una fuerza de compresión, sufren una deformación plástica, por lo que sus partículas regresan a su forma y tamaño original, incrementando su capacidad de hinchamiento.

**Calor de humectación**, el cual se genera al humedecer ciertos desintegrantes; se ha propuesto que es la causa de la capilaridad resultante del estrés y la expansión del aire (Rudnic y col., 1982, pp 87-91).

La absorción de agua y el hinchamiento son los fenómenos primarios necesarios para que ocurra la desintegración. Al hincharse el desintegrante, se ejerce presión sobre los poros de la tableta, provocando que su estructura sea destruida. Sin embargo, el desintegrante sigue actuando sobre los agregados, producto de esta desintegración primaria y se efectúa lo que denominamos propiamente disgregación y deaglomeración.

Por otra parte, según Banakar (1992, p. 255), el tiempo de desintegración está dado por la ecuación:

$$D_t = t^* + \frac{Q\eta}{r\gamma \cos\theta} \quad \text{Ec. (8)}$$

donde

$D_t$  = tiempo de desintegración total

$t^*$  = tiempo finito en el que se efectúa la desintegración propiamente dicha

$Q$  = cantidad de sólido liberado en el medio de disolución

$\eta$  = viscosidad del medio disolvente

$r$  = radio del poro

$\gamma$  = tensión interfacial

$\theta$  = ángulo de contacto

Mientras más pequeño es el radio del poro  $r$ , el tiempo de desintegración  $t^*$  será más corto, dado que la presión ejercida por el desintegrante hinchado será mayor en este caso.

#### B. Disgregación /Deaglomeración.

El tamaño de las partículas a disolver tiene gran influencia sobre la velocidad de disolución. Por lo general, las más pequeñas se disuelven más rápido, por lo que el tamaño de los fragmentos y partículas resultantes de la desintegración y disgregación de la tableta será uno de los factores que controlan la velocidad de disolución. Roland (citado por Aïache, 1983, p. 246) clasifica la disgregación en tres categorías (ver *fig 10*).

Estas categorías de disgregación son:

**Disgregación macrogranular.** La tableta se disgrega en grandes fragmentos (< 2 mm de diámetro, según Hanson) gracias a la acción del desintegrante<sup>33</sup>. A esta debe seguir una disgregación secundaria o microgranular, en caso contrario, la disolución del principio activo puede ser lenta, debido a que el proceso de disolución se efectuará únicamente por difusión molecular.

**Disgregación microgranular.** Los aglomerados resultantes de la disgregación macrogranular se dividen en partículas relativamente pequeñas (< 0.25 mm de diámetro, según Hanson). La disolución a partir de estos pequeños aglomerados será mucho más fácil que a partir de los obtenidos por disgregación macrogranular. En este grupo se destaca la disgregación denominada en cometa, en la cual la tableta explota en grandes fragmentos que se disgregan de manera secundaria, liberando una nube de partículas más finas (las tabletas efervescentes siguen este tipo de disgregación).

<sup>33</sup> Esta sería la desintegración propiamente dicha, sin embargo, el desintegrante sigue actuando para conducir a la disgregación secundaria, o aún a la disgregación coloidal

**Disgregación micronizada o coloidal.** Las partículas de la tableta llegan a disgregarse en partículas finas; el principio activo generalmente se restituye a su granulometría de origen. Sin embargo, a pesar de ser este el tipo de disgregación ideal para liberar completamente el principio activo, por lo general, la disgregación micronizada corresponde a tiempos largos. Por último, es necesario mencionar que los tipos de disgregación macro y microgranular, por lo general llevan a la restitución del gránulo que sirvió para la compresión.

#### *2.2.4.4. Mojado del fármaco.*

Para que se efectúe la disolución de las partículas de principio activo que han sido liberadas de la tableta, en primer lugar es necesario que la superficie de la partícula sólida se humecte con el medio circundante. Para que dicha humectación se lleve a cabo, el medio de disolución debe extenderse uniformemente y con relativa facilidad sobre la superficie del sólido. Al igual que para la tableta como tal, el grado y extensión de la humectación de las partículas de fármaco dependen de la tensión interfacial en la interfase sólido-líquido, y del ángulo de contacto  $\theta$  del líquido con la superficie del sólido.

#### *2.2.4.5. Solubilización / Disolución del fármaco.*

Una vez que se ha efectuado la humectación de las partículas de fármaco, comienza la disolución, la cual a partir de ese momento depende de las características fisicoquímicas del principio activo. A partir de ese momento, el proceso de disolución del fármaco se puede explicar por medio de una o varias de las teorías de disolución (descritas en el capítulo 3, Teorías y Mecanismos de Disolución).

Es necesario aclarar que, particularmente en el caso de una tableta sin recubrir, la disolución del principio activo no se lleva a cabo únicamente a partir de los fragmentos más pequeños resultantes de la desintegración y disgregación. Desde el momento en que la tableta entra en contacto con el medio de disolución, y este humecta y penetra a la tableta, el principio activo, presente en las capas más superficiales comienza a ser disuelto.

Por otra parte, si el proceso de desintegración es largo, el principio activo puede comenzar a difundir a partir de las capas más profundas del comprimido y ser también disuelto; este proceso de difusión ocurre sobre todo si el fármaco es muy soluble en el medio de disolución.

## 2.2.5. Disolución de tabletas recubiertas.

Hasta el momento se ha descrito el proceso de liberación de un fármaco a partir de tabletas sin recubrir. Sin embargo, existen tabletas recubiertas que, debido precisamente a dicho recubrimiento, tienen una liberación de fármaco diferente, aunque una vez que se ha disuelto la cubierta, su liberación es básicamente igual a la de las tabletas sin recubrir. Entre las tabletas recubiertas se distinguen las que tienen recubrimiento simple y aquellas con recubrimiento entérico.

### 2.2.5.1. *Tabletas con recubrimiento sencillo (de liberación inmediata).*

El término recubrimiento sencillo hace referencia a tabletas con recubrimiento no entérico, como son las tabletas con recubrimiento por compresión, y aquellas recubiertas con azúcar o película formuladas y fabricadas para producir una liberación inmediata. En general, la influencia de estos recubrimientos en la liberación y disolución de principios activos contenidos en dichas tabletas, es pequeña, ya que son solubles en medio gástrico. Sin embargo, como se menciona en el capítulo referente a la Cinética, existe un ligero retraso en el inicio de la liberación del fármaco, ya que primero debe ser disuelto el recubrimiento. Este efecto es más pronunciado en el caso de los recubrimientos con azúcar.

#### A. *Tabletas con recubrimiento por compresión, o en seco.*

Este tipo de recubrimiento se realiza por compresión alrededor de un núcleo; dicho recubrimiento se realiza con una masa de polvo o con polvo sometido a una granulación previa. Si la tableta así obtenida no se recubre posteriormente por otra técnica, la liberación del fármaco se realizará en dos etapas:

- a) Desintegración de la primera capa.
- b) Desintegración del núcleo.

Los problemas de liberación y disolución del principio activo de este tipo de tabletas son iguales que los de las tabletas sin recubrir. En algunos casos, se recubre el núcleo con una capa de material gastrorresistente (recubrimiento entérico), y en ese caso, la liberación se retarda aún más.

#### B. *Tabletas con recubrimiento de azúcar.*

En el caso de tabletas recubiertas con azúcar<sup>34</sup>, se tiene una capa compuesta por diversos estratos de espesores desiguales. Esta capa es muy hidrosoluble, y si se adicionan polvos hidrófilos a lo largo del proceso de recubrimiento, se favorece la porosidad del recubrimiento y la penetración del agua, la cual es más lenta que en una tableta no recubierta.

<sup>34</sup> El recubrimiento con azúcar es el más largo, complicado y caro de los procesos de recubrimiento. Consta de cinco pasos: sellado, engrosado, aislado, coloreado (opcional) y brillante.

La liberación del principio activo se efectúa una vez que se disuelve la capa que recubre a la tableta, la cual se lleva a cabo por erosión de dicha capa mediante la disolución de su esqueleto hidrosoluble.

Los factores que intervienen sobre la rapidez de disolución del recubrimiento de azúcar son:

- a) La hidrosolubilidad de sus componentes.
- b) Su espesor.
- c) La cantidad y naturaleza del polvo adicionado en el curso del proceso, lo cual influye en la porosidad del recubrimiento.

### C. *Tabletas con recubrimiento de película.*

El recubrimiento con película se obtiene mediante la aplicación de una película continua sobre un núcleo. Las sustancias utilizadas en este tipo de recubrimiento, casi siempre ésteres de celulosa, son solubles en medio gástrico, y aseguran la protección de la tableta, al igual que la difusión adecuada del principio activo en los medios biológicos.

#### 2.2.5.2. *Tabletas con recubrimiento entérico o gastroresistente.*

El recubrimiento entérico tiene como finalidad que la tableta pase por el estómago de manera intacta y se disuelva únicamente al entrar en contacto con el fluido intestinal. Este recubrimiento entérico puede ser aplicado sobre partículas, sobre un gránulo para compresión, o sobre gránulos que se introducirán en cápsulas; o bien, sobre un núcleo, comprimido o cápsula.

Un buen recubrimiento entérico debe:

- a) Resistir el mayor tiempo posible al jugo gástrico, considerando el tiempo de permanencia gástrica (1-6 horas).
- b) La liberación en el intestino debe ser rápida, sobre todo si el principio activo es absorbido, o debe actuar en el duodeno o en las partes altas del duodeno.

Existen tres mecanismos básicos por medio de los cuales se disuelve un recubrimiento entérico que recubre una tableta, liberando posteriormente el fármaco que está protegiendo:

#### A. *En función del pH.*

Este tipo de liberación es el más común. Tomado en cuenta que el pH gástrico es, en promedio, de 1-3, y que es más ácido en ayunas, pero en una comida puede elevarse, por dilución, hasta un pH de 5, es deseable que un recubrimiento entérico pueda resistir un pH menor o igual a 5. Sin embargo, esto puede no ser muy recomendable cuando se espera que el fármaco se libere en el duodeno, donde predomina un pH próximo a 5.

El mecanismo por el cual se disuelve este tipo de recubrimiento<sup>35</sup> es el siguiente: en medio ácido se encuentran de manera no disociada y por tanto, insoluble, mientras que en medio básico se ionizan y se hacen solubles. Por lo tanto, es el pKa del agente de recubrimiento el que condiciona el grado de gastrorresistencia y el nivel del intestino en el cual se libera el fármaco (según el pH de cada sección del intestino). De manera general, se admite que una sustancia se encontrará no disociada y será insoluble si existe un pH de dos unidades por debajo de su pKa; si existe un pH de dos unidades por arriba del pKa de dicha sustancia, esta estará disociada, y por lo tanto será soluble.

#### *B. Por proteólisis en el intestino.*

En el intestino existen ciertas enzimas como la tripsina, la cual ataca las proteínas que a veces se utilizan como recubrimientos gastrorresistentes, tales como el gluten y la ceína (Aïache, 1983, p. 267). Estas proteínas son resistentes a la pepsina, enzima presente en el estómago. Sin embargo, el recubrimiento con este tipo de mecanismo de liberación prácticamente no se utiliza, ya que dan resultados inconstantes en cuanto a control de la liberación del fármaco en el intestino.

#### *C. Emulsión e hidrólisis parcial en el intestino.*

Este mecanismo de liberación se observa al utilizar materias grasas (cera de carnauba y ácido esteárico) para el recubrimiento entérico, las cuales deben presentar un punto de fusión ligeramente superior a 37°C a fin de no reblandecerse en el estómago.

Este tipo de recubrimiento se utiliza principalmente para formas farmacéuticas de acción sostenida, por lo que no se explicará en detalle.

### **2.2.6. Factores tecnológicos que influyen en la liberación y disolución de un principio activo a partir de una tableta convencional.**

#### *2.2.6.1. Fuerza de compresión.*

Considerando el proceso de compresión de la manera más simple<sup>36</sup>, se observa que, a medida que la fuerza de compresión aumenta, las superficies de contacto y de adhesión entre las partículas son mayores, y entonces hay menos espacio vacío.

<sup>35</sup> Por lo general, para este tipo de recubrimiento se utilizan polímeros sobre los que se fijan cierto número de grupos carboxílicos; se obtienen así ácidos débiles que prácticamente no se ionizan a pH's inferiores a 3.

<sup>36</sup> El proceso de compresión, estudiado por medio de mecanismos de compactación, involucra una serie de procesos, tales como: deslizamiento entre las partículas sin deformación apreciable; deformación elástica (reversible); deformación plástica (irreversible); deformación por fractura y ruptura. Estos procesos se encuentran influidos, principalmente, por las propiedades físicas del material sometido a la compactación (García E., 1998, pp 16-22).

Por lo tanto, el comprimido tendrá una porosidad cada vez menor, hasta llegar a un límite a partir del cual ya no podrá disminuir, a pesar de aplicar una fuerza mayor. En ese punto, la mezcla de polvos que constituyen al comprimido ha alcanzado su compactación máxima.

Dado que los poros son una vía de entrada importante de agua al comprimido, una disminución de la porosidad debida a un aumento en la fuerza de compresión, equivale a una disminución potencial de su velocidad de desintegración y de la velocidad de disolución del principio activo.

Sin embargo, no sólo se debe medir la porosidad total del comprimido, sino también la distribución del tamaño de los poros, ya que si se tienen poros de diámetro pequeño, pero distribuidos casi completamente a lo largo de la superficie del comprimido, la disgregación macro o microgranular será más o menos rápida.

Por lo general, la velocidad de disolución disminuye al aumentar la fuerza de compresión. Sin embargo, al ir aumentando la fuerza de compresión, es posible que se llegue a un punto en el cual bruscamente, se observe un aumento en la velocidad de disolución. Esto se explica si se considera que, a una cierta fuerza de compresión, existe una ruptura de los cristales, lo cual aumenta el área superficial de fármaco expuesta al solvente. Sin embargo, si se rebasa este punto, las partículas pueden sufrir una reaglomeración, con la formación de enlaces interparticulares importantes, lo cual puede provocar un aumento en el tiempo de desintegración y disolución.

Finalmente, el aumento de la temperatura durante la compresión puede conducir a una fusión de ciertos lubricantes grasos, que de esa manera podrían recubrir las partículas de fármaco con una capa hidrófoba, que haría más difícil su humectación y disolución. Asimismo, este aumento de temperatura puede modificar el estado cristalino de ciertos fármacos que se encuentran en su forma metastable, con lo cual también se modifica su velocidad de disolución. El aumento de temperatura depende de las condiciones de compresión y del tipo de lubricante empleado en la formulación.

#### *2.2.6.2. Tipo de máquina usada para la compresión.*

La fuerza aplicada durante la compresión se encuentra repartida de manera más uniforme en un comprimido obtenido con una máquina rotativa, que trabaja con los dos punzones. Los comprimidos obtenidos con una máquina que trabaja con un solo punzón, presentan zonas más duras en la cara correspondiente al punzón superior.

#### *2.2.6.3. Método de fabricación.*

Según Aïache (1983), en coincidencia con otros autores, el método de fabricación influye de manera determinante sobre el tiempo de liberación, y por tanto de disolución, de un fármaco a partir de una tableta de liberación inmediata.

### A. Compresión Directa.

- ◇ El tiempo de desintegración y la velocidad de disolución dependerán de los excipientes utilizados.
- ◇ La distribución de poros de diferente tamaño es generalmente homogénea, por lo que la disgregación será por lo general microgranular.

### B. Granulación.

La granulación del polvo a comprimir permitirá un aumento en la densidad de este, y la formación de un gránulo que resbala mejor en la tolva de alimentación. La distribución granulométrica influirá sobre la porosidad del comprimido, y la dureza del gránulo afectará la velocidad de disolución. Los gránulos relativamente grandes provocarán una porosidad elevada.

#### I. Granulación seca.

La granulación en seco permite una desintegración más rápida. Sin embargo, la fuerza de compresión usada en la primera compresión no debe ser demasiado elevada, para evitar la formación de zonas demasiado compactas, que no se podrán destruir en la trituración posterior. Es necesaria la adición de desintegrantes; si se agregan en la fase externa, provocarán una disgregación macrogranular más rápida, pero una disolución relativamente lenta por difusión a partir de los gránulos restituidos por la disgregación. Para una liberación rápida, se aconseja agregar la mitad del desintegrante en el gránulo antes de la granulación y el resto en la fase externa. En ese caso, la disgregación será microgranular y la disolución más rápida.

#### II. Granulación húmeda.

Este proceso de manufactura de tabletas necesita distintas operaciones que pueden interferir sobre la liberación y disolución del principio activo:

- ◇ La humectación del polvo necesita la incorporación de un líquido; si se agrega demasiado líquido, se puede obtener un gránulo duro que disminuirá la velocidad de disolución.
- ◇ Es importante la estandarización del tiempo de mezclado, ya que este modifica la velocidad de disolución.
- ◇ La naturaleza del líquido, su volumen y su concentración condicionarán la porosidad y dureza del gránulo. Si la mezcla a granular contiene gran cantidad de sustancias hidrosolubles, se recomienda la humectación con agua o una solución de agua y azúcar.
- ◇ El aglutinante recubrirá el gránulo con una película que frenará ligeramente la difusión del principio activo a partir del gránulo. Esto provocará una disminución de la disolución, que se verá más afectada cuánto más grande sea la concentración del aglutinante (en caso de que se utilice un aglutinante diferente al agua). Es posible encontrar la concentración de aglutinante que es capaz de facilitar la humectación de partículas hidrófobas.

- ◇ El secado del gránulo puede provocar la recristalización de los principios activos en forma de hidratos, lo que provocará una disminución en la velocidad de disolución. Es, por lo tanto, recomendable secar a una humedad constante, y si es posible, trabajar en una atmósfera controlada si se desea asegurar la reproducibilidad de la velocidad de disolución.
- ◇ La granulometría final del gránulo influirá sobre la porosidad del comprimido, sobre todo si es relativamente duro. A mayor tamaño del gránulo, mayor será la porosidad del comprimido. Si el principio activo es hidrófobo y su concentración en la tableta es la proporción mayor, el gránulo se disgregará con mayor dificultad, por lo que, en ese caso, lo mejor será obtener gránulos pequeños a fin de facilitar la disolución.

### **2.2.7. Factores de formulación que influyen en la liberación y disolución de un principio activo a partir de una tableta.**

La influencia de los excipientes en la velocidad de liberación será mayor, si la dosis de fármaco es menor a la cantidad de excipientes contenidos en la tableta, y cuanto menos absorbible es el fármaco por sí mismo.

Por otra parte, las interacciones de los excipientes con el principio activo pueden llevar a la formación de complejos, los cuales pueden ser más o menos hidrosolubles que el principio activo, lo cual también afectará la disolución de este.

#### **2.2.7.1. Diluentes.**

En general, es preferible usar diluentes hidrosolubles, como la lactosa o ciertos productos de hidrólisis del almidón, sobre todo si el principio activo es hidrófobo. Sin embargo, estos excipientes tienen ciertos inconvenientes que pueden ser resueltos usando una mezcla almidón/lactosa. Su influencia en la velocidad de disolución deberá ser estudiada para cada formulación particular.

#### **2.2.7.2. Aglutinantes.**

A pesar de que no existe una relación directa entre la viscosidad y la velocidad de disolución, se ha demostrado que la viscosidad provocada por los aglutinantes, disminuye la disolución, si se agregan en concentraciones crecientes. Los aglutinantes que menos afectan la velocidad de disolución son la polivinilpirrolinona (PVP) y el almidón en agua.

Si el principio activo es hidrófobo, el uso de una solución acuosa de un agente viscoso para la granulación húmeda, puede aumentar su velocidad de disolución. Esto se debe a que el aglutinante envuelve las partículas de fármaco con una película hidrófila, con lo cual se facilita su humectación y disolución.

### 2.2.7.3. Desintegrantes.

Existen desintegrantes que, en presencia de agua, sólo se hinchan y no se disuelven, los cuales son desintegrantes adecuados; hay otros que se disuelven y se hinchan, formando un gel que dificulta la desintegración; finalmente, se tienen los desintegrantes que ni se hinchan ni se disuelven, pero que son particularmente hidrófilos (almidones), lo cual favorece la penetración de agua y una adecuada desintegración.

Para elegir el tipo y concentración adecuados de desintegrante, es necesario considerar lo siguiente:

- A. Para los desintegrantes cuyas partículas son hidrosolubles y se hinchan en contacto con el agua, hay que tener cuidado de no exceder la concentración óptima, después de la cual la viscosidad es tan grande, que la acción enlazante prevalece sobre la acción desintegrante. Asimismo, la viscosidad puede impedir el esparcimiento del agua a través de los comprimidos, retrasando la desintegración.
- B. Para los desintegrantes que no se hinchan, como los almidones, la concentración óptima es aquella que corresponde a la formación de una red continua de almidón alrededor de las partículas, de un grupo de partículas o de los gránulos. Dicha concentración óptima dependerá del tamaño granulométrico de las partículas o de los gránulos a comprimir: entre más pequeño sea el tamaño, mayor será la concentración de almidón necesaria (Aïache, 1983, p. 256). A fin de encontrar la concentración óptima, es necesario realizar determinaciones empíricas, o bien, para desintegrantes de forma globular, se puede utilizar la siguiente fórmula:

$$\text{Gramos de desintegrante por gramo de principio activo} = 0.32 \left[ \left( \frac{D_1}{D_2} + 1 \right)^3 - 1 \right] \frac{D_1}{D_{1g}} \times \frac{d_1}{d_2} \quad \text{Ec. (9)}$$

donde

$D_1$  y  $D_2$  = Diámetros de desintegrante y de principio activo, respectivamente

$d_1$  y  $d_2$  = Densidades reales (compactadas) de desintegrante y de principio activo

$D_{1g}$  = Diámetro del gránulo o de la partícula de desintegrante en el medio de disolución

- C. Para los desintegrantes insolubles, existe una proporción óptima que parece estar relacionada con la granulometría de la mezcla. Si se sobrepasa este porcentaje óptimo, es posible que se dificulte la desintegración.

Por otra parte, el desintegrante debe estar repartido de manera uniforme en el comprimido. Para lograrlo, el desintegrante se agrega en diferentes etapas de fabricación de la tableta, dependiendo del proceso:

- I. Compresión directa. Por lo general, el desintegrante se añade en fracciones sucesivas en el transcurso de la mezcla.
- II. Granulación. Se recomienda añadir la mitad del desintegrante en la fase interna y la otra mitad en la fase externa.

#### *2.2.7.4. Lubricantes y deslizantes.*

Estos excipientes, generalmente de naturaleza hidrófoba, dificultan la humectación y por tanto la disolución. Si se realiza un mezclado prolongado, las partículas de lubricante podrían sufrir fracturas, formando una capa más o menos continua alrededor del principio activo, dificultando así la humectación.

Los lubricantes con temperaturas de fusión bajas pueden frenar la disolución, ya que una vez fundidos (como resultado del calor generado durante el proceso de compresión), pueden recubrir las partículas de fármaco.

Los lubricantes tienen una proporción óptima de uso, la cual debe ser suficiente para permitir una desintegración adecuada, y una transmisión uniforme de las fuerzas en el comprimido durante la compresión. Asimismo, debe ser inferior a la concentración que puede provocar una hidrofobia excesiva del principio activo, al recubrirlo.

Una solución al problema de hidrofobicidad es la utilización de lubricantes hidrosolubles, tales como el benzoato de sodio, laurilsulfatos y polietilenglicoles. Las desventajas son que los dos primeros son de sabor desagradable, y los últimos son de difícil manejo.

Por otra parte, los lubricantes derivados de los ácidos grasos (estearato de sodio, ésteres de ácidos grasos polialcohólicos, oleato de sodio, entre otros), con cadena hidrocarbonada corta (menos hidrófobos) dificultan menos la desintegración y disolución, que aquellos de cadena hidrocarbonada larga (más hidrófobos), por lo que es necesario analizar la estructura para utilizar uno u otro.

## 2.3. DISOLUCIÓN DE POLVOS.

### 2.3.1. Antecedentes.

Los polvos son probablemente las únicas formas farmacéuticas que se aproximan a las condiciones ideales en la caracterización de su disolución, sobre todo si se consigue obtener polvos con partículas idénticas y dimensiones conocidas. Sin embargo, para estudiar el comportamiento de disolución de un polvo de manera real, es necesario tomar como base las teorías de disolución, las cuales se han construido sobre consideraciones teóricas específicas. De esa manera, partiendo de dichas teorías, diferentes investigadores han desarrollado expresiones matemáticas que describen adecuadamente el comportamiento de disolución de un polvo, considerando la forma de la partícula, y la distribución del tamaño de partícula, principalmente. Para los fines de estudio del comportamiento de disolución de un polvo, es posible aproximar, dentro de ciertos límites, las características del polvo como un todo.

El proceso de disolución de polvos es una función de las dimensiones de la partícula (tamaño, forma, área superficial efectiva, etc.), así como de la distribución del tamaño de partícula. Adicionalmente, factores tales como el ángulo de contacto, la humectabilidad, y las propiedades fisicoquímicas de las partículas de fármaco, tienen una relación significativa con el comportamiento de disolución de un polvo.

Las velocidades y mecanismos involucrados en la disolución de polvos se ha basado (de manera teórica, ver Cap. 3) en primer lugar en polvos monodispersos, es decir, de tamaño uniforme (Modelo de la Raíz Cúbica, de Hixson y Crowell). Por otro lado, las teorías y mecanismos teóricos han considerado la disolución de una sola partícula, lo cual complica la utilización de estos modelos para explicar el comportamiento de disolución de múltiples partículas (más cercano a la realidad), debido al efecto de distribución presente cuando las partículas no están realmente monodispersas. Por lo general, la mayoría de los polvos presentan un rango de tamaños de partícula (el cual se puede caracterizar por medio de un análisis de mallas). En esos casos, la distribución del tamaño de partícula, así como el tamaño y forma de las partículas, controlan el proceso de disolución.

### 2.3.2. Disolución de un polvo considerando la influencia de la distribución del tamaño de partícula.

Diferentes investigadores, entre ellos Higuchi y Hiestand (1963), así como Brooke, Pedersen y Brown (citados por Banakar, 1992, p. 257), desarrollaron expresiones que explican la disolución de un fármaco en polvo en relación a la distribución del tamaño de partícula. Destacan las suposiciones hechas por Brooke y colaboradores, las cuales sirvieron como base para desarrollar las ecuaciones derivadas de la cantidad de polvo a ser disuelto en función del tiempo. Estos investigadores consideraron partículas esféricas, con una distribución de tamaño de partícula logaritmo-normal.

Dichas suposiciones se enuncian como sigue:

- a) Las partículas de un sistema multiparticulado se disuelven de modo independiente entre sí, lo cual puede ocurrir si existen condiciones *sink*<sup>37</sup>.
- b) Las partículas se disuelven de acuerdo con el mismo modelo de disolución de una sola partícula, teniendo parámetros fijos.

Considerando las condiciones anteriores, el perfil de disolución intrínseca (curvas de disolución que tienen la misma velocidad de disolución intrínseca), puede producir gráficos de  $W/W_0$  en función del tiempo (fig. 12).  $W/W_0$  es la proporción entre la cantidad de polvo disuelto y la cantidad inicial de polvo sometido a la prueba de disolución.

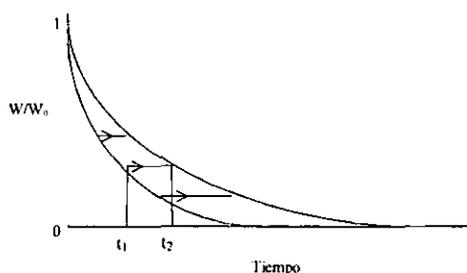


Figura 12. Curvas de disolución que tienen el mismo perfil de disolución intrínseca.

Pedersen y Brown establecieron las siguientes reglas con base a las suposiciones enunciadas:

1. El perfil de disolución intrínseca es independiente del parámetro de velocidad.
2. En dos sistemas con idénticas distribuciones de tamaño de partícula, el factor de la escala de tiempo que se produce de una curva de disolución a otra, es igual al factor con el cual los parámetros de velocidad están proporcionalmente relacionados en los dos sistemas.
3. Dos polvos que se están disolviendo de acuerdo al mismo modelo de disolución de una sola partícula tienen el mismo perfil de disolución intrínseca, si sus distribuciones de tamaño de partícula son de la misma forma en una escala logarítmica.
4. El perfil de disolución intrínseca no depende de los tamaños reales de las partículas, sino de su forma o distribución.

<sup>37</sup> Se consideran condiciones *sink* cuando la concentración del fármaco en la solución es menor que la concentración de saturación de dicho fármaco en la solución bajo estudio. En tanto las condiciones *sink* prevalezcan, el fármaco puede seguir difundiendo a la solución

Por su parte, Brooke (1975) desarrolló una expresión para perfiles de disolución de polvos con una distribución logaritmo-normal, basándose en suposiciones de esfericidad y disolución isotrópica de partículas bajo condiciones *sink*. La ecuación para calcular el peso no disuelto ( $w$ ) que Brooke derivó es la ecuación 10.

$$w = r e^3 \left( \mu + \frac{3\sigma^2}{2} \right) \left[ 1 - F \frac{\ln \tau - (\mu + 3\sigma^2)}{\sigma} \right] - 3r \tau e^2 (\mu + \sigma^2) \left[ 1 - F \frac{\ln \tau - (\mu + 2\sigma^2)}{\sigma} \right] \quad \text{Ec. (10)}$$

donde

F = Factor forma

r = Radio de la partícula

$\tau = 2k C_s V \rho$ , donde k es la constante de velocidad de disolución;  $C_s$  es la concentración de saturación; t es el intervalo de tiempo y  $\rho$  la densidad de la sustancia.

$\mu$  y  $\sigma$  = Parámetros de población pertenecientes a la distribución log-normal, donde  $\mu$  es el diámetro geométrico promedio de la partícula.

### 2.3.3. Disolución de un polvo considerando la influencia de la forma de la partícula.

La mayoría de las veces por simplicidad, se asume que las partículas de un polvo son esféricas, aún en muestras con distribución logaritmo-normal. Las teorías convencionales sobre disolución de polvos, asumen esfericidad, lo que ha limitado su valor práctico porque las partículas de fármaco puro no son esféricas. Un intento por superar este problema es considerar a las partículas reales como partículas hipotéticas esféricas, con la misma área superficial y volumen. Sin embargo, tales aproximaciones pueden introducir errores considerables.

A fin de encontrar ecuaciones que describieran la disolución de partículas considerando su forma real, en el año de 1976, Pedersen y Brown (citados por Banakar, 1992, p. 260) derivaron ecuaciones para la disolución isotrópica<sup>38</sup> de partículas únicas, tomando en cuenta formas simples de sistemas de seis cristales (fig. 13)

<sup>38</sup> El término isotrópico se refiere a que la disolución de un polvo se lleva a cabo de la misma manera para todas sus partículas.

Por otra parte, en 1978, Later, Kitamori e Iga dilucidaron el efecto de la forma de la partícula en el perfil de disolución de un polvo, y también estudiaron la disolución no isotrópica. Estos investigadores desarrollaron una ecuación para la disolución de polvos conformados por partículas con forma de paralelepípedos rectangulares, y con una distribución de tamaño de partícula logaritmo-normal, que siguen una disolución isotrópica bajo condiciones *sink*, introduciendo parámetros tridimensionales, en lugar del diámetro, en la ecuación de Brooke (ec. 10). Dicha ecuación está expresada en términos del peso de la fracción disuelta  $W$ :

$$W = F \frac{\ln(r/\mu) - 3\sigma^2}{\sigma} + \left(1 + \frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\beta}\right) (r/\mu) \exp(-5\sigma^2/2) \left[1 - F \frac{\ln(r/\mu) - 2\sigma^2}{\sigma}\right] - \left[\frac{1}{\alpha} + \frac{1}{\beta} + \frac{1}{\alpha \cdot \beta}\right] (r/\mu)^2 \exp(-4\sigma^2) + \left[\frac{1}{\alpha\beta}\right] (r/\mu)^3 \exp(-9\sigma^2/2) \left[1 - F \frac{\ln(r/\mu)}{\sigma}\right] \quad \text{Ec. (11)}$$

donde

$F$  = Factor forma

$r$  = Radio de la partícula

$\tau = 2k C_s t/\rho$ , donde  $k$  es la constante de velocidad de disolución;  $C_s$  es la concentración de saturación;  $t$  es el intervalo de tiempo y  $\rho$  la densidad de la sustancia.

$\mu$  y  $\sigma$  = Parámetros de población pertenecientes a la distribución log-normal, donde  $\mu$  es el diámetro geométrico promedio de la partícula.

$\alpha, \beta$  = ángulos del paralelepípedo (fig. 13).

### 2.3.4. Disolución de un polvo considerando el cambio en las dimensiones físicas de sus partículas durante el proceso.

Las partículas bajo disolución pierden sus dimensiones físicas originales, lo cual puede conducir a un cambio en la distribución del tamaño de partícula durante el proceso de disolución. La velocidad de disolución considerando este hecho se puede expresar como la pérdida en el diámetro de la partícula por unidad de tiempo (ec. 12).

$$d_t = d_0 - kt \quad \text{Ec. (12)}$$

donde

$d_t$  = diámetro al tiempo  $t$

$d_0$  = diámetro inicial

$k$  = constante de velocidad de disolución

$t$  = tiempo

De acuerdo a la ecuación 12, la velocidad de disolución es una función lineal de la pérdida de diámetro de la partícula. El cálculo de  $d_t$  se debe utilizar en conjunto con las demás teorías y ecuaciones desarrolladas, con el fin de describir el proceso de disolución de manera más completa, lo que nos puede hacer posible la mejor comprensión y posible control de dicho proceso.

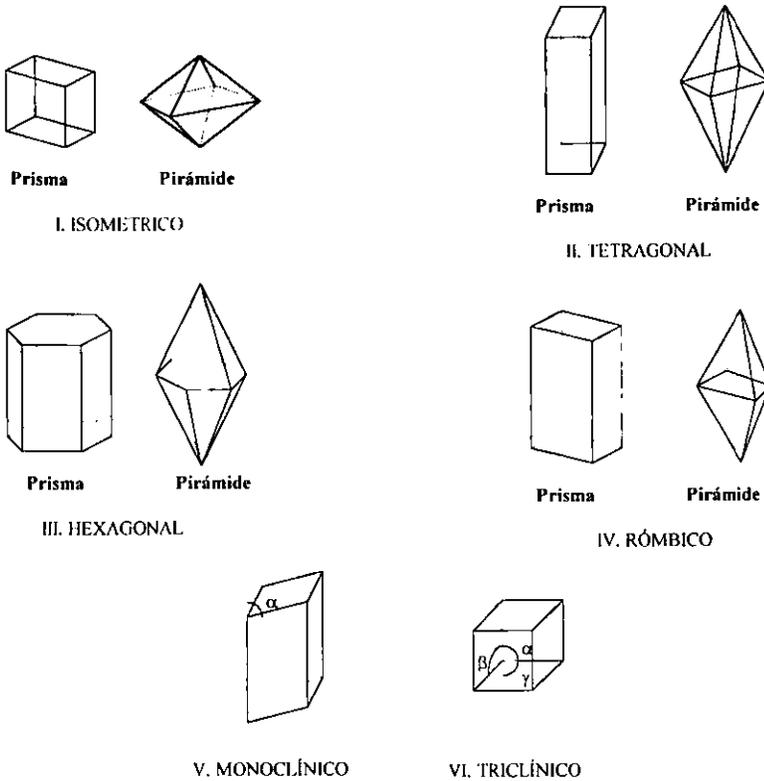


Figura 13. Posibles formas de partículas no esféricas (Banakar, 1992).

### 2.3.5. Humectabilidad y velocidad de disolución de polvos.

Como se describió en secciones anteriores, la humectación de la superficie de un polvo depende del ángulo de contacto, el cual a su vez depende del equilibrio entre los diferentes tipos de tensión interfacial. Cuando las fuerzas de atracción entre el líquido y el sólido son iguales o mayores que las existentes entre líquido-líquido, el ángulo de contacto se aproxima a cero y entonces la humectación es total.

Un problema que se presenta con frecuencia al intentar disolver un polvo en un medio acuoso (fluido de disolución) es la humectación del polvo. Algunas partículas tienden a flotar en agregados en la superficie del líquido y algunas capas de aire se pueden adherir a esas masas, haciendo el proceso de humectación aún más difícil.

El proceso de humectación inicial que resulta al introducir un sólido en un líquido, se denomina humectación inmersional (o mojado inmersional). La disminución total en la energía libre de superficie por unidad de área durante la humectación inmersional se puede cuantificar en base a la siguiente ecuación (desarrollada a partir de la ec. de Young):

$$\frac{\Delta G}{a} = \gamma_{s,a} - \gamma_{s,l} = \gamma_{l,a} \cos \theta \quad \text{Ec. (13)}$$

donde

$\frac{\Delta G}{a}$  = Energía libre superficial por unidad de área.

$(\gamma_{s/a})$  = tensión interfacial sólido/aire

$(\gamma_{s/l})$  = tensión interfacial sólido/líquido

$(\gamma_{l/a})$  = tensión interfacial líquido/aire

$\theta$  = ángulo de contacto

Aparentemente, la efectividad de la humectación inmersional puede estar relacionada al ángulo de contacto que se forma entre el sólido y la interfase líquido-aire. Para que la inmersión del sólido en el líquido sea completa, debe existir una disminución en la energía libre superficial como resultado del proceso de inmersión. Sólo cuando  $\theta < 90^\circ$ , el término  $(\gamma_{l/a} \cos \theta)$  es positivo y se satisface la condición de inmersión completa.

El mejoramiento en la humectación del fármaco conduce a una menor aglomeración de partículas. Por lo tanto, la velocidad de disolución de un fármaco en polvo aumenta, porque el área superficial humectada por el líquido es mayor. A su vez, el aumento en la humectación incrementa aún más el área superficial efectiva, lo cual lleva a una velocidad de disolución mayor.

La evaluación de la constante de velocidad de disolución es difícil para fármacos hidrofílicos, como la teofilina, amidopirina y fenazona, ya que estos se disuelven demasiado rápido en agua, y es difícil encontrar una diferencia de concentración de fármaco en diferentes tiempos (por lo tanto la pendiente es cercana a cero, y se complican los cálculos), lo que se puede observar en un gráfico de concentración vs. tiempo. Por ello, para fármacos hidrofílicos se asume que las velocidades de disolución siguen una cinética de orden cero, hasta que se disuelve el 20% de la dosis utilizada. Sin embargo, si se cuenta con un equipo de disolución automatizado, es probable que sí sea posible evaluar la constante de velocidad de disolución, ya que los tiempos de muestreo pueden ser más cortos que los que se pueden realizar manualmente.

Por otra parte, si el ángulo de contacto de un polvo farmacéutico es de  $40^\circ$  o menos, las velocidades de disolución resultantes no están influenciadas por una disminución en el área superficial efectiva, provocada por la aglomeración de las partículas de fármaco. Por lo tanto, se asume que en el caso de ángulos de contacto menores a  $40^\circ$ , la velocidad de penetración del solvente a los aglomerados de polvo es suficiente para dispersar los aglomerados casi instantáneamente. En consecuencia, los polvos poseen un área superficial efectiva del 100%.

## **CAPÍTULO 3**

# **TEORÍAS Y MECANISMOS DE DISOLUCIÓN**

### CAPÍTULO 3 TEORÍAS Y MECANISMOS DE DISOLUCIÓN.

Para que las partículas de un principio activo contenido en una tableta desintegrante comiencen a disolverse en los fluidos del tracto gastrointestinal, es necesario que la tableta se desintegre, después que esto ha ocurrido, las partículas de principio activo comienzan a disolverse. Para que ocurra la disolución de un sólido, primero las moléculas de soluto se desprenden de la superficie del sólido y entonces pasan al lecho del solvente por medio de algún tipo de proceso de transporte de masa <sup>39</sup>. El proceso de disolución de partículas sólidas ha sido explicado por medio de diversos modelos, propuestos desde principios de este siglo.

Antes de comenzar a describir los modelos principales, es necesario entender el concepto de modelo.

#### 3.1. TIPOS DE MODELOS

**Modelo.** Concepto científico, obtenido llevando al límite los caracteres alcanzados por la observación empírica y que permite la descripción de una zona determinada de una teoría (Enciclopedia Salvat, 1976).

Existen diferentes tipos de modelos:

**Modelo teórico.** Conjunto de supuestos acerca de algún objeto o sistema. Describe un tipo de objeto o sistema, atribuyéndole lo que se podría llamar una estructura interna, una composición o un mecanismo que explicará, al tomarlo como referencia, diversas propiedades de ese objeto o sistema (Peter Achinstein, 1987, p. 6).

**Modelo cualitativo.** Es la descripción de un fenómeno que mide magnitudes de diferente índole. Puede ser discreto o continuo, es decir, tienen valores no enteros en el primer caso, o continuos en el segundo.

**Modelo empírico.** En un modelo empírico se deduce una ecuación que explica el comportamiento de un cierto conjunto de datos y casi siempre es también un modelo estadístico. En este tipo de modelos es necesario encontrar una ecuación para cada conjunto de datos, ya que solo explica un comportamiento en un cierto intervalo y bajo condiciones específicas (suposiciones o supuestos).

De acuerdo a lo anterior, los modelos utilizados para explicar la disolución son modelos teóricos, los cuales pueden ser relacionados con el tipo de **reacción heterogénea** a través de la cual se efectúa la disolución.

<sup>39</sup> Este proceso de transporte de masa puede ser por convección natural (difusión de las moléculas debida únicamente a su movimiento natural, es decir, a su movimiento browniano), o bien, por convección forzada (difusión de las moléculas con ayuda de la agitación conferida al sistema de disolución).

### 3.2. MODELOS QUE EXPLICAN LA DISOLUCIÓN.

Los tres modelos más simples son:

- ✧ Modelo de la capa de difusión (Nernst y Brünner, 1904).
- ✧ Modelo de la barrera interfacial (Higuchi, 1967).
- ✧ Modelo de Dankwerts (Dankwerts, 1951).

El Modelo de la Capa de Difusión, según Banakar (1992), ha demostrado ser el más útil para estudiar el proceso de disolución cuando este es controlado por la difusión. Dicha utilidad está dada por la capacidad del modelo para explicar los resultados experimentales, cuando se aplican los modelos teóricos desarrollados basados en el modelo de la capa de difusión.

Estos modelos se pueden emplear individualmente o en combinación para dilucidar los mecanismos de velocidad de disolución de sólidos. Un aspecto común a estos modelos es que en ellos se supone que una sola partícula de sólido es disuelta en un gran volumen de solvente, asumiendo que se tienen algunos parámetros constantes, como el área superficial.

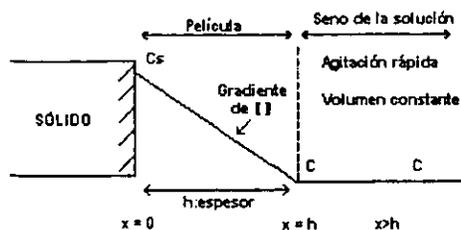
#### 3.2.1. Modelo de la capa de difusión (o teoría de la película).

Este modelo, propuesto inicialmente por Nernst y Brunner en 1904 (*fig. 14*), asume una película estática de líquido adyacente a la superficie del sólido (capa de Nernst-Brunner). Se considera a una película de *espesor* =  $h$ , y una disminución de velocidad en dirección perpendicular a la superficie (a una *distancia* =  $x$ ). Se asume que el cambio en la interfase de la película sólido-líquido es rápido. Una vez que las moléculas pasan de la *interfase película/líquido-película/lecho de la solución*, ocurre una mezcla rápida y se destruye el gradiente de concentración. Después, la disolución es determinada completamente por un movimiento browniano<sup>40</sup> de difusión de las moléculas del soluto en la película líquida.

Así, la difusión (la cual controla el proceso de disolución) se lleva a cabo sobre la película de solvente que rodea al sólido: la difusión de las moléculas es de la superficie del sólido a la película, y de esta al solvente (medio de disolución).

---

<sup>40</sup>Movimiento Browniano. Desplazamiento irregular de partículas sólidas de pequeña dimensión (< 5  $\mu\text{m}$  de diámetro) cuando se encuentran suspendidas en una fase líquida; este desplazamiento es el resultado de los impactos de las moléculas que conforman la fase líquida sobre la partícula. Si la partícula sólida tiene un tamaño mayor a las 5 micras de diámetro, el bombardeo de las moléculas de la fase líquida no producirá ningún desplazamiento de la partícula, es decir, ya no presentará un movimiento browniano.



- $x = 0$  Existe un equilibrio sólido-disolución  
 $0 < x < h$  El movimiento es browniano  
 $x > h$  El gradiente de concentración es destruido

Figura 14. Modelo de la capa de difusión.

Las suposiciones o supuestos de la teoría de la capa de difusión (ver fig. 14) son:

1. Una película de líquido de espesor uniforme (capa de difusión o capa de Nernst-Brunner) rodea cada partícula. En esta película se forma un gradiente de concentración lineal, el cual se forma entre la concentración de saturación del soluto,  $C_s$ , en la capa fija de la superficie del sólido y su concentración,  $C$ , en el lado más lejano de la película fija ( $C \ll C_s$ ). Al final de la película, a 1 cm de la superficie, la concentración ( $C$ ) en la película es la misma que en la solución.
2. El área superficial, "S", del sólido expuesta a la acción del solvente se mantiene constante.
3. No se toma en consideración la dispersión en el tamaño de las partículas sólidas.
4. La reacción en la interfase de la película sólido-líquido es rápida.
5. La disolución está determinada completamente por un movimiento browniano de difusión de las moléculas de soluto en la película líquida. La fuerza que controla el movimiento de las moléculas de soluto a través de la película fija es el gradiente de concentración. Entre más grande sea la diferencia de concentración (el gradiente), más rápida será la velocidad de disolución.

Las condiciones en las que son válidos los supuestos anteriores son:

1. Existe un flujo laminar y condiciones *sink*.
2. El grosor de la película es de 10 a 100  $\mu\text{m}$  ( $10^{-2}$  a  $10^{-3}$  cm).
3. La concentración  $C$  (concentración existente en los límites de la película y el seno de la solución) aumenta con el tiempo.
4. La solubilidad  $C_s$  (es la concentración de saturación o de solubilidad que existe en la interfase sólido-líquido de la capa de difusión), teóricamente es independiente del tamaño de partícula<sup>41</sup>.
5. El volumen de solvente se mantiene constante.

<sup>41</sup> En la realidad, esto no se cumple, ya que las partículas más pequeñas tienen, por lo general, una mayor solubilidad que las partículas de mayor tamaño, debido a que tienen una mayor área superficial expuesta al medio de disolución.

Según Nernst, si el espesor de la película ( $h$ ) es de  $10^{-2}$  a  $10^{-3}$  cm, esta se adhiere fuertemente a la superficie del soluto y entonces sigue la Ley de Fick, aún cuando la agitación sea enérgica.

### 3.2.2. Modelo de la barrera interfacial.

El modelo de la barrera interfacial (fig. 15) asume que ocurre una reacción en la superficie del sólido, y después la transferencia de masa de la superficie del sólido al medio líquido, se da con una mayor velocidad que la velocidad de tal reacción. La reacción en la interfase sólido-líquido es entonces limitante con respecto al proceso de transporte (*reacción heterogénea tipo II*). Este hecho se explica por lo siguiente: debido a la alta energía de activación necesaria para el transporte de masa entre las dos fases, la difusión a través de la interfase es mucho más lenta que la difusión a través de la película, por lo cual no se puede llegar a un estado de equilibrio en la interfase sólido-solución ( $x=0$ ). De esa manera, la reacción en la superficie del sólido no es instantánea, ya que se encuentra obstaculizada por la existencia de una barrera interfacial. Este modelo fue propuesto por Higuchi en 1967 (citado por Román, 1981, p. 451).

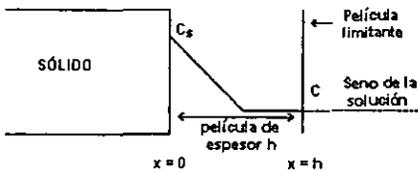


Figura 15. Modelo de la barrera interfacial.

### 3.2.3. Modelo de Dankwerts.

Dankwerts, a diferencia de Nernst y Brünner, supuso que el tiempo de exposición de la superficie del sólido al solvente no es constante, y que la película de difusión que se forma alrededor de la partícula sólida no es estática. Se supone que al existir turbulencia, la superficie líquida de la interface es reemplazada continuamente por líquido nuevo.

El modelo de Dankwerts es llamado también *teoría de la penetración* o *teoría de la renovación de superficie*. Este modelo propone la existencia de conjuntos macroscópicos (*paquetes*) de solvente, los cuales se desplazan de manera continua hacia la superficie del sólido, alcanzando la interfase sólido-líquido. Durante su residencia en la interfase, por medio de un proceso de difusión, cada *paquete* de solvente absorbe partículas de soluto. Este *paquete* cargado con el soluto es inmediatamente reemplazado por otro paquete de *solvente* fresco, de tal manera que se genera un ciclo continuo de disolución.

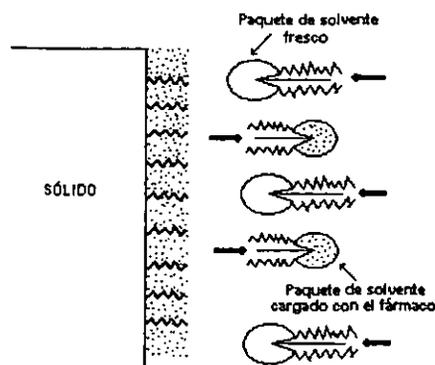


Figura 16. Modelo de Dankwerts o teoría de la renovación de superficie.

Dado que la reacción en la interfase se considera instantánea (*reacción heterogénea tipo I*), el proceso de disolución se encuentra controlado por el transporte de soluto, es decir, que la disolución depende de la velocidad de renovación del solvente en la superficie del sólido.

Por lo tanto, los supuestos de esta teoría son:

1. No existe una capa estacionaria alrededor de la partícula.
2. El flujo de solvente es turbulento.
3. El líquido sobre la superficie del soluto es sustituido constantemente por líquido fresco no saturado.
4. La reacción en la superficie del sólido es instantánea.

### 3.3. REACCIONES HETEROGÉNEAS.

#### 3.3.1. La disolución, un tipo específico de reacción heterogénea.

La disolución es una reacción heterogénea que incluye dos tipos de procesos:

1. Reacción o interacción entre la superficie del sólido y el solvente.
2. Transferencia de masa, ya sea por convección forzada y/o difusión molecular. La convección forzada se da cuando el flujo es turbulento, mientras que la difusión molecular se produce tanto con flujo laminar como con flujo turbulento.

Matemáticamente, podemos decir que la disolución depende de:

$$K_1 = \frac{1}{K_R} + \frac{1}{K_T} \quad \text{Ec. (14)}$$

donde:

$K_1$ : Coeficiente de transferencia de masa.

$K_R$ : Constante de velocidad de reacción.

$K_T$ : Constante de velocidad de transporte.

El proceso más lento controla el proceso de disolución total. Entonces, la disolución de una partícula sólida se puede efectuar por medio de uno de tres tipos de reacciones heterogéneas.

#### 3.3.2. Reacción heterogénea tipo I.

La velocidad de reacción en la interfase es mayor que la velocidad de transporte de las partículas hacia la solución. Por lo tanto, la velocidad del proceso está determinada por el transporte convectivo o la difusión (movimiento browniano) de las moléculas de fármaco de la interfase sólido-líquido hacia la solución.

Para la reacción tipo I, el proceso de transporte es limitante de la velocidad, entonces  $K_T \ll K_R$  y  $K_1 = K_T$ . Esto está de acuerdo con el modelo de la Capa de Difusión y con el modelo de Danwerts.

#### 3.3.3. Reacción heterogénea tipo II.

La velocidad de reacción en la interfase es menor que la velocidad de transporte. En este caso, la liberación y acumulación de moléculas de fármaco en la solución será el proceso limitante de la velocidad.

Para la reacción tipo II, la reacción sólido-solvente es limitante de la velocidad, por lo que  $K_R \ll K_T$  y  $K_1 = K_R$ . El modelo de la barrera interfacial asume una reacción de este tipo. Por ejemplo, si tenemos una partícula sólida que es un ácido HA, la energía activa para efectuar la disolución es más alta (ej. > 15-16 Kcal/mol) que aquella de la disolución controlada por difusión (ej. 5-6 Kcal/mol), aunque la ecuación de velocidad de disolución es idéntica.

Este tipo de reacción de disolución es muy raro para compuestos orgánicos; sin embargo, algunos ejemplos de compuestos orgánicos que se disuelven de acuerdo a ella son: los cálculos biliares, los cuales están compuestos principalmente de colesterol en bilis (medio ácido); y ciertos ácidos de carbono sólidos (fenilbutazona) en un medio ionizante (Grant y Brittain, 1995, p. 357).

### 3.3.4. Reacción heterogénea tipo III.

La velocidad de reacción en la interfase tiene la misma magnitud que la velocidad de transporte, de manera que la velocidad total será una función de ambos procesos.

En el caso de la reacción tipo III,  $K_R = K_T$ , por lo tanto ambos procesos controlan la disolución, y el proceso es consecutivo. La disolución de cristales metaestables<sup>42</sup> de prednisolona y barbital obedecen a este mecanismo (Grant y Brittain, 1995, p. 357).

## 3.4. ECUACIONES

A partir de los modelos teóricos físicos (cualitativos), se han desarrollado ecuaciones (modelos teóricos matemáticos) que pretenden explicar la disolución desde un punto de vista cuantitativo.

### 3.4.1. Ecuaciones relacionadas con el Modelo de la Capa de Difusión.

#### 3.4.1.1. Noyes y Whitney.

Para proponer las ecuaciones que describen cuantitativamente la teoría de la película, Nernst y Brünner se basaron en los estudios realizados por Noyes y Whitney (1897) acerca de la velocidad de disolución de sólidos desde un punto de vista cuantitativo, los cuales realizaron utilizando cilindros con ácido benzoico y agua como solvente. Noyes y Whitney consideraron que durante la disolución, el área superficial se mantiene constante, y propusieron la ecuación 15.

<sup>42</sup> El término metaestable se aplica a polvos que han sido sometidos a algún tipo de estrés durante diversas operaciones unitarias en la manufactura de formas de dosificación sólidas (molido, mezclado, granulado, tableteado, recubrimiento, etc.).

$$\frac{dm}{dt} = K (C_s - C) \quad \text{Ec. (15)}$$

donde

- $dm$  = diferencial de masa (magnitud del cambio de masa).  
 $dt$  = diferencial de tiempo (magnitud del cambio de tiempo).  
 $dm/dt$  = Velocidad de disolución del sólido en el líquido.  
 $K$  = Constante de velocidad de disolución, con dimensiones (1/t)  
 $C_s$  = Concentración de solubilidad del sólido en el solvente.  
 $C$  = Concentración del sólido en la solución (fármaco disuelto) a tiempo  $t$ .

Posteriormente, los mismos investigadores encontraron que la velocidad de disolución era proporcional al área superficial del sólido expuesto a la acción disolvente de un líquido y establecieron la siguiente ecuación:

$$\frac{dm}{dt} = KS(C_s - C) \quad \text{Ec. (16)}$$

donde:  $S$  = Área superficial.

#### 3.4.1.2. Nernst y Brünner.

Nernst y Brünner generalizaron la ley de Noyes y Whitney, y ubicaron la disolución dentro de las *reacciones heterogéneas*, de tal manera que, según ellos, la velocidad de disolución está determinada por las velocidades de los procesos de difusión involucrados en el sistema (*reacción heterogénea tipo I*). Asimismo, Nernst y Brünner se basaron también en la **primera ley de difusión de Fick**, la cual se puede expresar como sigue: el cambio en la cantidad  $dm$  de una sustancia que difunde, a una temperatura constante, en un cambio de tiempo  $dt$  a través de un plano perpendicular al área  $S$ , es directamente proporcional al cambio de concentración  $dC$ , e inversamente proporcional a la distancia recorrida  $dx$ , lo cual se expresa en la ecuación:

$$\frac{dm}{dt} = -DS \frac{dC}{dx} \quad \text{Ec. (17)}$$

donde

- $dm/dt$  = Velocidad de disolución del sólido en el líquido.  
 $D$  = Coeficiente de difusión, con unidades de área por unidad de tiempo ( $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ).  
 $S$  = Área.  
 $dC$  = diferencial de concentración (magnitud del cambio de concentración).  
 $dx$  = diferencial de la distancia recorrida por la sustancia (magnitud del cambio de distancia)  
 $dc/dx$  = Gradiente de concentración

Si el gradiente de concentración es constante, se considera que existe una variación lineal de la concentración desde la superficie del sólido. Si se observa la figura del modelo de la Capa de Difusión (fig. 14), se puede observar que  $dc/dx$  es la pendiente de la recta, es decir,  $(C_s - C)/h$ .

Retomando la ec. 17, y considerando que  $\frac{dc}{dx} = \frac{C_s - C}{h}$ , tenemos que

$$\frac{dm}{dt} = DS \frac{C_s - C}{h} \quad \text{Ec. (18)}$$

donde

$dm/dt$  = Velocidad de disolución del sólido en el líquido  
 D = Coeficiente de difusión  
 S = Área superficial  
 $C_s$  = Concentración de solubilidad del sólido en el solvente  
 C = Concentración del sólido en la solución (fármaco disuelto) a tiempo t  
 h = Espesor de la película de difusión

Y si consideramos que  $\frac{dm}{dt} = \frac{dC}{dt} \cdot V$ , la ec. anterior se expresa como

$$\frac{dC}{dt} \cdot V = DS \frac{C_s - C}{h} \quad \text{Ec. (19)}$$

despejando  $dC/dt$ , tenemos

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C) \quad \text{Ec. (20)}$$

donde

$dC/dt$  = Velocidad de disolución del sólido en el líquido  
 V = Volumen

Conjuntando la ecuación deducida a partir de la primera ley de Fick (Ec. 20), y la ecuación desarrollada por Noyes y Whitney (Ec. 16), Nernst y Brünner establecieron una relación entre la constante de proporcionalidad K (Constante de Velocidad de Disolución) y el coeficiente de difusión (D) del soluto en el medio de disolución, la cual se expresa en la siguiente ecuación:

$$K = \frac{D}{Vh} \quad \text{Ec. (21)}$$

donde

K = Constante de velocidad de disolución, con dimensiones (1/t)  
 D = Coeficiente de difusión  
 V = Volumen  
 h = Espesor de la película de difusión

Para sistemas donde se tiene un conocimiento exacto del área de superficie del sólido que se disuelve, la cual se considera prácticamente constante (velocidad de disolución intrínseca), la ec. (20) se expresa como:

$$K = \frac{DS}{Vh} \quad \text{Ec. (22)}$$

donde

$K$  = Constante de velocidad de disolución, con dimensiones (1/t)

$D$  = Coeficiente de difusión

$V$  = Volumen

$h$  = Espesor de la película de difusión

$S$  = Área superficial.

Las ecuaciones 21 y 22, las cuales sirven para determinar la constante de velocidad de disolución de principios activos que se disuelven de acuerdo a la teoría de la capa de difusión, son válidas para las condiciones y supuestos de dicha teoría (partículas esféricas, flujo laminar, etc.).

De acuerdo a la Ec. (22), para calcular  $K$ , conocemos todos los términos, excepto el coeficiente de difusión ( $D$ ), por lo cual es necesario calcular este parámetro si deseamos calcular  $K$ . A continuación se explica como calcular dicho coeficiente de difusión ( $D$ ).

#### Cálculo del coeficiente de difusión ( $D$ ).

El **coeficiente de difusión** se define como la cantidad de soluto que se difunde por unidad de área en la unidad de tiempo, cuando el gradiente de concentración es igual a la unidad; el signo negativo del coeficiente de difusión (ec. 17) indica que la difusión se lleva a cabo de una zona de alta concentración hacia una de menor concentración, es decir, que la concentración ( $c$ ) decrece cuando la distancia ( $x$ ) aumenta, y de esa manera  $D$  será siempre una cantidad positiva. Este parámetro es una consideración importante cuando se está utilizando el **modelo de la Capa de Difusión** (sección 3.2.1.) para explicar el comportamiento de disolución de un principio activo.

El coeficiente de difusión  $D$ , es característico para cada soluto y se relaciona con otras magnitudes, como la densidad, la viscosidad y el volumen de la partícula. Perrin y cols.<sup>43</sup> determinaron la **movilidad de difusión** de las moléculas ( $\delta$ ) o su recíproco (coeficiente de fricción,  $F = 1/\delta$ ), a partir de la ley de Stokes<sup>44</sup>, la cual se expresa en la ecuación (23), y que es válida cuando se igualan las fuerzas de rozamiento del medio y la velocidad de caída.

<sup>43</sup> Citado por Cid (1981, pág 4).

<sup>44</sup> La cual indica que la velocidad de sedimentación de las partículas es una función de la aceleración de la gravedad. Al aumentar el número de partículas por unidad de volumen, se favorece el efecto de las fuerzas atractivas, que son muy intensas para pequeñas distancias.

$$6\pi\eta r\mu = \frac{4}{3}\pi r^3(\rho_1 - \rho_2)g \quad \text{Ec. (23)}$$

donde

$\pi = 3.1416$

$\eta =$  Viscosidad del medio líquido

$r =$  Radio de las partículas que difunden

$\mu =$  Velocidad de caída uniforme de las partículas que difunden en un medio líquido.

$\rho_1$  y  $\rho_2 =$  Densidades respectivas de las partículas y del líquido

$g =$  aceleración de la gravedad

La **movilidad de difusión**, es decir, la velocidad de desplazamiento uniforme cuando el gradiente de concentración es igual a la unidad, queda definido como:

$$\delta = \frac{1}{6}\pi\eta r \quad \text{Ec. (24)}$$

Si se considera que la resistencia al movimiento se debe sólo a la fricción de las partículas, se puede definir un coeficiente de fricción  $F$ , igual al recíproco de  $\delta$ :

$$\frac{1}{\delta} = F = 6\pi\eta r \quad \text{Ec. (25)}$$

donde

$\delta =$  Movilidad de difusión

$F =$  Coeficiente de fricción

$\eta =$  Viscosidad

$r =$  Radio de las partículas que difunden

De acuerdo con la primera ley de Fick, ec. (17), se obtiene el flujo  $f$ :

$$f = \frac{dm}{Sdt} = -D \frac{dc}{dx} \quad \text{Ec. (26)}$$

donde

$f =$  Coeficiente de fricción

$dm/dt =$  Velocidad de disolución del sólido en el líquido.

$S =$  Área.

$D =$  Coeficiente de difusión

$dc/dx =$  Gradiente de concentración.

El coeficiente de fricción se puede expresar también como en la ec. (27), aplicando al proceso de difusión consideraciones de rozamientos termodinámicos:

$$f = - \frac{RT}{N} \delta \frac{dc}{dx} \quad \text{Ec. (27)}$$

donde

R = Constante de los gases

T = Temperatura absoluta

N = Número de Avogadro

$\delta$  = Movilidad de difusión

Igualando las ecs. (26) y (27), se obtiene el coeficiente de difusión:

$$D = \frac{RT}{N} \delta \quad \text{Ec. (28)}$$

Sustituyendo la movilidad de difusión ( $\delta$ ) en la ec. (28), se obtiene:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta r N} \quad \text{Ec. (29)}$$

donde

D = Coeficiente de difusión

R = Constante de los gases

T = Temperatura absoluta

$\pi = 3.1416$

$\eta$  = Viscosidad

r = Radio de las partículas que difunden

N = Número de Avogadro

La ecuación 29 sirve para calcular el coeficiente de difusión (sólo necesitamos investigar la viscosidad y el radio de las partículas que difunden), el cual a su vez sirve para calcular la constante de velocidad de disolución (K), cuando se utiliza el modelo de la capa de difusión. Si se puede investigar el valor de K, entonces es posible evaluar cuantitativamente el proceso de disolución de un principio activo u otro polvo, ya que el valor de K nos está indicando la cantidad de fármaco que se disuelve en un intervalo de tiempo específico (velocidad de disolución).

### 3.4.2. Ecuaciones relacionadas con el Modelo de Dankwerts

La ecuación que describe la velocidad de disolución intrínseca en base al modelo de Dankwerts es:

$$G = p^{1/2} D^{1/2} (C_s - C) \quad \text{Ec. (30)}$$

donde

G = Velocidad de disolución por unidad de área

p = Velocidad promedio de producción de paquetes de solvente no saturados

D = Coeficiente de difusión

$C_s$  = Concentración de solubilidad

C = Concentración del soluto a tiempo  $t$

### 3.4.3. Otros modelos teóricos.

Existen tres modelos teóricos más comúnmente utilizados para explicar la disolución de principios activos y/o la liberación de fármacos a partir de un sistema (forma farmacéutica, tal como una tableta):

- A. Ley de la Raíz Cúbica de Hixson y Crowell (1931).
- B. Ley de los Dos Tercios de Niebergall y Goyan (1963).
- C. Ley de la Raíz Cuadrada de Higuchi (1963).

#### 3.4.3.1. Modelo de la Raíz Cúbica.

Esta ley se refiere a una ecuación desarrollada por **Hixson y Crowell** en el año de 1931. En dicha ecuación se expresa la velocidad de disolución de un sólido en un líquido en función del área superficial (cambio en el diámetro de la partícula o tableta) y la concentración. Estos investigadores a su vez se basaron en las ecuaciones propuestas por Noyes y Whitney y en el modelo de la película de difusión, sólo que **Hixson y Crowell** consideraron factores que **Nernst y Brünner** no tomaron en cuenta.

La Ley de la Raíz Cúbica describe la liberación de fármaco a partir de sistemas donde hay un **cambio en el área superficial y el diámetro** de las partículas o tabletas. Tal cambio en el área y en el diámetro se refleja en el cambio de masa.

Retomando la ecuación (ec. 16) propuesta por Noyes y Whitney para el cálculo de la velocidad de disolución:

$$\frac{dm}{dt} = KS(C_s - C)$$

donde

$dm/dt$  = Velocidad de disolución del sólido en el líquido.

$K$  = Constante de velocidad de disolución, con dimensiones  $(1/t)$

$C_s$  = Concentración de solubilidad del sólido en el solvente.

$C$  = Concentración del sólido en la solución (fármaco disuelto) a tiempo  $t$ .

Considerando que  $C_s \gg C$  (condiciones sink), se obtiene:

$$\frac{dm}{dt} = KSC_s \quad \text{Ec. (33)}$$

Si se consideran partículas esféricas  $S = 4 \pi r^2$  (área de una esfera) y  $m = 4/3 \pi r^3 \rho$  (volumen de una esfera), podemos sustituir estos valores en la Ec. (33), y entonces se tiene:

$$\frac{dm}{dt} = 4 \pi r^2 \rho \frac{dr}{dt} \quad \text{Ec. (34)}$$

donde

$\rho$  = Densidad

$dr/dt$  = Cambio en el radio  $r$  de una partícula con respecto al tiempo  $t$ , ya que:

$dr$  = cambio en el radio

$dt$  = cambio en el tiempo.

Igualando las ecuaciones 33 y 34, obtenemos la ecuación:

$$4 \pi r^2 K C_s = 4 \pi r^2 \rho \frac{dr}{dt} \quad \text{Ec. (35)}$$

Simplificando y ordenando la ecuación anterior, se obtiene

$$\frac{dr}{dt} = \frac{KC_s}{\rho} \quad \text{Ec. (36)}$$

Integrando la ecuación 21 de  $t = 0$  a  $t = t$ , y considerando que  $r_0 > r$ , se obtiene

$$r = r_0 - \frac{KC_s}{\rho} t \quad \text{Ec. (37)}$$

Tomando en cuenta que  $m = 4/3 \pi r^3 \rho$ , entonces para  $t = t$

$$m^{1/3} = (4/3 \pi \rho)^{1/3} r \quad \text{Ec. (38)}$$

y para  $t = 0$

$$m_0^{1/3} = (4/3 \pi \rho)^{1/3} r_0 \quad \text{Ec. (39)}$$

Por otro lado, si se multiplica la ecuación 37 por  $(4/3 \pi \rho)^{1/3}$ , se obtiene la expresión

$$(4/3 \pi \rho)^{1/3} r = (4/3 \pi \rho)^{1/3} r_0 - (4/3 \pi \rho)^{1/3} \frac{KC_s}{\rho} t \quad \text{Ec. (40)}$$

La ecuación anterior se puede expresar también como

$$m_0^{1/3} - m^{1/3} = K_{1/3} t \quad \text{Ec. (41)}$$

donde  $K_{1/3} = (4/3 \pi \rho)^{1/3} \frac{KC_s}{\rho}$

Aplicando raíz cúbica a la ecuación 41, se obtiene la ecuación 42, la cual sirve para describir la disolución de un fármaco sólido y la liberación de fármaco a partir de sistemas donde hay un cambio en el área superficial y diámetro de las partículas o tabletas, lo cual conduce a un cambio en la masa y por lo tanto, a un cambio en la concentración.

$$\sqrt[3]{m_0 - m} = K_{1/3} t \quad \text{Ec. (42)}$$

**Modelo de la Raíz Cúbica de Hixson y Crowell**

donde

$m_0$  = Masa o concentración de las partículas a tiempo cero

$m$  = Masa o concentración de las partículas a tiempo  $t$

$K'$  = Constante de velocidad de disolución de raíz cúbica

$t$  = Tiempo

Las ecuaciones 41 y 42 son las expresiones en las que normalmente se presenta el **Modelo de la Raíz Cúbica de Hixson y Crowell**. A fin de encontrar  $K_{1/3}$  de manera experimental, se calcula  $\sqrt[3]{m_0 - m}$  (%), con lo cual se tiene el **porcentaje de fármaco remanente a ser disuelto a un tiempo  $t$** , a partir de los resultados de disolución obtenidos, y se realiza un gráfico de  $\sqrt[3]{m_0 - m}$  (%) contra tiempo ( $t$ ). En este gráfico, la pendiente  $m = K_{1/3}$ .

Para hacer el gráfico, también se puede utilizar el porcentaje disuelto a un tiempo  $t$ , el cual se calcula restando la raíz cúbica de la cantidad de fármaco inicial  $\sqrt[3]{m_0}$  (%), menos la raíz cúbica de la cantidad remanente  $\sqrt[3]{m_r}$  (%). El gráfico que se obtiene es como el de la figura 17, en el cual se observa una relación lineal, sin embargo, con frecuencia el intercepto va a ser diferente de cero, según mencionan Jalal y cols. (1989).

Si se desean realizar estudios comparativos de liberación de fármaco de formulaciones diferentes, es posible hacer varios perfiles de disolución de la misma forma farmacéutica que contenga el mismo fármaco, pero de diferentes fabricantes, y después hacer el cálculo de  $\% (\sqrt[3]{m_0} - \sqrt[3]{m_r})$ .

Posteriormente, se hace el gráfico de  $\% (\sqrt[3]{m_0} - \sqrt[3]{m_r})$  contra tiempo y se compara la liberación de las diferentes formulaciones a fin de determinar si el mecanismo de liberación está bien descrito por el modelo<sup>45</sup>. También se pueden hacer comparaciones del mismo producto (mismo fabricante) pero con diferentes condiciones de disolución (pH, aparato, etc.) a fin de determinar si las condiciones de disolución influyen en la liberación del fármaco.

La realización de perfiles de disolución y su comparación es aplicable a los modelos teóricos anteriores (determinación del orden de la cinética de liberación o disolución, Modelo de la Raíz Cuadrada, Modelo de la Raíz cúbica, Modelo de los dos Tercios), utilizando las ecuaciones correspondientes a cada modelo.

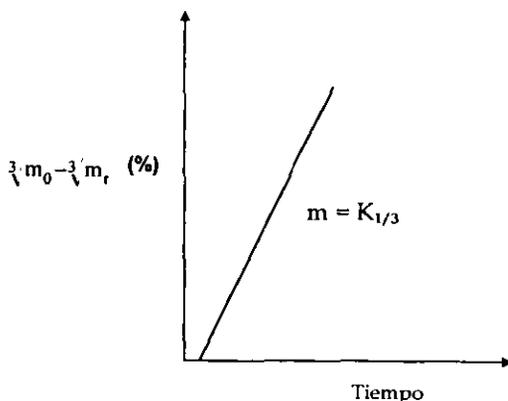


Figura 17. Liberación y disolución de un fármaco de acuerdo al modelo de la raíz cúbica de Hixson y Crowell.

<sup>45</sup>Esto se determina en base a la correlación que se obtiene (debe ser lineal).

Las consideraciones (Román, 1981, p. 451) que hay que tomar en cuenta en el Modelo de la Raíz Cúbica son:

1. El proceso de disolución se efectúa de manera normal con respecto a la superficie del sólido, y el efecto de la agitación sobre cualquier parte de la superficie del sólido es esencialmente el mismo.
2. La forma cristalina es predominantemente esférica a lo largo del proceso de disolución, por lo tanto, la forma de la partícula no influye en el proceso y no es necesario hacer otra medición que no sea el peso.
3. La diferencia en las velocidades de disolución en las diferentes caras del cristal son insignificantes, por lo que se determina un valor de velocidad promedio.
4. La agitación alrededor de la partícula es tan intensa que el líquido no se estanca en esa región, por lo que no existe líquido acumulado en la superficie del sólido.
5. La ley no se aplica cuando no existe agitación.
6. Se considera que la partícula permanece intacta en cuanto a la forma durante todo el proceso de disolución.

Para poder aplicar esta ley, es necesario que la disolución de soluto este controlada por la difusión (*reacción heterogénea tipo I*) y que la masa total sea homogénea.

El Modelo de la Raíz Cúbica fue desarrollada para una sólo partícula, pero puede ser utilizada para sistemas de múltiples partículas (Cid, 1985, p. 8), para lo cual es necesario sustituir  $m^{1/3}$  por la suma de la raíz cúbica de cada uno de los pesos individuales tomados como unidad:

$$m_1^{1/3} + m_2^{1/3} + \dots + m_n^{1/3}$$

## 3.4.3.2. Modelo de los Dos Tercios.

Este modelo cuantitativo para estudiar el proceso de disolución fue propuesto por Niebergall y Goyan en 1963 (citados por Banakar, 1992, p. 24). Estos investigadores extendieron la ecuación de Hixson y Crowell para el caso en que la cantidad de fármaco bajo investigación ( $m_0$ ) sea igual a la cantidad de fármaco necesaria para saturar la solución ( $m_s$ ).

Retomando la ecuación de Noyes y Whitney (ec. 16), tenemos

$$\frac{dm}{dt} = KS(C_s - C)$$

donde

$dm/dt$  = Velocidad de disolución del sólido en el líquido.

$K$  = Constante de velocidad de disolución, con dimensiones (1/t).

$S$  = Área superficial.

$C_s$  = Concentración de solubilidad del sólido en el solvente.

$C$  = Concentración del sólido en la solución (fármaco disuelto) a tiempo  $t$ .

La concentración  $C$  se puede expresar como  $(m_0 - m) / V$ , y la concentración de saturación se puede expresar como  $m_s / V$ ; sustituyendo estas expresiones en la ecuación 16 se tiene

$$V \left[ \frac{dm}{dt} \right] = KS [m_s - (m_0 - m)] \quad \text{Ec. (43)}$$

donde

$V$  = volumen.

$dm$  = cambio de masa.

$dt$  = cambio de tiempo.

$m_s$  = masa de fármaco necesario para alcanzar la saturación.

$m_0$  = masa de fármaco inicial.

$m$  = masa de fármaco disuelto a tiempo  $t$ .

Para  $N$  partículas bajo disolución, el área superficial ( $S$ ) se puede expresar como:

$$S = N \pi d^2 \quad \text{Ec. (44)}$$

mientras que la masa ( $m$ ) está dada por

$$m = \frac{N \pi d^3 \rho}{6} \quad \text{Ec. (45)}$$

así que

$$Sm^{-2/3} = N^{1/3} \left( \frac{6}{\pi - \rho} \right)^{2/3} \pi$$

y

$$Sm^{-2/3} = N^{1/3} \left( \frac{6 \sqrt{\pi}}{\rho} \right)^{2/3} = N^{1/3} \Gamma \quad \text{Ec. (46)}$$

donde  $\Gamma$  = factor forma =  $(6\pi^{1/2}/\rho)^{2/3}$

Despejando  $S$  de la ecuación 46, y sustituyendo  $S$  en la ecuación 43

$$V \frac{dm}{dt} = KN^{1/3} \Gamma m^{2/3} (m_s - m_0 + m) \quad \text{Ec. (47)}$$

Cuando  $m_0 = m_s$ , la ec. (47) se puede expresar como

$$\frac{dm}{m^{5/3}} = \left( \frac{KN^{1/3} \Gamma}{V} \right) dt \quad \text{Ec. (48)}$$

Integrando la ec. 48 a las condiciones iniciales se obtiene

$$m^{-2/3} - m_0^{-2/3} = \frac{2KN^{1/3} \Gamma}{3V} dt \quad \text{Ec. (49)}$$

y si consideramos que el segundo término de la ec. 49 es una constante de proporcionalidad que se puede designar como  $K_{2/3} = \frac{2KN^{1/3} \Gamma}{3V}$ , entonces la Ec. 49 queda como sigue:

$$m^{-2/3} - m_0^{-2/3} = K_{2/3} \cdot t \quad \text{Ec. (50)}$$

#### Modelo de los Dos Tercios de Niebergall y Goyan

La ecuación 50, al igual que el Modelo de la Raíz Cúbica, sirve para describir el comportamiento de disolución de un fármaco sólido o la liberación de fármaco a partir de sistemas farmacéuticos cuando hay un cambio en el área superficial, con la única diferencia de que en el Modelo de los Dos Tercios se considera que la masa inicial ( $m_0$ ) de fármaco bajo estudio es la misma que la masa de fármaco necesaria para saturar la solución ( $m_s$ ).

Para encontrar experimentalmente el valor de  $K_{2/3}$ , se hace un gráfico de  $m^{-2/3} - m_0^{-2/3}$  contra tiempo, donde la pendiente  $m = K_{2/3}$  (fig. 18).

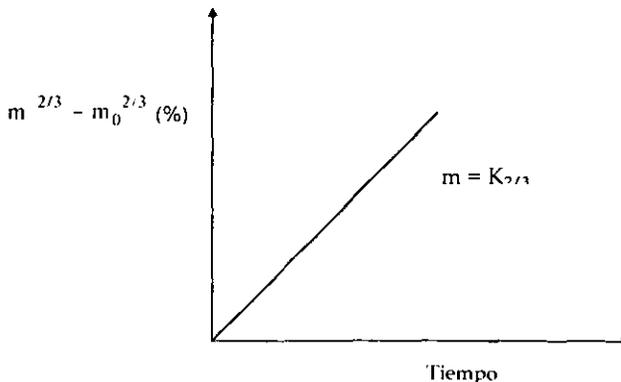


Figura 18. Liberación y/o disolución de un fármaco de acuerdo al modelo de los dos tercios de Niebergall y Goyan.

### 3.4.3.3. Modelo de la Raíz Cuadrada.

La ecuación de la raíz cuadrada de Higuchi (1963) describe la liberación a partir de sistemas donde el fármaco sólido está disperso en una matriz insoluble, y la velocidad de liberación del fármaco está relacionada a la velocidad de difusión del principio activo.

Niebergall y Goyan encontraron que una fracción de cristales de ácido benzóico de tamaño de malla 80/100 seguía la relación del Modelo de la Raíz Cúbica, Ec. (42), a una temperatura de 25-40 ° C. Posteriormente hallaron que el valor constante de la ecuación 42 variaba en función del tamaño de partícula con agitación intensa. Encontraron que todos los resultados se pueden describir con una ecuación (ec. 51), suponiendo que  $h$  (espesor de la película de difusión) era proporcional a la raíz cúbica de la media de los volúmenes de los diámetros de las partículas ( $a_v^{1/2}$ ).

La ecuación obtenida después de varios tratamientos matemáticos es la siguiente

$$m_0^{1/2} - m^{1/2} = K_{1/2} * t \quad \text{Ec. (51)}$$

Modelo de la Raíz Cuadrada de Higuchi

donde

$m_0$  = Masa inicial de fármaco sólido

$m$  = Masa remanente (sin disolver)

$K_{1/2}$  = Constante de velocidad de disolución de raíz cuadrada

$t$  = tiempo

$$y \quad K_{1/2} = \left( \frac{\pi N \rho}{6} \right)^{1/2} \frac{3DC_s}{K \rho}$$

donde

$\pi \approx 3.1416$

$N$  = Número de partículas bajo disolución

$\rho$  = Densidad

$D$  = Coeficiente de difusión

$C_s$  = Concentración de saturación

$K$  = constante de velocidad de disolución

Con el fin de encontrar  $K_{1/2}$  de manera experimental, se realiza un gráfico con el porcentaje de fármaco disuelto contra la raíz cuadrada del tiempo ( $\sqrt{t}$  en min). Se aplica raíz cuadrada al tiempo para eliminar la raíz cuadrada del término que se encuentra a la derecha en la Ec. 51. Asimismo, es posible utilizar el porcentaje de fármaco no disuelto en lugar de fármaco disuelto, como se especifica en dicha ecuación:  $(m_0^{1/2} - m^{1/2})$ . Si utilizamos el porcentaje de fármaco disuelto, se obtiene un gráfico como el de la fig. 19, donde  $m = K_{1/2}$ .

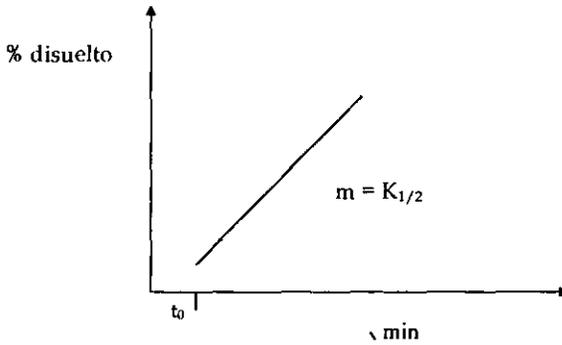


Figura 19. Liberación y/o disolución de un fármaco de acuerdo a la Ley de la Raíz Cuadrada de Higuchi.

En la figura 19 se puede observar una relación lineal, y un tiempo de latencia ( $t_0$ ). Según Jalal y cols. (1989), el tiempo de latencia que se observa, es una medida del tiempo necesario para que las partículas de fármaco difundan del sistema farmacéutico (tableta) a través de la capa límite (de acuerdo a la teoría de la capa de difusión) y pasen entonces al medio de disolución. La linealidad del trazo indica que el proceso está controlado por la difusión.

## **CAPÍTULO 4**

# **CINÉTICA DE DISOLUCIÓN**

## CAPÍTULO 4 CINÉTICA DE DISOLUCIÓN.

### 4.1. SIGNIFICADO Y UTILIDAD.

La absorción de un fármaco es influida por múltiples factores, tales como su solubilidad,  $pka$ , coeficiente de partición, y disolución en los fluidos en el sitio de absorción, así como por las características propias de la zona de absorción, o el nivel al que ocurre dicha absorción. Si la disolución es más lenta que la absorción, entonces la disolución controla la absorción, y en el caso contrario, son otras características fisicoquímicas del fármaco ( $pka$ , coeficiente de partición) las que la controlan. En caso de que la disolución sea el paso más lento, la interpretación de los datos de velocidad de disolución (*cinética*) *in-vitro* puede servir para predecir la absorción de un fármaco después de su administración. En otras palabras, dicha interpretación puede servir para dar una idea del proceso de disolución que ocurre *in-vivo*.

Para fines de interpretación, es posible abordar el estudio de los datos de velocidad de disolución *in-vitro* a partir de distintos enfoques, sin embargo, una característica común a la mayoría de las técnicas utilizadas para interpretar los datos de velocidad de disolución *in-vitro*, es que involucran algún tipo de tratamiento matemático. Los objetivos principales que se busca alcanzar al interpretar los datos de velocidad de disolución son:

- a) Llegar al **esquema cinético** del proceso de disolución total.
- b) Expresar los datos de disolución en términos de parámetros específicos pertenecientes a algún tipo de función de distribución, mediante el tratamiento de los datos.
- c) **Comparar perfiles de disolución** basándose en modelos dependientes del modelo e independientes de él.
- d) Estudiar **correlaciones *in vitro* - *in vivo***.

Antes de proceder a interpretar los resultados obtenidos de un estudio de disolución, es necesario expresar dichos resultados en términos adecuados, tales como:

- 1.- Cantidad acumulada de fármaco disuelto en función del tiempo.
- 2.- Porcentaje acumulado de fármaco disuelto en función del tiempo.
- 3.- Cantidad de fármaco remanente a ser disuelto en función del tiempo (fármaco no disuelto).

Todas estas maneras de expresar los resultados en un estudio de disolución, son útiles y válidas para establecer las constantes y magnitudes obtenidas a partir de las ecuaciones que describen cada uno de los comportamientos cinéticos, según el orden de que se trate.

## 4.2. CORRELACIONES IN VITRO-IN VIVO (IV/IV).

### 4.2.1. Definición.

El Subcomité de la USP en Biofarmacéutica (citada por Skoug, 1996, p13) define el término correlación *in vitro-in vivo* (IV/IV) como "el establecimiento de una relación entre una propiedad biológica, o un parámetro derivado de una propiedad biológica producida por una forma de dosificación<sup>46</sup>, y una característica fisicoquímica de la misma forma de dosificación". La propiedad fisicoquímica más comúnmente usada es el comportamiento de disolución *in-vitro* de la forma de dosificación. La relación entre las dos propiedades, biológicas y fisicoquímicas, se expresa cuantitativamente.

### 4.2.2. Importancia.

El establecimiento de correlaciones *IV/IV* mejora el valor de la disolución como una herramienta de control de calidad. Esta prueba *in-vitro* es útil como una herramienta para distinguir entre productos farmacéuticos aceptables y no aceptables. Los productos aceptables son bioequivalentes, en términos de un comportamiento *in-vivo*, mientras que los no aceptables no son bioequivalentes.

Por otra parte, una correlación *IV/IV* permite el establecimiento de una especificación de disolución que asegura la máxima consistencia lote a lote, en cuanto al desempeño del producto *in vivo*. Las especificaciones de disolución se establecen al considerar la siguiente información:

1. Perfiles de disolución para lotes usados en los estudios: bioestudio de especificaciones, clínico, biodisponibilidad, y estudios de estabilidad.
2. Evaluación de la variabilidad en la prueba de disolución y la variabilidad probable durante la manufactura.
3. Evaluación del significado médico de las diferencias farmacocinéticas.
4. Consideración de las características específicas del producto farmacéutico (uso terapéutico proyectado, administración crónica contra aguda, y margen terapéutico).

Una correlación *IV/IV* también sirve para estudiar aspectos fisiológicos del tracto gastrointestinal, de interés para la Biofarmacia.

---

<sup>46</sup>El término forma de dosificación es equivalente a los términos unidad de dosificación y forma farmacéutica., por lo que estas expresiones se usan indistintamente durante todo el escrito.

#### 4.2.3. Casos en los que es posible establecer una correlación *in vitro-in vivo*.

Inicialmente, se consideró que el desarrollo de una correlación significativa para formas de dosificación de liberación inmediata sería más fácil que para productos de liberación modificada, dado que los mecanismos de liberación de fármaco en estos últimos son más complejos y variables que los asociados con los productos de liberación inmediata. Sin embargo, actualmente se cree que una correlación *IV/IV* es más fácilmente definida para formas de dosificación de liberación modificada que para las de liberación inmediata. Esto se explica por lo siguiente:

tomando en cuenta el esquema cinético:

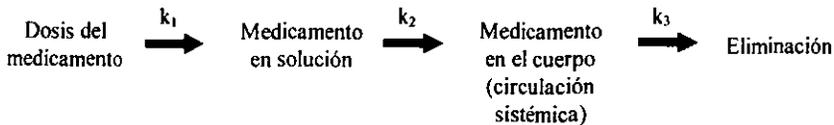


Figura 20. Esquema cinético.

1. Si la disolución *in-vivo* es mucho más rápida que la absorción ( $k_1 \gg k_2$  ó  $k_3$ ), entonces la absorción es la etapa limitante de la velocidad del proceso de aparición del fármaco en el cuerpo. En este caso, para un medicamento de liberación inmediata que es fácilmente soluble, es poco probable que exista una correlación entre los resultados *in-vivo* y la disolución *in-vitro*. Esto puede entenderse si se considera que el proceso *in-vitro* no es similar al proceso *in-vivo*, ya que la velocidad con la que aparece el fármaco en la sangre depende del proceso de absorción, no del proceso de disolución, el cual es el proceso que estamos monitoreando *in-vitro*.

2. Si la disolución *in-vivo* es más lenta que la absorción ( $k_1 \ll k_2$ ), entonces las características de la forma de dosificación controlan la velocidad de entrada del medicamento en el cuerpo, y el perfil de  $C_{\text{plasmática}}$  contra tiempo se puede modificar para producir la forma deseada al cambiar el perfil de liberación de la forma de dosificación. Por lo tanto, para formas de dosificación de liberación modificada<sup>47</sup>, es razonable obtener una correlación *IV/IV*. Esto se debe a que el proceso *in-vitro* en este caso sí es similar al proceso *in-vivo*.

Para formas de liberación inmediata, se propone un esquema de clasificación<sup>48</sup> a fin de predecir la posible obtención o no obtención de una correlación *IV/IV*. A pesar de que el esquema se ha probado poco con datos experimentales, el autor menciona que suministra una guía para el investigador interesado en evaluar la probabilidad de alcanzar una correlación. Así mismo, este esquema puede probar su utilidad al ser capaz de explicar los casos en los cuales la disolución no es predictiva de la biodisponibilidad (ver tabla 7).

<sup>47</sup> El término liberación modificada hace referencia a medicamentos de liberación prolongada, sostenida, continua, intermitente y términos similares.

<sup>48</sup> Clasificación propuesta por Amidon y col. (1995), citado por Skoug y col. (1996; p 13).

Caso	Solubilidad	Permeabilidad intestinal	Correlación de probabilidad para IV/IV
1	Alta	Alta	Baja
2	Baja	Alta	Alta
3	Alta	Baja	Baja
4	Baja	Baja	Determinar si es inapropiada para desarrollo oral

Tabla 7. Posibilidad de obtener una correlación *in vitro-in vivo* de acuerdo a las características de solubilidad/permeabilidad de un fármaco.

A pesar de que para las tabletas de liberación inmediata, por lo general no existe la posibilidad de obtener una correlación IV/IV, en la USP XXIII se señala que no se conocen casos de bioequivalencia medicamente significativa con productos farmacéuticos donde el 75 % de dichos productos es disuelto en agua o ácido a 37°C en 45 minutos, en los aparatos oficiales de canasta o paleta, operados a su velocidad usual, esto es, el caso 1 de la USP, por lo tanto, serán aceptables si cumplen con dichas especificaciones.

Por otra parte, para que una prueba de disolución *in-vitro* sea confiable, es necesario que su sensibilidad sea semejante a la de los ensayos *in-vivo*. Sin embargo, con frecuencia se encuentra que la prueba de disolución *in-vitro* es más sensible y discriminadora que la prueba *in-vivo*, lo cual, desde el punto de vista de aseguramiento de la calidad, es preferible, ya que entonces la prueba *in-vitro* será capaz de indicar posibles cambios en la calidad del producto antes de que se vea afectado el comportamiento *in-vivo*.

#### 4.2.4. Tipos de correlaciones *in vitro-in vivo*.

Según Cid (1981), las correlaciones IV/IV pueden ser clasificadas en:

##### 4.2.4.1. Correlaciones Farmacológicas.

Se basan en la observación de respuestas clínicas, tales como:

- Efecto máximo de un fármaco incluido en una forma farmacéutica.
- Magnitud del efecto y su duración.
- Eficacia terapéutica.

##### 4.2.4.2. Correlaciones Semicuantitativas.

Basadas en datos de niveles sanguíneos [parámetros farmacocinéticos, tales como Área Bajo la Curva de Concentración Plasmática AUC; Concentración Máxima  $C_{m\acute{a}x}$ ; Tiempo Máximo necesario para conseguir la máxima concentración  $t_{m\acute{a}x}$ ], o de excreción urinaria. Los parámetros farmacocinéticos más comúnmente utilizados son  $C_{m\acute{a}x}$  o AUC.

#### 4.2.4.3. Correlaciones Cuantitativas.

Estas se derivan de cinéticas de absorción. Son las más difíciles de obtener, sin embargo, este tipo de correlación es la que proporciona una mayor información acerca del proceso de disolución y posterior absorción de un fármaco, por ello son de suma importancia. Se obtienen cuando existe una relación numérica entre las variables, y si dicha relación es susceptible de ser cuantificada por medio de una ecuación matemática.

#### 4.2.4.4. Correlación Ordenada.

Este tipo de correlación fue descrita por Wagner (citado por Cid, 1981, p 51). Corresponde a una correlación semicuantitativa. Se observa cuando al alterar el parámetro *in-vitro*, se altera la variable *in-vivo*, sin que exista una ecuación matemática que las relacione. La correlación ordenada, predice las características de absorción de un producto determinado, empleando como apoyo únicamente sus características de disolución.

#### 4.2.5. Niveles de Correlación.

Se han definido tres niveles de correlación<sup>49</sup> en orden descendente de utilidad. El concepto de nivel de correlación está basado en la habilidad de la correlación para reflejar la curva total de concentración plasmática del fármaco-tiempo que resulta de la administración de una determinada forma de dosificación. Esta relación de la curva total de disolución *in-vitro* con la curva total de nivel plasmático es la que define la correlación.

##### Nivel A.

Este nivel es la categoría de correlación más alta. Representa una correlación punto a punto entre la disolución *in-vitro* y la velocidad de entrada *in-vivo* del fármaco a partir de la forma de dosificación (disolución *in-vivo*). Dichas curvas son directamente superponibles, o pueden hacerse superponibles a través del uso de un valor de compensación constante. En el caso de este tipo de correlación, una curva de disolución *in-vitro* puede servir como un sustituto para predecir el desempeño *in-vivo*. Los datos *in-vitro* de esta correlación pueden ser usados para justificar los extremos estándares de control de calidad. Así mismo, dichos datos *in-vitro* son útiles para apoyar cambios en el sitio de manufactura, método de manufactura, proveedor de materia prima y modificaciones menores de la formulación, sin la necesidad de realizar estudios humanos adicionales. Este es el tipo de correlación más encontrada para los productos farmacéuticos de liberación modificada.

<sup>49</sup> Señalados y explicados en la USP XXIII · 1088 (1995; p 1928).

### Nivel B

Utiliza los principios de análisis del momento estadístico. Se compara el tiempo medio de disolución *in-vitro*, ya sea con el tiempo de residencia medio (MRT), o con el tiempo medio de disolución *in-vivo* (MDT). Al igual que la correlación del nivel A, este tipo de correlación utiliza todos los datos obtenidos *in-vivo* e *in-vitro*, pero no pueden ser utilizados para considerar una correlación punto a punto, dado que no reflejan una curva de nivel plasmático real, sino que son curvas diferentes que producen valores similares de tiempo medio de residencia. Los datos *in-vitro* obtenidos de esta correlación no pueden ser utilizados para justificar los extremos estándares de control de calidad, ni tampoco para fines de justificación de modificaciones en la formulación, cambios en el sitio de fabricación, cambio de excipientes, etc.

### Nivel C

Esta categoría relaciona un punto de tiempo de disolución ( $t_{50\%}$ ,  $t_{90\%}$ , etc.) a un parámetro farmacocinético tal como AUC,  $C_{\text{máx}}$ , o  $T_{\text{máx}}$ . Esta representa una correlación de un sólo punto. No refleja la forma completa del nivel plasmático, el cual es el factor crítico que define el desempeño de productos de liberación modificada. Dado que este tipo de correlación no es predictiva de un desempeño real de un producto farmacéutico *in-vivo*, sólo es útil generalmente como una guía en el desarrollo de una formulación, o como un procedimiento de control de calidad de la producción. Un nivel de correlación C tiene una utilidad limitada en la predicción del desempeño del fármaco *in-vivo*, y está sujeto a las mismas restricciones que el nivel B.

#### 4.2.6. Establecimiento de la correlación *in vitro-in vivo*.

De manera general, para lograr una correlación *in vitro-in vivo* es necesario contar con, por lo menos, tres lotes que difieran en los comportamientos *in-vitro* e *in-vivo*. Puede ocurrir uno de los siguientes casos:

1. Los lotes muestran diferencias en el comportamiento *in-vivo*, entonces pueden modificarse las condiciones *in-vitro* para obtener datos que correspondan con los obtenidos *in-vivo*, a fin de lograr una correlación *in vitro-in vivo*.
2. No existe diferencia en el comportamiento *in-vivo* de los lotes, y el comportamiento *in-vitro* es diferente, entonces, es posible modificar las condiciones de prueba para obtener el mismo comportamiento de disolución de los lotes estudiados *in-vivo*.

### Método de mapeo.

El mapeo se define como un proceso útil para determinar la relación entre las variables de fabricación críticas (CMV, por sus siglas en inglés, Critical Manufacturing Variable) y una superficie de respuesta derivada de dos aspectos: un perfil de disolución *in-vitro*, y un conjunto de datos de disponibilidad *in-vivo* (biodisponibilidad). Este método puede servir para determinar biodisponibilidad y para establecer correlaciones IV/IV.

Las variables de fabricación críticas incluyen cambios en la formulación, procesos, equipos, materiales y métodos para el producto farmacéutico que puedan afectar significativamente la disolución [por ejemplo, tamaño de partícula del ingrediente activo; estearato de magnesio en exceso (más de 0.5%); recubrimientos, especialmente laca (shellac); y desintegrantes inadecuados].

El objetivo es establecer especificaciones para el producto, a fin de asegurar la bioequivalencia de futuros lotes. Dichas especificaciones deben estar dentro de los límites de disolución aceptables.

Existen varios diseños experimentales útiles para estudiar la influencia de las CMV sobre el comportamiento del producto. Uno de ellos incluye:

1. Preparar dos o más formulaciones utilizando CMV para estudiar sus características de disolución *in-vitro*.
2. Probar los productos con las características de disolución más rápidas y más lentas junto con el estándar o el producto farmacéutico por comercializar en pequeños grupos de sujetos humanos (por ejemplo, 12).
3. Determinar la biodisponibilidad de los productos y la correlación *in vitro-in vivo*.

Las especificaciones de disolución del producto establecidas utilizando un enfoque de mapeo, proporcionarán la máxima probabilidad de asegurar la estabilidad en la calidad y el comportamiento del producto.

### 4.3. ESQUEMA CINÉTICO.

El esquema cinético se refiere a la determinación del orden del proceso de disolución. A fin de dar con el esquema cinético, se estudian perfiles de disolución, es decir, se mide la cantidad de fármaco<sup>50</sup> que se disuelve no a un sólo tiempo del proceso, sino a varios tiempos (por lo general, al menos cuatro incluyendo el tiempo cero).

#### 4.3.1. Cinética de orden cero.

En la cinética de orden cero, la velocidad con que el fármaco sólido se disuelve en el disolvente es constante con el tiempo e independiente de la concentración del fármaco (sólido). En la cinética de este tipo, la cantidad de fármaco disuelto se mantiene a menos del 10% de la concentración de solubilidad<sup>51</sup> del fármaco en el disolvente, lo cual puede lograrse extrayendo el fármaco disuelto por medio de alguna técnica adecuada<sup>52</sup>, o bien, puede lograrse si el principio activo se disuelve muy lentamente.

Según Cid (1981), el comportamiento cinético de este tipo se puede expresar utilizando diferentes ecuaciones, tales como:

#### 4.3.1.1. Considerando la cantidad de fármaco que se disuelve conforme transcurre el tiempo.

El proceso está descrito por la siguiente ecuación:

$$Q_t = K_0 t \quad \text{Ec. (52)}$$

Donde

$Q_t$  = cantidad de fármaco disuelto en un tiempo  $t$ .

$K_0$  = constante de velocidad de disolución de orden cero.

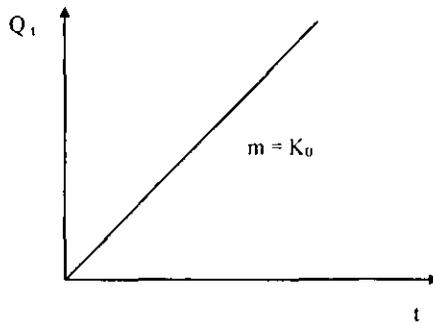
$t$  = tiempo.

<sup>50</sup> Es necesario aclarar que los estudios de disolución pueden realizarse para fármacos (también denominados principios activos) puros o contenidos en una forma farmacéutica de dosificación (designada también como producto farmacéutico o medicamento), o bien, el estudio puede ser realizado para compuestos que podrían llegar a ser útiles como fármacos; así es que al hablar de "fármaco" nos referimos a todas estas posibilidades.

<sup>51</sup> También conocida como concentración de saturación.

<sup>52</sup> Los métodos que se han usado para estos fines son el Método de Partición, el Método de Adsorción, el Método de diálisis automática y el más usado, el Método de Flujo Continuo.

El gráfico que describe el comportamiento que sigue esta ecuación se muestra en la siguiente figura:



INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
 CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS  
 LABORATORIO DE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

Figura 21. Curva de cinética de disolución de orden cero utilizando datos de cantidad de fármaco disuelto contra tiempo, donde la pendiente (m) es igual a la constante de velocidad de disolución de orden cero (K<sub>0</sub>), con unidades de cantidad/tiempo.

De acuerdo a lo anterior, se supone que a un tiempo infinito (∞), se habrá disuelto toda la cantidad agregada inicialmente, entonces:

$$Q_{\infty} = A_0 \qquad \text{Ec. (53)}$$

donde

Q<sub>∞</sub> = Cantidad total de fármaco disuelto a tiempo infinito.  
 A<sub>0</sub> = Cantidad agregada inicialmente.

Sin embargo, a fin de determinar con precisión los parámetros de disolución, es necesario tomar en cuenta ciertos factores, tales como:

- ◊ Cierta grado de retención del fármaco por los excipientes, por lo que el principio activo no es cedido completamente a la solución.
- ◊ En la práctica, la cantidad teórica que contiene el producto farmacéutico sufre variaciones por la manufactura, maquinarias procesadoras u otras variables.

**4.3.1.2. Considerando que se conoce la cantidad agregada inicialmente (A<sub>0</sub>) y la cantidad disuelta a tiempo infinito (Q<sub>∞</sub>).**

Se toman en cuenta las variaciones en contenido de principio activo de los comprimidos, y que no siempre todo el principio activo es liberado de los mismos.

Se asume que  $Q_{\infty} \neq A_0$

La ecuación que describe el proceso de disolución considerando que se conoce la cantidad que se agrega inicialmente ( $A_0$ ) es:

$$A_t = -k_0 t \quad \text{Ec. (54)}$$

donde

$A_t$  = Cantidad de sólido que queda sin disolverse a tiempo  $t$

$K_0$  = Constante de velocidad de disolución de orden cero.

$t$  = Tiempo

de donde  $A_t$  puede encontrarse por medio de la siguiente ecuación:

$$A_t = Q_\infty - Q_t \quad \text{Ec. (55)}$$

donde

$Q_\infty$  = Cantidad total de fármaco disuelto a tiempo infinito.

$Q_t$  = Cantidad de fármaco disuelto en un tiempo  $t$ .

por lo tanto

$$Q_\infty - Q_t = -k_0 t \quad \text{Ec. (56)}$$

el cual se puede expresar como porcentaje no disuelto, o cantidad no disuelta, contra tiempo, con lo que se obtiene una pendiente con signo negativo que es igual a la constante de velocidad de disolución de orden cero. Si realizamos un gráfico con los datos de disolución de acuerdo a la ecuación descrita, se obtiene un gráfico como el de la figura 22.

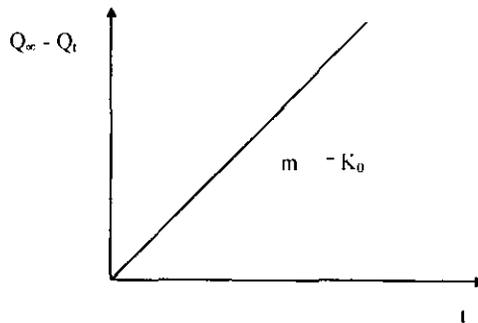


Figura 22. Curva de cinética de disolución de orden cero, empleando datos de cantidad de fármaco no disuelto contra tiempo, donde la pendiente ( $m$ ) es igual a la constante de velocidad de disolución de orden cero ( $-K_0$ ), la cual tiene signo negativo y unidades de cantidad/tiempo.

Retomando el hecho de que, con frecuencia, el principio activo contenido en una tableta (u otro producto farmacéutico) no se disuelve totalmente en el medio de disolución, podemos determinar previamente su solubilidad en el medio de prueba a la temperatura del experimento, con lo cual podemos conocer  $Q_s$  (cantidad máxima de fármaco que es capaz de disolverse en el líquido de disolución), ya que la solubilidad determinada de esa manera es igual a  $Q_s$ .

$$C_{\text{solubilidad o saturación}} = Q_s$$

4.3.1.3. *Expresión de los resultados para una cinética de orden cero.*

En la expresión de los resultados, por lo general se toma en cuenta el tiempo necesario para que se disuelva un cierto porcentaje del fármaco o compuesto. El porcentaje usualmente manejado es el 50%, el cual se denomina  $t_{50\%}$ .

Para una cinética de disolución de orden cero, el  $t_{50\%}$  se relaciona con la constante de velocidad de disolución de acuerdo a lo siguiente:

de la ecuación (52), la cantidad de fármaco disuelto,  $Q_t = K_0 t$

donde

$Q_t$  = Cantidad de fármaco disuelto en un tiempo  $t$ .

$K_0$  = Constante de velocidad de disolución de orden cero.

$t$  = Tiempo.

despejando  $t$ :

$$t = \frac{Q_t}{K_0} \quad \text{Ec. (57)}$$

y a un  $t_{50\%}$ , es decir, cuando la cantidad **disuelta** ( $Q_t$ ) es un 50% de la cantidad agregada inicialmente ( $A_0$ ),

$$Q_t = \frac{A_0}{2} \quad \text{Ec. (58)}$$

entonces, sustituyendo  $Q_t$  en la ec. 57

$$t_{50\%} = \frac{A_0}{2 K_0} \quad \text{Ec. (59)}$$

y finalmente

$$t_{50\%} = \frac{A_0}{2 K_0} \quad \text{Ec.(60)}$$

donde:

$A_0$  = Cantidad de fármaco agregado inicialmente

$K_0$  = Constante de velocidad de disolución de orden cero

#### 4.3.1.4. Casos en los que se observa un comportamiento de disolución con cinética de orden cero.

Por lo general, este comportamiento cinético se observa cuando se mantienen condiciones *sink*<sup>53</sup>. Por lo tanto, es posible obtener cinéticas de disolución de orden cero cuando se utilizan aparatos de disolución *in-vitro* en los cuales se conservan las condiciones *sink* durante el estudio de disolución, tales como:

- ❖ Aparato de Flujo Continuo, reportado en primer lugar por Pernarowsky (1968) y estudiado más a fondo por Langenbucher (1969), actualmente es aceptado oficialmente por la USP XXIII (1995), es denominado aparato USP 4 (aparato de celda de flujo).
- ❖ Método de Adsorción, reportado por Wurster y Polli (1962), en el cual se utiliza un adsorbente (bentonita o carbón vegetal) a fin de que este retenga el fármaco que va disolviéndose en el medio de disolución en el transcurso del estudio. De esta manera es posible mantener las condiciones *sink*.
- ❖ Método de Partición, reportado por Gibaldi y Feldman (1967), en este método se mantienen las condiciones *sink* gracias a que el fármaco disuelto en la fase acuosa se extrae de manera continua mediante una fase orgánica; desarrollaron además ecuaciones matemáticas que describían el sistema bifásico, demostrando que la cantidad de fármaco disuelto permanece constante si se utiliza su método.
- ❖ Método de diálisis automática, reportado por Barzilay y Hersey (1968), en el cual se utiliza una membrana de diálisis, gracias a la cual es posible mantener las condiciones *sink*.

Asimismo, actualmente se han diseñado tabletas cuya liberación de fármaco es muy lenta, de tal manera que idealmente siguen una cinética de orden cero (tabletas de liberación sostenida, retardada, continua etc. - no desintegrantes). Sin embargo, es necesario aclarar que no es el objetivo del presente trabajo describir el comportamiento de liberación de este tipo de tabletas, el cual involucra otro tipo de mecanismos y modelos matemáticos diferentes a los descritos para las tabletas de liberación inmediata (comprimidos desintegrantes) las cuales son el motivo del presente texto.

A continuación se habla del comportamiento cinético observado en las tabletas de uso convencional (tabletas sin recubrir, tabletas recubiertas con azúcar o película y tabletas con recubrimiento entérico).

<sup>53</sup> Se consideran condiciones *sink* cuando en el sistema se tiene una  $C_{medio} \gg C_{tableta}$ .

### 4.3.2. Cinética de orden uno.

#### 4.3.2.1. Descripción.

En la cinética de disolución de orden uno, a medida que la cantidad de fármaco en estado sólido va disminuyendo (es decir, a medida que se va disolviendo), el medio de disolución (solvente) se va enriqueciendo con el fármaco (solute). Es debido a ello que al ir aumentando la concentración de fármaco en la solución, la velocidad de disolución disminuye; entonces, la velocidad de disolución es una función de la concentración de fármaco disuelto (Cid, 1981, p. 47). En un proceso de disolución de primer orden, la liberación de fármaco disminuye con el tiempo de manera exponencial. En la cinética de orden uno, se mantienen las condiciones denominadas *no-sink*<sup>54</sup>.

El comportamiento gráfico que muestran las curvas de disolución de fármacos que siguen una cinética de orden uno se muestra en la *figura 23*.

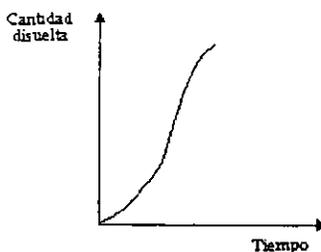
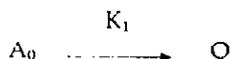


Fig. 23. Comportamiento gráfico que presentan las curvas de disolución de fármacos que siguen un comportamiento de orden uno.

En una cinética de orden uno, se considera que la velocidad de aparición de fármaco en el medio depende de la constante de velocidad de disolución de primer orden, por lo que se puede esquematizar el proceso como sigue:



donde

$A_0$  = Cantidad de fármaco agregado al medio de disolución o cantidad de fármaco incluido en la forma farmacéutica en estudio.

$Q$  = Cantidad de fármaco que aparece en el líquido de disolución.

$K_1$  = Constante de velocidad de disolución de primer orden.

<sup>54</sup> Se consideran condiciones *no sink* cuando en el sistema se tiene una  $C_{\text{fármaco en la solución}} \rightarrow C_{\text{saturación}}$

Si tomamos en cuenta el esquema anterior, podemos expresar la disminución de  $A_0$  en función del tiempo de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\frac{dA_0}{dt} = -K_1 A_0 \quad \text{Ec. (61)}$$

integrando esta ecuación de  $t_0$  a  $t$ , se obtiene:

$$A_t = A_0 e^{-K_1 t} \quad \text{Ec. (62)}$$

donde

$A_t$  = Cantidad de fármaco no disuelto a tiempo  $t$ .

$A_0$  = Cantidad de fármaco agregado inicialmente.

$K_1$  = Constante de velocidad de disolución de primer orden.

$t$  = tiempo.

Si suponemos que la cantidad de fármaco agregada inicialmente es igual a la cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito, es decir, que  $A_0 = Q_\infty$ , entonces:

$$A_t = Q_\infty e^{-K_1 t} \quad \text{Ec. (63)}$$

donde

$A_t$  = Cantidad de fármaco no disuelto a tiempo  $t$ .

$Q_\infty$  = Cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito.

$K_1$  = Constante de velocidad de disolución de primer orden.

Como la cantidad de fármaco que pasa a la solución a tiempo  $t$  sería  $Q_t$ , la cantidad de fármaco sin disolver a este mismo tiempo  $t$  es:

$$A_t = Q_\infty - Q_t \quad \text{Ec. (64)}$$

donde

$Q_t$  = Cantidad de fármaco que pasa a la solución a tiempo  $t$ .

Igualando las ecuaciones 62 y 63 se obtiene la ecuación:

$$Q_\infty - Q_t = Q_\infty e^{-K_1 t} \quad \text{Ec. (65)}$$

despejando a  $e^{-K_1 t}$

$$\frac{Q_\infty - Q_t}{Q_\infty} = e^{-K_1 t} \quad \text{Ec. (66)}$$

simplificando tenemos la expresión

$$1 - \frac{Q_t}{Q_\infty} = e^{-K_1 t} \quad \text{Ec. (67)}$$

finalmente se obtiene

$$\ln\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right) = -K_1 t \quad \text{Ec. (68)}$$

donde  $y = \ln\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right)$  =  $m x + b$ , según la ecuación de la recta;

entonces, si realizamos un gráfico con  $y = \ln\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right)$  contra  $x = t$ , obtenemos una recta con una pendiente  $m = -K_1$ , donde  $K_1$  es la constante de velocidad de disolución de primer orden.

A fin de presentar los resultados de forma gráfica, podemos relacionar el porcentaje de fármaco no disuelto con el tiempo (fig. 24):

$$\ln \% \text{ no disuelto} = \ln\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right) 100$$

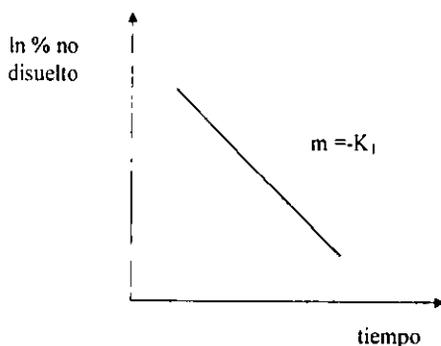


Figura 24. Cinética de disolución de primer orden, utilizando los datos de  $\ln$  del porcentaje de fármaco no disuelto en función del tiempo.

Para una cinética de disolución de orden uno, el  $t_{50\%}$  se relaciona con la constante de velocidad de disolución de acuerdo a lo siguiente:

retomando la Ec. 62:

$$A_t = A_0 e^{-K_1 t}$$

donde

$A_t$  = Cantidad de fármaco no disuelto a tiempo  $t$

$A_0$  = Cantidad de fármaco agregado inicialmente

$K_1$  = Constante de velocidad de disolución de primer orden.

$t$  = tiempo

aplicando logaritmo natural (ln) a la ecuación 62 obtenemos:

$$\ln A_t = \ln A_0 - K_1 t \quad \text{Ec. (69)}$$

despejando el tiempo,  $t$

$$t = \frac{1}{K_1} \ln \frac{A_0}{A_t} \quad \text{Ec. (70)}$$

y al igual que para el orden cero, a  $t_{50\%}$   $A_t = A_0/2$ , sustituyendo  $A_t$  en la ec. 70:

$$t_{50\%} = \frac{1}{K_1} \ln \frac{A_0}{A_0/2} \quad \text{Ec. (71)}$$

se obtiene

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{K_1} \quad \text{Ec. (72)}$$

#### 4.3.2.2. El caso de las tabletas recubiertas.

Las tabletas recubiertas, al igual que las tabletas sin recubrir, siguen una cinética de disolución de primer orden. Sin embargo, existe una diferencia en su comportamiento cinético con respecto a las tabletas no recubiertas: la disolución del principio activo comienza únicamente cuando se ha disuelto la cubierta que las recubre, como se muestra en la figura 25, donde el  $t_0$  (tiempo de latencia o de inducción) representa el tiempo necesario para que la tableta recubierta comience a ceder el principio activo que contiene.

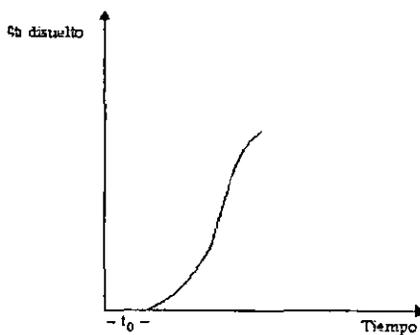


Figura 25. Cinética de disolución para tabletas recubiertas.

La ecuación que describe el comportamiento del gráfico de la *figura 25* es:

$$\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right) = e^{-K_1 (t-t_0)} \quad \text{Ec. (73)}$$

o bien

$$\ln \left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right) = -K_1 (t - t_0) \quad \text{Ec. (74)}$$

$\downarrow \qquad \qquad \downarrow \qquad \downarrow$   
 $y \qquad \qquad = m \qquad x \qquad + \qquad b$

donde

- $Q_t$  = Cantidad de fármaco que pasa a la solución a tiempo  $t$
- $Q_\infty$  = Cantidad de fármaco disuelto a tiempo infinito
- $K_1$  = Constante de velocidad de disolución de primer orden
- $t$  = Cualquier valor de tiempo del perfil de disolución
- $t_0$  = Tiempo de latencia

Es posible obtener el  $t_0$  de manera **gráfica** o **matemática**.

Para hacerlo **gráficamente**, se extrapola la recta exponencial hacia el eje "y", y se determina el tiempo correspondiente a la ordenada del 100 % no disuelto, como se indica en la *figura 26*, el valor de tiempo así determinado es el tiempo de latencia  $t_0$ .

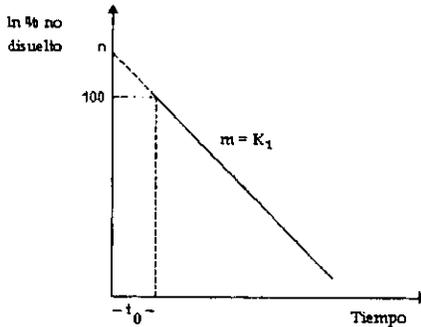


Figura 26. Obtención de  $t_0$  de manera gráfica.

En la *figura 26* es posible observar el perfil que sigue la disolución de una tableta recubierta, en la cual la primera porción de la curva corresponde al tiempo de latencia o inducción.

Asimismo, matemáticamente se puede obtener  $t_0$  si se conoce el valor de la pendiente  $m$  de la recta exponencial y el intercepto en el eje de las ordenadas ( $n$ ) de la ecuación que describe este comportamiento (ecuación 74), y aplicando la siguiente expresión:

$$t_0 = \frac{\ln n - \ln 100}{m} \quad \text{Ec. (75)}$$

#### 4.3.3. Estudio Cinético para determinar la velocidad de disolución intrínseca.

En las técnicas para medir la velocidad de disolución intrínseca (superficie constante), podemos aplicar la ley de Noyes y Whitney como sigue:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{SD}{Vh}(C_s - C) \quad \text{Ec. (76)}$$

considerando  $C_s \gg C$  (condiciones no sink).

$$\frac{dC}{dt} = \frac{SD}{Vh}C_s \quad \text{Ec. (77)}$$

donde

- C = Concentración de fármaco en la solución
- $C_s$  = Concentración de saturación o solubilidad
- S = Área superficial (constante)
- D = Coeficiente de difusión
- V = Volumen
- h = Espesor de la película de difusión
- t = Tiempo

multiplicando por V e integrando se llega a:

$$\frac{m}{S} = \frac{D}{h} [C_s(t)] \quad \text{Ec.(78)}$$

donde

- m = Masa
- S = Área superficial
- D = Coeficiente de difusión
- h = Espesor de la película de difusión
- $C_s$  = Concentración de saturación o solubilidad
- t = Tiempo

Trazando un gráfico de  $m/S$  (masa entre área superficial) en función del tiempo obtenemos una recta cuya pendiente es igual a la constante de velocidad de disolución intrínseca, expresada en unidades de  $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$  (ver fig 27).

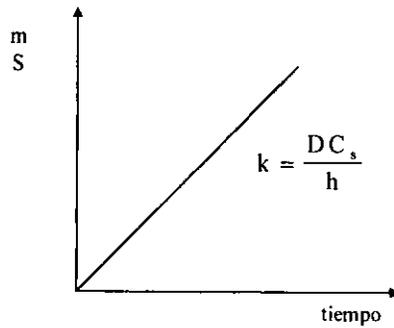


Figura 27. Curva de cinética de disolución intrínseca.

#### 4.4. COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN.

La comparación de perfiles de disolución se puede llevar a cabo utilizando métodos dependientes del modelo, o bien, métodos independientes del modelo.

##### 4.4.1. Métodos dependientes del modelo (modelos matemáticos)

En este tipo de métodos se utilizan diversas herramientas matemáticas para realizar la comparación de perfiles de disolución. Estos métodos fueron concebidos de tal manera que los datos de disolución deben ajustarse a la ecuación desarrollada según el modelo; se dice entonces que se utilizan para ajustar perfiles de disolución. Según una guía emitida por la FDA (publicada en la Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, septiembre 1998, p 41), con el fin de permitir la aplicación de estos modelos a la comparación de perfiles de disolución, se sugiere seleccionar el método más apropiado (la ecuación que mejor describa el comportamiento de disolución) para los perfiles a partir de los lotes aprobados estándar de precambio (lotes de referencia). Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros, como los siguientes:

- \* Lineal
- \* Cuadrático
- \* Logístico
- \* Probit
- \* Weibull

Para la comparación de los perfiles se utilizan los datos de los perfiles generados para cada unidad (tableta u otra), y se ajustan al modelo más apropiado. Después se sigue cada uno de los siguientes pasos:

1. Se establece una región de similitud tomando la variación de parámetros del modelo, ajustado para unidades de prueba (tabletas, cápsulas, etc.), a partir de los datos aprobados estándar.
2. Se calcula la MSD (Distancia Estadística Multivariable), entre los lotes de prueba y de referencia, para los parámetros del modelo.
3. Se estima el 90 % de la región de confianza, de la diferencia verdadera entre los dos lotes.
4. Se comparan los límites de la región de confianza con la región de similitud. Si la región de confianza se encuentra dentro de los límites de la región de similitud, se considera que el lote de prueba tiene un perfil de disolución similar al del lote de referencia.

#### 4.4.2. Métodos independientes del modelo (análisis estadístico).

El análisis estadístico a fin de comparar perfiles de disolución es útil para estudiar diferentes condiciones, tales como diversas características de una formulación, formas farmacéuticas diferentes que contienen el mismo principio activo (tabletas, cápsulas, grageas), entre otras.

Sobresalen tres métodos para los que se ha demostrado su utilidad para el análisis estadístico de datos de disolución, los cuales son independientes de los procedimientos de ajuste de perfiles de disolución (modelos matemáticos):

- a) Método multivariado (Gueurten).
- b) Método de análisis de varianza, ANOVA (Mauger y cols., 1986, pp 969-992).
- c) Método de factores de diferencia y similitud (Moore y Flanner, 1996, pp 64-74).

##### 4.4.2.1. Método Multivariado.

Este método es útil en el análisis de velocidad de liberación de fármaco a partir de productos farmacéuticos de liberación sostenida, ya que permite analizar los datos en base a dos criterios: el nivel y la forma de la curva. Este tipo de análisis permite la construcción de un modelo de regresión para predecir la disolución a partir de valores fijos arbitrarios de diferentes parámetros, tales como factores de formulación. El método multivariado puede servir también para comparar perfiles de disolución obtenidos para tabletas de liberación inmediata, en casos de que la variación dentro de un lote sea mayor que el 15% de C. V. En estos casos, se sigue el siguiente procedimiento:

1. Se determinan los límites de similitud en términos de la distancia estadística multivariable (MSD, por sus siglas en inglés), la cual se basa en las diferencias de disolución interlotes con respecto a los lotes de referencia estándar aprobados.
2. Se estima la MSD entre los datos de disolución promedio de prueba y los de referencia.
3. Se estima un 90% de intervalo de confianza de la MSD verdadera entre los lotes de prueba y de referencia.
4. Se compara el límite superior del intervalo de confianza con el límite de similitud. El lote de prueba se considera similar al lote de referencia si el límite superior del intervalo de confianza es menor o igual que el límite de similitud.

##### 4.4.2.2. Método de análisis de varianza (ANOVA).

Este método es útil para comparar perfiles de disolución de tabletas de liberación inmediata (no recubiertas y recubiertas), así como para tabletas con recubrimiento entérico y cápsulas. Se puede aplicar a perfiles de disolución, utilizando todos los datos en su forma original o mediante transformaciones simples.

En el método de ANOVA, los perfiles de disolución son probados para diferencias en nivel y forma. El nivel se refiere a la concentración de fármaco que se disuelve en un tiempo determinado, mientras que la forma (o aspecto) es potencialmente importante para detectar las diferencias en el mecanismo de disolución entre dos o más formulaciones.

Características del ANOVA:

1. Todos los datos se utilizan en el análisis y no es necesario el proceso de ajuste a un modelo o polinomio, es decir, que el análisis es independiente de los procedimientos de ajuste de perfiles de disolución.

2. Los datos se pueden analizar empleando variables como los valores de fracción disuelta.

Mauger y colaboradores (1986; pp 969-992) describen un método particular de ANOVA basado en pruebas de F, el cual tiene la capacidad de mostrar diferencias entre perfiles de disolución cuando existen diferencias reales de perfil a perfil. Dichos autores enfatizan la forma del perfil de disolución, ya que permite la apreciación del proceso todo el tiempo. Dicho método es capaz de indicar si dos formulaciones diferentes se disuelven de acuerdo a mecanismos de disolución similares.

La situación experimental en este análisis de varianza es la siguiente:

1) Hay  $g$  grupos o perfiles a comparar, cada uno con  $nK$  unidades de estudio (tabletas, cápsulas, etc), lo que permite analizar perfiles con un número diferente de repeticiones o unidades de estudio. Estas unidades se seleccionan de manera aleatoria.

2) Las  $x$ 's representan las mediciones realizadas como concentración, por ciento disuelto o porcentaje específico a disolver, por ejemplo T 20%, T40%, etc.

Estas características son establecidas por el investigador.

Según Mauger y col., el método de ANOVA es simple, y se puede realizar sirviéndose, tanto de una calculadora de bolsillo, como de algún tipo de programa estadístico.

#### 4.4.2.3. Método de factores de diferencia y similitud.

Moore y Flanner (1996) desarrollaron dos ecuaciones para comparar perfiles de disolución independientemente del modelo, una denominada factor de diferencia ( $f_1$ ) y otra designada como factor de similitud ( $f_2$ ), las cuales, de manera general, evalúan la diferencia entre el por ciento de fármaco disuelto por unidad de tiempo para una formulación de prueba y una de referencia. Cada una de estas ecuaciones proporcionan un valor que describe la relación entre dos perfiles de disolución.

La ecuación de factor de similitud ( $f_2$ ) fue adoptada en México por la SSA (Secretaría de Salubridad y Asistencia), en una norma de emergencia emitida en marzo de 1998 (NOM-EM-003-SSA1-1998)<sup>55</sup> a fin de comparar perfiles de disolución de posibles medicamentos intercambiables, sólo para los medicamentos especificados<sup>56</sup> (los que no requieren pruebas de bioequivalencia<sup>57</sup> o biodisponibilidad<sup>58</sup>).

A continuación se describen las fórmulas de cada factor, y el procedimiento para la realización de la comparación de perfiles de disolución basándose en este tipo de análisis.

### $f_1$

El factor de diferencia ( $f_1$ ) calcula el porcentaje (%) de diferencia entre las dos curvas en cada punto de tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas. La ecuación es:

$$f_1 = \left\{ \left( \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right) / \left( \sum_{t=1}^n R_t \right) \right\} * 100 \quad \text{Ec. (79)}$$

donde

$n$  = Número de puntos en el tiempo.

$R_t$  = Valor de disolución del lote de referencia (precambio) en el tiempo  $t$ .

$T_t$  = Valor de disolución del lote de prueba (poscambio) en el tiempo  $t$ .

### $f_2$

El factor de similitud ( $f_2$ ) es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado; es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas. Este factor se expresa como la ecuación 80.

<sup>55</sup> Diario Oficial de la Federación, tomo DXXXIV, no. 18, México D.F., miércoles 25 de marzo de 1998, pp 11-34.

<sup>56</sup> En el "Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles", publicado por la SSA en el diario Oficial de la Federación del 19 de marzo de 1998, se especifican los criterios que se deben considerar para determinar los medicamentos a los cuales se les deben realizar pruebas de perfil de disolución o pruebas de bioequivalencia.

<sup>57</sup> Bioequivalencia. Parámetro biofarmacéutico indicativo de la semejanza (dentro de ciertos límites estadísticos) que existe en cuanto a biodisponibilidad, entre dos medicamentos que contienen el mismo principio activo. Se presenta si un producto farmacéutico es equivalente farmacéutico de un medicamento de referencia y si posee una biodisponibilidad similar (es decir, si no existe una diferencia significativa con respecto a la velocidad y extensión de la absorción), cuando se ha administrado la misma dosis molar y se han estudiado bajo condiciones experimentales similares, de tal manera que sus efectos respecto a la eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos (NOM-EM-003-SSA1-1998).

<sup>58</sup> Biodisponibilidad. Valor numérico, por lo general expresado en porcentaje, el cual indica la proporción de fármaco que se absorbe y alcanza la circulación general y el tiempo que se requiere para hacerlo, después de su administración dentro de un medicamento (NOM-EM-003-SSA1-1998).

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\} \quad \text{Ec. (80)}$$

donde

$n$  = Número de puntos en el tiempo (tiempos de muestreo).

$R_i$  = Valor de disolución del lote de referencia (precambio) en el tiempo  $t$  (porcentaje disuelto promedio).

$T_i$  = Valor de disolución del lote de prueba (poscambio) en el tiempo  $t$  (porcentaje disuelto promedio).

Se dan las siguientes **recomendaciones** para el uso de estas ecuaciones:

- a) Este método es adecuado sobre todo para la comparación de perfiles de disolución que cuentan con tres o más puntos en el tiempo de disolución.
- b) Las mediciones de disolución de los lotes de prueba y de referencia se deben realizar en las mismas condiciones de prueba.
- c) Los puntos en el tiempo de disolución para ambos perfiles deben ser los mismos (por ejemplo, 15, 30, 45, 60 minutos).
- d) El lote de referencia utilizado debe ser el producto de precambio más recientemente fabricado.
- e) Sólo se debe considerar una medición después del 85 % de disolución de ambos productos.
- f) Para permitir el uso de datos promedio, el porcentaje del coeficiente de variación en los puntos iniciales en el tiempo no debe rebasar el 20 %, mientras que en los puntos subsiguientes no debe ser mayor que el 10 %<sup>99</sup>.
- g) Los valores promedio de disolución para  $R_i$  pueden obtenerse de:

- a) El último lote de precambio (referencia), o
- b) De los últimos dos o más lotes de precambio consecutivamente fabricados.

El **procedimiento** a seguir es el siguiente:

1. Determine el perfil de disolución de dos productos (12 unidades cada uno) de los productos de prueba y de referencia.

<sup>99</sup> Si la variabilidad es mayor a la especificada, solamente en el medicamento de prueba, se consideran no similares. Si ambos tienen una variabilidad mayor, es necesario utilizar otra prueba estadística con base científica.

2. Calcule el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ) mediante las ecuaciones correspondientes, utilizando los valores de disolución promedio de ambos perfiles en cada intervalo de tiempo.

Los criterios a seguir para que los perfiles se consideren similares son:

1. Los valores de  $f_1$  se deben aproximar a cero (deben ir de 0 a 15).
2. Los valores de  $f_2$  se deben acercar a 100 (deben ir de 50 a 100).

Es conveniente mencionar que por lo general, el cumplimiento en los límites especificados en los dos puntos anteriores aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y en consecuencia, del comportamiento de los dos productos de prueba (poscambio) y de referencia (precambio).

#### 4.4.3. Clasificación de la comparación de perfiles de disolución.

En general, la comparación de perfiles de disolución se puede hacer con base en una prueba de disolución que implique:

##### 4.4.3.1. Un sólo punto.

Se pueden considerar similares en virtud de la similitud de cualquier punto del tiempo de muestreo de disolución. Se utiliza para evaluar los cambios en el escalamiento y la postaprobación: escalamiento; cambios en el sitio de fabricación; cambios o eliminación de componentes<sup>60</sup> (sólo de excipientes); cambios en equipo y procesos incluidos en la guía SUPAC-IR (*Immediate Release Scale-up and Post Approval Change*)<sup>61</sup>. Sirve para evaluar fármacos con una alta solubilidad y alta permeabilidad.

---

<sup>60</sup>En la guía SUPAC-IR se especifican los rangos en porcentaje de cambios en los excipientes que pueden evaluarse (junto con datos de estabilidad) con una prueba de disolución de un sólo punto, que es el nivel de cambio I. Los cambios en los excipientes se expresan como rangos de porcentaje w/w de la formulación total.

<sup>61</sup>Dicha guía fue preparada por el Grupo de Trabajo Experto del Comité Coordinador de Controles, Manufactura y Química (CMC CC) para Escalamiento y Cambios Post-aprobatorios para Liberación Inmediata (*Immediate Release Scale-up and Post Approval Change, SUPAC-IR*) del Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (*Center for Drug Evaluation and Research, CDER*), de la Administración para los Alimentos y los Medicamentos (*Food and Drug Administration, FDA*). Fue publicada en noviembre de 1995 por dicha entidad, y publicada en la Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas: Vol. 29, No. 3; Junio-Septiembre de 1998, con el título: *Guía para la Industria (parte 2), Prueba de Disolución de Formas de Dosificación Orales Sólidas de Liberación Inmediata*.

#### **4.4.3.2. Múltiples puntos en un tipo de medio de disolución, (el medio indicado en el método compendial).**

Se utiliza para evaluar los cambios debidos a la forma farmacéutica, o para las diferentes fórmulas de una misma forma farmacéutica. Sirve para evaluar fármacos con baja permeabilidad y alta solubilidad.

#### **4.4.3.3. Múltiples puntos en cinco tipos diferentes de medio de disolución.**

(En agua, HCl 0.1 N y buffer USP a pH 4.5, 6.5 y 7.5., lo que hace un total de cinco perfiles) Se utiliza para evaluar cambios en la formulación más allá de los incluidos en la guía SUPAC-IR. Sirve para evaluar fármacos con una alta permeabilidad pero baja solubilidad.

En el caso de b) y c), es posible considerar los perfiles como similares en virtud de la similitud de todo el perfil.

La guía SUPAC-IR recomienda comparaciones de perfiles de disolución para la aprobación de diferentes niveles de cambios, así como para la documentación de la igualdad entre el producto de prueba y el de referencia. Asimismo, recomienda comparaciones de perfiles de disolución utilizando un método independiente del modelo y un factor de similitud ( $f_2$ ).

## **CAPÍTULO 5**

# **METODOLOGÍA Y VALIDACIÓN DE LA DISOLUCIÓN**

## CAPÍTULO 5 METODOLOGÍA DE DISOLUCIÓN.

### 5.1. LOS ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN.

#### 5.1.1. Importancia de los modelos *in-vitro*.

En un estudio o prueba de disolución *in-vitro* se determina la velocidad de disolución de un fármaco en un solvente, en presencia o ausencia de uno o más excipientes, contenidos junto con el principio activo en un producto farmacéutico. La velocidad de disolución se puede expresar en porcentaje o cantidad de fármaco disuelto por unidad de tiempo (min, h).

Por medio de un estudio de disolución, es posible examinar principios activos puros o compuestos bajo investigación, con posibilidad de ser útiles como fármacos. Asimismo, se puede estudiar el efecto de los excipientes sobre las características de disolución de una determinada formulación.

Para realizar estudios y pruebas de disolución confiables y reproducibles, es necesario contar con métodos de disolución (modelos *in-vitro*) adecuados, para así disponer de modelos experimentales *in-vitro* que reflejen las condiciones *in-vivo* lo más fidedignamente posible. Además, es necesario que dichos métodos sean precisos y reproducibles a fin de que se puedan aplicar en todos los laboratorios de control de calidad de la industria farmacéutica. Los métodos usados para estudiar la velocidad de disolución pueden servir para predecir las características de disolución y absorción de un fármaco determinado, una vez que se han establecido las correlaciones *in vitro-in vivo* correspondientes, o se ha probado su efectividad clínica. Puede ser útil también para asegurar la uniformidad de lote a lote una vez que se ha concluido la formulación de un medicamento.

Es necesario aclarar que un sólo método y prueba de disolución no se puede usar para todos los productos farmacéuticos, ya que cada producto debe ser probado individualmente con la prueba de disolución que correlacione mejor con la biodisponibilidad.

Estos métodos han sido adoptados por textos oficiales (*United States Pharmacopeia* [USP]; *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* [FEUM]; *British Pharmacopeia* [BP], etc.) a fin de unificar los métodos existentes, satisfacer la necesidad de aplicar un control eficaz basado en las características de disolución de las diversas formulaciones sólidas, y determinar los límites de velocidad de disolución pertinentes (Cid, 1981, p 3).

## 5.2. TIPOS DE ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN.

Un estudio de disolución puede servir para satisfacer dos objetivos (Joung, 1998):

1. Verificar que el producto farmacéutico cumple con las especificaciones señaladas en los compendios oficiales (prueba de control de calidad).
2. Hacer un estudio más profundo del comportamiento de disolución del fármaco<sup>62</sup> o medicamento en cuestión, con el fin de determinar si el fármaco puede ser administrado por la vía oral, o si será necesario administrarlo por otra vía.

Por lo tanto, es posible dividir los estudios de disolución en dos tipos:

### 5.2.1. Ensayo de control de calidad de rutina.

Se mide la cantidad de fármaco disuelto en un volumen de líquido a un sólo tiempo. Se verifica si se cumple o no con la especificación de porcentaje (de la cantidad total de fármaco contenido en el producto farmacéutico) liberado a un tiempo determinado, señalada en la monografía correspondiente. El resultado se expresa en porcentaje o concentración de fármaco disuelto a un valor de tiempo especificado ( $Q_{50\%}$ ,  $Q_{70\%}$ , etc.; o bien,  $t_{30'}$ ,  $t_{90'}$ , etc.)

### 5.2.2. Perfiles de disolución.

Para obtener un perfil de disolución es necesario determinar la cantidad de fármaco disuelto en un volumen de líquido medido a varios tiempos. Un perfil de disolución sirve para proporcionar información acerca de:

- a) La velocidad de disolución (intrínseca o aparente) del fármaco o compuesto en cuestión.
- b) Cantidad máxima de fármaco que se puede disolver.
- c) Tiempo de latencia<sup>63</sup> de la forma farmacéutica.
- d) Cambios de la cinética de disolución del producto ensayado (determinación del orden, ajuste a un modelo matemático).

---

<sup>62</sup> El fármaco estudiado se puede encontrar solo o contenido dentro de un producto farmacéutico en compañía de diversos excipientes, o bien, es posible que el estudio se realice sobre un compuesto que por sus características tenga posibilidades para ser empleado como principio activo.

<sup>63</sup> También conocido como tiempo de inducción ( $t_0$ ), que representa el tiempo necesario para que la forma farmacéutica comience a ceder su principio activo; se presenta durante la disolución de grageas y cápsulas.

Las aplicaciones<sup>64</sup> que tiene la comparación de perfiles de disolución son:

- a) Prueba fisicoquímica rutinaria de control de calidad (si la materia prima o el proceso se encuentran fuera de control).
- b) Durante el desarrollo de un nuevo producto, para evaluar la posible interferencia entre los excipientes o del método de fabricación sobre la liberación del principio activo (selección de formulaciones, de manera ideal).
- c) Como indicador de biodisponibilidad: correlación entre los parámetros de disolución *in-vitro* con resultados de biodisponibilidad.
- d) En investigación:
  - En el diseño de pruebas de disolución.
  - Elaboración de normas.
  - Comparación entre lotes de diferentes fabricantes.
  - Evaluación de la estabilidad.

### 5.3. CLASIFICACIÓN DE LOS MÉTODOS DE DISOLUCIÓN.

Los métodos de disolución *in-vitro* se pueden clasificar de acuerdo a diferentes criterios:

- Estatus
- Superficie total de las partículas a disolver
- Tipo de agitación
- Concentración de fármaco en el medio de disolución durante el estudio
- Condiciones de operación del medio de disolución

#### 5.3.1. Considerando su estatus.

- a. Oficiales.
- b. No oficiales.

<sup>64</sup>Joung, Cook, H.; Conferencia: "Estudios experimentales para comparar perfiles de disolución"; Simposium de Ciencias Farmacéuticas; FES-Zaragoza, UNAM; 1998.

### 5.3.1.1. Oficiales.

Los métodos reconocidos oficialmente por la USP XXIII son:

Método <711> (USP XXIII, pp 1791-1793). Aparato 1 (Canasta). Utilizado para sólidos y polvos. Este método es empleado también como un método no oficial de supositorios y partículas microencapsuladas.

Método <711> Aparato 2 (Paleta). Utilizado para tabletas y cápsulas.

Método <724> (USP XXIII, pp 1793-1799). Aparato 3 (Cilindro Recíproco o Bio dis). Disolución para medicamentos de liberación prolongada. Se utiliza para sólidos y polvos.

Método <724> Aparato 4 (Sistema de Celda de Flujo Continuo). Disolución para medicamentos de liberación prolongada. Se utiliza para sólidos y polvos.

Método <724> Aparato 1 o 2 (de acuerdo al método <711>). Disolución para medicamentos de liberación retrasada (recubrimiento entérico). Utiliza ácido y luego solución amortiguadora como medio.

Método <724> Aparato 5 (Paleta sobre Disco). Utiliza disco sujetador del Parche Transdermal, lo demás como el aparato 2.

Método <724> Aparato 6 (Cilindro Rotatorio). Utiliza sistema de cilindro en lugar de canasta, lo demás como el aparato 1. Se utiliza para parches transdérmicos.

Método <724> Aparato 7 (Disco Recíproco). Similar al aparato 3, modificando la posición del parche.

Los aparatos 1-4 se diseñan específicamente para pruebas de disolución de tabletas.

Por su parte la Farmacopea Mexicana (MGA 0291, FEUM, 6ª. Edición, pp 121-125), reconoce y describe tres aparatos:

Aparato 1. Canasta.

Aparato 2. Paleta.

Aparato 3. Es el aparato de desintegración modificado. Las modificaciones consisten en omitir los discos y cambiar la abertura de las mallas.

### 5.3.1.2. No oficiales.

Desde principios del siglo XX, se han diseñado diferentes aparatos, con sus respectivos métodos, con el fin de estudiar la liberación y disolución de fármacos. Algunos de estos aparatos han llegado a ser oficiales (como los aparatos 1 y 2) y otros no. Algunos de los aparatos y métodos que no se han aceptado como oficiales son:

- Método del Pellet Suspendido (Klein, 1958)
- Método de Adsorción (Wurster y Polli, 1962)
- Método del Disco Estático (Levy, 1963)
- Aparato de Edmunson y Lees (1965)
- Método del Tubo Oscilante (Broadbent, 1966)
- Método de Partición (Gibaldi y Feeldman, 1967)
- Método de Diálisis Automática (Barzilay y Hersey, 1968)
- Aparato de Canastilla Magnética (Shepherd y Needham, 1972)

Actualmente, hay investigadores que realizan estudios de disolución diseñando sus propios aparatos, aunque estos por lo general son variaciones de aparatos ya conocidos, oficiales y no oficiales.

### 5.3.2. Considerando la superficie total de las partículas.

- a. Superficie Constante
- b. Superficie No Constante

#### 5.3.2.1. Superficie Constante.

Este método se utiliza para la determinación de la velocidad de disolución intrínseca, la cual puede servir para el estudio de nuevos compuestos que están siendo considerados para nuevas aplicaciones como fármacos. Por lo general, este método se utiliza para el estudio de fármacos puros, es decir, en ausencia de cualquier tipo de excipiente. No obstante, Hanson menciona que la determinación de la velocidad de disolución intrínseca puede ser útil también para estudiar el efecto de los excipientes de una formulación sobre la velocidad de disolución. Las velocidades de disolución intrínseca así determinadas pueden ser indicadores de proceso muy sensibles.

No existe un método oficial para realizar este tipo de investigación, pero el aparato generalmente empleado es el conocido como aparato de Wood. En caso de no contar con dicho aparato, Hanson menciona que para este estudio se puede utilizar el equipo del aparato USP I con algunas modificaciones. En lugar de la canasta se hace un pellet del material que se está estudiando y se fija a la guía por medio de un resorte y un anillo adaptador (*figura 28*).

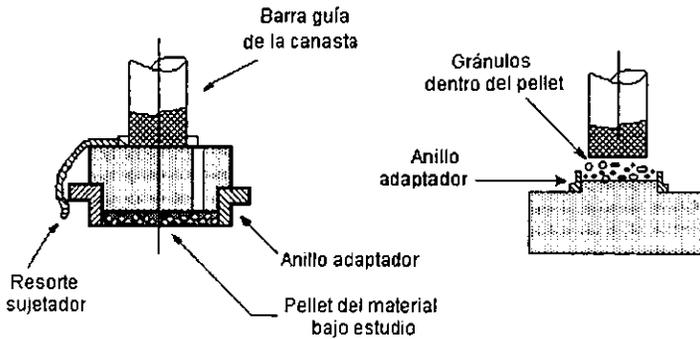


Figura 28. Modificaciones de la canasta del Aparato 1 para realizar pruebas de disolución intrínseca (Hanson, 1991, p113).

El anillo adaptador se puede fabricar de acero inoxidable u otro material; dicho anillo se sujeta a la guía por medio de un resorte. Para realizar la prueba, se introduce el fármaco o compuesto bajo estudio en un pellet. Una vez montado el aparato, se inicia la rotación (100 rpm) de la barra guía en un vaso con medio a temperatura controlada (37°C). Posteriormente se extraen las muestras del vaso para su análisis, a fin de establecer el perfil de disolución intrínseca. (para el tratamiento matemático, ver el capítulo 4 sobre Cinética). El área constante se calcula del diámetro del pellet.

### 5.3.2.2. Superficie no constante.

Los métodos de estudio de disolución que no mantienen constante la superficie expuesta al proceso de disolución, se utilizan en la determinación de la velocidad de disolución aparente, esto es, la velocidad de disolución de un fármaco contenido en una forma farmacéutica, en la cual se encuentra junto con uno o varios excipientes. Es útil para estudiar la influencia de diversos factores (externos e internos) sobre la velocidad de disolución. La velocidad de disolución aparente es la que se mide con la mayoría de los métodos de estudio y control de cinética de disolución de sustancias sólidas.

### 5.3.3. Considerando el tipo de agitación (régimen del flujo del medio de disolución) (Banakar, 1992, pp 56-57).

1. *Convección<sup>65</sup> natural*: la difusión (que conduce a la disolución) hacia el medio de disolución se realiza en forma pasiva (no hay agitación).
2. *Convección forzada*: la difusión hacia el medio de disolución es acelerada por la agitación.

<sup>65</sup>Convección: proceso de transporte de masa, durante el cual un soluto en estado sólido difunde hacia el medio solvente.

Cabe aclarar que en los métodos donde se utiliza agitación, el proceso de disolución se efectúa tanto por convección natural como por convección forzada.

**5.3.4. Considerando la concentración de fármaco que se mantiene en el medio de disolución durante el estudio :**

a. *Condiciones Sink.* Se mantiene una concentración constante mediante la captación del principio activo o sustancia disueltos por medio de técnicas adecuadas. La disolución *in-vivo* se efectúa conforme a un modelo semejante.

Se tienen condiciones *sink* cuando  $C_{\text{fármaco en la solución}} \ll C_{\text{solubilidad}}^{66}$ .

b. *Condiciones No Sink.* La concentración de sustancia o principio activo aumenta en función del tiempo.

Se tienen condiciones *no sink* cuando  $C_{\text{fármaco en la solución}} \gg C_{\text{solubilidad}}$ , lo cual implica que la solución está sobresaturada.

**5.3.5. Considerando las condiciones de operación (tipo de agitación y concentración de fármaco en el medio de disolución) del método de disolución.**

a. Convección *natural* en condiciones *no-sink*.

b. Convección *forzada* en condiciones *no-sink*.

c. Convección *forzada* en condiciones *sink*.

Los aparatos USP 1 y 2 pertenecen a la clasificación 2, es decir, que sus condiciones de operación generalmente son bajo convección forzada en condiciones *no-sink*. Sin embargo, dado que la mayoría de los aparatos utilizados para disolución pueden operar con una velocidad de agitación diferente, dichos aparatos pueden estar en más de una clasificación.

<sup>66</sup> También denominada concentración de saturación

## 5.4. APARATOS OFICIALES DE DISOLUCIÓN PARA ESTUDIAR TABLETAS.

### 5.4.1. Criterios de elección del aparato de disolución.

Existen ciertos criterios a seguir en la elección de un aparato de disolución para tabletas, principalmente durante el desarrollo de nuevas formulaciones que conducirán a la elaboración de un producto farmacéutico nuevo. Para los productos farmacéuticos ya aprobados oficialmente, es necesario seguir las indicaciones de cada monografía particular de acuerdo a los compendios oficiales, en donde se especifica el aparato a usar.

En la *tabla 8* se presentan los criterios generales a considerar:

Criterio	Aparato 1 (Canasta)	Aparato 2 (Paleta)	Aparato 3 (Cilindro Recíproco)	Aparato 4 (Celda de Flujo Continuo)
Útil para fármacos poco solubles	Modificado aumentando el volumen del vaso o cambiando el tipo de medio		Pobre	Ideal
Dificultad en el análisis debido a una alta dilución	Se soluciona usando volúmenes menores en el sistema de disolución.			Se soluciona usando sistema cerrado. Es posible utilizar un volumen < 100 ml
Adaptación a muestreo automático y reducción de datos	Fácil	Fácil	Fácil	Excelente Difícil
Automatización total (ensayos continuos)	Difícil	Disponible	No disponible	No disponible
En caso de necesitar cambio de pH	Disponible pero difícil	Disponible pero difícil	Ideal	Ideal
Formas sólidas no-desintegrantes	Ideal	Adecuado	Adecuado	Ideal
Formas sólidas desintegrantes	Adecuado	Ideal	Ideal	Ideal

*Tabla 8. Criterios generales para la elección de un aparato de disolución para tabletas (Hanson, 1991, p 122-123.*

Para la evaluación de tabletas, se deben emplear los métodos de disolución *in-vitro* oficiales descritos en la USP (aparato 1 y 2)<sup>67</sup> a menos que muestren ser insatisfactorios para evaluar dichas formas farmacéuticas.

Los aparatos USP 3 y 4 rara vez se utilizan para evaluar la disolución de productos farmacéuticos de liberación inmediata<sup>68</sup>. Sin embargo, el aparato USP 3 es útil para la obtención de perfiles de disolución.

<sup>67</sup>Estos dos aparatos son simples, robustos, bien estandarizados y empleados en todo el mundo, por lo cual serán siempre los de elección.

A continuación se describen y explican de manera general los aparatos USP 1 y 2 de acuerdo a la USP XXIII<sup>69</sup> (<711>); dichos aparatos son empleados para estudiar la disolución de tabletas no recubiertas, tabletas con recubrimiento simple, y la disolución de tabletas con recubrimiento entérico.

#### 5.4.2. Aparato USP 1, Canasta.

##### 5.4.2.1. Elementos.

Este aparato consta de lo siguiente:

- a. Un vaso de vidrio u otro material inerte, transparente, provisto de una tapa. Los materiales no deben absorber, reaccionar, o interferir con el principio activo que está siendo probado.
- b. Un motor.
- c. Una flecha<sup>70</sup> guía metálica.
- d. Una canasta cilíndrica.

El vaso debe estar sumergido parcialmente en un baño de agua que permita mantener la temperatura dentro del vaso a  $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  durante la prueba. Ninguna parte del aparato, incluyendo el ambiente en el cual es colocado, debe contribuir significativamente al movimiento, agitación o vibración más allá de aquél debido al agitador rotatorio, cuyo movimiento es suave (generalmente a 25-150 rpm).

##### 5.4.2.2. Descripción.

El vaso es cilíndrico, con un fondo redondo. Este es de 160 a 175 mm de alto, su diámetro interior es de 98 a 106 mm, y su capacidad nominal es de 1000 ml. La flecha debe estar colocado de tal manera que su eje no esté a más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso (*fig. 29*) y que rote suavemente y sin bamboleo (oscilamiento) significativo. Se debe usar un aparato regulador de la velocidad que permita seleccionar y mantener la velocidad de rotación de la flecha a la velocidad especificada en la monografía individual, dentro de  $\pm 4\%$ .

---

<sup>68</sup> Los productos farmacéuticos de liberación inmediata son las tabletas no recubiertas, y las tabletas con recubrimiento simple, ya sea de azúcar o película.

<sup>69</sup> Las especificaciones de la USP y la FEUM son similares, con la diferencia de que los requerimientos de la USP son, con frecuencia, más estrictos. Por ello se considera que, si se cumplen las especificaciones de la USP, seguramente se cumplirán las de la FEUM.

<sup>70</sup> Otros términos utilizados para denominar a las flechas son vástagos o rotores.

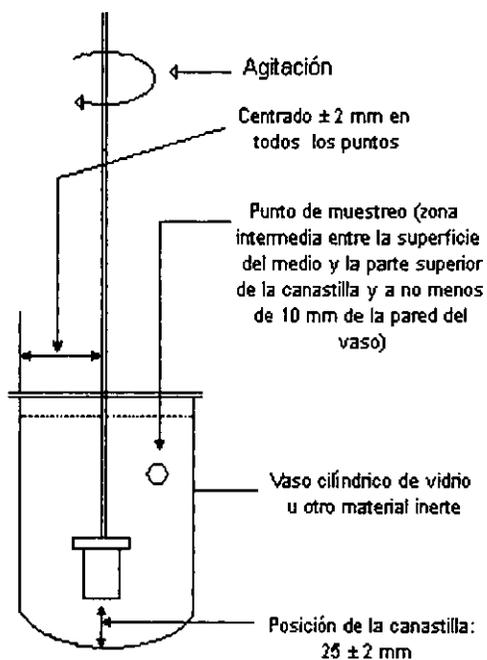


Figura 29. Aparato USP 1: Canasta Rotatoria.

## 5.4.2.3. Elemento agitador.

Los componentes de la flecha y la canasta del elemento agitador están fabricados de acero inoxidable tipo 316 o equivalente. A menos que se especifique otra cosa en la monografía individual, se debe usar una tela de malla 40 para la canasta (ver figura 30). Se puede usar una canasta con un baño de oro de 0.0001 pulgadas (2.5  $\mu\text{m}$ ) de espesor, de manera opcional cuando se utiliza medio ácido como medio de disolución, a fin de prevenir la corrosión de la canasta. La unidad de dosificación (producto farmacéutico) se coloca en una canasta seca al inicio de cada prueba. La distancia entre el interior del fondo interno del vaso y la canasta durante la prueba debe ser de  $25 \pm 2$  mm (USP XXIII, pp 1791-1792).

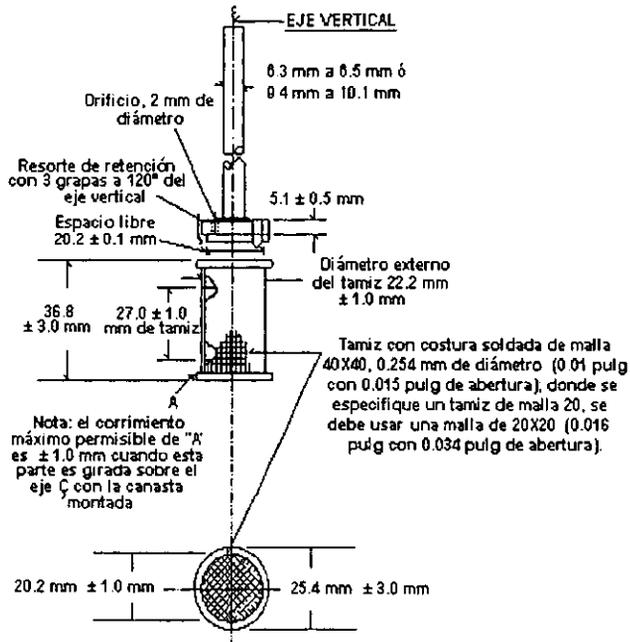


Figura 30. Especificaciones para el elemento agitador del aparato 1, según la USP XXIII.

### 5.4.3. Aparato USP 2, Paleta.

#### 5.4.3.1. Elementos y descripción.

Consta de los mismos elementos que el aparato 1, excepto que la canasta es sustituida por una paleta formada de una hoja y una flecha (ambos conforman el elemento agitador). La flecha debe estar colocada de tal manera que su eje no esté a más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical (figura 31) del vaso, y debe rotar suavemente sin bamboleo significativo (USP XXIII, p 1792).

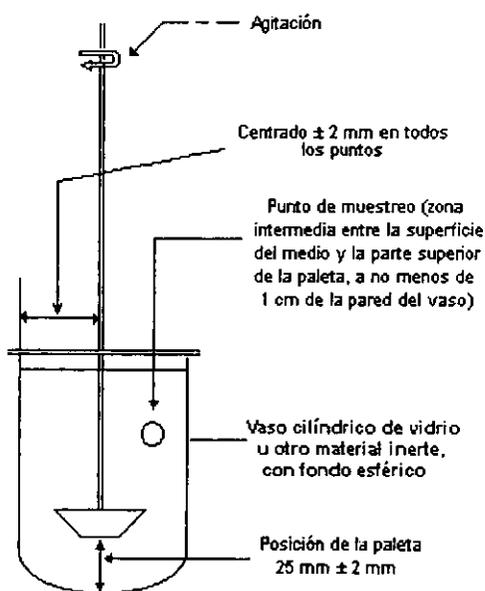


Figura 31. Aparato USP 2: Paleta (USP XXIII, p 1792).

#### 5.4.3.2. Elemento agitador.

La hoja de la paleta debe pasar a través del diámetro de la flecha de tal manera que la parte inferior de la hoja se encuentre al mismo nivel que la parte inferior de la flecha (ver figura 32). Durante la prueba, se debe mantener una distancia de  $25 \pm 2$  mm entre la hoja y el fondo interior del vaso. La hoja metálica y la flecha forman una sola entidad, que puede ser recubierta con un material inerte adecuado. La unidad de dosificación (producto farmacéutico) a probar se deja caer al fondo del vaso antes de que empiece la rotación de la hoja (USP XXIII, p 1792).

## Notas:

(1) Flecha y hoja de acero inoxidable tipo 303 ó equivalente.

(2) Las dimensiones de A y B no varían más de 0.5 mm cuando la parte es girada sobre el eje vertical ( $\zeta$ ).

(3) Las tolerancias son de  $\pm 1.0$  mm, a menos que se especifique otra cosa

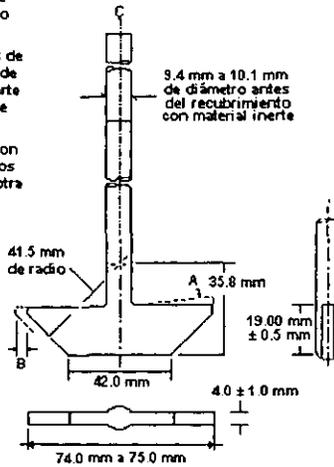


Figura 32. Especificaciones para el elemento agitador del aparato 2 (USP XXIII, p 1792).

#### 5.4.4. Condiciones, procedimientos e interpretación para la realización de una prueba de disolución con los aparatos USP 1 y 2 (USP XXIII, p 1792).

##### 5.4.4.1. Prueba de Conveniencia o Adecuabilidad del Aparato.

Es necesario probar individualmente una tableta de las utilizadas como calibradores de disolución USP del tipo desintegrante (prednisona) y una del tipo no desintegrante (ácido salicílico), de acuerdo con las condiciones de operación especificadas. El aparato es adecuado si los resultados obtenidos están dentro del rango aceptable declarado en el certificado del calibrador en el aparato probado.

##### 5.4.4.2. Medio de Disolución.

Se utiliza el solvente especificado en la monografía individual. Si el medio de disolución es una solución amortiguadora (buffer), se ajusta la solución de tal forma que su pH se encuentre dentro de 0.05 unidades del pH especificado en la monografía individual.

##### 5.4.4.3. Gases Disueltos.

Los gases disueltos pueden provocar formación de burbujas, las cuales pueden cambiar los resultados de la prueba, como se menciona más adelante. En estos casos, la USP recomienda remover los gases disueltos (desgasificación) antes de la prueba, de acuerdo al siguiente procedimiento:

1. Caliente el medio mientras agita suavemente a aproximadamente 45 °C.
  2. Inmediatamente, filtre bajo vacío usando un filtro con una porosidad de 0.45  $\mu\text{m}$  o menos, con agitación vigorosa.
  3. Continúe agitando bajo vacío por cerca de cinco minutos.
- Se pueden utilizar otras técnicas de desgasificación que ya hayan sido validadas.

#### 5.4.4.4. Tiempo.

En los casos en los que se da sólo una especificación de tiempo, la prueba puede concluir en un periodo más corto si se satisface el requerimiento de cantidad mínima disuelta. Si se especifican dos o más tiempos, las muestras deben ser sacadas sólo a los tiempos establecidos dentro de una tolerancia de  $\pm 2\%$ .

#### 5.4.4.5. Procedimiento.

Se debe seguir el procedimiento indicado en el compendio oficial que se esté utilizando (FEUM, USP u otra de las aceptadas por la SSA), y es necesario que el analista consulte el último compendio, incluyendo las revisiones más recientes y las revisiones propuestas.

##### A. Tabletas no recubiertas y con recubrimiento sencillo.

Se sigue el mismo procedimiento para las tabletas **no recubiertas** y para las **tabletas con recubrimiento sencillo** (USP XXIII):

1. Coloque el volumen de medio de disolución establecido en el vaso del aparato especificado en la monografía individual del medicamento a probar.
2. Ensamble el aparato.
3. Equilibre el medio de disolución a  $37 \pm 0.5$  °C, y quite el termómetro.
4. Coloque una tableta en el aparato, quitando las burbujas de aire de la superficie de la unidad (tableta), e inmediatamente opere el aparato a la velocidad especificada en la monografía individual.
5. Dentro del intervalo de tiempo especificado, o a cada uno de los tiempos establecidos, saque una muestra de una zona media entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canasta rotatoria o paleta, a no menos de 1 cm de la pared del vaso.

##### B. Tabletas con recubrimiento entérico.

Para las **tabletas con recubrimiento entérico** según la USP XXIII <724>(USP XXIII, p 1793), es posible utilizar uno de dos métodos: el 'A' o el 'B'. Ambos métodos están divididos en dos etapas, la etapa ácida y la etapa de *buffer*.

**Método A.** En la *etapa ácida* se utilizan 750 ml de Ácido Clorhídrico 0.1 N, y en la *etapa de buffer* se adicionan 250 ml de Fosfato Sódico Tribásico, ajustando el pH a un valor de  $6.8 \pm 0.05$ , si es necesario, con una solución de Ácido Clorhídrico 2 N o Hidróxido de Sodio 2 N. Para cada una de las etapas existe una tabla de aceptación, donde se especifica la cantidad límite que se debe disolver en el tiempo que dura cada una de las etapas de la prueba.

**Método B.** En la *etapa ácida* se emplean 1000 ml de HCl 0.1 N como medio de disolución, mientras que en la *etapa de buffer* se sustituye el medio de la etapa ácida con 1000 ml de un buffer de Fosfatos de pH 6.8 (preparado con una mezcla de HCl 0.1 N y Fosfato Sódico Tribásico 0.20 M, en una proporción de 3:1), ajustando, si es necesario, el pH a  $6.8 \pm 0.05$  con HCl 2 N o NaOH 2 N. Para este método se emplean las mismas tablas de aceptación que para el método A.

Para cuantificar la cantidad de fármaco que se ha disuelto, en todos los casos es necesario seguir el método analítico especificado en la monografía individual del medicamento que se está probando.

#### 5.4.4.6. Interpretación.

##### A. Tabletas no recubiertas y con recubrimiento sencillo.

Para las **tabletas no recubiertas y tabletas con recubrimiento sencillo**, se debe tomar en cuenta la siguiente tabla de aceptación (tabla 9), a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual:

Etapa	Número de unidades probadas (tabletas)	Criterio de aceptación
$S_1$	6	Cada unidad es mayor o igual a $Q + 5\%$
$S_2$	6	El promedio de las 12 unidades ( $S_1 + S_2$ ) es igual o mayor a $Q$ , y ninguna es menor a $Q - 15\%$ .
$S_3$	12	El promedio de 24 unidades ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) es igual o mayor a $Q - 15\%$ , y ninguna unidad es menor a $Q - 25\%$

Tabla 9. Tabla de aceptación para prueba de disolución según la USP XXIII <711>.

La prueba continúa a través de las tres etapas, a menos que los resultados se encuentren de acuerdo a las etapas  $S_1$  o  $S_2$ . La cantidad  $Q$  es la cantidad de ingrediente activo disuelto especificado en la monografía individual, expresada como porcentaje del contenido teórico (el indicado en el marbete); ambos, el 5% y el 15% indicados en la tabla de aceptación, son porcentajes del contenido teórico, de tal manera que estos valores y  $Q$  están expresados en los mismos términos.

B. *Tabletas con recubrimiento entérico.*

Para las **tabletas con recubrimiento entérico**, se utilizan dos tablas de aceptación, una para la etapa ácida (*tabla 10*) y otra para la etapa de *buffer* (*tabla 11*); dichas tablas son comunes a ambos métodos y se presentan a continuación:

Nivel	Número de unidades probadas	Criterio
A <sub>1</sub>	6	Ningún valor individual excede el 10% disuelto
A <sub>2</sub>	6	El promedio disuelto de las 12 unidades (A <sub>1</sub> + A <sub>2</sub> ) no es mayor del 10%, y ninguna unidad individual tiene un porcentaje disuelto mayor del 25%
A <sub>3</sub>	12	El promedio disuelto de las 24 unidades (A <sub>1</sub> + A <sub>2</sub> + A <sub>3</sub> ) no es mayor del 10%, y ninguna unidad individual tiene un porcentaje disuelto mayor del 25%

Tabla 10. *Tabla de aceptación 2 para la prueba de disolución según la USP XXIII <724>.*

Nivel	Número de unidades probadas	Criterio
B <sub>1</sub>	6	Cada unidad es igual o mayor a Q + 15%.
B <sub>2</sub>	6	El promedio de 12 unidades (B <sub>1</sub> + B <sub>2</sub> ) es igual o mayor a Q, y ninguna unidad es menor a Q - 15%.
B <sub>3</sub>	12	El promedio de 24 unidades (B <sub>1</sub> + B <sub>2</sub> + B <sub>3</sub> ) es igual o mayor a Q, no más de 2 unidades son menores a Q - 15%, y ninguna unidad es menor a Q - 25%.

Tabla 11. *Tabla de aceptación 3 para la prueba de disolución según la USP XXIII <724>.*

Se continúa la prueba a través de todos los niveles, a menos que los resultados de ambas etapas (ácida y *buffer*) estén de acuerdo con el nivel inmediato anterior.

## 5.5. LA PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN.

### 5.5.1. Definición de desintegración.

En primer lugar la desintegración no implica la disolución completa de la unidad (tableta) o de su principio activo. La desintegración, según la USP XXIII, es definida como *"el estado en el cual cualquier residuo de la unidad, excepto fragmentos de recubrimiento insoluble o cubierta de cápsula, permanecen en la malla del aparato de prueba en forma de una masa suave, sin núcleo palpable"*.

### 5.5.2. Descripción del aparato de desintegración.

Únicamente existe un aparato de desintegración oficial, y es el descrito en la USP XXIII. El aparato se encuentra montado de la siguiente manera: una canasta; un vaso de 1000 ml para el líquido de inmersión (*figura 33*); un termostato ajustado de tal manera que mantenga el líquido de inmersión a un temperatura entre 35°C y 39°C, y un aparato para levantar y bajar la canasta en el líquido de inmersión a una velocidad constante entre 29 y 32 ciclos por minuto a través de una distancia de no menos de 5.3 cm y no más de 5.7 cm. El volumen en el vaso debe ser tal que en el punto más alto del movimiento ascendente, la malla de alambre quede al menos a 2.5 cm debajo de la superficie del líquido, y descienda a no menos de 2.5 cm del fondo del vaso, en el movimiento descendente. El tiempo requerido para el movimiento ascendente es igual al tiempo requerido para el movimiento descendente, y el cambio en la dirección del movimiento es una transición muy suave.

El aparato consta de 6 tubos transparentes, abiertos, de  $7.75 \pm 0.25$  cm de longitud y con un diámetro interior de aproximadamente 2.5 mm con un grosor aproximado de 2 mm. Los tubos están sostenidos en una posición vertical por dos platos de plástico con seis agujeros equidistantes del centro el plato e igualmente espaciados uno del otro. Los tubos tienen en el fondo una pantalla de acero inoxidable de malla 10. Las partes del aparato están sostenidas de manera rígida por medio de tres tornillos que pasan a través de los dos platos de plástico.

Para ayudar al proceso, durante la prueba se puede colocar un disco de plástico el cual golpea la tableta durante el movimiento arriba y abajo. Su uso está permitido a menos que se indique lo contrario en la monografía individual del producto farmacéutico probado.

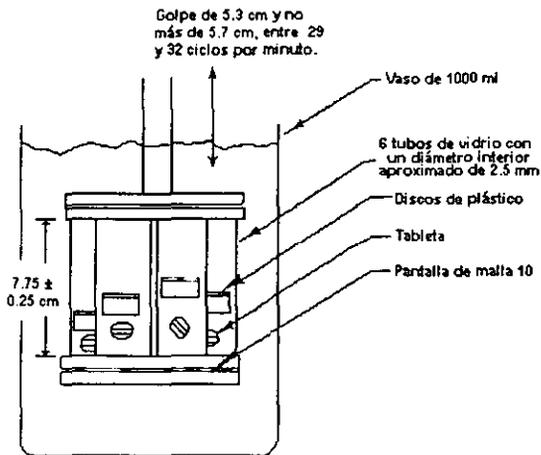


Figura 33. Aparato USP para la prueba de desintegración.

### 5.5.3. Tabletas para las que se especifica la prueba de desintegración.

La prueba de desintegración se especifica para tabletas no recubiertas, tabletas con recubrimiento simple (recubrimiento de azúcar o película), tabletas con recubrimiento entérico, tabletas bucales y tabletas sublinguales. No es necesaria para tabletas masticables. La prueba se realiza a 37°C, utilizando agua (a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual), excepto para las tabletas con recubrimiento entérico, para las cuales se utiliza primero fluido gástrico simulado y posteriormente fluido intestinal simulado.

### 5.5.4. Criterios de aceptación para las tabletas en la prueba de desintegración.

Después del tiempo de prueba designado, típicamente 30 minutos para tabletas ordinarias (4 horas para tabletas bucales) y 60 minutos para tabletas con recubrimiento entérico -a menos que se especifiquen otros límites de tiempo en la monografía individual-, las seis tabletas deben estar desintegradas completamente. Si una o dos tabletas no se desintegro completamente, es necesario repetir la prueba con doce tabletas adicionales: no menos de 16 del total de 18 tabletas probadas se deben desintegrar completamente para considerar que el producto farmacéutico cumple con las especificaciones de desintegración.

## 5.6. ASPECTOS A CONSIDERAR DURANTE UNA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.

### 5.6.1. El medio de disolución.

Considerando que la desintegración y disolución de un comprimido o cápsula se efectúa preferentemente en el estómago, el medio de disolución más adecuado para un ensayo de disolución debiera ser el jugo gástrico. Sin embargo el jugo gástrico, tanto el real como el simulado, se utiliza únicamente en investigaciones muy específicas, y su uso debe ser ampliamente justificado. El motivo de esta restricción es que se ha demostrado que no es confiable imitar exactamente las condiciones *in vivo*, sino que es más apropiado utilizar correlaciones empíricas entre los parámetros farmacocinéticos (Área Bajo la Curva,  $C_{max}$ , fracción absorbida, etc.) y la disolución *in-vitro*.

Es así que la elección de condiciones para la prueba de disolución, en cuanto al medio de disolución a emplear, se debe basar tanto en las características fisicoquímicas del principio activo o compuesto estudiado, como en las condiciones ambientales a las que el producto farmacéutico podría exponerse una vez que se ha administrado como medicamento.

Tomando en cuenta la consideración anterior, es obvio que no resulta útil investigar la disolución en medios en los cuales la solubilidad del fármaco, o forma farmacéutica, es baja.

Por otra parte, no se recomienda el uso de agua como medio de disolución, dado que pueden variar las condiciones de prueba, tales como el pH y la tensión superficial, dependiendo del origen del agua. Sin embargo, la USP XXIII señala que el medio de disolución es de preferencia agua previamente desgasificada, o si las características de solubilidad del fármaco lo requieren, se puede utilizar una solución buffer acuosa (típicamente pH 4 a 8) o ácido diluido (ácido clorhídrico 0.001 N a 0.1 N).

Tampoco se recomienda el uso de medio hidroalcohólico, y en caso de ser utilizado, es necesario justificarlo. Asimismo, se debe justificar tanto el uso de agentes tensoactivos, como el empleo de enzimas cuando se emplea fluido gástrico simulado o fluido intestinal simulado. La USP XXIII menciona que en caso de adicionar solutos -como los surfactantes- y electrolitos para ayudar a la solubilización del fármaco, es necesario evaluar la pérdida de la capacidad discriminativa de la prueba de disolución como consecuencia de dichos procedimientos.

El HCl 0.1 N es el medio de disolución más ampliamente aceptado en los ensayos de disolución, por poseer un pH semejante al del jugo gástrico de un individuo en ayunas. Sin embargo, por diversas razones ha sido necesario emplear otros medios de disolución: algunos investigadores han utilizado jugo gástrico diluido, buffer de fosfatos, jugo gástrico simulado, agua y jugo intestinal simulado; cada uno se utiliza de acuerdo a la naturaleza del producto farmacéutico (solubilidad, principalmente) y de la localización en el tracto gastrointestinal donde se predice que el fármaco se disolverá.

Por último cabe mencionar que las condiciones *sink* son deseables pero no obligatorias.

### 5.6.2. Volumen.

La elección del volumen de medio a usar depende principalmente de la solubilidad del principio activo en el medio de disolución elegido para el ensayo.

Si la solubilidad es baja y la cantidad de fármaco en la forma farmacéutica es alta, entonces se requiere una gran cantidad de líquido para no llegar a la saturación.

Skoug y col.(1996; p 11) señalan que el medio y el volumen de disolución se eligen de acuerdo a los datos de solubilidad y la dosis en que se satisfacen las condiciones destino de la USP. Este criterio indica que la solubilidad del fármaco debe ser igual o mayor que tres veces la concentración de una tableta completamente disuelta.

Otro criterio para elegir el volumen a utilizar en una prueba de disolución es de acuerdo a una regla denominada "regla del 25%", según la cual, debería emplearse cuatro veces más líquido que la cantidad necesaria para disolver todo el principio activo presente en la forma farmacéutica analizada. Sin embargo, esto no siempre es aplicable, ya que productos muy insolubles en los líquidos acuosos requieren volúmenes muy grandes del líquido de disolución (Cid; 1981; p 31).

De acuerdo a la USP XXIII, el volumen de medio usual es de 500 a 1000 ml, y el uso de volúmenes mayores (arriba de 2000 ml) se permite para fármacos de baja solubilidad. Dicho compendio señala que la cantidad de medio utilizado debe ser igual o mayor que tres veces la cantidad de medio requerido para formar una solución saturada del fármaco.

### 5.6.3. Temperatura.

Todos los métodos de disolución coinciden en que la temperatura empleada en estos ensayos debe ser de 37 °C. La temperatura es el parámetro *in vivo* que puede ser más fácilmente reproducible *in vitro*.

Es importante mantener la temperatura en límites de variación muy estrechos mediante termostatos adecuados, ya que dicho parámetro afecta considerablemente la solubilidad de los fármacos. Diversos estudios muestran que para fármacos endotérmicos, por cada grado centígrado que aumenta la temperatura durante la prueba de disolución, puede incrementarse la disolución en un 20 %.

### 5.6.4. Recipiente de disolución.

Es fundamental la elección de un recipiente adecuado para la prueba de disolución que deseamos realizar.

#### 5.6.4.1. Tamaño.

Puede variar desde unos ml hasta litros, según el método empleado.

#### 5.6.4.2. Tipo.

Vaso, frasco, célula de diálisis. Además, el recipiente debe ser fabricado de un material inerte y de preferencia transparente, a fin de que el ensayo se pueda observar fácilmente.

#### 5.6.4.3. Forma.

Se han detectado diferencias apreciables de acuerdo a la forma del recipiente utilizado para el ensayo. En los vasos de fondo plano se observan diferencias de acuerdo a la posición en que se sitúa el comprimido (centro, periferia, cerca de las paredes).

Una vez desintegrado, si se forma un montículo central o se dispersa en el líquido, los resultados también se distorsionan. La USP ha adoptado, a partir de la USP XX, el empleo de vasos de fondo redondo, en los cuales el comprimido o cápsula, así como su producto de desintegración, quedarán siempre en posición central.

### 5.6.5. El sistema de agitación.

Por lo general, se deben mantener condiciones de agitación moderadas durante las pruebas de disolución, a fin de permitir un poder de discriminación máximo, y de esa manera ser capaces de detectar formulaciones con un pobre desempeño en su velocidad de disolución y absorción en sujetos humanos (*in-vivo*).

El sistema de agitación puede adoptar diferentes modalidades. Cada método de disolución ofrece un único medio de proporcionar un flujo controlado de solvente sobre la superficie del soluto. Para este fin se pueden emplear cuatro métodos básicos de agitación:

#### 5.6.5.1. Agitador rotatorio.

Este es el sistema de prueba de disolución más antiguo. En este se rota la forma farmacéutica (aparato USP 1, con una velocidad de agitación de 50-100 rpm), o agita el medio (aparato USP 2, con una velocidad de 50-75 rpm) en el cual está contenido el producto farmacéutico. Es también utilizado en los aparatos USP 5 y 6.

#### 5.6.5.2. Recíproco.

Un desarrollo sofisticado a partir de las pruebas de desintegración, la agitación recíproca mueve los productos farmacéuticos arriba y abajo en una sucesión de medio. Este método de agitación se usa en los aparatos USP 3 y 7.

#### 5.6.5.3. Movimiento fluido.

Conocido como un sistema de flujo continuo, esta forma de agitación mantiene el producto farmacéutico relativamente estacionario mientras se bombea una corriente controlada de medio a través de él. Este método es utilizado en el aparato USP 4.

#### 5.6.5.4. Absorción percutánea.

Es usado para estudiar la liberación o transferencia de fármaco a partir de un producto farmacéutico desde o a través de membranas.

#### 5.6.6. Gases disueltos y no disueltos.

Tanto el aire no disuelto, que se encuentra en el medio de disolución antes de iniciar la prueba de disolución, como el aire disuelto que se libera durante en el transcurso de esta (principalmente durante el calentamiento del medio para llevarlo a 37°C), puede ocasionar la obtención de resultados poco confiables. Esto se debe a que las burbujas de aire en el medio de disolución disminuyen el área de contacto entre el sólido y el líquido, al depositarse sobre la forma farmacéutica, o incluso sobre las canastillas, en caso de estar empleando el aparato 1. Esta disminución en el área de contacto puede afectar la desintegración o disolución de la tableta, alterando así la liberación del principio activo.

Algunos métodos de desgasificación son :

- Filtración al vacío.
- Burbujeo con helio.
- Agua caliente colocada al vacío,

o bien, se puede emplear un dispositivo dosificador de un medio desgasificado que se encuentre disponible comercialmente.

El método de filtración al vacío es muy sencillo y se describe en la USP XXIII <711>.

Cabe señalar que en la comparación de perfiles de disolución se deben utilizar medios desgasificados y sin desgasificar, a fin de determinar el efecto de dichos gases sobre el comportamiento de disolución.

## **5.7. AUTOMATIZACIÓN DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN** (Banakar, 1992; Hanson, 1991).

La automatización de procesos es una consecuencia lógica del desarrollo tecnológico que se ha alcanzado actualmente. La prueba de disolución es un proceso que se ha ido automatizando en grados diferentes durante la última década. Dicha automatización se ha realizado sobre distintas operaciones unitarias (ver Hanson y Banakar) que constituyen la prueba de disolución, por lo cual es posible que en un sistema de disolución se utilicen, tanto operaciones unitarias manuales, como automáticas<sup>71</sup>. Estas operaciones unitarias son:

### **5.7.1. Planeación.**

Incluye el establecimiento y validación de lo siguiente: el volumen correcto de medio desgasificado y descontaminado, de composición y temperatura apropiadas; líneas de muestreo y filtros descontaminados; correcta geometría del aparato de prueba, así como las variables de estado<sup>72</sup>

### **5.7.2. Disolución.**

Introducción de la forma de dosificación en el aparato; encendido y validación del aparato agitador; establecimiento del tiempo cero; control y validación de la velocidad de agitación y temperatura durante la prueba. Algunos protocolos de disolución pueden incluir también cambio y validación del pH del medio.

### **5.7.3. Muestreo.**

Abarca la toma de alícuotas para muestra; mantenimiento del volumen de medio a través del reemplazo de este, o mediante la corrección de los datos de acuerdo al cambio de volumen; transporte de las alícuotas a un lugar conveniente para su preparación y análisis, tales como celdas, viales o columnas cromatográficas; control y validación del tiempo y volumen de las alícuotas; filtración de las alícuotas; control de pérdidas debidas a la adsorción, degradación o evaporación durante estos procedimientos.

### **5.7.4. Análisis.**

Incluye la determinación de la concentración de ingrediente activo en la alícuota; nuevamente revalidación del estándar; identificación de degradación y/o contaminación; los pasos de preparación de la muestra, tales como dilución, adición de un reactivo, cambio de temperatura o cromatografía.

---

<sup>71</sup> Un proceso automático es aquél que se efectúa sin intervención manual, haciendo uso de la tecnología robótica, entre otras.

<sup>72</sup> Patrones de flujo dinámico; pH; tensión superficial; contenido iónico; gases disueltos; parámetros dinámicos de la interfase sólido-líquido; sistema de detección; condiciones *sink*; adsorción del fármaco o fármacos; variaciones en el equipo; cambios en el proceso de disolución.

## 5.7.5. Tratamiento de datos.

Comprende el registro de los datos originales obtenidos a partir de los procedimientos analíticos; evaluación estadística de datos; expresión de los datos originales en términos más significativos, tal como el porcentaje disuelto contra tiempo; evaluación y corrección de contaminantes y o degradación; presentación de datos en formas convenientes, tales como perfiles gráficos y datos archivados de pruebas previas; almacenamiento conveniente de todos los datos y gráficos, generalmente por medio de un sistema de cómputo.

En realidad, la prueba de disolución no puede ser automatizada por completo, aunque muchas de las operaciones unitarias que la integran pueden ser automatizadas, como se muestra en la figura 34.

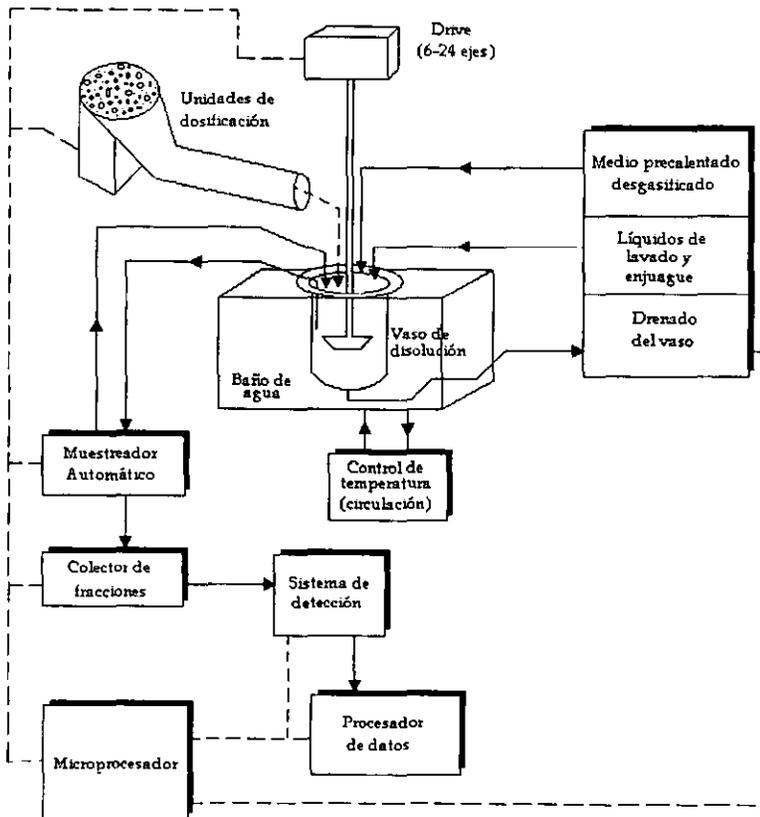


Figura 34. Diagrama de bloques de un sistema de disolución ideal completamente automatizado. Sistemas como este se encuentran en el mercado, vendidos por Zymark, Erweka, Sotax (Hanson, 1991, p. 126) y Vankel.

## 5.8. VALIDACIÓN.

### 5.8.1. Definición.

Según la guía SUPAC-IR (FDA, 1995), la validación se define como "el establecimiento de evidencia documentada que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá de manera consistente un producto que satisface sus atributos de calidad y especificaciones predeterminadas"

Dentro de la industria farmacéutica podemos distinguir principalmente dos tipos de actividades: 1) la manufactura del producto, y 2) su control. Por lo tanto, la validación se puede dividir en:

- 1) Validación de los procesos de manufactura
- 2) Validación de los procesos de control de calidad ó métodos analíticos.

De acuerdo a esto, la prueba de disolución se puede clasificar como un proceso de control de calidad (que incluye también el uso de métodos analíticos), y como tal debe ser validado.

### 5.8.2. Elementos de la validación de un ensayo de disolución.

La validación del aparato y la metodología de disolución debe incluir:

- \* La prueba de adecuabilidad del sistema utilizando calibradores.
- \* Desgasificación, si es necesario.
- \* Validación entre los procedimientos manual y automático.
- \* Validación de un paso determinante (es decir, los métodos analíticos empleados en el análisis cuantitativo de muestras de disolución).
- \* Linealidad, desviación del filtro y estudios de recuperación.

#### 5.8.2.1. Prueba de adecuabilidad empleando calibradores.

La calibración (Proyecto de Norma Oficial Mexicana, NOM-177-SSA1-1998) se define como "el conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia". En otras palabras, la calibración es la comparación de una medida estándar de un instrumento de exactitud conocida con otro instrumento de menor exactitud. Su propósito es confirmar, detectar, reportar y eliminar, mediante ajustes, cualquier variación del objeto de menor exactitud con respecto al de mayor exactitud.

La USP/NF especifica que la calibración de equipo de disolución se debe realizar usando estándares de desempeño, es decir, tabletas calibradoras desintegrantes y no desintegrantes (prednisona y ácido salicílico, respectivamente), disponibles a través de las oficinas generales de la USP. Estos comprimidos poseen una velocidad de disolución estándar garantizada. Un aparato de disolución es adecuado para los ensayos, si los resultados obtenidos con cada comprimido se encuentran dentro de un rango aceptable para el calibrador empleado en ese equipo.

Los rangos para el equipo calibrador no están especificados en el compendio (USP), pero sí aparecen en las instrucciones que acompañan a los calibradores. Sin embargo, aún los rangos permitidos con los calibradores no pueden ser cumplidos, a menos que el equipo se encuentre alineado apropiadamente.

Las pruebas de adecuación de aparatos se deben llevar a cabo con dichos estándares de desempeño (calibradores) al menos dos veces al año y después de cualquier cambio o movimiento significativo de equipo.

#### 5.8.2.2. *Desgasificación.*

La importancia de la desgasificación ya se ha mencionado, y es por ello que se debe evaluar el efecto de la desgasificación sobre la velocidad de disolución, a fin de determinar la necesidad de realizarla antes de efectuar la prueba de disolución. Para fines de validación, en caso de utilizar medio desgasificado, es necesario especificar en el procedimiento el método de desgasificación empleado, o si se utilizó un medio desgasificado comercial, hay que registrar la marca del mismo.

#### 5.8.2.3. *Validación entre los procedimientos manual y automático.*

En general, la validación para los sistemas automatizados es la misma que para los manuales. Skoug y col. proponen un experimento para verificar que el medicamento no se adsorbe al tubo flexible del aparato y para cuantificar el arrastre del sistema. En este experimento se procede como sigue:

1. Se preparan soluciones del medicamento en el medio de disolución indicado, a niveles de fármaco disuelto de 10% y 100%, y se hace un muestreo con los filtros en línea con los aparatos automatizados. Este es el conjunto de muestreo A.
2. Usando el mismo filtro y condiciones, se filtra una porción del medio de disolución que no contiene medicamento. Este es el conjunto de muestreo B.
3. La etapa 1 se repite con otra porción del medio de disolución que contiene el medicamento. Este es el conjunto de muestreo C.
4. Se determina el porcentaje del medicamento presente en las muestras A, B, y C, relativos a la solución no filtrada. Las muestras A y C representan una verificación para determinar la adsorción del medicamento al tubo del sistema, y la muestra B representa el arrastre del sistema.

En general, los porcentajes de medicamento en las soluciones A y C deben ser  $100 \pm 5\%$ , y el de la solución B debe ser  $0 \pm 5\%$ .

#### 5.8.2.4. Validación de un paso determinante.

La validación de pasos determinantes en el proceso de realización de pruebas de disolución debe cumplir con el conjunto de estándares para la metodología analítica (esto se describe en la USP XXIII <1225> p 1982), e incluye cumplir los requerimientos en cuanto a: exactitud<sup>73</sup>; precisión<sup>74</sup>; especificidad<sup>75</sup>; límite de detección<sup>76</sup>; límite de cuantificación<sup>77</sup>; linealidad<sup>78</sup>; establecimiento del rango dentro del cual se ha demostrado que el método es exacto, preciso y lineal; robustez; potencia<sup>79</sup>.

#### 5.8.2.5. Linealidad, desviación del filtro y estudios de recuperación.

Según Skoug (1996; p 12), la linealidad del método de detección, la desviación del filtro y la recuperación del fármaco a partir del medio de disolución que contiene el placebo, se deben determinar de la misma manera que en la validación del método cuantitativo. En esta etapa se identifican también las pruebas de apropiabilidad del sistema para los métodos UV-vis y cromatográfico.

---

<sup>73</sup>Exactitud: Concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia (NOM-177-SSA1-1998).

<sup>74</sup>Precisión: Grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento de aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto, se evalúa como **repetibilidad y reproducibilidad**.

Repetibilidad: Es la precisión de un método analítico que expresa la variación dentro de un mismo laboratorio obtenida entre determinaciones independientes realizadas en las mismas condiciones.

Reproducibilidad: Es la precisión de un método analítico que expresa la variación obtenida entre determinaciones independientes realizadas en diferentes condiciones. (NOM-177-SSA1-1998).

<sup>75</sup>Especificidad: La capacidad del método para medir el compuesto a analizar en presencia de otros compuestos que están presentes en la muestra. Pueden ser metabolitos, productos de degradación, compuestos endógenos u otros compuestos (NOM-EM-003-SSA1-1998).

<sup>76</sup>Límite de detección: La mínima concentración de un compuesto en una muestra el cual puede ser detectado, pero no necesariamente cuantificado, bajo las condiciones de operación establecidas (NOM-177-SSA1-1998).

<sup>77</sup>Límite de cuantificación: La concentración más baja del compuesto que se puede cuantificar cumpliendo con la precisión y exactitud establecidas en el método (NOM-177-SSA1-1998).

<sup>78</sup>Linealidad: La capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra (NOM-177-SSA1-1998).

<sup>79</sup>Potencia: Grado de reproducibilidad de los resultados de prueba obtenidos por el análisis de las mismas muestras bajo una variedad de condiciones de prueba normales, tales como diferentes laboratorios, diferentes analistas, diferentes instrumentos, diferentes lotes de reactivos, diferentes tiempos de ensayo, temperaturas de ensayo distintas, diferentes días, etc. Se expresa normalmente como la ausencia de influencia de las variables ambientales y operacionales del método analítico sobre los resultados de la prueba (USP XXII, 1995; - 1225 ).

### 5.8.3. El protocolo de disolución.

#### 5.8.3.1. Importancia

Antes de realizar una prueba de disolución, es necesario desarrollar un protocolo completo y detallado que cubra los pasos necesarios para una prueba exitosa y repetible. El establecimiento del protocolo es el primer paso en el proceso de validación.

Para ello, el protocolo de disolución puede seguir los procedimientos estándares de operación que son únicos para el programa de aseguramiento de la calidad desarrollado por los laboratorios de cada empresa como parte de las buenas prácticas de laboratorio.

Por otra parte, es necesario considerar que los protocolos de validación, de acuerdo a diversos autores<sup>89</sup>, incluyen tres tipos principales de evaluación: *calificación de la instalación* (CI), *calificación de la operación* (CO) y *calificación del desempeño* (CD).

#### 5.8.3.2. Calificación de la instalación.

Plan documentado y detallado para verificar características específicas de la instalación de servicios, sistemas y equipos, a fin de confirmar que se apeguen a las especificaciones originales del fabricante o de un diseño vigente que ha sido aprobado previamente. Para tal efecto, se requiere de la siguiente información:

- \* Información de identificación del equipo. Incluyen cualquier número de identificación del equipo, el modelo y el número de serie; localización.
- \* Requerimientos del equipo. Incluyen todos los servicios, como agua y energía eléctrica; indica la calidad de la fuente, y cualquier cantidad o volumen requerido, así como la composición de algún aditamento necesario.
- \* Equipo de seguridad del equipo.

#### 5.8.3.3. Calificación de la operación.

Plan documentado y detallado de pruebas empleadas para demostrar que un equipo o sistema opera de manera estable dentro de los niveles propios de operación (especificaciones de diseño). Para la calificación de la operación se requiere la siguiente información:

- \* Requisitos de calibración. Indica los límites de aceptación para los parámetros medidos y monitoreados, así como la manera en que se realizan las medidas y monitoreos.
- \* Actividades de pre-operación. Estas actividades incluyen limpieza y sanitización de sistemas.
- \* Criterio de operación.
- \* Criterio de aceptación.

<sup>89</sup> De Sain (1993); Estes y LutterH (1993); Janese (1997)

#### 5.8.3.4. Verificación del equipo.

Los aspectos a considerar durante la verificación de rutina del equipo son:

1. Inspección visual general del equipo: limpieza, detección de grietas, roturas, etc.
2. Geometría, nivel del baño y vibración externa presente (el equipo debe estar colocado donde no haya vibración).
3. Inspección del sistema de agitación: verticalidad y centrado de los vástagos.
4. Medición de la altura de las paletas o canastillas (2.5 cm del fondo del vaso).

El equipo debe verificarse cada quince días, y la calibración del equipo (con tabletas calibradoras) debe efectuarse cada seis meses, o cuando es cambiado de un lugar a otro (Joung C., 1998).

#### 5.8.3.5. Calificación del desempeño.

Es la evidencia documentada de que todos los pasos que constituyen un sistema total integrado funciona de acuerdo a su diseño, y que produce resultados de prueba consistentes, dentro de las especificaciones apropiadas y los requerimientos definidos en el protocolo. Es necesario establecer criterios de aceptación específicos para cada parámetro crítico<sup>81</sup>.

En esta etapa, es fundamental determinar los factores críticos que afectan el desempeño de la prueba de disolución y también determinar los rangos de cada condición de trabajo en los que se puede trabajar sin afectar la confiabilidad de los resultados o el desempeño de la prueba.

Hanson (1991; pp 94-97) describe detalladamente un protocolo de disolución para los aparatos USP 1 y 2, el cual es aplicable a otros métodos. En él se explica paso a paso el procedimiento que debe seguirse en cada una de las etapas señaladas.

<sup>81</sup> Variable de operación que especifica las condiciones bajo las cuales un producto es manufacturado y puede ser controlado para obtener productos con los atributos especificados o sin defectos (Lanese; 1995).

SECCIÓN II

ASPECTOS COMPUTACIONALES

## CAPÍTULO 6

### MARCO TEÓRICO COMPUTACIONAL

## 6.1. LA INFORMÁTICA.

### 6.1.1. Definición.

Según el análisis de Riquelme (1995), la palabra informática proviene del latín *informare* (dar forma) y del griego *ike, ikaios* (lo relativo a). Entonces, según la misma autora, desde el punto de vista etimológico, es posible definir el término informática como lo relativo a la información. La palabra informática fue aceptada por la Academia Francesa en el año de 1966, mientras que en los diccionarios consultados existentes en nuestro país no es posible encontrar definido el término.

De acuerdo a Galindo (citado por Riquelme A. G., 1995, p 13), la *informática* es la disciplina que se encarga del estudio y tratamiento de información en cualquier área del conocimiento. Tomando en cuenta esta definición, se puede observar que la informática no está ligada sólo a las computadoras, ni es un sinónimo de computación. Es decir, la computadora es una herramienta importante de la informática, pero no es la única.

Actualmente, al hablar de informática se piensa automáticamente en las computadoras; ese simple hecho hace notar que se tiene un concepto equivocado de lo que es en realidad esa disciplina. El desconocimiento de este concepto tan elemental nos indica que se hace uso de esta disciplina y sus herramientas de manera poco reflexiva, lo cual nos puede conducir a problemas diversos.

Por otra parte, según Donald H. Sanders (1990), [...]“la información consta de datos organizados en una forma que es útil para las personas que la reciben”; por lo tanto, no se debe confundir los datos con información, ya que de acuerdo al mismo autor, [...]“toda la información consta de datos, pero no todos los datos producen información específica e inteligible”. Esto es, se necesita del criterio humano para que al interpretar los datos, estos se conviertan en información que sea útil para un fin determinado.

### 6.1.2. Herramientas de la Informática

La informática se vale de diversas herramientas para el tratamiento de información. Dado que el desarrollo del presente trabajo involucra el tratamiento y estudio de información, es necesario elegir adecuadamente la herramienta que utilizaremos para tal fin. Según Galindo las herramientas de la informática se pueden dividir en dos tipos:

*Físicas:*

- \* La computadora.
- \* Las redes de comunicación (teléfono alámbrico y celular, cable de video).
- \* Las redes satelitales (complemento de la telefonía y la televisión).
- \* Las redes de fibras ópticas.
- \* Las videograbadoras.
- \* Los sistemas de realidad virtual.

*Lógicas:*

- \* La teoría de fractales.
- \* **El diagrama de flujo de datos.**
- \* El análisis estructurado de De Marco
- \* Metodologías de análisis y diseño orientado a objetos
- \* Lingüística matemática
- \* Algorítmica
- \* Heurística

La **computadora** es la herramienta física que elegimos para desarrollar el *producto informático computacional en ambiente multimedia sobre disolución de polvos y tabletas (DISPOLTAB)*. Esta elección se hizo considerando las ventajas que representa el uso de computadoras en la educación, tema que abordaremos más adelante.

Para el desarrollo del sistema multimedia se eligió utilizar el **diagrama de flujo de datos** como herramienta lógica para el **tratamiento** de la información. Este diagrama nos permite realizar una estructuración adecuada del flujo de información, lo cual nos va a facilitar el desarrollo de la interfase de usuario.

### 6.1.3. La computadora como herramienta informática en la actualidad.

En un futuro no muy lejano, la mayoría de las personas se ocuparán de manipular y transmitir información, independientemente de su profesión. Se dice por ello que estaremos en la era de la información, de hecho ya entramos en ella. Actualmente, es posible manejar grandes cantidades de información gracias a las computadoras, las cuales se encuentran en las oficinas, fábricas, escuelas, hogares, hospitales, agencias de gobierno, bancos, tiendas y laboratorios, lo que da una idea de su amplia gama de aplicaciones como auxiliar de la informática.

Sin embargo, es necesario conocer y dominar la tecnología computacional de tal manera que la gente sea capaz de utilizarla adecuadamente, tomando en cuenta el efecto que tienen las computadoras sobre el hombre y la sociedad. De esa manera se iniciará el conocimiento sobre esta tecnología informática, y seremos capaces de utilizarla en nuestro beneficio gracias a una reflexión previa a su adopción por parte de las personas e instituciones.

#### 6.1.4. Aplicaciones de la informática.

La informática es aplicable a todas las áreas del conocimiento. Riquelme mencionó en su trabajo titulado "*Informática y Métodos de Diseño de Productos Informáticos Computacionales*" que una aplicación novedosa es la llamada "supercarretera informática", la cual implicaría en principio algún tipo de integración de computadoras, *software*<sup>82</sup> redes telefónicas y satélites para constituir una infraestructura de amplia capacidad informática. Con esto se pretendía enlazar la información de todas las bibliotecas, hospitales, escuelas, sistemas de entretenimiento por cable y todo aquello que esté sistematizado y sea accesible a través de las computadoras y las telecomunicaciones. Esto es hoy ya una realidad, lo constituye la red llamada Internet.

Entre otros campos de aplicación de la informática destacan los siguientes, mencionados por Riquelme:

##### 6.1.4.1. Aplicaciones en la industria.

A. Dada la globalización de la economía mundial en la actualidad, los empresarios necesitan ahora un rápido y acertado tratamiento de información, lo cual es posible gracias a los sistemas modernos de comunicación: el teléfono, enlaces digitales vía satélite, fibra óptica, microondas, radio o láser, los cuales permiten la transmisión de datos e información, comunicaciones verbales y videoconferencias.

B. El trabajo informático apoyado en el diseño auxiliado por computadora es un elemento importante en el desarrollo de aplicaciones en la industria. Asimismo, el trabajo apoyado en la manufactura auxiliada por computadora es otro elemento importante, muy útil en la industria automotriz, en la industria maquiladora, etc.

##### 6.1.4.2. Aplicaciones en la educación.

A. Por medio del CD-ROM, de la carretera informática, o de otros medios, las organizaciones educativas, incluyendo al estudiante y al docente, pueden tener acceso a infinidad de información generada en cualquier parte del mundo.

B. Para apoyar el aprendizaje en algún área del conocimiento, ya sea apoyando la transmisión o ejercitación de un conocimiento particular de un tema y materia determinada, y/o tratando de interesar genuinamente al alumno por la investigación.

C. Como un apoyo para la elaboración de programas educativos.

<sup>82</sup> En el campo de la computación se le llama software a la parte intangible de la computadora que permite el funcionamiento de una computadora, es decir, los programas y paquetes que permiten el uso de variadas aplicaciones. Sanders (1990) lo define como las instrucciones que controlan el funcionamiento de la máquina

D. Para generar nuevas propuestas y modelos de aprendizaje, con la posibilidad real de adaptar métodos y contenidos a las necesidades particulares de los estudiantes sin estar restringidos a un conjunto de respuestas predefinidas, tal como sucedió con el *software educativo* tradicional.

#### 6.1.4.3. Aplicaciones en la investigación.

A. La aplicación de la informática en la investigación es muy amplia: se usa en las ingenierías mecánica, estructural, eléctrica, electrónica, nuclear, química y petrolera; se usa también en la biotecnología, la medicina, las matemáticas, la econometría, la estadística, la simulación, la educación y hasta la producción de cine.

B. En la química farmacéutica se usa la informática para el diseño de nuevas medicinas y observar sus efectos en el cuerpo humano; los químicos teóricos pueden crear nuevos compuestos y analizar su estabilidad. En la medicina, la informática con ayuda de las supercomputadoras puede detectar tumores y simular su extirpación.

Por último, cabe señalar que es necesario aplicar la informática tomando en cuenta el impacto social que puede provocar, a fin de ser sujetos y no objetos de la tecnología informática. Una solución a esto, que propone Galindo, además de la información de la sociedad y el desarrollo de empresas industriales propias, es el desarrollo de tecnología informática propia. De esa manera no se adoptaran tecnologías extranjeras, ajenas a nuestra realidad, y no correremos el riesgo de [...] "terminar como usuarios cautivos de una tecnología que no manejamos".

Se ha detectado que en nuestro país se destinan muy pocos recursos a la producción de *software* que solucione problemas que nos afectan de manera muy particular (administrativos, educativos, etc. a nivel nacional e institucional). Lo que se hace en la mayoría de las organizaciones es comprar aplicaciones empaquetadas, utilizando los recursos destinados al desarrollo sólo para darle mantenimiento a dichas aplicaciones. Según Riquelme, más del 70% del *software* utilizado en México es de importación y casi todos resuelven problemas de tipo administrativo-operativo.

Es aquí donde radica la importancia de generar *software* propio que solucione la problemática que se presenta en nuestro entorno, en el caso del presente trabajo, para tratar de apoyar al profesor en la enseñanza a los estudiantes de la carrera de Q. F. B. del área de Farmacia de la FES Cuautitlán.

### 6.1.5. Productos informáticos computacionales.

Un *producto informático computacional* es aquel producto de *informática educativa* automatizado cuyo desarrollo se basa en la computadora como una herramienta física.

Según Riquelme, las características deseables de un producto informático computacional son:

1. Darle la importancia y recursos que amerita su desarrollo.
2. Utilizar herramientas informáticas nuevas en su diseño, no copiando objetivo por objetivo algún programa de estudios tradicional y en secuencia cerrada.
3. Un sistema de este tipo debe ser eficaz, eficiente, amigable y robusto, esto es, que mínimo haga lo que dice que hace, que lo haga bien, que la gente lo use y que no se caiga.
4. Su ingrediente principal de diseño debe ser la interactividad, con lo cual el usuario puede interactuar inmediatamente con el sistema.
5. Estar compuesto por módulos que se integren unos con otros.

Por último, su desarrollo debe involucrar un trabajo interdisciplinario.

Es por ello que nosotros podemos denominar al *sistema multimedia sobre disolución de polvos y tabletas (DISPOLTAB)* como un producto informático computacional.

Los *productos informáticos computacionales* aparecieron después del llamado *software educativo* y se puede decir que son una variante de este. A continuación se aborda el tema del uso de computadoras en la educación y cómo ha ido evolucionando el *software educativo*.

## 6.2. USO DE COMPUTADORAS EN LA EDUCACIÓN.

### 6.2.1. Antecedentes.

El uso de las computadoras se ha extendido desde hace varias décadas hasta la fecha en todos los ámbitos, desde la administración hasta la investigación científica. Sin embargo, en el campo educativo las computadoras no han recibido una difusión acorde con su gran potencial. Además, en el caso de ser utilizadas para la educación en las escuelas, con frecuencia las computadoras se introducen dando prioridad al aspecto tecnológico<sup>83</sup> sobre su utilidad como herramientas para facilitar el proceso de enseñanza-aprendizaje.

Por otro lado, el esquema actual de enseñanza en nuestro país está en crisis, ya que impone a profesores y alumnos roles rígidos. El del profesor es el de "sabelotodo", mientras que el del alumno es un rol pasivo, poco participativo; la enseñanza se da de manera despersonalizada y se busca más memorizar información que aprender. Los factores anteriores aunados al hecho de que existe una gran cantidad de conocimientos que se deben enseñar, y que se cuenta con pocos especialistas que a su vez disponen de poco tiempo para enseñarlos, tienden a hacer obsoletos los métodos convencionales de enseñanza. Este último hecho genera la necesidad de buscar herramientas y métodos que faciliten el proceso de enseñanza-aprendizaje.

Una alternativa a la problemática mencionada es el uso de la computadora como herramienta de la educación, ya que permite manejar grandes cantidades de información, sumado a las ventajas que menciona Ángel Manuel de Estrada sobre el uso de computadoras en la educación:

- Permiten la personalización del aprendizaje.
- Favorecen el trabajo grupal y el intercambio de ideas y experiencias entre pares<sup>84</sup> (siempre y cuando se aplique la enseñanza individualizada combinada con la enseñanza en grupos).
- Amplían la atención activa del maestro (puede estar en "todos lados" al mismo tiempo y de una manera personalizada).
- Proponen un trabajo interactivo<sup>85</sup>.
- Son una gran fuente de motivación.
- Aumenta el grado y el tiempo de atención.

<sup>83</sup> Tecnología: aplicación sistemática y sistémica de conceptos y conocimientos para la solución de problemas. (Cass G., citado por Godina S., Luz H.: 1996).

<sup>84</sup> El término "pares" se refiere a los compañeros, los iguales, los que están en un mismo nivel de ideas, en un mismo nivel académico (en un mismo grado).

<sup>85</sup> Definimos la interactividad como la característica que proporciona al usuario la capacidad de controlar la velocidad y orden de presentación de la información que consulta.

- Ahorran tiempo de trabajo rutinario.

Por todo ello, la computadora puede ser un poderoso auxiliar para que el profesor cumpla adecuadamente su nuevo rol en la enseñanza<sup>86</sup>.

Asimismo, para aplicar adecuadamente la tecnología computacional en la educación, es necesario contar con una estrategia adecuada de su uso. Para lograrlo se requiere contar con materiales adecuados, *software* y actividades especiales. En este aspecto, el llamado *software educativo* ha demostrado ser útil para los docentes en materia de enseñanza.

Finalmente, cabe mencionar que no se trata de trasplantar la tecnología proveniente de otros países, sino de aplicarla basándonos en estudios previos que se hallen encaminados a la solución de problemas concretos de la institución en cuestión.

### 6.2.2. Historia del *software educativo*.

Desde el momento en que se empezaron a utilizar las computadoras en la educación, se empezó a generar el denominado *software educativo*, el cual puede definirse, según Manuel Juárez Pacheco<sup>87</sup> como aquel *software* que tiene como objetivo intervenir en el proceso de enseñanza aprendizaje. Según Riquelme (1995), este tipo de *software* se utiliza como auxiliar para conducir a la adquisición de conocimientos.

Sin embargo, fue mucho tiempo antes de la invención de las computadoras cuando se sentaron las bases teóricas y prácticas del *software educativo*, cuya primera base fue la *enseñanza programada*. A continuación hacemos una revisión de los hechos que antecedieron a la aparición del *software educativo* y la evolución que dicho *software* ha tenido hasta nuestros días.

**1924.** S. L. Pressey, profesor de psicología, inventó una máquina autocorrectora (la *Pressey Drum Tutor*) basada en el principio de pregunta con respuesta a elección. Pressey descubrió que la eficiencia del aprendizaje aumentaba considerablemente con la ayuda de su máquina. Gracias a su invento, Pressey puede considerarse como el precursor de la *enseñanza programada*.

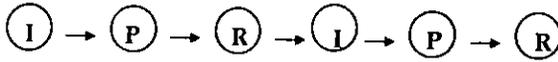
**1954.** En este año, otro psicólogo, B. F. Skinner planteó por primera vez la enseñanza programada desde un punto de vista psicológico, en un artículo titulado "The Science of Learning and the Art of Teaching". Por ello se considera a Skinner como el *padre de la educación programada*. Skinner sistematizó el hallazgo de Pressey y usó las técnicas de Watson sobre psicología del conductismo para elaborar un método de enseñanza.

<sup>86</sup> El de consejero y guía, no el de única fuente de conocimientos.

<sup>87</sup> Citado por Riquelme, A. G.; *Informática y Métodos de Diseño de Productos Informáticos Computacionales*; Tesis de Maestría; IPN; México, D. F.; 1995. p 34

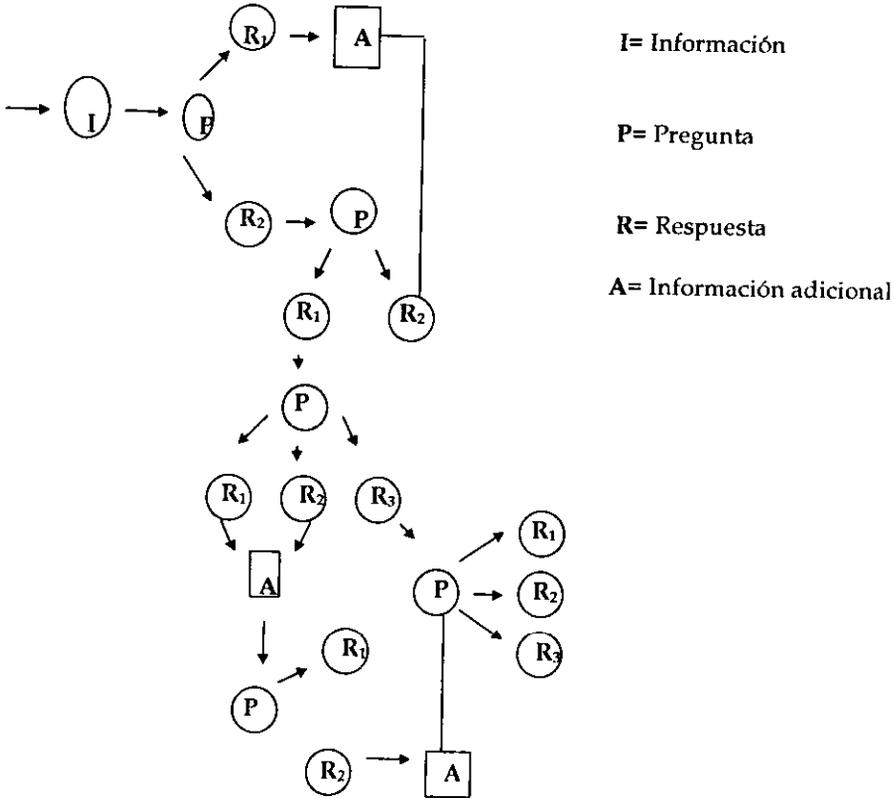
Posteriormente diseñó una máquina para poder aplicar su método (*máquina de enseñar*); en esta máquina, a diferencia de la de Pressey, la respuesta quedaba sugerida en la pregunta una vez dada cierta cantidad de información.

Pedagógicamente hablando, [...]“la enseñanza programada se funda en la atomización de las nociones que se deben adquirir”<sup>88</sup>. Existen dos tipos básicos de enseñanza programada, la lineal y la ramificada (o polisecucional). Los lineales son llamados también *skinnerianos* y como su nombre lo dice, están diseñados para seguir un camino único, como se esquematiza a continuación:



I=Información P=Pregunta R=Respuesta

Los polisecucionales son también llamados *Crowderianos* y su diseño permite seguir varios caminos de acuerdo a la respuesta dada por el alumno:



Ma. Antonieta García Blanco menciona que las ventajas principales de la enseñanza programada son:

- Importante reducción del tiempo de aprendizaje.
- Nivel más alto de aprendizaje.
- Reacción favorable por parte de los estudiantes.
- Nuevo papel del instructor.

Considerando todas las ventajas de la enseñanza programada, esta se implantó en varias escuelas de aquella época, elaborando y utilizando los llamados *libros programados*.

**1974.** A partir de este año empezó a generarse *software educativo* basado en la *enseñanza programada*. Sin embargo, dicho software tenía una aplicación muy limitada, ya que en el mejor de los casos su elaboración se basaba en la enseñanza programada de tipo *Crowderiano*, copiando en las pantallas las páginas de los libros programados. A este tipo de *software educativo* se le denominó como *tutoriales*<sup>89</sup>

**1980.** A mediados de este año, en México se generaron programas (tutoriales) que se podían manipular con sólo una o dos teclas.

**1980 en adelante.** Durante las dos últimas décadas se ha generado una gran cantidad de *software educativo*. Dentro de este podemos considerar a la denominada *multimedia interactiva*, cuyo uso se ha ido extendiendo a partir de la década de los ochenta hasta la década de los noventa.

<sup>89</sup>Los tutoriales se asemejan a un libro, pero la diferencia con este es que se tiene acceso a la información por medio de la computadora. A pesar de ser *Crowderianos*, los tutoriales dirigen la exploración de la información de acuerdo al criterio del programador y no de acuerdo a las necesidades del usuario.

### 6.3. LOS SISTEMAS MULTIMEDIA EN LA EDUCACIÓN.

En los últimos años se ha venido empleando en el campo educativo, un conjunto de herramientas audiovisuales de apoyo didáctico, cuyo propósito es facilitar al profesor la transmisión de conocimientos. Se ha considerado que dichas herramientas audiovisuales son buenas asistentes, ya que le ahorran tiempo al docente y le facilitan su labor. Algunas de estas herramientas son las diapositivas, acetatos, videos y documentales, y más recientemente, las computadoras, como se mencionó anteriormente. Respecto a las computadoras, se ha aceptado que los sistemas multimedia como recurso audiovisual tienen un gran potencial como apoyo de la enseñanza.

#### 6.3.1. Multimedia y sus elementos.

El **hipertexto**<sup>90</sup>, la **hipermedia**<sup>91</sup> y la **multimedia** son tres herramientas actuales de la informática, las cuales se pueden utilizar en la elaboración de un producto informático computacional. Por nuestra parte, consideramos a hipertexto e hipermedia como partes intrínsecas de un diseño multimedia.

#### *La multimedia*

Desde el punto de vista lingüístico, la palabra multimedia puede analizarse como sigue: *multi* se refiere a muchos (mínimo dos), y *medio* puede referirse a almacenamiento, transmisión, comunicación, representación, presentación, introducción, interacción y percepción, lo cual significa, según Lars Kjelldahl, que medio puede referirse a niveles diferentes de abstracción. Por otro lado, *media* es la forma plural de medio (en inglés), por lo que multimedia puede traducirse al español como multimedios. Sin embargo, nosotros manejamos el término más comúnmente utilizado, que es multimedia.

---

<sup>90</sup>Este término fue creado por Ted Nelson en el año de 1956; según otro autor, Tay Vaughan, se tiene un sistema de hipertexto cuando ciertas palabras se convierten en claves o están indexadas a otras palabras, es decir, que en un texto dado usando el ratón o las flechas del teclado, al colocarse en alguna de las palabras del texto y oprimirla, el usuario puede obtener más información al respecto. De esa manera es posible obtener una rápida recuperación electrónica de datos de la información asociada. [...] "El texto puede llamarse hipertexto porque las palabras, secciones e ideas están vinculadas, y el usuario puede navegar a través de él en forma no lineal, rápida e intuitivamente" (Vaughan, I.: 1995: p 229).

<sup>91</sup>La hipermedia es la vinculación de palabras a imágenes, secuencias de video, sonidos y otras ilustraciones, a través de las cuales se puede navegar de manera no lineal. Asimismo, la manera más sencilla de navegar a través de estructuras de hipermedia es con botones que permiten acceder dicha información vinculada (textos, gráficos, sonido, etc.). Es posible afirmar que "la hipermedia no es más que hipertexto con capacidad gráfica y fotografía integradas" (Grice, Roger; Ridway, Lenore, 1993, p 430).

El término multimedia se ha definido de diferente manera, y cambia de autor a autor. Sin embargo, la mayoría coincide en que es una combinación de texto, arte gráfico (fotografías, gráficos, dibujos), sonido, animación y video, todo integrado por una computadora, tal como lo señala la definición dada por la Asociación Mexicana de Multimedia y Nuevas Tecnologías (citado por Godina S., Luz H.; 1996): [...] "se entiende por multimedia las aplicaciones de computadora para usuario final que integran tres o más de los siguientes cinco tipos de datos: audio, imagen fija, imagen en movimiento (video o animaciones) texto y gráficas".

### 6.3.2. Beneficios del uso de multimedia en la educación.

Por otro lado, diversos autores consideran a multimedia como una herramienta importante para la educación, ya que permite a los alumnos, entre otras cosas, tener un fácil acceso a la información. La característica esencial de multimedia, como ya se había dicho, es la interactividad; además, al trabajar con un sistema multimedia el usuario [...] "sólo recibe información cuando realmente está dispuesto a recibirla", con lo cual se eliminan las pérdidas de información.<sup>92</sup>

Godina menciona que Macromedia publicó en octubre de 1992 un análisis sobre multimedia interactiva para educación y comunicación, señalando, entre otras cosas, los mayores beneficios proporcionados por multimedia, algunos de los cuales son:

1. Ambiente sin riesgos (simuladores).
2. Mayor grado de experiencia en la materia a revisar (incrementan la adquisición de conocimientos).
3. Disponibilidad de la información en el momento necesario (cuando y donde se le requiere).
4. Presentación consistente de la información, ya que todos los usuarios obtienen la misma información y están expuestos a ambientes de aprendizaje idénticos.
5. Reducción del tiempo de aprendizaje.
6. Acceso individualizado, ya que permite a los usuarios ver las lecciones que necesitan las veces que les sea conveniente, con lo cual puede tener el control, tanto de su tiempo, como de su proceso de aprendizaje.
7. Reforzamiento visual, auditivo e interactivo.
8. Mayor motivación.

<sup>92</sup>Rivera G., Patricia; Cervantes S., Armando; Landois P., Luis; *Multimedia, texto, animación, sonido y video en computadoras personales*; López de Investigación y Posgrado; Vol. III, No. 4, 1994; p 12.

Por su parte, Marton (1996) señala que con los sistemas multimedia interactivos el estudiante puede controlar los diversos mensajes audio-escritos-visuales (los cuales enriquecen el aprendizaje), ofreciendo así una posibilidad de interacción más flexible y dinámica entre el sistema y el estudiante.

El mismo autor menciona que los sistemas multimedia interactivos cuestionan los actuales métodos de aprendizaje y enseñanza, por lo que proponen nuevos roles a los profesores y a los formadores: el de ayuda, guía, tutor, acompañante. No los amenaza, sino que les permite asumir los verdaderos papeles que se espera de ellos.

Rivera y colaboradores indican la necesidad de realizar en nuestro país sistemas multimedia de capacitación o enseñanza acordes a la idiosincrasia y cultura del mexicano. Asimismo, la Comisión de Carnegie<sup>93</sup> afirma que las nuevas tecnologías como la de multimedia, deben ser herramientas y no guías de la instrucción. Esto quiere decir, como ya se ha mencionado, que es necesario hacer una reflexión antes de adoptar las tecnologías, haciéndolo de manera crítica y no hacer dicha adopción sólo porque existe la tecnología, porque esté de moda o por temor a quedar rezagados. Godina menciona que las herramientas multimedia podrían utilizarse unas cuantas horas en todo el curso (del que se trate) o un tiempo mayor del mismo, teniendo siempre claro el objetivo que se busca alcanzar con el uso de los sistemas multimedia.

Finalmente, cabe mencionar que actualmente se tiene conocimiento de una gran cantidad de sistemas multimedia dirigidos a la educación (ver bibliografía referente al tema).

### 6.3.3. Características deseables de un diseño multimedia.

#### 6.3.3.1. Características de la información.

La información escrita presentada en un diseño multimedia necesita ser:

A. *Exacta*. Esto se refiere a que la información debe ser lo más exacta y precisa posible, para que al cambiar de un contexto a otro, no se hagan malas interpretaciones de la información presentada.

B. *Completa*. A diferencia de un texto lineal, en una presentación no lineal es prácticamente imposible asegurar que se ha presentado la información completa, ya que esto depende de la manera en que el usuario lleva a cabo su consulta, dada la facilidad de navegación. Sin embargo, es necesario procurar incluir toda la información que se considere suficiente para que el usuario pueda satisfacer sus necesidades.

<sup>93</sup>Citado por Godina S., Luz H.: 1996.

C. *Pertinente*. Este punto se refiere a que debemos procurar no colocar información no significativa, innecesaria. Sin embargo, como la pertinencia cambia de un usuario a otro (dado que cada persona tiene necesidades diferentes), esto se puede resolver incluyendo información de interés general y también incluir información más específica que satisfaga una búsqueda particular.

D. *De apariencia comfortable*. Se refiere a la necesidad de la estandarización del documento multimedia en cuanto a apariencia (colores, tipos de letra, títulos en el mismo lugar de la pantalla, etc.) y navegación, esto es, la creación de un background consistente<sup>94</sup>. De esa manera se logrará un modelo mental que hará sentir cómodo al usuario

E. *Legible*. La información debe ser visible al lector, de tal manera que las letras puedan verse y reconocerse fácilmente. Asimismo, la información debe ser comprensible, esto es, que la sintaxis y la redacción no dificulten la comprensión de lo que se lee. Esto se puede conseguir redactando los textos con la mayor simplicidad posible.

#### 6.3.3.2. Características del diseño.

En general, un sistema multimedia debe tener un diseño claro y simple. Por ello es recomendable alcanzar los siguientes objetivos en un diseño multimedia:

A. Simplicidad en el diseño de sus elementos. Para lograr la simplicidad es necesario minimizar el desorden, haciendo que el sistema multimedia parezca, se sienta y sea de uso sencillo. Debe tener un background consistente, como ya se ha explicado. Un background consistente permitirá colocar la atención del usuario en puntos específicos, y además el usuario no tendrá que aprender a cada momento como interactuar con cada pantalla.

B. El diseño de los elementos, atmósfera y tono de interacción con el usuario debe ser acorde a la imagen de la organización responsable del desarrollo del sistema multimedia de que se trate.

C. Función del sistema multimedia como una ayuda al acceso de información. Se refiere a la manera de acceder a la información almacenada, esto de acuerdo a los modelos mentales y a la transparencia de operación del sistema multimedia. Un buen diseño ayuda al usuario a comprender cómo interactuar con el documento y le permite controlar la naturaleza de dicha interacción.<sup>95</sup>

<sup>94</sup>Un background consistente se refiere a tener el mismo diseño de pantalla en todo el sistema multimedia. Puede lograrse repitiendo la colocación y formato de los elementos guía principales(background), como los bloques de texto y controles de navegación.

<sup>95</sup>Entendida por nosotros como interactividad

D. Economía de esfuerzo, tomando en cuenta limitaciones tecnológicas y recursos financieros necesarios para el desarrollo de un sistema multimedia. El diseño no debe estar determinado por las herramientas disponibles, ni limitado por el descuido.

Finalmente, cabe mencionar que es necesario evitar pantallas desagradables llenas de múltiples tipos de letra, cajas innecesarias e insignificantes, ruidos irrelevantes, y redes confusas de posible interactividad.

Estas son las características con las cuales se procuró cumplir al desarrollar DISPOLTAB. En el capítulo de **Discusión** retomaremos el tema a fin de decidir si se logró o no conferir dichas características a DISPOLTAB.

## 6.4. DESARROLLO DE SISTEMAS MULTIMEDIA EN EL ÁREA DE FARMACIA.

### 6.4.1. La problemática.

En el mundo actual, la información cambia continuamente dado que nuevos conocimientos son generados a cada momento. El área farmacéutica no es la excepción, se hacen investigaciones en todos los países y los resultados son publicados o difundidos de diversas maneras a través de diferentes medios. En lo que toca al área de la Tecnología Farmacéutica, específicamente en la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo de la FES Cuautitlán, se detectó que los profesores se enfrentan a un continuo problema cuando tratan de transmitir a sus alumnos los conocimientos que estos necesitan para desenvolverse adecuadamente en su ejercicio profesional, debido principalmente a la existencia de una cantidad extensa de información.

Además, otros problemas a los que se enfrenta el profesor son: el periodo de tiempo en el que tienen que cubrir los cursos es corto por razones administrativas, hay pocos especialistas que impartan las asignaturas, por lo que los grupos son muy grandes y por consiguiente el profesor dispone de poco tiempo para brindar asesorías individuales. Es por esta razón que con frecuencia los alumnos no pueden profundizar en los temas de su interés.

Atendiendo a esta problemática, se planteó desarrollar una serie de sistemas multimedia que apoyen a los profesores en la enseñanza de diversos temas que se revisan en la carrera de Q.F.B. de la FES Cuautitlán, específicamente en el área de Farmacia (7°, 8° y 9° semestre).

Los sistemas desarrollados hasta el momento son: *Mezclado de polvos*, *Fluidización y Buenas Prácticas de Manufactura*. Estos sistemas multimedia son el antecedente inmediato, por lo menos en México, del sistema multimedia sobre *disolución de polvos y tabletas* que en este momento estamos exponiendo, y que denominamos *DISPOLTAB*. Cabe señalar que se realizó una búsqueda bibliográfica y por Internet de sistemas multimedia de este tipo, con resultados infructuosos.

### 6.4.2. Los primeros sistemas desarrollados.

El entorno multimedia interactivo en el que se desarrollaron los productos informáticos computacionales sobre las operaciones unitarias de *Mezclado* y *Fluidización*, así como el sistema sobre *Buenas Prácticas de Manufactura*, propicia la participación activa de los alumnos, ya que tienen la posibilidad de elegir el orden y velocidad de la información que consultan. Lo anterior es lo que definimos como interactividad y es la característica de multimedia que le da ventajas sobre otros recursos audio-visuales que también integran texto, video, sonido e imágenes.

A continuación se describe brevemente el contenido de cada uno de los sistemas multimedia desarrollados.

#### 6.4.2.1. Mezclado.

El sistema multimedia de nombre "PROYECTO MEZCLADO" está constituido por 98 pantallas o páginas, de las cuales la primera es la presentación, donde puede verse el escudo de la UNAM, la segunda pantalla es la bienvenida al sistema y la tercera contiene el índice de temas. El proyecto mezclado está constituido por cinco temas o módulos:

Introducción. Menciona la importancia de la operación unitaria de mezclado de polvos y se presentan algunas definiciones (mezcla perfecta, mezcla aleatorizada y mezcla ordenada).

Mecanismos del mezclado. Incluye los mecanismos propuestos por Lacey (difusión corte y convección); explica el fenómeno de segregación, sus mecanismos y causas principales.

Equipos. Muestra una clasificación de los equipos, las características de los equipos más representativos, sus ventajas y desventajas, así como los criterios a seguir para su selección.

Factores Farmacéuticos. Explica cómo factores del proceso, del equipo y/o de los materiales afectan la eficiencia de la operación y del producto terminado.

Validación. Describe el proceso de validación para esta operación y las principales acciones a realizar durante su desarrollo.

Este sistema cuenta también con una sección de ayuda para guiar al usuario en el uso del sistema.

#### 6.4.2.2. Fluidización.

El sistema multimedia de nombre "FLUIDIZA" está constituido por 178 páginas, 137 imágenes, 47 hotwords (palabras clave) y un almacenamiento de 13.06 Mega Bytes. Se divide en seis capítulos o temas que son presentados en el índice al inicio del sistema:

Introducción.

Fundamentos. Qué es la fluidización, como ocurre el proceso, descripción de los regímenes de fluidización.

Equipos. Se dan las descripciones y especificaciones de Secadores, Secadores/Granuladores Convencionales, Recubridores Convencionales con inyección superior, Recubridores de rotor con inyección en la base, Recubridores tipo Wuster con inyección tangencial.

Procesos. Mezclado de polvos; secado de polvos y granulaciones; granulación por atomización; recubrimiento de película para formas farmacéuticas de liberación controlada.

Escalamiento. Cómo escalar los parámetros de proceso. Ejemplos aplicativos. También este sistema cuenta con un tema de ayuda al usuario.

### 6.4.2.3. Buenas Prácticas de Manufactura.

El sistema multimedia denominado "BUPRAMA" está constituido por 200 pantallas o páginas, 143 imágenes, 60 hotwords (palabras clave), 14 objetos gráficos y 5 animaciones con sus correspondientes archivos de sonido. El sistema se divide en cinco temas o libros:

Introducción. Aquí se incluye qué son, qué función tienen, la importancia y la relación de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), el Control de Calidad y el Aseguramiento de Calidad, se da una breve historia de como surgieron las BMPs y se mencionan de forma general las características de la *Food and Drug Administration*, las Normas ISO 9000 y las Normas Oficiales Mexicanas.

Documentación Técnica. Se describen los documentos técnicos utilizados dentro de la industria farmacéutica, como son: Procedimientos Estándar de Operación y Procedimientos de Fabricación, entre otros, y se indica la importancia de contar con un sistema de documentación apropiado.

Instalaciones. Se dan las características generales e individuales de las diferentes áreas que conforman un establecimiento farmacéutico como son: almacenes, producción, control de calidad y auxiliares.

Personal. Se mencionan los diferentes tipos y características del personal dentro de la industria farmacéutica, se describen los diferentes tipos de indumentaria y accesorios utilizados entre otros.

Equipos. Se abordan los aspectos de construcción, diseño, limpieza, mantenimiento y operación del equipo, y se mencionan de manera general las características del equipo utilizado en la producción de sólidos.

Este sistema cuenta con un botón de ayuda, la cual puede ser desplegada en cualquier parte del libro sin necesidad de salir de él, ya que está elaborado como una especie de *hotword*.

### 6.4.3. Metodología empleada en el desarrollo de los sistemas.

El primer paso para desarrollar cada uno de los sistemas multimedia fue recopilar la información bibliográfica, para posteriormente organizarla, depurarla y sistematizarla. Asimismo, el desarrollo de cada sistema involucró una metodología de diseño, haciendo uso de hipertexto e hipermedia, generando la interface de usuario, editando e insertando imágenes, archivos de sonido y animaciones.

Cabe mencionar que una de las características de los sistemas, es su versatilidad, ya que además de permitir un acceso fácil, rápido e interactivo a la información, no están limitados a su uso ideal por medio de la computadora, sino que pueden también ser utilizados mediante acetatos, diapositivas o video.

El concepto multimedia durante el desarrollo de los sistemas fue cambiando a medida que se avanzaba por cada uno de ellos. En el primer sistema desarrollado sobre *Mezclado*, se utilizó poco la hipermedia (información vinculada de palabras clave -*hotwords*- a imágenes), y en cambio se hizo uso de hipertexto y sonido, así como de animaciones, fotografías y esquemas ilustrativos del tema tratado; asimismo, no se perdió de vista el diseño de la interface para así lograr la interactividad.

En lo que respecta al sistema de *Fluidización*, que fue desarrollándose casi a la par con el de *Mezclado*, se hizo uso principalmente de hipertexto, fotografías y esquemas, así como una interface atractiva y fácil de usar.

En el desarrollo del sistema sobre *Buenas Prácticas de Manufactura*, además de todo lo contemplado en los dos sistemas anteriores (hipertexto, fotografías, esquemas, sonido, diseño de la interface, animaciones), se utiliza la hipermedia como una herramienta más del diseño multimedia.

Todas estas experiencias se tomaron en cuenta para el desarrollo de *DISPOLTAB*; en el capítulo de resultados describiremos ampliamente el **Producto Informático Computacional en Ambiente Multimedia *DISPOLTAB***.

El propósito que se persigue con la elaboración de estos sistemas multimedia, a los cuales se suma *DISPOLTAB*, es el de producir un CD que los integre, con lo cual será más sencilla su difusión y distribución.

## 6.5. RECURSOS COMPUTACIONALES PARA EL DESARROLLO DE DISPOLTAB.

El desarrollo de multimedia es un proceso de integración de hardware y software, además de la integración de un grupo de trabajo interdisciplinario.

### 6.5.1. Hardware.

De acuerdo a Rivera y colaboradores, para que un sistema multimedia se almacene y ejecute con eficiencia, se requiere de mucha memoria, gran cantidad de almacenamiento masivo y alta velocidad de procesamiento, pero ¿qué tanto?. Según los mismos autores, para el desarrollo de aplicaciones multimedia se requiere:

- Una computadora con procesador 486 o pentium con velocidad de 33 a 100 MegaHertz.
- Memoria RAM de 8 hasta 16 MB.
- Almacenamiento en disco duro de 200 MB hasta 1 GB.
- CD-ROM u otro dispositivo de almacenamiento óptico.
- Tarjeta de sonido.
- Tarjeta aceleradora de gráficos.
- Tarjeta de video (de acuerdo a las necesidades de desarrollo).
- Tarjeta digitalizadora de imágenes (para conexión con el escáner).

Para la elaboración de *DISPOLTAB* se requirió el equipo anterior.

### 6.5.2. Software

Según Rivera y colaboradores, el *software* que facilita la integración de tareas para creadores y desarrolladores de sistemas multimedia incluye:

- Técnicas de compresión.
- Lenguajes y ambientes de programación orientada a objetos.
- Bases de datos orientadas a objetos.
- Sistemas integradores de medios (*authoring*).

## Los Authoring

Como ya se dijo, los *authoring* son sistemas integradores de medios, que sirven como herramientas para crear aplicaciones multimedia sin utilizar necesariamente la programación convencional. Haciendo uso de los *authoring*, las personas con pocos conocimientos de programación pueden desarrollar una aplicación multimedia de manera sencilla.

Los *authoring* son sistemas de desarrollo orientado a objetos que con frecuencia hacen uso de una interfase gráfica de usuario (iconos, menús, cajas de diálogo), lo cual facilita el desarrollo de un sistema multimedia. Manejan pantallas individuales o cuadros, que pueden contener texto, gráficos, figuras, animación, audio y secuencias de video.

Un sólo sistema de *authoring* combina todas las funciones e interfaces requeridas para unir varios medios de fuentes diferentes, lo cual permite al desarrollador centrarse principalmente en el diseño del contenido del sistema, sin tener que preocuparse por la programación (de esa manera aumenta la productividad).

Los sistemas de autoraje (*authoring*) se pueden dividir, basándose en su tipo de presentación, como sigue:

- **Basados en páginas o tarjetas** (*Hypercard, Supercard, Asymetrix ToolBook y Visual Basic*). En los sistemas de este tipo, los elementos se organizan como las páginas de un libro o una pila de tarjetas. Dichas páginas o tarjetas están ligadas en secuencias organizadas con lo cual es posible ir a cualquier página que se desee dentro de un patrón organizado y estructurado. Estos *authoring* permiten reproducir elementos de sonido, ejecutar animaciones y reproducir video digital.
- **Basados en iconos controlados por eventos** (*Autoware Profesional, Icon Author, HCS Interactive*). En estos sistemas los elementos de multimedia y las señales de interacción o eventos se organizan como objetos de un marco estructural, o proceso.
- **Basados en tiempo de presentación** (*Action y Animation Works Interactive*). En este tipo de *authoring*, los elementos y eventos se organizan a lo largo de una línea de tiempo con resoluciones tan altas como un treintavo de segundo.

### 6.5.3. El sistema de integración de medios Asymetrix ToolBook

*Asimetrix Multimedia ToolBook* es de uso muy sencillo; maneja una interfase gráfica *Windows* y un ambiente de programación orientada a objetos. Por medio de este *authoring* es posible presentar la información que deseamos como dibujos, imágenes digitalizadas a color, texto, sonidos y animaciones.

A fin de definir el comportamiento de los objetos (campos de texto, dibujos, gráficos, etc.), *ToolBook* utiliza un lenguaje de programación denominado *Open Script*, el cual es un lenguaje muy poderoso y fácil de usar. La sintaxis de este lenguaje es muy parecida al inglés, además, tiene una amplia gama de comandos y una naturaleza orientada a objetos.

Los *scripts* son pequeños programas que definen el papel que cada objeto presenta en la aplicación.

Con la programación *Open Script* es posible:

- ☞ Definir la **apariciencia**<sup>96</sup> de los objetos.
- ☞ Definir el **comportamiento**<sup>97</sup> de los objetos.
- ☞ Ejecutar las tareas **interactivas** y de **programación**.
- ☞ Tener enlaces de tipo dinámico (DDLs).<sup>98</sup>
- ☞ Tener acceso desde dentro de *Open Script* al MCI (*Media Control Interface*) de *Windows* para controlar dispositivos externos como CD-ROM (tanto para datos digitales como para audio libro rojo), reproductores de discos láser, programas de animación, tarjetas de audio de forma de onda, tarjetas de vídeo superpuesto y secuenciadores MIDI (*Musical Instrument Digital Interface*).
- ☞ Utilizar el teclado, mouse o pantallas de contacto (*Touch Screen*) para interactuar con los diferentes medios y controlar el aspecto y secuencia del sistema.

Este *authoring* nos permite tener aplicaciones *interactivas* y *pasivas* de acuerdo al tipo de navegación que se les confiere:

- ☐ Aplicaciones pasivas. Se caracterizan por un tipo de navegación lineal, en donde el usuario navega secuencialmente de un fragmento de información a otro. Esto es semejante a la enseñanza programada de tipo *skinneriano*, con la diferencia de que la información no se presenta en papel sino por medio de la computadora. En esta aplicación, el usuario no tiene control sobre la secuencia de la presentación, por lo que puede compararse con una videograbación o un documental televisivo.

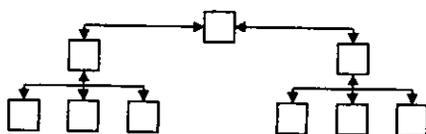
<sup>96</sup>Se refiere al aspecto que tendrán los campos de texto, las imágenes, gráficos, etc., desde el punto de vista del usuario.

<sup>97</sup>Este término hace referencia a la manera en que se comporta cada uno de los objetos, es decir, a las ordenes que ejecutan de acuerdo a la programación que se les confiere.

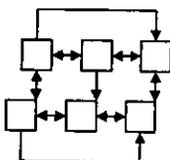
<sup>98</sup>Los DDLs por sus siglas en inglés *Dinamic Link Library* (Bibliotecas de Enlace Dinámico) son códigos de programación que se cargan y descargan de la memoria RAM de acuerdo a la aplicación que se está utilizando

☐ **Aplicaciones interactivas.** Este tipo de aplicación se asemeja a la enseñanza programada de tipo *crowderiano*. El usuario puede elegir la secuencia en la que consulta la información dentro de un marco estructurado predefinido, el cual puede basarse en dos tipos de navegación: **jerárquica**, **no lineal**, y **compuesta**.

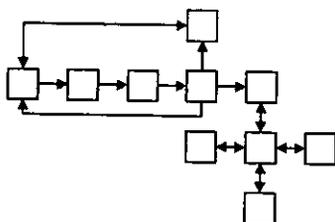
a) **Jerárquica.** Navegación a través de las ramas de una estructura de árbol, la cual se forma de acuerdo a la lógica natural del contenido.



b) **No lineal.** Navegación a través del contenido sin restringirse a vías determinadas.



c) **Compuesta.** Navegación en forma libre y en algunos casos limitada por una organización con más lógica.



Por otra parte, es útil señalar que *ToolBook* cuenta con dos niveles de trabajo, el de **lector** y el de **autor**:

Nivel de lector o *reader* en donde se ejecuta la aplicación desarrollada.

Nivel de autor o *author* con el cual es posible desarrollar las aplicaciones multimedia, así como generar cambios y modificaciones en dichas aplicaciones, tales como generar nuevos libros, crear y modificar objetos en las páginas y escribir guiones.

Asimismo, *ToolBook* maneja la metáfora computarizada de un libro como la base del desarrollo de una aplicación (figura 35). Una aplicación elaborada con *ToolBook* puede constar de uno o más archivos o *libros*, que son fácilmente enlazados entre sí.

Un *libro* está dividido en páginas, las cuales están representadas por cada una de las pantallas que lo conforman. Las páginas son los primeros objetos con los que se crea la aplicación; sobre las páginas se adicionan otros objetos, todos los que se desee, construyéndose así poco a poco la aplicación. Una página o pantalla está constituida por dos capas, el *foreground* y el *background*.

El *foreground*. Corresponde a la última capa (delantera) de la pantalla; puede contener gráficos, campos de texto<sup>99</sup>, botones<sup>100</sup>, imágenes y *hotwords*<sup>101</sup>.

El *background*. Corresponde al fondo de la pantalla y puede ser compartido por más de una página. Además de los objetos del *foreground*, puede contener los llamados *record fields*<sup>102</sup>

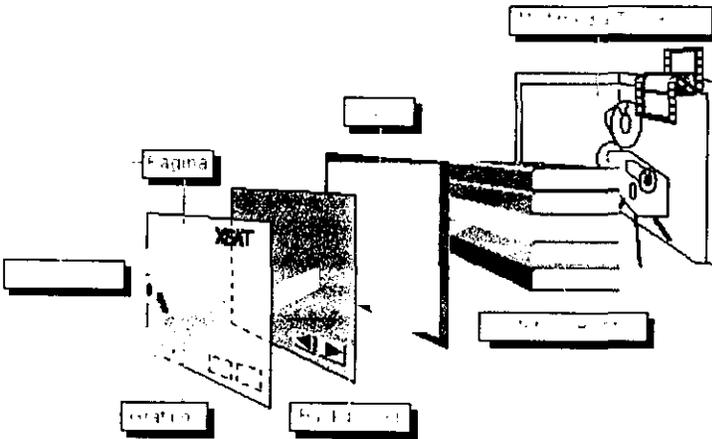


Figura 35. Esquema de los elementos que constituyen la estructura del sistema de integración de medios *Asymetrix ToolBook*.

<sup>99</sup>Un campo de texto es un objeto que contiene texto.

<sup>100</sup>Son objetos que provocan la ejecución de una acción cuando se presiona sobre ellos a través del mouse y permiten la interactividad del sistema.

<sup>101</sup>Las *hotwords* son palabras que brindan la característica de hipertexto en *ToolBook*: por medio de ellas es posible, únicamente con dar un *click* sobre ellas, tener acceso a más información relacionada con dicha palabra.

<sup>102</sup>Los *record fields* o campos de registro son campos que almacenan texto que puede ser ordenado en una base de datos

## 6.6. MÉTODO DE DESARROLLO DEL SISTEMA INFORMÁTICO COMPUTACIONAL DISPOLTAB EN AMBIENTE MULTIMEDIA.

Para el diseño de *DISPOLTAB* se tomó en cuenta la experiencia obtenida durante la elaboración de *MEZCLADO*, *FLUIDIZA* y *BUPRAMA*. Además, se realizó una búsqueda bibliográfica extensa referente al diseño de sistemas multimedia.

Existen diversas opiniones que definen las etapas que conforman la elaboración de sistemas multimedia<sup>103</sup>. Sin embargo, para el desarrollo de *DISPOLTAB* se establecieron etapas de desarrollo particulares, basándose en las mencionadas por algunos autores, pero sin apegarnos estrictamente a ellas, considerando la experiencia obtenida con los anteriores sistemas, a fin de facilitar la elaboración del sistema.

### Etapa I.

#### *JUSTIFICACIÓN.*

Como ya se ha explicado, el primer paso fue la identificación de la necesidad de desarrollar material educativo que funcionara como apoyo didáctico para explicar temas del área de Tecnología Farmacéutica en la FES-Cuautitlán. Se consideró que los sistemas multimedia pueden ser de ayuda para producir material innovador y útil a nuestros propósitos. Posteriormente, se comenzaron a desarrollar los sistemas (*MEZCLADO*, *FLUIDIZA* y *BUPRAMA*), con la colaboración de un grupo de trabajo interdisciplinario, conformado por personal de la Sección de Tecnología Farmacéutica de la FES-Cuautitlán, y del Laboratorio de Aplicaciones Computacionales de la FES-Zaragoza, aprovechando el hecho de que en este último se tenían antecedentes en la elaboración de sistemas multimedia, en el área de biología.

Las razones que llevaron a la decisión de que *DISPOLTAB* fuese el siguiente sistema a desarrollar fueron:

1. Los polvos farmacéuticos (principios activos y excipientes) son importantes para la elaboración de diversos productos farmacéuticos, por lo que su caracterización es de suma utilidad. Su comportamiento en cuanto a disolución es uno de los parámetros fisicoquímicos relevantes a ser considerados durante dicha caracterización.

<sup>103</sup> Marton (1992; p 49), Riquelme (1995, p 47), entre otros.

2. Las tabletas son las formas farmacéuticas de uso más extendido (las de uso convencional, como las tabletas de liberación inmediata y las grageas), por lo que el estudio de su comportamiento de disolución *in-vitro*, en algunos casos nos puede ayudar a asegurar la biodisponibilidad del fármaco contenido en la tableta. Por ello es importante establecer estándares de disolución *in-vitro*, que nos permitan tener una calidad consistente en un producto farmacéutico (en cuanto a la liberación del principio activo), lo cual a su vez (junto con otros factores) podrá asegurar que dicho producto cumplirá con los objetivos para los cuales fue creado, tales como restablecer y preservar la salud humana.

3. La disolución de polvos y tabletas es de gran interés para la tecnología farmacéutica. Sin embargo, realmente su estudio se aborda muy someramente, principalmente por lo variado y extenso de los aspectos que abarca.

Por lo anteriormente expuesto, se procedió a desarrollar un sistema multimedia que abarcara la mayoría de los aspectos relacionados con la disolución *in-vitro* de polvos y tabletas, que fuera capaz de satisfacer el interés de los estudiantes, explicando de manera sencilla y ágil el proceso de disolución, tanto en el aspecto teórico como en el práctico.

Lo que se busca es proveer al estudiante de la información referente al tema, recopilada y sintetizada, para que el usuario tenga un panorama más amplio que el obtenido a través de las clases convencionales, a fin de que valore el campo de aplicación que tienen los estudios de disolución en la Tecnología Farmacéutica, abarcando también algunos aspectos de la disolución relacionados con la Biofarmacia.

## Etapa II.

### PLANEACIÓN.

En esta etapa se establecieron los temas a incluir en **DISPOLTAB**, tomando en cuenta la opinión de los expertos respecto de las necesidades presentadas por los estudiantes. Se establecieron los objetivos del sistema y se procedió a la búsqueda bibliográfica de la información a incluir, a fin de contar con información suficiente y actualizada sobre disolución<sup>104</sup>. Así mismo, se establecieron las necesidades computacionales, las cuales se cubrieron con el equipo y programas con que cuenta el Laboratorio de Aplicaciones Computacionales de la FES-Zaragoza.

<sup>104</sup> En este punto cabe aclarar que la búsqueda bibliográfica se realizó también en el área de desarrollo de sistemas multimedia, a fin de apoyarnos en ellos para el diseño de DISPOLTAB.

### Etapa III.

#### DESARROLLO DE DISPOLTAB.

##### A) Sistematización de la información.

Después de la búsqueda bibliográfica, se procedió a la realización de fichas bibliográficas y de trabajo, a fin de sistematizar la información. En las fichas de trabajo se plasmaron resúmenes de la información encontrada, procurando utilizar una redacción lo más clara y simple posible. Paralelamente a la sistematización de la información se realizó un diagrama de flujo de datos, el cual fue de gran utilidad para la estructuración de la interface de usuario de DISPOLTAB.

##### B) Diseño.

1. Se crearon los módulos que contendrían cada uno de los temas.
2. Se seleccionaron los colores que tendrían las pantallas de cada capítulo, eligiéndose un color diferente para cada tema.
3. Se decidió la ubicación tanto de los botones de navegación como de los títulos y subtítulos (temas y subtemas), tomando como base las recomendaciones dadas por otros desarrolladores de multimedia<sup>105</sup>. Para este fin, también se consultó el tutorial incluido en el *authoring*<sup>106</sup> utilizado para desarrollar DISPOLTAB, en el cual se dan recomendaciones para el diseño de pantallas. Los botones, títulos y subtítulos deben tener una ubicación consistente durante todo el sistema, lo cual se consideró en este punto.
4. Se eligió el tipo y tamaño de letra, procurando que fuera legible, considerando también que el tipo y tamaño de letra para texto, títulos y subtítulos debe ser consistente en todo el sistema.
5. Basándonos en el **diagrama de flujo de datos** se estableció el tipo de navegación del sistema, el cual es de tipo compuesto, a fin de dar un orden lógico a la información, pero sin detrimento de la interactividad, creando los enlaces necesarios para tal fin. Este paso, a pesar de estar incluido en el diseño, se realizó hasta que se finalizó la captura de la información en las diferentes pantallas que conformaron a DISPOLTAB.

##### C) Elaboración del sistema.

1. Una vez definidos los puntos respecto al diseño, se procedió a capturar la información sobre cada tema en la computadora, creando las pantallas necesarias, para lo cual se crearon libros (como ya se describió, el *authoring* utilizado maneja la metáfora computarizada de un libro), uno para cada uno de los temas que conformaron DISPOLTAB. En este punto se depuró la información a incluir, procurando que fuera lo más exacta, completa y pertinente posible.

<sup>105</sup> Brooks (1993); Díaz (1996); Grice (1993); Godina (1996); Jiménez (1998).

<sup>106</sup> *Asymetrix Multimedia Tool Book 3.0*

2. Se elaboraron las *hotwords* (palabras de referencia), las cuales dan una definición, mayor información asociada con la palabra, o bien, nos enlazan a una imagen o diagrama.
3. Se buscaron imágenes, diagramas, esquemas, dibujos y tablas que apoyaran lo explicado en los textos. Una vez digitalizadas y editadas, las imágenes se incluyeron en el lugar correspondiente.
4. Se realizaron animaciones, se digitalizaron video y sonido, los cuales se incluyeron en el sistema.
5. En esta etapa se realizaron los enlaces entre pantallas, textos, imágenes y diagramas, basándonos principalmente en el diagrama de flujo. Sin embargo, se detectó la necesidad de otros enlaces además de los preestablecidos, por lo cual se crearon enlaces adicionales.

#### Etapa IV.

##### DEPURACIÓN

La depuración de **DISPOLTAB** se llevó a cabo tanto en los aspectos farmacéuticos como en los computacionales.

*Depuración farmacéutica.* Se volvió a revisar la información escrita a fin de confirmar que cumple con las características de ser exacta, completa y pertinente en la medida de lo posible. También en esta etapa se detectó la ausencia de imágenes que apoyaran la información escrita, así como la falta de *hotwords* (definiciones, principalmente).

*Depuración computacional.* En este punto se verificaron los enlaces entre páginas, entre libros y objetos, lo cual es de suma importancia para lograr la interactividad. Esta depuración se hizo a fin de comprobar que los botones de navegación funcionaran de manera eficiente, de acuerdo con el diagrama de flujo de datos, y que cada uno de los objetos, botones y *hotwords* realizaran las acciones previstas. En pocas palabras, esta depuración se hizo para asegurarnos de que el sistema no se va a “caer” cuando se esté ejecutando.

*Corrección.* Se hicieron las correcciones necesarias en cuanto a la información farmacéutica, *hotwords* e imágenes. Después de revisar los enlaces y comportamiento de los objetos, se realizaron las correcciones pertinentes para el correcto funcionamiento y ejecución de **DISPOLTAB**.



## CAPÍTULO 7

### RESULTADOS

## **CAPÍTULO 7 RESULTADOS**

### **7.1. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA INFORMÁTICO COMPUTACIONAL EN AMBIENTE MULTIMEDIA *DISPOLTAB***

**DISPOLTAB** está conformado por seis libros, con un total de 140 pantallas, donde se integran texto, gráficos, imágenes digitalizadas, esquemas, animaciones y sonido. El usuario puede revisar la información en el orden y velocidad que desee según sus necesidades.

#### **7.1.1. Contenido de *DISPOLTAB*.**

**DISPOLTAB** cuenta con los siguientes capítulos (libros):

**Generalidades:** da un panorama general de la disolución, definiciones importantes y la finalidad de realizar una prueba de disolución *in-vitro*.

**Reseña Histórica:** da una visión retrospectiva de la disolución para entender como ha ido evolucionando hasta nuestros días y como ha cobrado cada vez más importancia.

**Disolución de Formas Farmacéuticas Sólidas:** describe cómo se lleva a cabo el proceso de disolución de polvos y tabletas en términos reales, no sólo desde el punto de vista teórico y modelístico.

**Teorías y Mecanismos de Disolución de Sólidos:** aborda las teorías y mecanismos generales ideales que explican un determinado comportamiento de cinética de disolución de un fármaco sólido.

**Cinética de Disolución:** se dan los criterios generales para determinar el tipo de cinética que sigue la disolución de un fármaco, así como el tratamiento e interpretación de los datos obtenidos durante el estudio de perfiles de disolución.

**Metodología de Estudios de Disolución:** se aborda la metodología general a seguir durante un estudio de disolución *in-vitro*, ya sea como control de calidad o con otro fin. Se describen los aparatos oficiales que se usan para hacer pruebas de disolución de polvos y tabletas, explicando también el procedimiento que debe seguirse.

### 7.1.2. Teclas de navegación.

El sistema multimedia **DISPOLTAB** cuenta con las siguientes teclas de navegación, e indicadores de ubicación en cada una de sus pantallas (ver *figura.36*):

1. En la parte superior derecha se encuentran las teclas útiles para viajar a través de las páginas.
2. Flecha con la cual se puede regresar a la página de la que se partió.
3. En la parte superior izquierda se encuentra el subtítulo, correspondiente al subtema.
4. El título se encuentra en la parte inferior izquierda; corresponde al tema principal.
5. En el lado izquierdo del título se encuentra una tecla con la cual puede regresarse al índice.
6. Del lado derecho del título se encuentran los botones a través de los cuales se puede viajar entre cada uno de los capítulos.

Todas estas teclas de navegación se encuentran disponibles al usuario durante la exploración de todo el sistema.

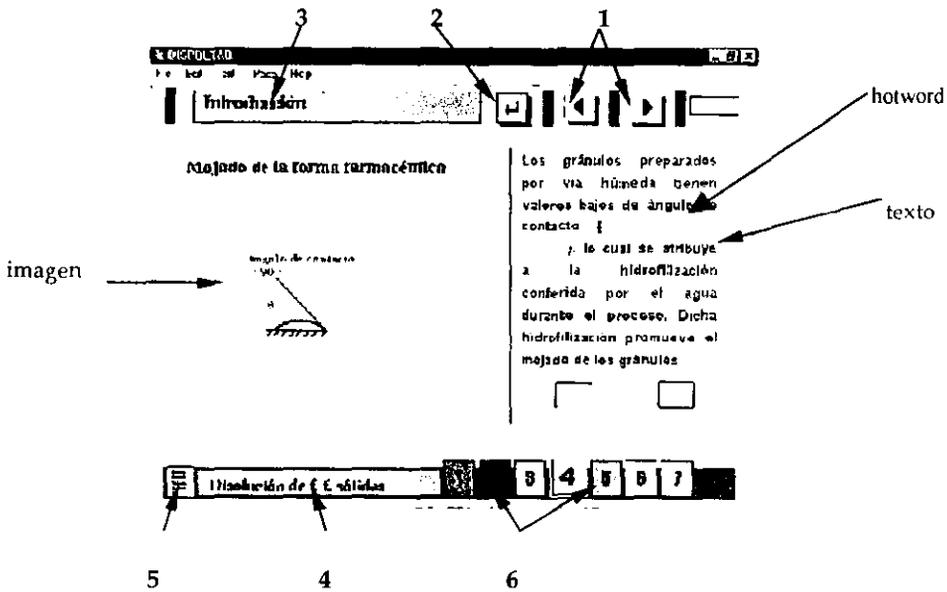


Figura 36. Ejemplo de una pantalla del sistema **DISPOLTAB** y las partes que la componen.

### 7.1.3. Elementos que constituyen las pantallas de DISPOLTAB.

Así mismo, las pantallas que constituyen cada libro pueden contener uno o más de los siguientes objetos (ver *figura 35*):

**Campos de texto.** En las cuales se encuentra plasmada la información escrita.

**Hotwords.** Las *hotwords* son palabras clave que se utilizan para dar más información escrita sobre la palabra (hipertexto), dar definiciones o mostrar una imagen (fotografías, diagramas, tablas, gráficos, etc.). Se utilizaron diferentes tipos de *hotwords* a fin de que el usuario sea capaz de diferenciar la acción que realizará cada una. Tenemos *hotwords* de color diferente al resto del texto, subrayadas, tachadas y subrayadas en línea discontinua. Las primeras nos dan una definición, las subrayadas nos dan más información o nos llevan a otra pantalla; las tachadas nos dan una imagen, y las subrayadas en línea discontinua nos presentan texto o imagen con sólo tocarlas.

**Botones.** Los botones son útiles sobre todo para viajar a través del sistema, o bien, para obtener más información sobre el tema o subtema que se está revisando. En el sistema se tienen botones rectangulares simples y rectangulares sombreados. Los rectangulares simples son los botones de navegación, descritos en la figura... , y funcionan sólo con dar un "click" sobre ellos. Los rectangulares sombreados pueden funcionar de dos maneras: muestran texto o imágenes con sólo pasar el puntero del *mouse* sobre ellos, o bien, los muestran dando un "click" sobre ellos.

Así mismo, se tienen botones redondos, los cuales pueden funcionar de igual manera que los rectangulares sombreados. El usuario puede encontrarse también con botones del tipo *push-button*, los cuales funcionan dando un "click" sobre ellos.

**Imágenes digitalizadas.** Estas son fotografías previamente digitalizadas, elegidas a fin de apoyar el contenido del texto.

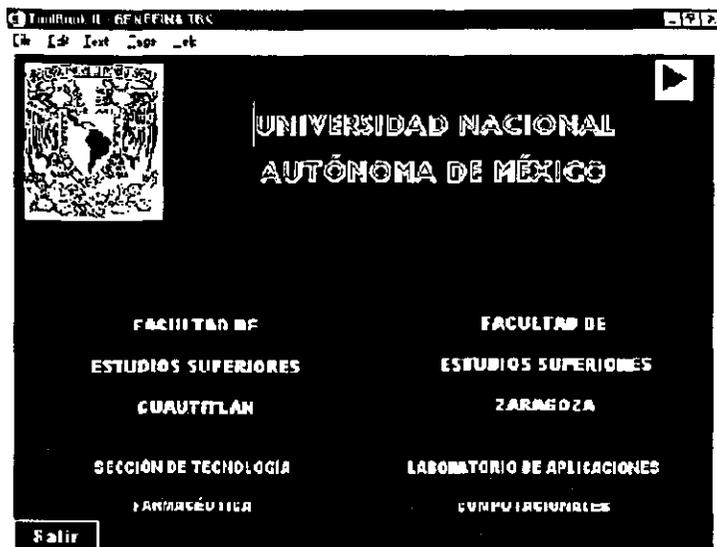
**Gráficos y esquemas.** Son útiles para ejemplificar algunos conceptos descritos en las o pantallas.

**Animaciones.** Las animaciones y las secuencias de video se desarrollaron e incluyeron en los temas y subtemas en los cuales se consideró que serían útiles para ilustrar aún más la información escrita.

El sistema **DISPOLTAB** cuenta con un módulo de ayuda, el cual tiene la intención de guiar al usuario para utilizar adecuadamente botones de navegación, *hotwords*, etc.

### 7.1.4. Descripción de las pantallas tipo del sistema *DISPOLTAB*.

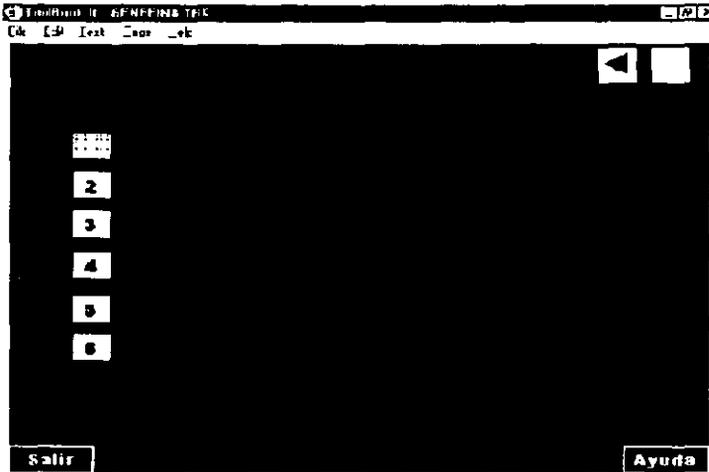
Al iniciar *DISPOLTAB* se tiene una pantalla de presentación en la cual se muestra el escudo de la UNAM, así como el nombre de las instituciones en donde se llevó a cabo su elaboración:



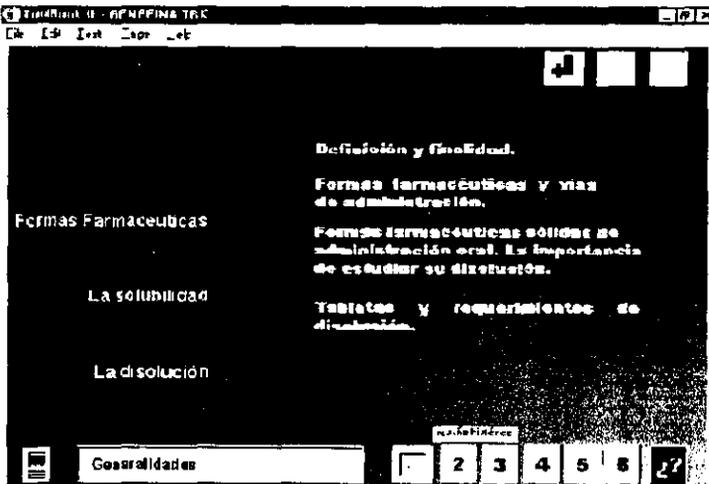
Posteriormente se tiene una pantalla donde se da la bienvenida al sistema:



La tercera página presenta el menú general, en el cual se presenta el contenido de DISPOLTAB por tema.



Una vez que se ha elegido el libro que se va a consultar, se entra a una pantalla de presentación del capítulo, con el nombre de este y un menú de los temas que contiene, a manera de hotwords.



A partir de allí, el usuario puede navegar a través del sistema de acuerdo al diagrama de navegación. Una vez que ha entrado a un subtema, sólo puede pasar a otro subtema perteneciente al tema principal regresando al menú del que partió. A diferencia de esto, el usuario puede ir a otro capítulo desde cualquier parte del sistema.

## 7.2. Guía de instalación.

Para instalar *DISPOLTAB* se debe ejecutar el archivo *instalar.exe* que viene en el disco de instalación (disco 1).

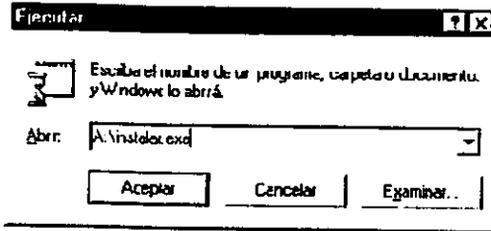


Figura 37. Ejecución del archivo *instalar.exe*.

La rutina de "empaquetamiento" se realizó con una utilería en inglés, por lo que la mayoría de los mensajes que aparecen durante la instalación se despliegan en este idioma. Brevemente, los pasos que se siguen son:

### 1. Despliegue del mensaje:

Please wait.  
Copying files to temporary directory.

que indica el inicio de la instalación.

2. Aparece la siguiente caja de diálogo para seleccionar la forma en que se desea instalar *DISPOLTAB*. Para usuarios poco experimentados se recomienda seleccionar la opción *Full* (instalación completa). Esta opción copia en el subdirectorio *C:\DISPOLTAB* todos los archivos que conforman a este sistema.

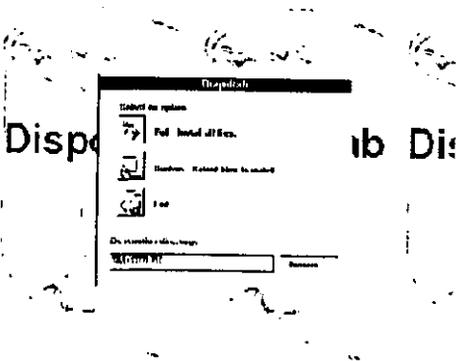


Figura 38. Selección del tipo de instalación

Los archivos que conforman el sistema son aquellos con extensión EXE, los cuales pueden ejecutarse por sí solos, aunque *DISPOLTAB* inicialmente el archivo *intro.exe* y desde ahí establece la navegación hacia los demás temas.

También se copian los archivos de *runtime* en el subdirectorio C:\RUNMTB:

TBLOAD	EXE	12,352
TB50JPG	DLL	65,472
TB50UTL	DLL	119,008
TB50RUN	EXE	713,888
TB50RCR	DLL	176,088
TB50NET	EXE	47,520
TB50MM	INI	4,216
TB50MM	DLL	43,616
TB50LNL	DLL	185,824
TB50FLT	DLL	171,200
TB50CMP	DLL	328,384
TB50BMP	DLL	120,192
TB50BAS	DLL	1,038,112
TB50CBT	DLL	48,320
TB50R	SBK	515,713
TB50DLG	DLL	83,296
TB50DOS	DLL	18,880
TB50WIN	DLL	57,728

Archivos que pueden ser compartidos con otras aplicaciones realizadas en *Toolbook II Instructor*, siempre y cuando se dirija el subdirectorio C:\RUNMTB como el subdirectorio común de todas estas aplicaciones.

3. Se muestra una caja de información donde se indica qué archivo se está instalando y su porcentaje de copiado, así como el porcentaje total de la instalación.

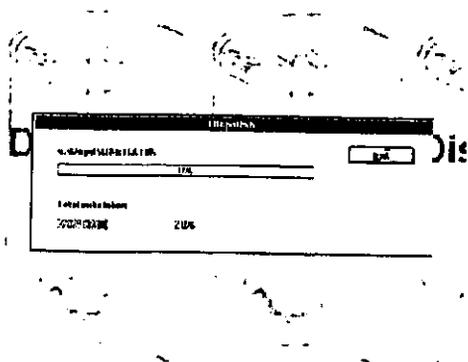


Figura 39. Porcentaje de instalación.

Una vez que se termina de copiar, se le pide al usuario que indique si quiere que se genere un grupo en *windows*, y se realicen los enlaces correspondientes para que se ejecute el archivo de arranque de *DISPOLTAB*.

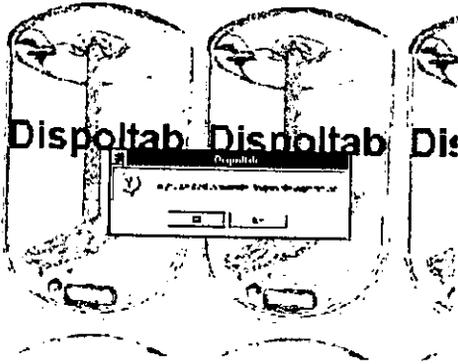


Figura 40. Caja de diálogo para generar el grupo.

Al finalizar, se despliega un mensaje que indica el final de la instalación. Ahora se puede ejecutar *DISPOLTAB* desde el menú de inicio.

En la instalación personalizada el usuario puede seleccionar qué archivos instalar y cuales no, así como seleccionar el directorio donde se quiere instalar los archivos de *runtime*, archivos útiles para cualquier otra aplicación en *Toolbook II Instructor*, con el simple hecho de indicarles a cada una de las aplicaciones donde encontrar los archivos de runtime (figura 41).

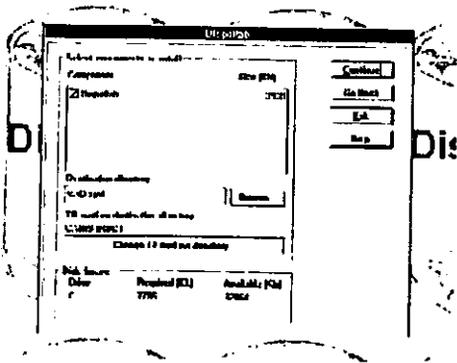


Figura 41. Opciones de la instalación personalizada (Custom).

Para finalizar, aparece un mensaje de que la instalación ha concluido y *DISPOLTAB* se puede ejecutar desde el menú de inicio (figura 42).

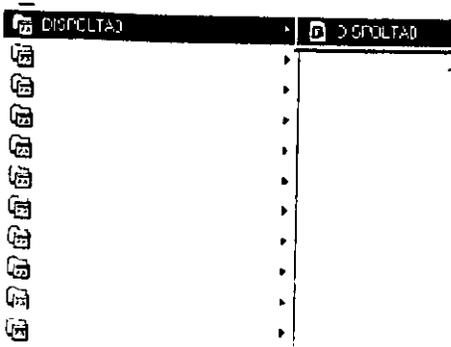
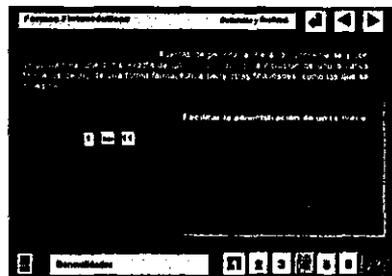
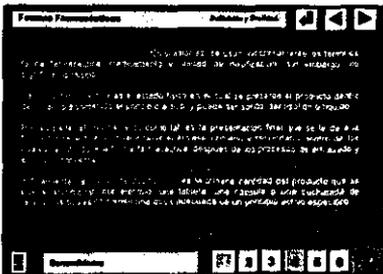
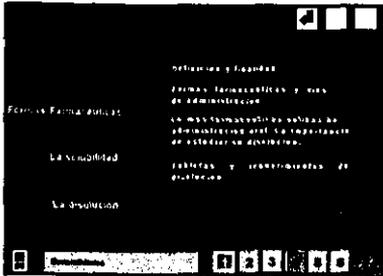
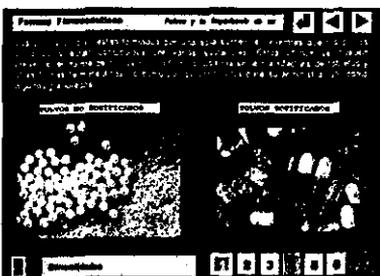
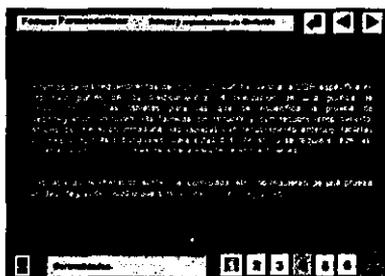
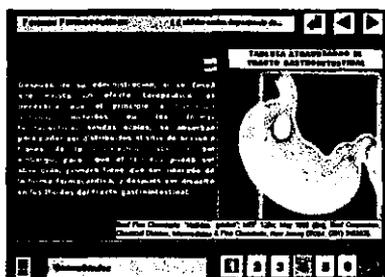
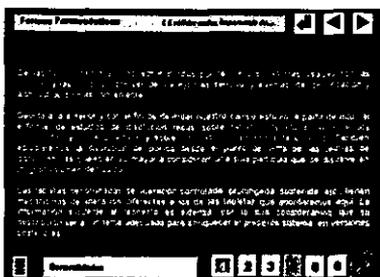
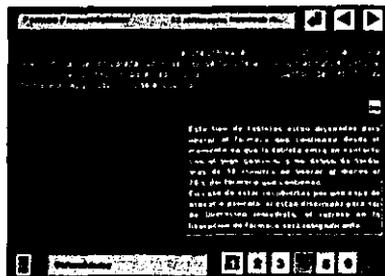
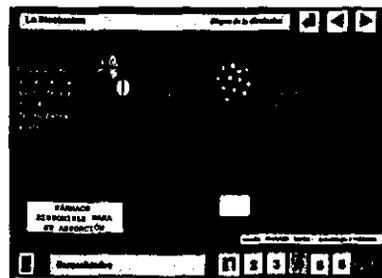
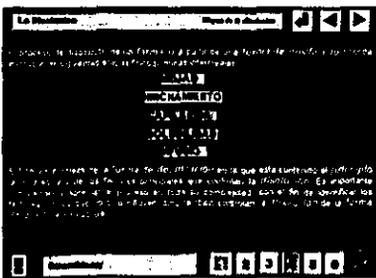
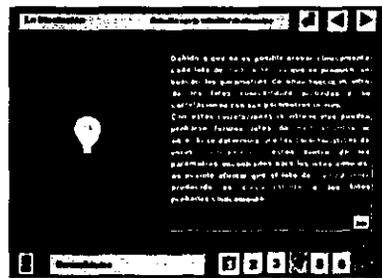
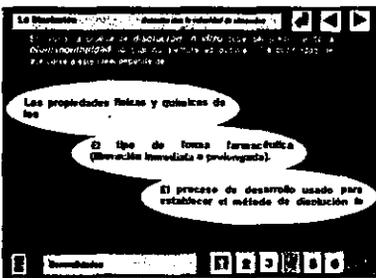
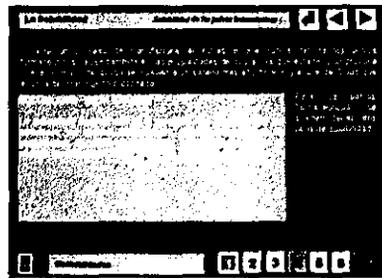
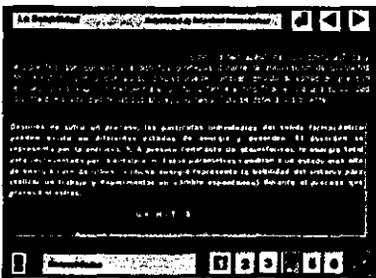
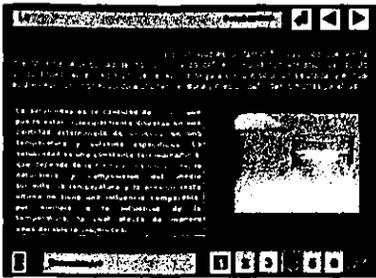


Figura 42. Ejecución de *DISPOLTAB* desde el menú de inicio.

**PANTALLAS DEL SISTEMA INFORMÁTICO  
DISPOLTAB**









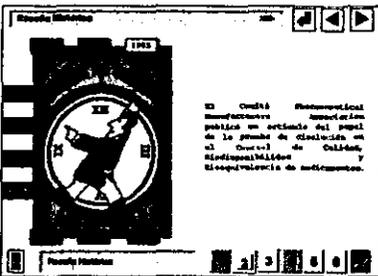
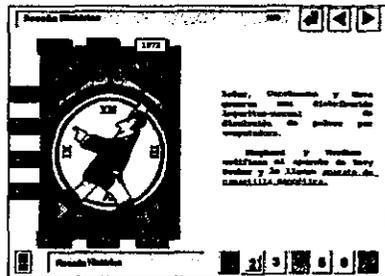
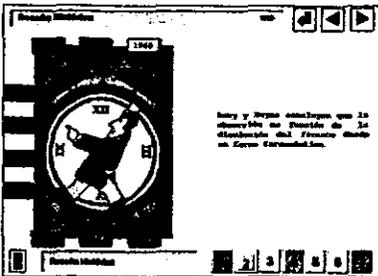
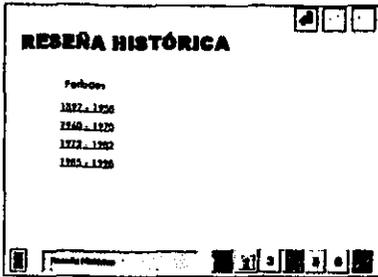








Diagrama de Títulos y Palabras

Cambia en la área superficial de una lámina de desintegración (durante la disolución)

Diagrama de Títulos y Palabras

Diagrama de Títulos y Palabras

A medida de que se trata de comprimidos de liberación controlada el problema, para que un paciente active una lámina de desintegración a partir de los parámetros, es necesario en primer lugar asegurar la presencia de áreas susceptibles.

La desintegración es generada por fuerzas mecánicas, o, los cambios que ocurren espontáneamente en la estructura cristalina, o bien de solubilidad que en la medida en que son más débiles, pero que son más susceptibles gracias al proceso de compresión de presión en contacto íntimo la superficie de los porcelanos.

Entre otros de métodos con el resultado de energía acumulada para lograr la desintegración del comprimido es necesario hacer recibir más energía de radiación.

Diagrama de Títulos y Palabras

Diagrama de Títulos y Palabras

El principal factor que controla la disolución de un comprimido es la velocidad y homogeneidad de penetración del líquido, ya sea por osmosis o capilaridad. A una penetración más rápida y homogénea del líquido, más rápida será la desintegración y más pequeña será la fragmentación que resulta de ella, lo cual permitirá una disolución más rápida del principio activo.

La desintegración (con la consecuente desintegración) y la disolución son dos procesos que pueden llevarse a cabo a velocidades diferentes; uno que ocurre más lentamente es el paso que va a controlar el proceso de liberación y disolución de un fármaco a partir de un comprimido. Si la velocidad de disolución es veinte veces más lenta que la velocidad de desintegración, entonces el proceso de liberación depende

Diagrama de Títulos y Palabras

Diagrama de Títulos y Palabras

La disolución del principio activo de un fármaco depende a partir de las propiedades más relevantes resultantes de la desintegración y desintegración, como también a partir de los factores más o menos grandes que se describen antes.

Sobre todo si el desintegrante es largo, la disolución se acelerará también a partir de la capacidad del comprimido por medio del proceso de difusión. Este es particularmente importante cuando el principio activo es muy soluble en el

Diagrama de Títulos y Palabras

Todos los fármacos que tienen algún tipo de influencia en los parámetros farmacodinámicos de la lámina, afectan al comportamiento de disolución del fármaco liberado de la lámina.

Existen dos caminos por los cuales el fármaco puede llegar a estar disponible en el medio de disolución:

1. Antes de que el fármaco contenga en la lámina. Depende a estar presente el medio, la lámina se disuelve.
2. El proceso de disolución se realiza en la desintegración de la lámina.

Diagrama de Títulos y Palabras

Diagrama de Títulos y Palabras

La desintegración es importante cuando la forma de acción está en contacto con los líquidos biológicos en un cuerpo inmediatamente en particular diseñado.

Los desintegrantes que agregados en una formulación con el fin de que las láminas se desintegren rápidamente, y de ese mismo se obtienen rápidamente ciertos compuestos del fármaco.

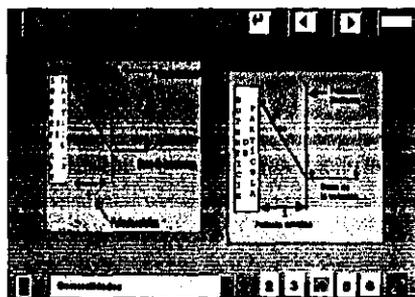
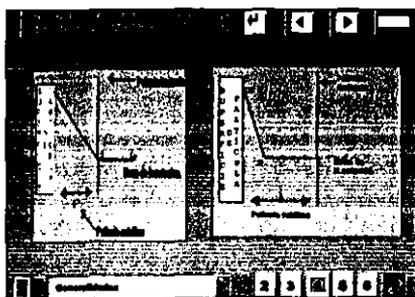
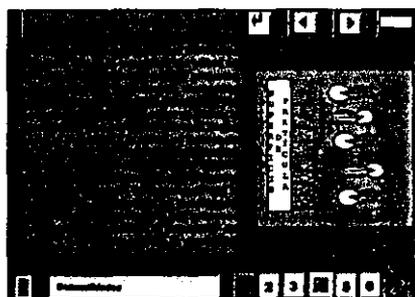
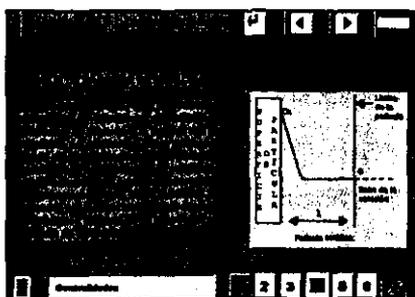
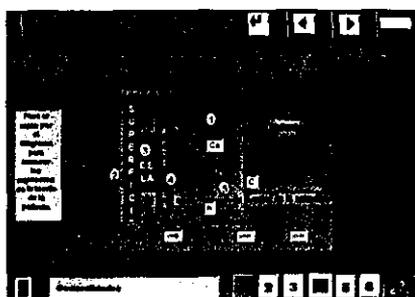
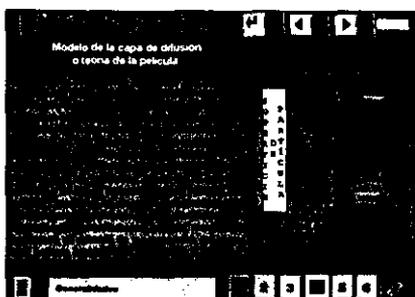
La desintegración depende de tres factores:

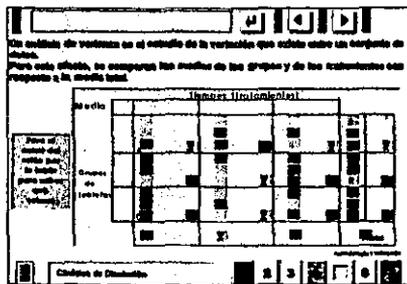
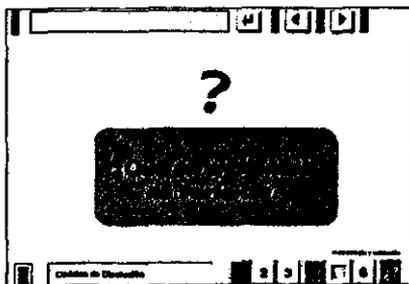
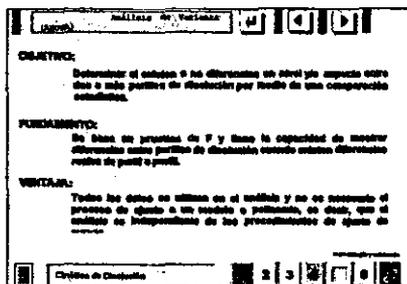
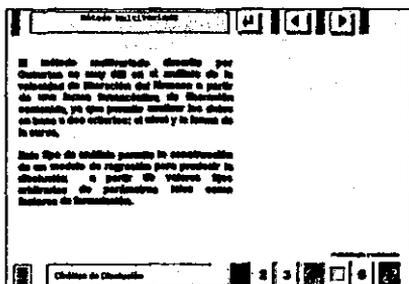
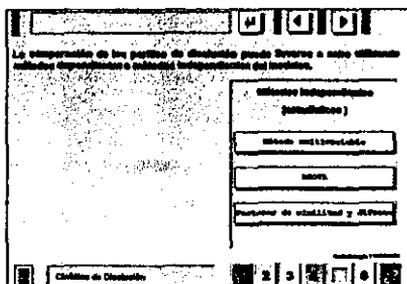
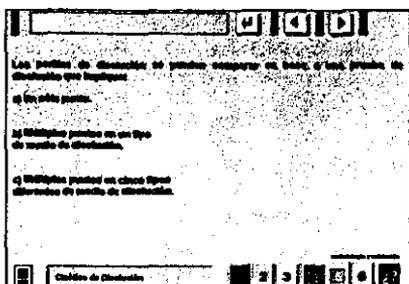
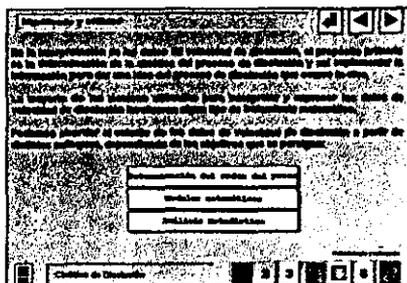
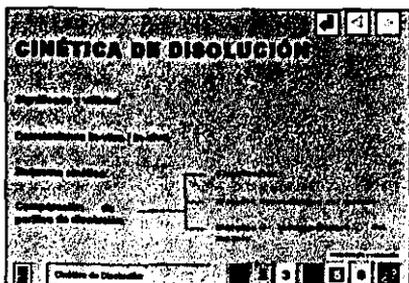
1. Penetración del líquido a la lámina.
2. Mecanismo del desintegrante después de entrar en contacto con el
3. El nivel de interacción del desintegrante con el líquido de disolución (agua).

Diagrama de Títulos y Palabras

Diagrama de Títulos y Palabras

Diagrama de Títulos y Palabras



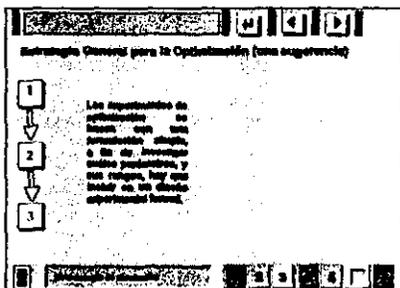
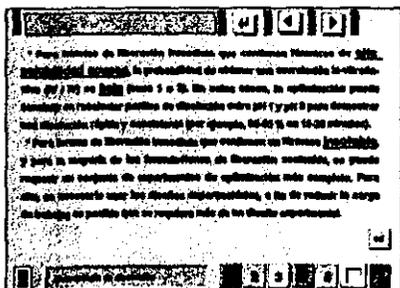
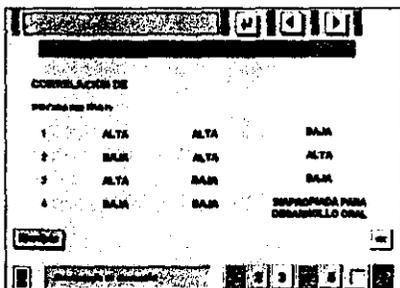
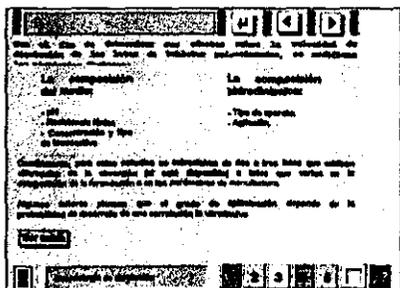
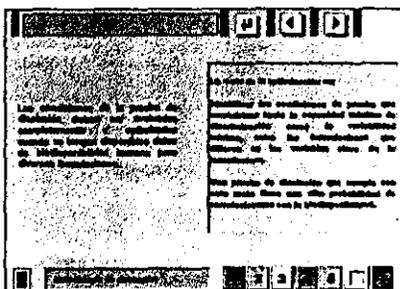
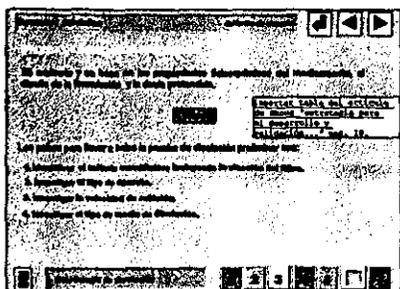
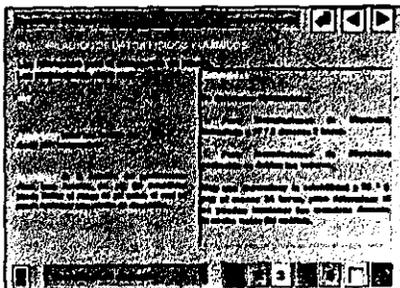
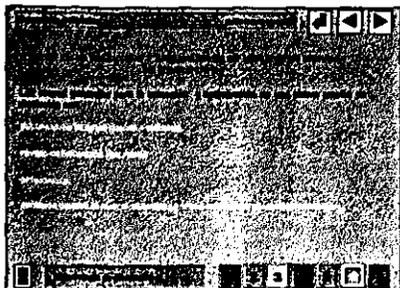






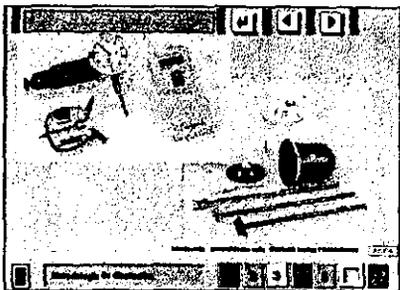
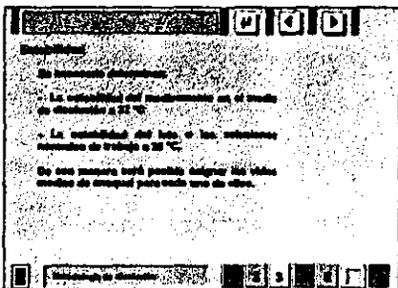
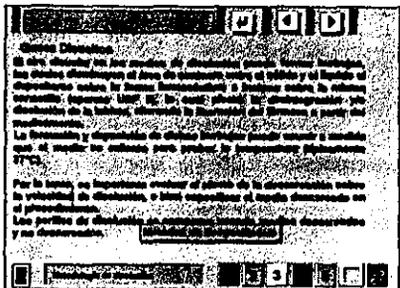
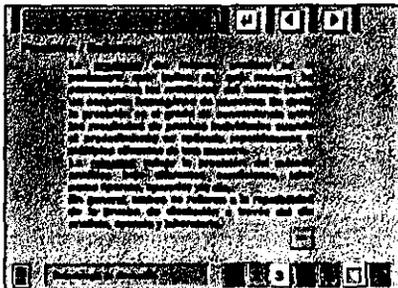
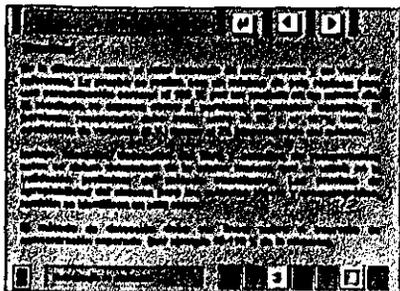












## DISCUSIÓN

## DISCUSION

**DISPOLTAB** es un producto informático computacional que contiene la información pertinente para entender el proceso de disolución, principalmente de polvos y tabletas, aunque es útil también como base para abordar la disolución de otras formas farmacéuticas. La información contenida en el sistema es útil tanto para aquellos estudiantes que por primera vez se introducen al tema, como para investigadores que realicen estudios de disolución, ya que la información abarca desde aspectos básicos relacionados con el proceso de disolución, hasta información más específica para el usuario más avanzado, que busca estudiar aspectos de la disolución con una mayor profundidad.

En lo que respecta al contenido del sistema, este se divide en seis temas principales: Generalidades, Reseña Histórica, Teorías y Mecanismos de Disolución de polvos, Disolución de Tabletillas y Polvos, Cinética de Disolución, y por último, Metodología y Validación. La división de los temas se hizo de la manera descrita a fin de presentar la información de manera coherente, yendo de los aspectos generales a los particulares. En primer lugar se dan los aspectos teóricos, que son la base para abordar los aspectos prácticos.

**Generalidades.** La información contenida en este capítulo se eligió tratando de mostrar un panorama general de los aspectos que conforman el proceso de disolución: desde las definiciones de forma farmacéutica, polvo, tableta y disolución, y para qué sirven las pruebas de disolución, hasta la importancia e influencia de la solubilidad de los polvos farmacéuticos en el proceso de disolución. En este primer capítulo se proporciona una visión global del proceso de disolución, tanto de los aspectos teóricos como prácticos. Los subtemas de este capítulo se eligieron en base a la información que es necesario saber para iniciar el estudio de la liberación y disolución de fármacos a partir de una tableta, principalmente *in vitro*, aunque en ocasiones se aborda desde el punto de vista biológico, a fin de que se entienda la importancia de la disolución dentro del proceso de absorción de un fármaco en el organismo humano, aspecto que no debe ser pasado por alto.

**Reseña Histórica.** En este capítulo se proporciona la información referente a la evolución de los estudios de disolución de polvos, hasta llegar a la aplicación de este conocimiento a la liberación y disolución de polvos utilizados como principios activos que se encuentran contenidos en una forma farmacéutica. Al consultar este capítulo en el sistema DISPOLTAB, se comprende como se ha llegado a tener todo el conocimiento teórico y práctico que existe actualmente respecto al proceso de disolución, con lo cual es posible entender las bases en las que se sustenta la utilización de condiciones y aparatos específicos para estudiar la disolución de polvos y formas farmacéuticas en general. Se proporcionan ilustraciones de los aparatos más sobresalientes que se han desarrollado en el transcurso de el siglo XX. Esto puede servir a investigadores que se encuentren desarrollando un método de disolución, ya que algún aparato desarrollado anteriormente puede servir como base, únicamente sería necesario hacer modificaciones para adaptarlo a sus necesidades particulares.

Asimismo, se menciona la evolución de la normatividad oficial de las pruebas de disolución en diferentes compendios, como la FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos) y la USP (United States Pharmacopeia).

**Teorías y Mecanismos de Disolución.** Describe los modelos teóricos básicos, tanto cualitativos como cuantitativos, que tratan de explicar la disolución, principalmente de polvos. La importancia de conocer estos modelos radica en el hecho de que, si conocemos como se efectúa el proceso de disolución de una partícula sólida de fármaco, y encontramos un modelo que explique adecuadamente dicho comportamiento, seremos capaces de predecirlo y posteriormente puede ser posible controlarlo, a fin de lograr que la liberación de fármaco en el organismo se efectúe de una manera determinada, para que actúe también de una manera específica. Estos modelos se han aplicado actualmente a los medicamentos de liberación controlada, y después de revisarlos, el alumno tendrá los elementos básicos para comprender los aspectos que involucra la liberación y disolución de fármacos a partir de una forma farmacéutica de liberación inmediata, así como la aplicación que puede tener el estudio de estos modelos a la liberación de principios activos a partir de medicamentos de liberación controlada.

**Disolución de Tabletas y Polvos.** Se abordan los eventos principales que sigue la disolución de una tableta, considerando el proceso desde el momento en que una tableta entra en contacto con el medio de disolución. De esa manera, es posible entender cuales son los factores que influyen en cada uno de los eventos, así como los criterios en base a los cuales será posible minimizar la influencia de dichos factores, con el fin de realizar pruebas y estudios de disolución confiables y repetibles. Asimismo, en este capítulo se desglosan algunos factores que influyen en la disolución de polvos, como la forma y tamaño de la partícula.

**Cinética de Disolución.** Se explican las herramientas de las que se dispone para estudiar la velocidad y extensión de disolución (cinética de disolución) de un polvo, o una forma farmacéutica, principalmente para tabletas de uso convencional. Se dan algunos criterios para realizar la interpretación de datos obtenidos a partir de un perfil de disolución. El estudio de una cinética de disolución se encuentra en relación directa con las teorías y mecanismos de disolución, ya que al tratar de dilucidar el mecanismo de disolución de un principio activo o forma farmacéutica, la mayoría de los investigadores consideran las teorías existentes y observan si algún modelo matemático explica adecuadamente los datos obtenidos. Asimismo, la mayoría de los estudiosos se enfocan a encontrar el orden de la cinética de disolución; la manera de encontrar el orden de la cinética de disolución se explica en este capítulo.

Los estudios de cinética de disolución tienen un objetivo común: tratar de predecir la manera en que un principio activo se va a disolver, o bien, predecir la manera en que un principio activo es liberado a partir de una forma farmacéutica. Asimismo, se dan las herramientas básicas necesarias para realizar comparaciones entre perfiles de disolución, lo cual es una herramienta de suma importancia para comprobar la efectividad de un medicamento. Dicha comparación de perfiles de disolución se puede emplear en casos específicos para asegurar la efectividad de un medicamento, y poder afirmar que un medicamento es intercambiable, tal como se especifica en una norma oficial recientemente emitida por la SSA sobre medicamentos genéricos intercambiables.

**Metodología y Validación.** Se explican los objetivos que se persiguen al realizar una prueba o perfil de disolución, así como la metodología a seguir, principalmente enfocada a polvos y tabletas convencionales. Se describen los métodos oficiales y los criterios de aceptación para tabletas convencionales, así como el método y criterios oficiales de aceptación para realizar una prueba de desintegración; de esa manera será posible realizar ensayos de disolución y desintegración para tabletas con resultados adecuados. De manera general, se explican los aspectos a considerar durante un estudio de disolución, tales como la temperatura, pH, volumen de medio solvente, etc., los cuales es necesario controlar si se desea obtener resultados confiables y reproducibles.

Asimismo, se explican las operaciones unitarias que constituyen un estudio o prueba de disolución, cuya comprensión permite determinar, en un momento dado, si una de dichas operaciones unitarias es susceptible de ser automatizada y en qué grado, con el consiguiente ahorro de tiempo al realizar un ensayo o perfil de disolución. Por último se explica la importancia de validar la metodología de disolución, y se describe la manera de hacerlo. Con todo lo anterior, el usuario será capaz de entender la importancia de alinear y calibrar un aparato de disolución, y controlar todas las variables que pueden conducir a resultados poco confiables sobre la liberación y disolución de un principio activo, así como la importancia de establecer un protocolo de disolución a fin de realizar la prueba siempre en condiciones similares, documentando todo lo que se realiza.

La información contenida en cada uno de los capítulos se eligió de acuerdo a la experiencia de la autora y se considera la suficiente para un primer acercamiento al estudio del proceso de disolución, ya que existe mucha más información, tanto de disolución de tabletas y polvos, como de otras formas farmacéuticas (sólidas y semisólidas). El sistema puede crecer hacia la descripción de la disolución en esas formas farmacéuticas, las cuales incluyen los medicamentos de liberación controlada, medicamentos que han adquirido importancia en la actualidad. Asimismo, en el sistema **DISPOLTAB** se dan los aspectos de información y algunos ejemplos prácticos, como el de ANOVA en el capítulo de Cinética. Sin embargo, se considera que es necesario incluir, en versiones posteriores, mecanismos de autoevaluación y simulaciones, con lo cual se espera proveer al usuario de habilidades para resolver problemas prácticos. Hasta el momento, lo que se pretende conseguir es conocer el proceso de disolución y todo lo necesario para iniciar su estudio.

En el aspecto **computacional**, de acuerdo a las características que Riquelme (1995) considera deseables en un producto informático computacional, es posible afirmar que **DISPOLTAB** cumple con dichas características, de acuerdo a lo siguiente: se utilizaron herramientas informáticas nuevas en su diseño, ya que el contenido de **DISPOLTAB** se conformó en base a la experiencia de la autora, lo que generó un diseño novedoso que no se basó en ningún programa de estudios tradicional. Asimismo, para el desarrollo del sistema se hizo uso de una herramienta integradora de medios (*authoring*). Dicha herramienta permite programar eventos en un lenguaje de programación orientado a objetos denominado *open script*. Es por todo lo anterior que se puede afirmar que el sistema **DISPOLTAB** se desarrolló dándole la importancia y recursos necesarios (humanos y físicos) que su desarrollo ameritó.

Por otra parte, se considera que la información contenida en **DISPOLTAB** es: exacta y precisa, ya que se trataron de uniformar los conceptos a fin de que, al cambiar de contexto, no se hagan interpretaciones erróneas; pertinente y completa, a pesar de que ambas características son subjetivas, se incluye información de interés general e información más específica para satisfacer la necesidad de una mayor profundidad en la información, aunque cabe aclarar que es posible profundizar aún más haciendo una búsqueda en otras fuentes, pero eso dependerá de las necesidades personales; es de apariencia comfortable, ya que **DISPOLTAB** cuenta con un *background* consistente; legible, dado que el tamaño de letra es lo suficientemente grande y los textos están redactados de manera simple.

El desarrollo de **DISPOLTAB** nos permitió establecer una estrategia para la elaboración de sistemas informáticos computacionales interactivos. El establecimiento de dicha estrategia se hizo en base a la experiencia adquirida durante el desarrollo de los sistemas anteriores, y considerando diversos artículos que se consultaron sobre el diseño de sistemas multimedia. De esa manera, se propone seguir las siguientes etapas para la elaboración de un producto informático computacional: Justificación, Planeación, Desarrollo (Sistematización de la información, Diseño de las pantallas, Elaboración del sistema), Depuración (farmacéutica y computacional). El seguimiento de las etapas mencionadas permitió obtener un producto informático computacional con las características que se describen en esta discusión. **DISPOLTAB** es un sistema con características diferentes a los sistemas que hasta el momento se han desarrollado (Mezclado, Fluidiza y Buprama), en cuanto al tamaño de las fuentes de letra, el formato y diseño de las pantallas, botones de navegación y eliminación de bordes innecesarios, así como las animaciones, la presentación de una simulación, y la introducción de video, lo cual hace que el sistema se sienta más cómodo y atractivo. En cuanto al establecimiento de la navegación, se encontró que el uso del diagrama de flujo de datos (utilizado en los cuatro sistemas) es crucial en ese sentido, a fin de tener bien claro cuáles y cuántos enlaces es necesario establecer entre la información incluida en **DISPOLTAB**, de tal manera que le permita al usuario consultar la información de acuerdo a sus necesidades.

Las etapas de la estrategia para la elaboración de un producto informático computacional se describen en el **Capítulo 6** (Aspectos Computacionales), en el apartado que describe el diseño de **DISPOLTAB** (6.6), y se considera que puede ser de utilidad para el desarrollo de sistemas similares a **DISPOLTAB**.

La navegación del sistema es a través de botones y *hotwords*, los cuales permiten al usuario viajar fácil y ágilmente a través de las páginas de **DISPOLTAB**, a la velocidad que desee; lo anterior es lo que le da a **DISPOLTAB** la característica de interactividad, tomando como base la definición de interactividad proporcionada en este trabajo.

Por otra parte, **DISPOLTAB** es amigable y novedoso, dado que permite al usuario consultar la información de manera sencilla y amena. Maneja diagramas, imágenes y animaciones, así como textos resumidos y redactados en una forma concisa. El sistema integra también sonido y video, lo cual hace más atractiva la presentación de la información al usuario.

**DISPOLTAB** proporciona al alumno una alternativa para revisar y/o consultar la información sobre disolución de polvos y tabletas, ya que integra y condensa información que por lo general se encuentra diseminada, permitiendo así al usuario consultarla tantas veces como considere necesario, profundizando en la información al nivel que desee. Ahorra tiempo, puesto que no es necesario que el alumno consulte varias fuentes de información dispersas en diversos lugares, lo cual significa que no se tiene que desplazar de un lugar a otro para encontrar dichas fuentes, y posteriormente, conjuntar e integrar toda la información. Un ahorro de tiempo implica también un ahorro de recursos, principalmente monetarios, lo cual es una ventaja al utilizar **DISPOLTAB**.

## CONCLUSIONES

1. Se desarrolló un **producto informático computacional en ambiente multimedia** denominado **DISPOLTAB**, que contiene la información exacta, completa, pertinente, de apariencia confortable y legible, para entender el proceso de disolución, principalmente enfocado a polvos y tabletas, aunque es útil también como base para abordar la disolución de otras formas farmacéuticas.
2. La información contenida en cada uno de los capítulos que constituyen **DISPOLTAB** se considera suficiente para un primer acercamiento al estudio del proceso de disolución, ya que existe mucha más información, tanto de disolución de tabletas y polvos, como de otras formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas.
3. En el área farmacéutica destaca el tema de disolución por la importancia que tiene en el control de procesos de manufactura, desarrollo de formulaciones y estudios de bioequivalencia. Por otro lado, las tabletas son las formas farmacéuticas de uso más común, mientras que los polvos (tanto principios activos como excipientes) son importantes sobre todo por su uso como materias primas en la elaboración de medicamentos de todo tipo. Los aspectos anteriores son la causa primordial de que se haya tomado la decisión de desarrollar un sistema multimedia sobre disolución, que se enfocara principalmente a polvos y tabletas.
4. El tema de disolución es de importancia actual, ya que su comprensión puede conducir a establecer un control en la liberación de un fármaco a partir de un medicamento. Esto conduce a la obtención de un tratamiento terapéutico efectivo, al poder controlar con mayor exactitud la dosis de principio activo que se libera al organismo. Para el farmacéutico, es importante conocer las bases que sustentan los métodos de estudio de disolución, desde un ensayo de control de calidad, hasta una comparación de perfiles de disolución, o bien, el establecimiento de correlaciones *in vitro-in vivo* (IV/IV), y el establecimiento de bioequivalencia entre medicamentos. No se trata únicamente de conocer la metodología de disolución, ya que la comprensión de los fundamentos proporciona criterio a los profesionistas, y no se estará simplemente siguiendo una "receta". Los estudios de disolución tienen aplicación en el establecimiento de intercambiabilidad entre medicamentos, la cual determina, junto con otros aspectos, la calidad de un medicamento, y es de gran importancia en el mercado de medicamentos genéricos intercambiables recientemente introducido en México.
5. Es necesario que el profesional farmacéutico se actualice constantemente en relación a la información que continuamente se genera en este ámbito, dentro del cual está la información concerniente a la disolución. En el presente trabajo se ofrece una síntesis de información que puede servir para facilitar la revisión de las bases necesarias para abordar los estudios de disolución.
6. **DISPOLTAB** es un **producto informático computacional**, ya que se trata de un producto de informática educativa automatizado, cuyo desarrollo se basa en la computadora como herramienta física. **DISPOLTAB** se presenta como una herramienta alternativa que puede apoyar al profesor en la enseñanza en el área farmacéutica.

7. Para el diseño y desarrollo de **DISPOLTAB**, se recopiló, organizó, depuró y sistematizó la información necesaria en fichas de trabajo, que posteriormente se incluyeron en las pantallas que constituyeron el sistema. Se digitalizaron imágenes, sonido y video que fueron incluidos después. Una parte clave fue la elaboración de un diagrama de flujo de datos, el cual fue de gran utilidad para la estructuración de la interface de usuario de **DISPOLTAB**.

8. Se propone una estrategia para el desarrollo de un producto informático computacional en ambiente multimedia, que consta de las siguientes etapas: Justificación, Planeación, Desarrollo y Depuración, el seguimiento de dichas etapas puede conducir con mayor probabilidad a la obtención de un sistema interactivo, agradable y fácil de usar.

9. **DISPOLTAB** fue integrado por módulos de información, identificados por capítulos, donde se contemplaron los siguientes puntos: selección de colores, ubicación de botones de navegación, ubicación de títulos, textos e imágenes, tipo y tamaño de letra, así como la simplicidad en el diseño al integrar todos estos elementos.

10. El sistema se desarrolló de acuerdo a un enfoque interdisciplinario, ya que se conjuntaron las áreas farmacéutica (que respalda la información contenida en el sistema), computacional (la cual respalda principalmente los aspectos técnicos en cuanto al manejo del *authoring*, y del diseño de pantallas de **DISPOLTAB**), y metodológica (la cual fue útil para el manejo de la información y para el diseño del diagrama de flujo de la misma).

11. La utilización de **DISPOLTAB** facilita al usuario el acceso a la información referente a la disolución de polvos y tabletas, permitiendo revisar la información de manera diferente, sencilla, amena e interactiva, lo que hace posible seguir un ritmo de estudio personalizado.

## **Sugerencias para desarrolladores de multimedia.**

Durante el desarrollo de un producto informático, las etapas más importantes son el diseño y la selección del contenido de información del sistema, así como sistematización de la información.

**Diseño.** En esta etapa es recomendable realizar las siguientes actividades:

- ✧ Elección del authoring adecuado de acuerdo a los objetivos del sistema informático computacional a desarrollar.
- ✧ Diseño de los módulos que deben contener cada una de las partes del sistema.
- ✧ Estructuración lógica y coherente de los módulos.
- ✧ Manejo adecuado de los objetos involucrados en el sistema: imágenes, colores, sonidos, gráficos, etc.
- ✧ El punto más importante es la elaboración de un diagrama de flujo de datos, lo que permitirá una adecuada interface de usuario, con facilidad de navegación, lo que permitirá que el sistema sea interactivo.
- ✧ Programación del sistema informático computacional de la manera más adecuada y sencilla, valiéndonos de las herramientas que ofrecen los authoring multimedia.

## **Selección del contenido de información.**

Se recomienda:

- ✧ Hacer una extensa búsqueda bibliográfica del tema a desarrollar, a fin de lograr que la información sea lo más exacta, completa y pertinente.
- ✧ Realizar todo un trabajo metodológico para depurar esa información de manera que sea adecuada a lo que se desea expresar.
- ✧ Seleccionar la información más importante y plasmarla de manera sencilla, clara y fluida, sin detrimento de su calidad.
- ✧ La información del sistema debe reflejar la experiencia y conocimientos de los expertos del área en la que se está elaborando el sistema.
- ✧ Buscar alternativas además del texto para expresar ideas, conceptos o términos, a fin de facilitar la comprensión del tema. Esto se logra con experiencia y asimilación de la información. Estas alternativas están en el manejo de imágenes, voz, videos, lo que tenga a su alcance el desarrollador.
- ✧ Debe ser un trabajo interdisciplinario, en donde se tenga como objetivo la creación de productos informáticos computacionales de alto nivel, con características interactividad, que desarrollen la creatividad tanto del experto como del usuario y que sean amigables, eficaces y eficientes.

## REFERENCIAS.

1. "Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles", publicado por la SSA en el *Diario Oficial de la Federación* el 19 de marzo de 1998; Primera Sección; pp 46-53.
2. Añache J. M.; Devissaguet J. Ph.; "Biofarmacia"; 2ª. Edición; Editorial el Manual Moderno; México, 1983; pp 163-190.
3. Ansel, H. C.; "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms"; fourth edition; LEA & FEBIGER\*Philadelphia; U.S.A., 1985; pp 9, 6-77, 85-171.
4. Bahena T. P. A. "Fluidiza. Desarrollo de un Sistema Computacional Multimedia para Explicar el Proceso de Fluidización Aplicado a la Farmacia Industrial"; Tesis de Licenciatura; FES Cuautitlán UNAM; Cuautitlán Izcalli Edo. de México; 1998.
5. Banakar, U.; "Pharmaceutical Dissolution Testing"; *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*; Vol. 49, Marcel Dekker, Inc.; USA, 1992; 437 págs.
6. Boscá M. T.; Hinojosa J. D.; Contreras M. D.; Salem I. I.; "Statistical Comparison of Two Methods of Dissolution of Sustained-Release Theophylline Tablets"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 1996; Vol. 22, No. 7; pp 595-601.
7. Brooks, R. M.; "Principles for Effective Hypermedia Design"; *Technical Communication*; third quarter 1993. pp 422-428.
8. Burns, A.; "Multimedia as a Quality Solution"; *Quality Progress*; february 1997; pp 51-54.
9. Carstensen, J. T.; "Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena"; Academic Press; USA; 1980; pp 53-237
10. Chung S.; Pei J.; "Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies"; *Statistics: Textbooks and Monographs*; 1992; Vol. 133; Marcel Dekker Inc.; U.S.A.; pp 1-27.
11. Cid E.; "Cinética de Disolución de Medicamentos"; *Secretaría General de la OEA, Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico*. Washington D.C.; 1981. 77 págs.
12. DeSain, C.; "Master Method Validation Protocols"; *Documentation Basic That Support Good Manufacturing Practices*; 1993; pp 75-78.
13. Díaz, P.; Catenazzi, N.; Aedo, I.; "De la Multimedia a la Hipermedia"; RA-MA Editorial; España, 1996. pp xi-xiii, 237-254.
14. Ellis Horwood Series in Pharmaceutical Technology; "Pharmaceutical Technology (Tableting Technology)"; vol. 1; Ellis Horwood Limited; Great Britain; 1987; pp 51-77.

15. Estes, G. y Luttrell, G.; "An Approach to Process Validation in a Multiproduct Pharmaceutical Plant"; *Pharmaceutical Technology*; 1993.
16. Estrada, A.M.; "Uso de Computadoras en la Educación, Una Fundamentación Pedagógica".
17. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6ª. Edición, pp 121-125.
18. Ferreira, D.; Costa, P.; Morgado, R.; Sousa, J. M.; "Evaluation in vitro Dissolution and Permeation Apparatus for Oral Solid Pharmaceutical Dosage Forms"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; Vol. 23; No. 4; p 387.
19. García, A.; "Breve Historia del Software Educativo"; 1994.
20. Gibaldi, M.; Feldman, S.; "Mechanisms of Surfactant Effects on Drug Absorption"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; Vol. 59, No. 3; 1970; pp 579-580.
21. Godina, S. L.; "La Tecnología de Multimedia en la Educación"; *Soluciones Avanzadas*; No. 37, 15 de septiembre de 1996 (Facultad de Ciencias, UNAM).
22. Grant, D.; Brittain, H., "Solubility of Pharmaceutical Solids" en *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*, Brittain, H. editor, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol. 70, Marcel Dekker Inc., U.S.A., 1995, pp 321-366.
23. Grice, R. A.; Ridgway, L. S.; "Usability and Hypermedia: Toward a Set of Usability Criteria and Measures"; *Technical Communication*; third quarter 1993; pp 429-437.
24. Guía para la Industria (parte 2) "Prueba de Disolución de Formas de Dosificación Orales Sólidas de Liberación Inmediata", *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, Vol. 29, No. 3, Jun-Sep 1998. pp 40-43.
25. Guidance for Industry: "Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation", Center for Drug Evaluation and Research (CDER-FDA), November 1995, 26 págs.
26. Hanson, W.; "Handbook of Dissolution Testing"; 2nd edition; Aster Publishing Corporation; USA; 1991. 159 págs.
27. Hellman, J.; "Farmacotecnia Teórica y Práctica", Tomo II; Cía. Editorial Continental; México, 1984; pp 371-374.
28. Jiménez, D. R.; "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura en un Sistema Multimedia"; Tesis de Licenciatura; FES Cuautitlán UNAM; Cuautitlán Izcalli Edo. de México; 1998; 140 págs.
29. Joung, Cook, H.; Conferencia: "Estudios Experimentales para Comparar Perfiles de Disolución"; Simposium de Ciencias Farmacéuticas; FES Zaragoza, UNAM; 1998.

30. Lanese, J.; "A Model Standard Operating Procedure for Validation"; *Journal of Validation Technology*; No. 4, Vol. 1; 1995; pp 60-77.
31. Lathia C.D.; Banakar U.V.; "Advances in Dissolution Technology: Design, Pros and Cons"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 1986; Vol. 12, No. 1-2; pp 71-105.
32. Levy G.; "Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient I"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 1963; Vol. 52, No. 11; pp 1039-1046.
33. Levy G.; Antkowiak J. M.; Procknal J. A.; White D. C.; "Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient II"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 1963; Vol. 52, No. 11; pp 1047-1051.
34. Linoya K.; Gotoh K.; Higashitani K.; "Powder Technology Handbook"; Marcel Dekker Inc.; U.S.A.; 1991; pp 385-394.
35. Marton, P.; "La Concepción Pedagógica de los Sistemas de Aprendizaje Multimedia Interactivo"; *Perfiles Educativos*; No. 72, 1996; pp 49-60.
36. Mauger J. W.; Chilko D.; Howard S.; "On the Analysis of Dissolution Data"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 1986; Vol. 12, No. 7; pp 969-992.
37. Mendez, J.; "Usos de la Computadora en la Educación Superior"; *Perfiles Educativos*; No. 5; 1979; pp 23-36.
38. Moore J. W.; Flanner H.O.; "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles"; *Pharmaceutical Technology*; 1996; Vol. 20, No. 6; pp 64-74.
39. Mota, J. C.; "Introducción a Toolbook y Multimedia Toolbook 3"; RA-MA Editorial; España; 1996. 340 págs.
40. Nelson, K. G.; Shah, A. C.; "Mass Transport in Dissolution Kinetics I: Convective Diffusion to Assess the Role of Fluid Viscosity under Forced Flow Conditions"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 76, No. 10, 1987, pp 799-802.
41. NOM-177-SSA1-1998; "Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas"; publicado por la SSA en el *Diario Oficial de la Federación* el 7 de mayo de 1998; Primera Sección; pp 44-67.
42. NOM-EM-003-SSA1-1998; "Medicamentos Genéricos Intercambiables. Criterios y Requisitos de las Pruebas para Demostrar la Intercambiabilidad y Requisitos a que Deben Sujetarse los Terceros Autorizados"; publicado por la SSA en el *Diario Oficial de la Federación* el 25 de marzo de 1998; Primera Sección; pp 11-34.
43. Nyquist, H.; "Preformulation Studies of Drugs Substances for Solid Dosage Forms"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; Vol. 12, No. 7; 1986; p 956.

44. Palomo M. E.; Ballesteros M. P.; Frutos P.; "Diclofenac Sodium Microcapsules: *In-Vitro* Testing Considerations"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 1997; Vol. 23, No. 3; pp 273-283.
45. Rafael, M. M.; "Proyecto Mezclado. Sistema Multimedia para Apoyar la Enseñanza de la Tecnología Farmacéutica"; Tesis de Licenciatura; FES Cuautitlán UNAM; Cuautitlán Izcalli Edo. de México; 1997; 135 págs.
46. Riquelme, A. G.; "Informática y Métodos de Diseño de Productos Informáticos Computacionales"; Tesis de Maestría; IPN; México, D. F.; 1995. 92 págs.
47. Rivera, G. P.; Cervantes, S. A.; Landois P. L.; "Multimedia, texto, animación, sonido y video en computadoras personales"; *Tópicos de Investigación y Posgrado*; Vol. 3, No. 4; 1994; pp 7-13.
48. Robledo F.; Santoyo, L.; "Evaluación y Caracterización del Alcohol Polivinílico en el recubrimiento de película de Base Acuosa de Comprimidos Placebo"; Tesis de Licenciatura; FES Cuautitlán UNAM; Cuautitlán Izcalli, Edo. de México; 1995; p 56.
49. Román, F. D.; "Innovación y Desarrollo Farmacéutico"; 1a. ed.; Asociación Farmacéutica Mexicana; México, 1990; 307 págs.
50. Román, F.; Garzón, A.; "Disolución (Revisión Bibliográfica) Primera Parte"; *Revista de la Sociedad Química de México*; Vol 25, No. 3; 1981; pp 447-452.
51. Román, F.; Garzón, A.; "Disolución (Revisión Bibliográfica) Segunda Parte"; *Revista de la Sociedad Química de México*; Vol 26, No. 2; 1982; pp 73-78.
52. Román, F.; Garzón, A.; "Disolución (Revisión Bibliográfica) Tercera Parte"; *Revista de la Sociedad Química de México*; Vol 26, No. 5 ; 1982; pp 228-235.
53. Rudolf, H., Bornschein, M., traducido por Nuñez, A., "Tratado de Tecnología Farmacéutica", Editorial Acribia, España, 1982, pp 163-171, 176-217, 225-231.
54. Sanders, D.; "Informática Presente y Futuro"; 3a. ed.; Editorial Mc Graw Hill; México, 1990. pp 1-23.
55. Shah, A. C.; Nelson, K. G., "Mass Transport in Dissolution Kinetics II: Convective Diffusion to Asses Role of Viscosity under Conditions of Gravitational Flow", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 76, No. 12, 1987, pp 910-913.
56. Shargel L.; Yu A.; "Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics"; 3a. ed.; Appleton-Century-Crofts; U.S.A.; 1993; pp 53-98.
57. Silva, A.; "Estudio Comparativo de Perfiles de Disolución de Productos Farmacéuticos que contienen Ibuprofeno como Monofármaco"; Tesis de Licenciatura; FES Cuautitlán UNAM; Cuautitlán Izcalli Edo. de México; 1995; 67 págs.

58. Skoug, J., Halstead, G., Theis, D., Freeman, D., Rhors B., "Strategy for the Development and Validation of Dissolution Test for Solid Oral Dosage Forms", *Pharmaceutical Technology*, May 1996.
59. Solvang S.; Finholt P.; "Effect of Tablet Processing and Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient in Human Gastric Juice"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 1970; Vol. 59, No. 1; pp 49-52.
60. Song F.; Miskel J.; "Oral Dosage Form Design and Its Influence on Dissolution Rates for a Series of Drugs"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 1970; Vol. 59, No. 6; pp 827-830.
61. Swarbrick J.; "La Disolución *in-vitro*, la Biodisponibilidad de Fármacos y la Espiral de la Ciencia"; *Pharmaceutical Technology*; 1997; Vol. 1, No. 3; pp 25-27
62. Symecko C. W.; Rhodes C. T.; "The Effect of Compaction Force and Type of Pregelatinized Starch on the Dissolution of Acetaminophen"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 1997; Vol. 23, No. 3; pp 229-238.
63. Tingstad, J. E.; Riegelman, S.; "Dissolution Rate Studies I: Design and Evaluation of a Continuous Flow Apparatus"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; Vol. 59, No. 3; 1970; pp 692-696.
64. Treybal R. E.; "Operaciones de Transferencia de Masa"; 2a. ed.; editorial McGraw-Hill; México; 1985; pp 23-27.
65. United States Pharmacopeia XXIII and NF XVIII; United States Pharmacopeial Convention, Inc.; USA, 1994; <701> pp 1790-1791, <711> pp 1791-1793, <724> pp 1793-1799, <1225> pp 1982-1984; <1171> pp 1951-1952.
66. Vaughan, T.; "Todo el Poder de la Multimedia"; Editorial Osborne; Segunda edición; 1994; pp 5, 228, 390-396.
67. Wahlich J. C.; "The Automation of Dissolution Testing"; *Pharmaceutical Technology International*; 1980; Vol. 3, No. 3; pp 34-42.
68. Wolf, H.; "Sistemas Multimedia, ¿Estamos listos para hacerlos parte de nuestra vida?"; *RED/La Revista de Redes de Computadoras*; Año IV, No. 50; Editorial RED; México, D. F.; 1994; pp 24-36.
69. Yalkowsky, S.; "Techniques of Solubilization of Drugs"; *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*; Vol. 12; Marcel Dekker Inc.; USA; 1981. 224 págs.