

## ESTUDIO COMPARATIVO DE ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN DEL MERCADO NACIONAL.

### Parte II: PERFILES DE SOLUBILIDAD Y PERFILES DE DISOLUCION.

Fernando Jiménez\*  
Alba Rocío Castillo\*  
Luz Mery Gordillo S.\*

#### RESUMEN

Se seleccionaron cinco muestras de acetaminofén del mercado nacional de diferente procedencia: R, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> (importadas) y M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> (nacionales). Todas fueron estudiadas comparativamente, según las características de sus perfiles de solubilidad determinados a 20°C en los sistemas solventes etanol-agua, propilenglicol-agua y glicerina-agua y de sus perfiles de disolución determinados en agua a 20 y 37°C. Los resultados indicaron un comportamiento similar para todas las muestras en cuanto a perfiles de solubilidad, presentándose un único valor de constante dieléctrica en el cual la solubilidad era máxima según el sistema solvente utilizado. Para los perfiles de disolución, se encontró que todas las muestras alcanzan el equilibrio entre los 20 y 25 minutos después de iniciado el proceso, con un nivel de solubilidad superior al 95%.

#### SUMMARY

Five samples of acetaminophen from the local market R, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> (imported) and M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> (national origin) were selected. The solubility profiles at 20°C in the following systems: ethanol-water, propylenglicol-water and glicerine-water were measured for all the samples. The water dissolution profiles at 20°C and 37°C were also made. The results showed a similar solubility profiles for all the samples being the maximal solubility at the specific dielectric constant value for each solvent system. The dissolution profiles for all the samples reached the equilibrium at 20-25 minutes after the process initiation. The solubility level was higher than 95%.

#### INTRODUCCION

Cuando se utiliza una misma entidad química pero de diferente procedencia, es de esperar que no existan variaciones significativas entre las muestras,

solo si se comprueba que todas las etapas de los procesos de síntesis, purificación y las condiciones de cristalización son idénticas. Si la condición anterior no se cumple, existirán diferencias que se pondrán en evidencia en el posterior desarrollo tecnológico y el comportamiento tanto farmacotécnico como biofarmacéutico del medicamento final obtenido.

En éste artículo, el análisis de cinco muestras de acetaminofén (materia prima) que se inició con las pruebas de solubilidad estándar y solubilidad en función del tiempo de equilibrio (1), se complementa con la determinación del comportamiento de sus Perfiles de Solubilidad y Perfiles de Disolución.

La gran cantidad de medicamentos que incluyen acetaminofén en sus formulaciones, ha provocado el múltiple registro de productos con aparentemente el mismo comportamiento farmacotécnico (2,3), pero que en la práctica, no garantizan una velocidad y una cantidad absorbida sin diferencias entre sí en condiciones similares de experimentación. Ante la ausencia de pruebas rápidas para evaluar la equivalencia en el comportamiento, los perfiles de solubilidad y los de disolución pueden constituirse en ensayos *In-Vitro* que eventualmente permitan predecir el comportamiento de un fármaco *In-Vivo*.

Debido a la ausencia de criterios en cuanto a perfiles de solubilidad y de disolución como pruebas para materia prima, no se han establecido valores mínimos de aceptación y por lo tanto, se dispone de muy poca información continua y completa al respecto.

Desde el punto de vista experimental, respecto a los perfiles de solubilidad se ha observado que esta

\* Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Universidad Nacional de Colombia, Apdo. Aéreo 14490, Bogotá, D.E.

propiedad es dependiente de la constante dieléctrica aparente del sistema solvente y que para cada soluto en particular existe un valor de constante dieléctrica en el cual la solubilidad es máxima (4,5,6). En cuanto a la disolución, se han publicado numerosos artículos, dirigidos al estudio de la velocidad con la que ocurre el proceso y todos, involucran el concepto del suministro de una interfase sólido-líquido renovable entre el fármaco y el fluido de disolución. Entre los procedimientos derivados del anterior principio se cuentan con los métodos de la canasta rotatoria y de la paleta (7,8), de flujo a través de la muestra (7,9) y el aparato de desintegración modificado (7). Las posibles correlaciones cuantitativas entre la cinética de disolución *In-Vitro* y los análisis del comportamiento del fármaco *In-Vivo*, han sido estudiadas mediante la aplicación del método matemático denominado Análisis de Sistemas Lineales, que involucra funciones de tiempo tales como la velocidad y la extensión de la disolución y/o absorción (10, 11).

Los resultados del presente estudio permiten la selección adecuada de los constituyentes de un producto y en un momento dado, pueden indicar los factores que afectan o afectarán su estabilidad y que por tanto ponen en peligro su comportamiento farmacotécnico.

## PARTE EXPERIMENTAL

Se utilizaron como solutos, cinco muestras de acetaminofén de diferente procedencia dentro del mercado nacional: R,M3,M4 (importadas) y M1, M2 (nacionales) y como disolventes, soluciones binarias acuosas de etanol USP, propilenoglicol USP y glicerina USP.

La cantidad disuelta de acetaminofén, se valoró por espectrofotometría según el método propuesto por Tello y col (12); los perfiles de solubilidad se determinaron a 20°C por el método convencional estandarizado en trabajos previos (6) y los perfiles de disolución según el método de la canasta rotatoria, oficial en la USP XXI (8) teniendo en cuenta algunas de las especificaciones dadas en la monografía para acetaminofén cápsulas e introduciendo las siguientes modificaciones: Medio, agua 900 ml (libre de CO<sub>2</sub>); Aparato 1 a 50 rpm; tiempos de muestreo 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 y 45 minutos; temperatura 37 ± 0.5°C; medio soporte cápsula dura (ya que se analizó el acetaminofén como materia prima y no como producto terminado).

Todas las valoraciones se llevaron a cabo por duplicado y replicación y el análisis de los resultados incluyó el tratamiento estadístico de los datos.

## ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

### 1. PERFILES DE SOLUBILIDAD

Los perfiles de solubilidad obtenidos para cada una de las muestras de acetaminofén del presente trabajo, construídos a partir de los datos de las Tablas I, II y III y presentados en las Figuras 1, 2, 3, 4 y 5, permiten estudiar su comportamiento en función de la constante dieléctrica aparente (E) del sistema solvente, según los siguientes criterios:

1. Naturaleza polar del soluto y el sistema solvente en cuestión.
2. Equivalencia del comportamiento de solubilidad para todas las muestras.

1.1. Naturaleza polar. La predicción y la explicación de la solubilidad por el método denominado del Requisito Dieléctrico del Soluta o RDS, se fundamenta en el principio empírico de "semejante disuelve lo semejante" es decir, que los componentes polares se disuelven fácilmente en los solventes de alta constante dieléctrica, en tanto que los apolares disuelven bien en los sistemas de baja polaridad. (14, 15).

En el caso del acetaminofén, considerado por su perfil de solubilidad como un electrolito de baja polaridad neta debida a la deficiencia de electronegatividad conferida por sus grupos constituyentes, es de esperar alta solubilidad a valores bajos de (E).

De las TABLAS I,II, III, se deduce que independientemente del cosolvente utilizado, la solubilidad que se alcanza es mayor que la obtenida en agua y al aumentar la proporción de cosolvente, se disminuye la polaridad y por tanto el valor (E) del sistema, permitiendo disolver una mayor cantidad de soluto por unidad de volumen.

Ubicando los RDS a los cuales se logró la máxima solubilidad de cada una de las muestras en los sistemas solventes utilizados, se observa que todas coincidieron en un mismo valor para cada sistema (ver Tabla IV) y en el más bajo dentro del intervalo óptimo (E = 37), correspondiente al sistema alcohol-agua 80:20, se logró la mayor efectividad.

TABLA I

SOLUBILIDAD S (mg/ml) DE ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN A  $20 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  EN EL SISTEMA SOLVENTE ETANOL - AGUA EN FUNCION DE LA COMPOSICION (p/p) DEL VEHICULO Y DE LA CONSTANTE DIELECTRICA (E) APARENTE

AGUA P/P	E (*)	S O L U B I L I D A D m g / m l				
		R	M1	M2	M3	M4
0	27,5	160,00 $\pm$ 5,00	160,00 $\pm$ 5,00	160,00 $\pm$ 5,00	160,00 $\pm$ 5,00	160,00 $\pm$ 5,00
20	37,1	207,50 $\pm$ 8,15	210,25 $\pm$ 13,0	210,25 $\pm$ 13,0	190,50 $\pm$ 7,39	208,75 $\pm$ 6,22
40	48,3	172,29 $\pm$ 5,17	186,04 $\pm$ 7,22	186,04 $\pm$ 7,22	169,79 $\pm$ 1,94	184,79 $\pm$ 4,55
50	54,2	145,87 $\pm$ 2,14	145,38 $\pm$ 3,41	145,38 $\pm$ 3,41	137,37 $\pm$ 0,59	140,00 $\pm$ 2,73
60	60,3	103,33 $\pm$ 1,43	105,33 $\pm$ 0,70	105,33 $\pm$ 0,70	99,42 $\pm$ 2,48	101,92 $\pm$ 1,43
80	70,8	35,57 $\pm$ 0,83	37,90 $\pm$ 0,71	37,90 $\pm$ 0,71	35,23 $\pm$ 1,09	36,10 $\pm$ 1,97
100	80,4	13,30 $\pm$ 0,20	13,30 $\pm$ 0,20	13,30 $\pm$ 0,20	13,30 $\pm$ 0,20	13,30 $\pm$ 0,20

(\*): Tomado de (13)

TABLA II

SOLUBILIDAD S (mg/ml) DE ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN A  $20 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  EN EL SISTEMA SOLVENTE PROPILENGLICOL - AGUA EN FUNCION DE LA COMPOSICION (p/p) DEL VEHICULO Y DE LA CONSTANTE DIELECTRICA (E) APARENTE

AGUA P/P	E (*)	S O L U B I L I D A D ( m g / m l )				
		R	M1	M2	M3	M4
0	32,0	105,00 $\pm$ 3,11	93,34 $\pm$ 3,51	101,66 $\pm$ 3,11	105,02 $\pm$ 2,72	109,63 $\pm$ 5,57
20	42,6	106,62 $\pm$ 4,85	115,88 $\pm$ 5,27	107,88 $\pm$ 2,47	116,50 $\pm$ 3,12	133,12 $\pm$ 0,78
40	54,3	77,50 $\pm$ 1,82	84,17 $\pm$ 1,86	76,67 $\pm$ 1,04	82,92 $\pm$ 2,07	80,08 $\pm$ 1,42
50	59,9	57,00 $\pm$ 0,85	61,35 $\pm$ 0,62	57,35 $\pm$ 0,75	59,45 $\pm$ 2,49	59,45 $\pm$ 1,09
60	65,0	40,30 $\pm$ 0,47	43,15 $\pm$ 0,24	42,13 $\pm$ 0,99	42,35 $\pm$ 2,25	41,60 $\pm$ 0,39
80	73,3	21,90 $\pm$ 0,15	23,43 $\pm$ 0,66	21,57 $\pm$ 0,25	22,90 $\pm$ 0,41	22,10 $\pm$ 0,31
100	80,4	13,30 $\pm$ 0,20	13,30 $\pm$ 0,20	13,30 $\pm$ 0,20	13,30 $\pm$ 0,20	13,30 $\pm$ 0,20

(\*) Tomado de (13)

TABLA III

SOLUBILIDAD S (mg/ml) DE ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN A  $20 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  EN EL SISTEMA SOLVENTE GLICERINA - AGUA EN FUNCION DE LA COMPOSICION (p/p) DEL VEHICULO Y DE LA CONSTANTE DIELECTRICA (E) APARENTE

AGUA P/P	E (*)	S O L U B I L I D A D ( m g / m l )				
		R	M1	M2	M3	M4
0	43,0	27,57 $\pm$ 1,16	28,92 $\pm$ 0,97	28,89 $\pm$ 1,40	25,10 $\pm$ 0,74	24,90 $\pm$ 1,65
20	52,9	23,82 $\pm$ 0,43	23,68 $\pm$ 0,56	24,25 $\pm$ 0,31	23,42 $\pm$ 0,12	24,07 $\pm$ 0,66
40	62,0	19,37 $\pm$ 0,23	19,93 $\pm$ 0,31	20,18 $\pm$ 1,42	19,50 $\pm$ 0,19	20,12 $\pm$ 0,23
50	66,0	18,25 $\pm$ 0,19	18,18 $\pm$ 0,31	18,93 $\pm$ 0,43	18,00 $\pm$ 0,12	19,42 $\pm$ 0,54
60	69,9	17,00 $\pm$ 0,62	17,28 $\pm$ 0,50	17,83 $\pm$ 0,37	17,00 $\pm$ 0,50	17,57 $\pm$ 0,35
80	76,5	14,77 $\pm$ 0,12	15,12 $\pm$ 0,33	15,78 $\pm$ 0,29	15,00 $\pm$ 0,13	18,78 $\pm$ 0,05
100	80,4	13,30 $\pm$ 0,20	13,30 $\pm$ 0,20	13,30 $\pm$ 0,20	13,30 $\pm$ 0,20	13,30 $\pm$ 0,20

(\*) Tomado de (13)

PERFILES DE SOLUBILIDAD

Solubilidad (mg/ml) v/s Constante Dieléctrica (E)

FIGURA 1.  
Muestra R

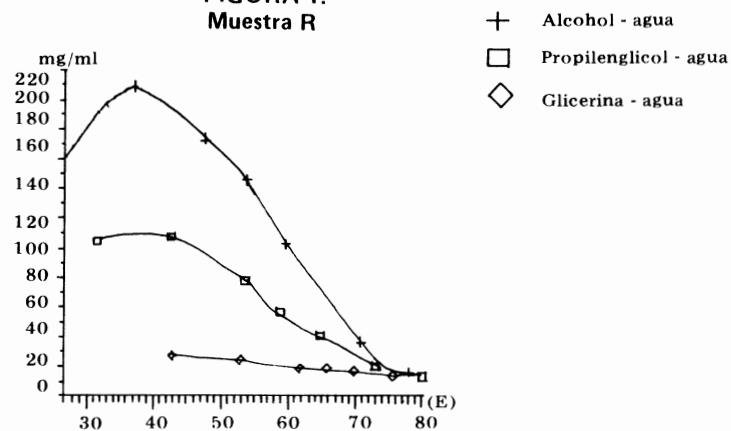


FIGURA 2.  
Muestra M1

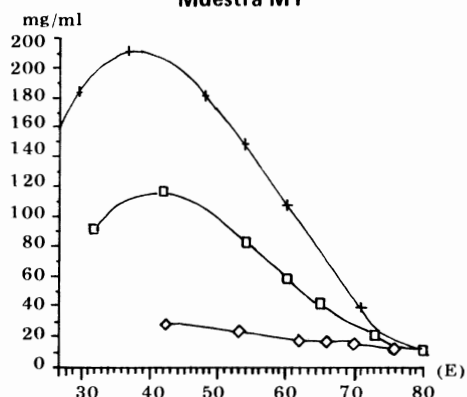


FIGURA 3  
Muestra M2

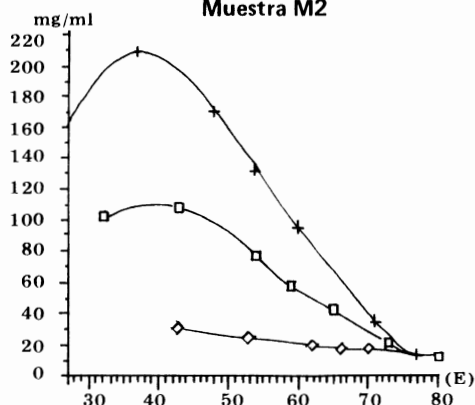


FIGURA 4  
Muestra M3

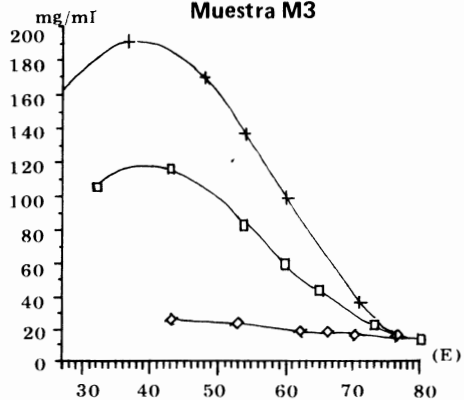
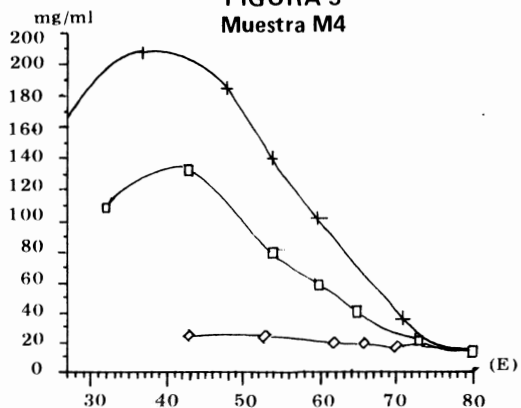


FIGURA 5  
Muestra M4



**TABLA IV**  
**SOLUBILIDAD MAXIMA S<sub>max</sub>. (mg/ml) DE ALGUNAS MUESTRAS DE**  
**ACETAMINOFEN A 20 ± 0.5°C EN DETERMINADOS SISTEMAS SOLVENTES EN**  
**FUNCION DEL REQUERIMIENTO DIELECTRICO DEL SOLUTO (RDS)**

MUESTRA	ALCOHOL 80%		PROPILENGLICOL 80%		GLICERINA 80%	
	RDS	S <sub>max</sub> . (mg/ml)	RSD	S. máx. (mg/ml)	RDS	S. máx. (mg/ml)
R	37,1	207,50 ± 8,15	42,6	106,62 ± 4,85	43,0	27,57 ± 1,16
M1	37,1	210,25 ± 13,00	42,6	115,88 ± 5,27	43,0	28,92 ± 0,97
M2	37,1	209,25 ± 14,50	42,6	107,88 ± 2,47	43,0	28,89 ± 1,40
M3	37,1	190,50 ± 7,39	42,6	116,50 ± 3,12	43,0	25,10 ± 0,74
M4	37,1	208,75 ± 6,22	42,6	133,12 ± 0,78	43,0	24,90 ± 1,65

La presencia del grupo hidroxilo, tanto en la molécula del soluto como en la del solvente, explica la afinidad entre el acetaminofén y el etanol, donde las interacciones soluto-solvente superan las de las moléculas del sistema solvente entre sí, mientras que para el propilenglicol y glicerina es más difícil superar estas últimas puesto que la presencia de dos y tres grupos hidroxilo en su molécula respectivamente, aumenta la probabilidad de interacción, disminuyendo la capacidad solvente del sistema en el mismo orden.

Relacionando los RDS con (E) de los solventes puros, el de menor valor corresponde al etanol (27,5); se puede afirmar entonces, que cuando se estudian los solutos en función del valor de (E) del solvente y por ende de su polaridad, el acetaminofén presenta afinidad por los solventes utilizados en este estudio, en el siguiente orden:

Etanol > Propilenglicol > Glicerina > Agua

**1.2. Equivalencia del Comportamiento.** Teniendo en cuenta la tendencia general de las gráficas, el presente análisis se fundamentó en la verificación de que las siguientes consideraciones, se hayan presentado o no para todas las muestras:

1. Si los puntos que representan la solubilidad del soluto en agua y en el cosolvente puro se unen por medio de una línea recta, ésta representará el comportamiento ideal de la propiedad. Cualquier desviación respecto a esta línea, implicará intersección entre las especies presentes.
2. Si los resultados experimentales son numéricamente superiores a los esperados, existirá una desviación positiva y la interacción favorecerá la solubilidad.

3. Si ocurre el caso contrario, se presentaría una desviación negativa y la interacción reducirá la solubilidad respecto al valor esperado.

Al analizar el sistema etanol-agua (Tabla I) se observan los siguientes cambios:

1. Por adiciones del 20% de cosolvente al agua se logra duplicar la solubilidad de este soluto, siendo máxima para todas las muestras en el sistema etanol-agua 80:20 y la solubilidad alcanzada en el cosolvente puro puede igualmente lograrse en un sistema etanol-agua 60:40.
2. Observando las Figuras 1, 2, 3, 4 y 5 se deduce que existen desviaciones positivas y negativas, con un punto de cambio equivalente a (E) = 71. Valores inferiores a este valor de (E), permiten que las interacciones soluto-solvente (mencionadas en 1.1) favorezcan la solubilidad, aumentándola significativamente hasta llegar a su valor máximo, una vez se supere ésta polaridad óptima, se presenta una disminución del efecto.

Para el sistema propilenglicol-agua (Tabla II) también se presentan desviaciones positivas y negativas, teniendo un punto de cambio a un valor de (E) próximo a 66 el cual es equivalente para todas las muestras. Los valores inferiores a (E) = 66 no favorecen la solubilidad tan significativamente como en el caso anterior.

El sistema glicerina-agua (Tabla III) presenta un comportamiento próximo al ideal pero no tiene un efecto significativo sobre la solubilidad de cada una de las muestras de acetaminofén en estudio, ya que ésta se modifica en mínima extensión. La solubilidad alcanzada a cualquier composición ésta comprendida siempre, entre los valores encontra-

dos para los solventes puros y es máxima en el co-solvente puro.

En general, el comportamiento de solubilidad es equivalente para todas las muestras salvo algunas excepciones. En los sistemas etanol-agua y propilenglicol-agua se presentan desviaciones positivas y negativas favoreciendo, según la polaridad, la magnitud de solubilidad, mientras que el sistema glicerina-agua es semejante al ideal pero no la favorece. Se consideran como excepciones, el comportamiento de las muestras M1 y M4 en el sistema propilenglicol-agua (Tabla II).

Para M1 al pretender establecer un promedio equivalente al comportamiento de solubilidad de todas las muestras a un (E) de 32 su respectivo valor (93,34 mg/ml) no está dentro de la variación del  $\pm 5\%$  permitida para estos casos, aún incluyendo su límite de confianza ( $\pm 3,51$ ). Esta inequivalencia indica que existe dificultad para la interacción soluto-solvente de la muestra en estudio, manifestándose en una disminución de la solubilidad con respecto al comportamiento en general.

En el caso de M4, al intentar promediar los valores obtenidos para la solubilidad a un (E) de 42,5 su valor (133,12 mg/ml) se aleja por exceso del 5% de variación permitida.

Para una mejor ilustración del comportamiento de la solubilidad y de su equivalencia en todas las muestras y cada uno de los sistemas solventes empleados, se elaboró la Tabla V y se construyó a partir de ella la Figura 6 en la cual se incluyen los valores promedio para la solubilidad con una variación de  $\pm 5\%$  sin incluir las excepciones anteriormente mencionadas.

## 2. PERFILES DE DISOLUCION

En la Tabla VI se recopilan los resultados obtenidos para el proceso de disolución y en las Figuras 7, 8, 9, 10 y 11 (\*) se describe el comportamiento encontrado. El estudio se desarrolló a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  utilizando cápsula dura como soporte.

(\*) También se hicieron ensayos con cápsula dura a  $20^\circ\text{C}$  y con envoltura de papel celofán a  $20^\circ\text{C}$  y  $37^\circ\text{C}$ . Estos resultados no se reportan pues en todos los casos el % disuelto acumulado no alcanza un nivel significativo y por tanto no son comparables con los valores consignados en la Tabla VI.

Si las Figuras 7, 8, 9, 10 y 11 se comparan de acuerdo con el tiempo en el cual se alcanza el equilibrio y la cantidad de muestra disuelta (Tabla VII), se observa entonces que todas las muestras logran el equilibrio entre los 20 y 25 minutos después de iniciado el proceso y alcanzan un nivel de solubilidad superior al 95%

En la Tabla VII se incluyen para facilitar la comparación del comportamiento, los diámetros de volumen-superficie determinados para cada muestra teniendo en cuenta que teóricamente existe una relación directa entre la superficie específica y la velocidad de disolución.

Corroborando la anterior afirmación la muestra M1 que presenta el mayor valor de dvs (25,95) y por tanto alcanza un menor porcentaje disuelto con mayor tiempo de estabilización.

Los perfiles obtenidos para las muestras en estudios no son superponibles de una manera exacta, lo cual es lógico si se tienen en cuenta varios factores:

1. La velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie "efectiva" o área expuesta al medio de disolución y que ésta no corresponde necesariamente a la superficie absoluta calculada (15).
2. En el proceso de disolución existe como limitante, la difusión del sólido desde la interfase o solución saturada que rodea la partícula hasta entrar ésta en contacto con el agua y el seno del líquido (15).

Dependiendo entonces de la superficie real expuesta y de la velocidad con que ocurra la difusión, pueden presentarse ligeras desviaciones en los resultados entre una muestra y otra, pero éstas diferencias no se consideran significativamente en este caso.

## CONCLUSIONES

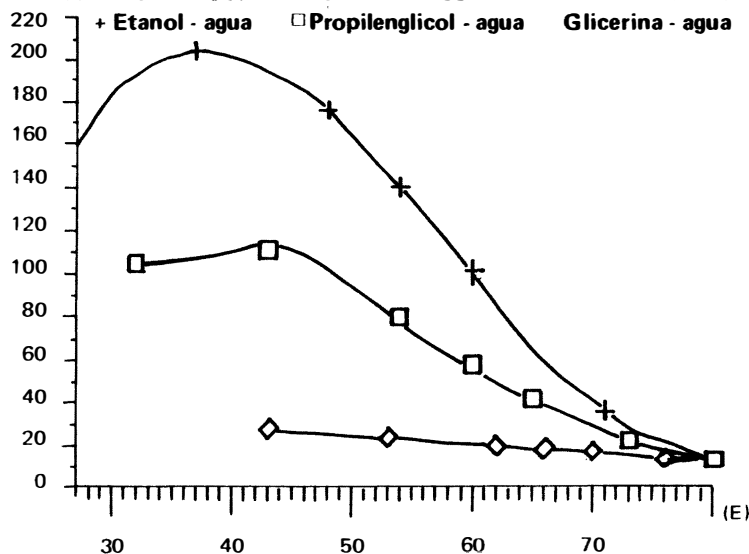
1. En la determinación de los perfiles de solubilidad se encontró, para todas las muestras que:
  - En el sistema etanol - agua, con un RDS alrededor de 37 se logra una Solubilidad máxima de  $205,25 \pm 9,85$  mg/ml.

**TABLA V**  
**SOLUBILIDAD PROMEDIO S (mg/ml) EQUIVALENTE PARA ALGUNAS**  
**MUESTRAS DE ACETAMINOFEN A  $20 \pm 0.5^\circ\text{C}$  EN DETERMINADOS SISTEMAS**  
**SOLVENTES EN FUNCION DE SU CONSTANTE DIELECTRICA ( E APARENTE)**

AGUA	ETANOL		PROPILENGLICOL		GLICERINA	
P/P	E (*)	S (mg/ml)	E (*)	S (mg/ml)	E (*)	S (mg/ml)
0	27,5	160,43 $\pm$ 5,00	32,0	105,32 $\pm$ 3,63	43,0	27,07 $\pm$ 1,18
20	37,1	205,25 $\pm$ 9,85	42,6	111,72 $\pm$ 3,93	52,9	23,85 $\pm$ 0,42
40	48,3	176,62 $\pm$ 4,29	54,3	80,27 $\pm$ 1,64	62,9	19,82 $\pm$ 0,48
50	54,2	140,15 $\pm$ 2,58	59,9	58,92 $\pm$ 1,16	66,0	18,56 $\pm$ 0,32
60	60,3	101,8 $\pm$ 1,63	65,0	41,95 $\pm$ 0,87	69,9	17,34 $\pm$ 0,47
80	70,8	36,08 $\pm$ 1,15	73,3	22,38 $\pm$ 0,36	76,5	15,29 $\pm$ 0,18
100	80,4	13,30 $\pm$ 0,20	80,4	13,30 $\pm$ 0,20	80,4	13,30 $\pm$ 0,20

(\*): Tomado de (13)

**FIGURA 6**  
**PERFILES DE SOLUBILIDAD PROMEDIO S (mg/ml) EQUIVALENTE PARA ALGUNAS**  
**MUESTRAS DE ACETAMINOFEN EN DETERMINADOS SISTEMAS SOLVENTES**  
**EN FUNCION DE SU CONSTANTE DIELECTRICA**



**TABLA VI**

**COMPORTAMIENTO DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION EN AGUA A  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  DE**  
**ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN EN CAPSULA DURA**

t (min)	R	% DISUELTO ACUMULADO DE ACETAMINOFEN			
		M1	M2	M3	M4
1	0,10 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,30	0,17 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,01
3	7,16 $\pm$ 1,21	1,61 $\pm$ 0,19	7,16 $\pm$ 1,18	11,34 $\pm$ 0,12	15,51 $\pm$ 0,56
5	29,37 $\pm$ 1,10	13,35 $\pm$ 0,37	15,50 $\pm$ 0,37	39,16 $\pm$ 1,10	29,16 $\pm$ 0,56
10	56,93 $\pm$ 2,18	62,83 $\pm$ 2,20	58,41 $\pm$ 2,93	79,06 $\pm$ 1,46	77,58 $\pm$ 2,91
15	80,96 $\pm$ 1,81	83,01 $\pm$ 2,18	82,13 $\pm$ 1,81	95,33 $\pm$ 2,36	94,16 $\pm$ 2,18
20	96,54 $\pm$ 1,08	89,54 $\pm$ 5,05	91,00 $\pm$ 2,89	95,67 $\pm$ 3,25	94,79 $\pm$ 1,44
25	97,15 $\pm$ 1,08	95,99 $\pm$ 1,43	97,73 $\pm$ 1,07	97,44 $\pm$ 1,08	97,44 $\pm$ 2,86
30	96,30 $\pm$ 0,36	96,01 $\pm$ 3,92	99,76 $\pm$ 3,21	98,90 $\pm$ 1,78	96,01 $\pm$ 1,07
35	97,47 $\pm$ 0,71	96,30 $\pm$ 2,84	99,19 $\pm$ 1,06	99,74 $\pm$ 1,42	96,32 $\pm$ 2,48
45	98,61 $\pm$ 1,41	95,47 $\pm$ 3,17	98,32 $\pm$ 0,71	98,04 $\pm$ 1,06	97,18 $\pm$ 0,70

PERFILES DE DISOLUCION

% Disuelto acumulado v/s Tiempo (min)

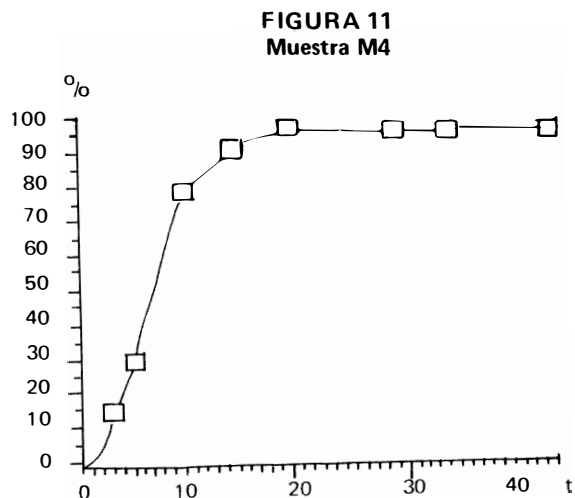
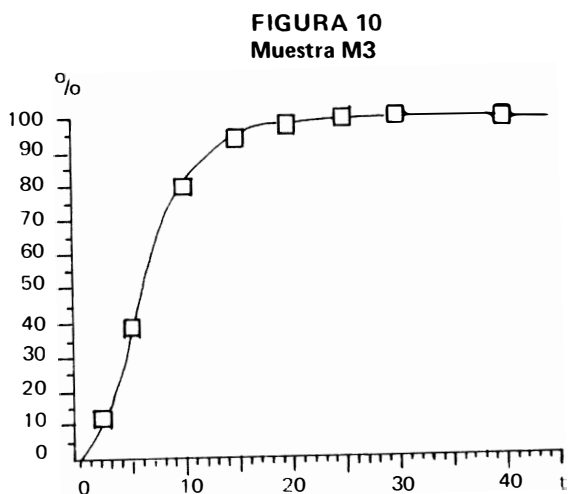
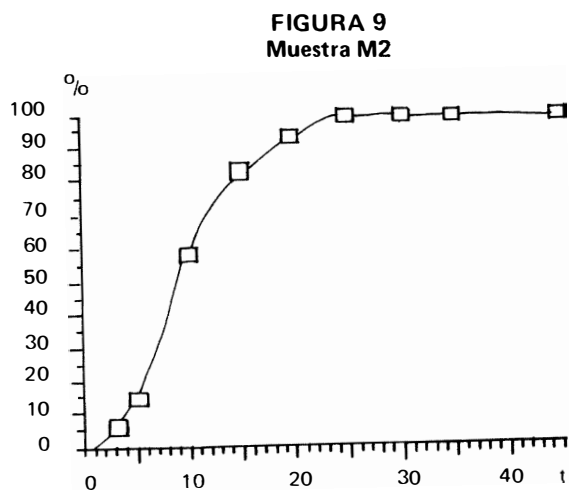
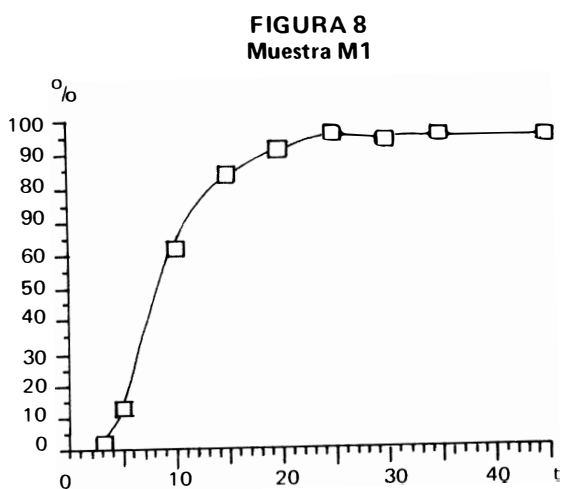
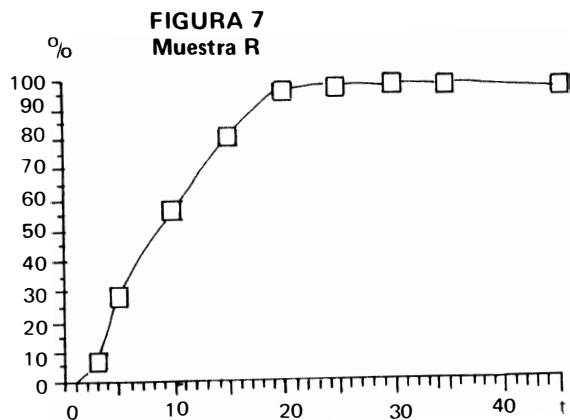




TABLA VII

RESULTADOS DE LA DETERMINACION DEL COMPORTAMIENTO DE LA VELOCIDAD DE DISOLUCION EN AGUA A  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  DE ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN EN CAPSULA DURA EN FUNCION DEL PUNTO DE EQUILIBRIO

MUESTRA	R	M1	M2	M3	M4
t. (min)	21	25	24	21	22
o <sub>0</sub> Disuelto Acumulado	97	95	98	98	96
dvs	19,01	25,95	21,36	20,38	22,90

dvs: Diámetro medio de volumen superficie calculado por el análisis estadístico de los resultados obtenidos de la determinación al microscopio de los diámetros correspondientes a 1000 partículas de cada población.

- En el sistema propilenglicol - agua, con un RDS próximo a 42,5 se logra una Solubilidad máxima de  $111,72 \pm 3,93$  mg/ml.
- En el sistema glicerina - agua, con un RDS= 43,0 se logra una Solubilidad máxima de  $27,07 \pm 1,18$  mg/ml.
- Existen desviaciones tanto positivas como negativas en los sistemas etanol- agua y propilenglicol -agua con un punto de inversión a valores de (E) entre 66 y 71. Para estos casos, la solubilidad se favorece en regiones de polaridad donde E= 66. Para sistemas constituidos por glicerina -agua, se presenta un comportamiento próximo al ideal es decir, sin desviaciones positivas o negativas significativas.

En los Perfiles de Solubilidad, el comportamiento en función de la constante dieléctrica del sistema solvente, se altera según la muestra utilizada; por lo tanto, el desconocimiento de este factor cuando se intenta el diseño de una forma líquida homogénea, puede conducir a errores causados por sobresaturación del vehículo.

2. Todas las muestras estudiadas, presentaron un comportamiento similar en el proceso de disolución y las desviaciones presentadas en los valores de la velocidad de disolución no se consideran estadísticamente significativos en este caso.

3. El comportamiento de los perfiles de solubilidad y de disolución para un soluto dado, puede ser utilizado como un parámetro adicional dentro de las pruebas integrales del control de calidad de una materia prima y eventualmente pueden evaluar el comportamiento farmacocinético esperado en el producto terminado.

## BIBLIOGRAFIA

1. JIMENEZ F., CASTILLO A.R., GORDILLO L.M., "Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas", 18, 60-68, (1990).
2. ROSENSTEIN E. y A. MARTIN. "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas", 16a. Ed., Editorial para los Médicos; Bogotá (1988).
3. THE MERCK INDEX. 10a. Ed. Merck y Co. Inc., Rahway, USA (1983) p. 43.
4. PARUTA, A., A. SHAPUR. *J. Pharm. Sci.*, 54, 1334 (1965).
5. PARUTA, A., B. SCIARRONE, G. LORDI, *J. Pharm. Sci.* 54, 1325 (1965).
6. FERRO V., P. AVILA. "Perfiles de Solubilidad en Diferentes Sistemas Solventes para Algunos Derivados de la Anilina con Acción Antipirética-Analgésica. "Tratado de Grado, Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Bogotá, D. E. (1986).
7. HANSON W. A. "Handbook of Dissolution Testing, "Pharmaceutical Technology Publications. Springfield, Oregon, (1982).
8. UNITED STATES PHARMACOPOEIA. USP XXI. NF XVI. United States Pharmacopoeial Convention Inc., USA (1985), p. 1243.
9. MOLLER H. Dissolution Testing of Different Dosage Forms Using The Flow-Through Method, *Pharm. Ind.* 45, No. 6, 617-622 (1983).
10. LANGENBUCHER F., H. MOLLER. "Pharms Ind. 45. No. 6 623-628. (1983).
11. LANGENBUCHER F., H. MOLLER, "Pharm. Ind. 45, No. 6 629-633. (1983).
12. TELLO M., FERRO V., AVILA R., *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 16, 39-43 (1987).
13. LOPEZ, L.A., J.I. RAMIREZ. "Determinación de Algunas Constantes Físicoquímicas en Vehículos Solventes Acuomiscibles de Uso Farmacéutico, Parte I: Sistemas Binarios Acuosa" Trabajo de Grado, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá (1982).
14. HELMAN, J., "Farmacotecnia Teórica y Práctica", Tomo II, Editorial Continental, México (1982), p. 365.
15. REMINGTON J., "Farmacia Práctica", XVII Ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires (1985), p. 893.