

ESTUDIO COMPARATIVO DE ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN DEL MERCADO NACIONAL. Parte I: SOLUBILIDAD ESTANDAR Y SOLUBILIDAD EN FUNCION DEL TIEMPO DE EQUILIBRIO

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

RESUMEN

Se seleccionaron cinco muestras de acetaminofén del mercado nacional de diferente procedencia: R, M3, M4 (importadas) y M1, M2 (nacionales). Todas fueron analizadas comparativamente, según sus características de solubilidad, por el método estándar en agua, y en función del tiempo de equilibrio en los solventes puros agua, etanol, propilenglicol y glicerina, a 20 y 37°C. Los resultados evidenciaron un comportamiento similar para todas las muestras, en cuanto a solubilidad estándar y equivalencia en la solubilidad en función del tiempo de equilibrio en los solventes mencionados excepto en propilenglicol, donde se presentaron variaciones estadísticamente significativas.

ABSTRACTS

Five samples of acetaminophen from the pharmaceutical market R, M3, M4 (imported) and M1, M2 (nationals) were selected. All of them were analyzed according with their solubility by the standard method considering the equilibrium time in the different pure solvents such as water ethanol propylene glycol and glycerine. The experiment was made at 20 and 37°C. The five samples have the same behavior with respect to standar solubility and solubility in function of equilibrium time in all the solvents except in propylene glycol.

INTRODUCCION

En la industria farmacéutica el comportamiento farmacotécnico es una característica que debe garantizarse para asegurar al paciente la eficacia y seguridad del medicamento. Por lo tanto, dentro de los procesos de diseño y formulación se requiere disponer de información en calidad y cantidad suficientes, que permitan la utilización de diversos constituyentes para la obtención de formas farma-

céuticas iguales en su comportamiento.
cas iguales en su comportamiento.

En el país, los fármacos de corriente prescripción, como el acetaminofén, ocupan un importante lugar en el consumo nacional y por tanto, han inducido el múltiple registro de productos que lo contienen (1,2), generando con ello un aumento indiscriminado en la consecución de la materia prima. Esta producción de medicamentos a gran escala, no contempla de manera rutinaria la existencia de pruebas básicas de calidad, tanto en materia prima como en producto terminado, que permitan inferir un comportamiento farmacotécnico adecuado.

El presente trabajo pretende determinar, a nivel de materia prima, las diferencias de comportamiento presentadas por una serie de muestras de acetaminofén, que difieren únicamente en su procedencia, estudiadas al lado de dos importantes parámetros: Solubilidad Estándar y Solubilidad en Función del Tiempo.

Estos estudios de solubilidad no forman parte del control integral de la calidad de un fármaco en nuestro medio, de allí que, con respecto al acetaminofén, solo se disponga de información aproximada de su solubilidad en agua, etanol, propilenglicol y glicerina determinada a 25°C (2,3,4) pero estos datos no corresponden a una caracterización cuantitativa.

La información que se deriva de los resultados del presente estudio, permite demostrar la importancia del control preciso de calidad de los constituyentes de un producto que en un momento dado pueden indicar los factores que afectan o afectarán su estabilidad y su comportamiento farmacotécnico.

* Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. A.A. 14-490. Bogotá, D.E.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron cinco muestras de acetaminofén del mercado nacional que cumplen con los controles de calidad establecidos en la monografía de esta materia prima por la USP XXI (5), excepto en los ensayos límite para iones sulfuro y cloruro (M3 y M4), metales pesados (M4) y p-aminofenol libre (M1, M3). Las bandas características de sus respectivos espectros IR y UV se reportan en la Tabla I. Los solventes seleccionados son los de uso farmacéutico más frecuente (agua, etanol, propilenglicol y glicerina) calidad USP.

Para el desarrollo del trabajo se utilizaron los siguientes equipos: Espectrofotómetro Perkin-Elmer Modelo 552, agitador - vibrador Shuttel-Freuz Thys II, baños de agua termostataados a $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ Magni Whirl Blue M. Electrin Company, Refractómetro Abbe Spencer Lens 7 Modelo 473 con recirculación de agua, y balanza analítica Mettler A-30 con sensibilidad $\pm 0,1$ mg.

Se utilizó como técnica de valoración la determinación espectrofotométrica, según el método de cuantificación de acetaminofén propuesto por Tello y col. (6). Para la determinación de la Solubilidad Estándar se utilizó el procedimiento descrito en la USP XXI (5) y para la Solubilidad en Función

del Tiempo en los solventes puros a 20 y 37°C , el método convencional estandarizado en trabajos previos (7), analizando el equilibrio alcanzado a tiempos de 6, 8, 24, 48 y 72 horas (excepto la glicerina que solo se analizó a las 72 horas).

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

PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

1. Solubilidad Estándar

A partir de los resultados presentados en las Tablas 2 y 3 se elaboraron las Figuras 1, 2, 3, 4 y 5 que ilustran el "Diagrama de Fase" para 5 muestras de acetaminofén del mercado nacional.

El comportamiento general es similar para todas las muestras: Una fase inicial de disolución representada por una recta con pendiente >1 , un punto de saturación y una fase final de saturación representada por una recta de pendiente >0 cuyo punto de intersección con el eje Y es equivalente a la solubilidad estándar (5).

Las diferencias de comportamiento se observan en

TABLA 1
BANDAS DE ABSORCION CARACTERISTICAS DEL ESPECTRO INFRARROJO Y ULTRAVIOLETA PARA ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN DEL MERCADO NACIONAL

MUESTRA	FENOL	INFRARROJO				ULTRAVIOLETA	
		Amida C=O	Amida N-H	Anillo Aromático	Región Dactilar	λ máx. 244 nm	Pureza %
Banda teórica	3610 1230	1690	1563 a 1530	910 a 667	1200 a 900	A	
USP	3320 a 3090 1200 a 1250	1650	1560	850 a 840 800 a 700	1170 a 1100 1005 a 960	0,778	100,0
R	3330 a 3100 1220 a 1270	1650	1570	850 a 840 800 a 710	1170 a 1105 1010 a 960	0,783	100,6
M1	3350 a 3000 1205 a 1270	1660 a 1600	1550	850 a 835 800 a 700	1170 a 1100 1005 a 960	0,780	100,3
M2	3360 a 3000 1210 a 1270	1660 a 1600	1550	860 a 840 800 a 700	1175 a 1105 1010 a 965	0,785	100,9
M3	3340 a 3100 1215	1660 a 1610	1560	860 a 835 800 a 700	1170 a 1100 1010 a 960	0,773	99,4
M4	3330 a 3100 1220	1650 a 1600	1560	860 a 835 800 a 700	1170 a 1100 1010 a 960	0,765	98,3

DIAGRAMAS DE FASES

Composición de la solución (mg/g) v/s Composición del sistema mg/g)

FIGURA 1.
Muestra R

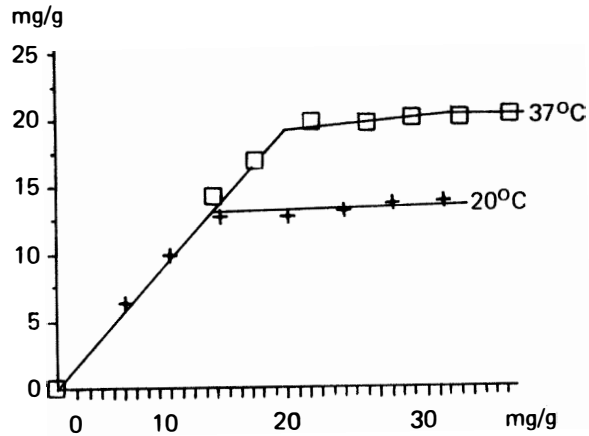


FIGURA 2.
Muestra M1

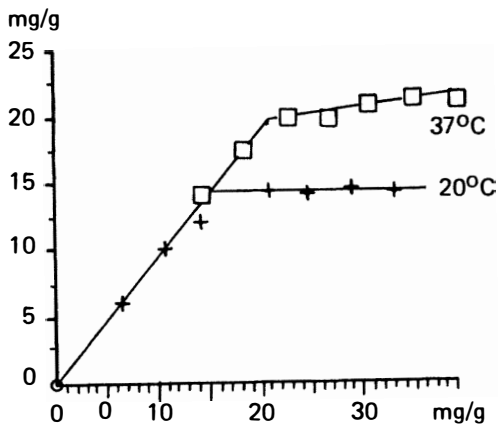


FIGURA 3.
Muestra M2

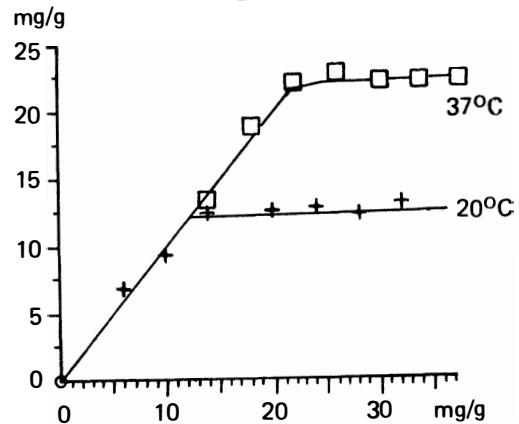


FIGURA 4.
Muestra M3

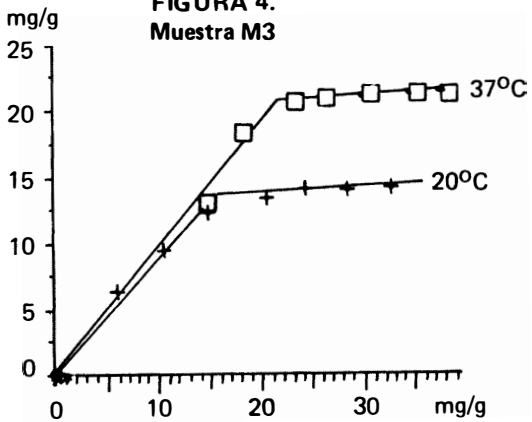


FIGURA 5.
Muestra M4

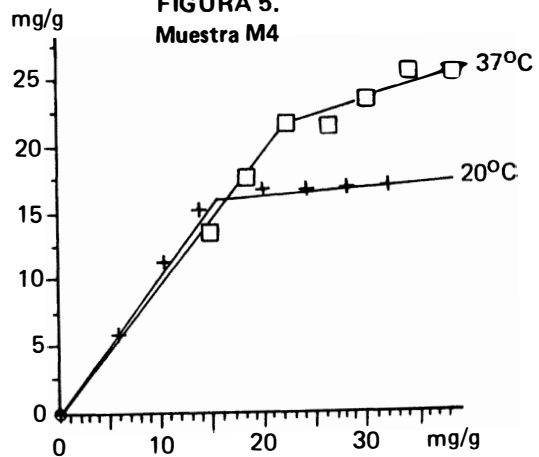


TABLA 2
SOLUBILIDAD S (mg/g) PARA ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN EN AGUA
A PARTIR DEL ANALISIS DE FASES A 20 ± 0,5°C

Muestra	Medio	COMPOSICION DEL MEDIO S (mg/g)						
R	S1	6,10	10,15	14,19	20,03	24,21	28,14	32,27
	S2	6,38 ± 0,30	10,09 ± 0,43	13,27 ± 0,42	13,27 ± 0,42	13,29 ± 0,49	13,80 ± 0,19	13,58 ± 0,72
M1	S1	6,21	10,45	14,34	20,46	24,51	28,73	32,77
	S2	6,46 ± 0,07	10,13 ± 0,20	13,12 ± 0,52	14,28 ± 0,43	14,24 ± 0,29	14,23 ± 0,36	14,21 ± 0,09
M2	S1	6,03	10,02	13,97	19,99	23,90	27,91	31,86
	S2	6,69 ± 0,35	9,51 ± 0,22	12,42 ± 0,13	12,50 ± 0,33	12,65 ± 0,19	12,44 ± 0,42	12,70 ± 0,49
M3	S1	6,16	10,31	14,63	20,48	24,52	28,60	32,82
	S2	6,51 ± 0,49	9,40 ± 0,26	12,63 ± 0,24	13,60 ± 0,36	10,02 ± 0,34	14,23 ± 0,10	14,09 ± 0,90
M4	S1	6,06	10,14	14,14	20,23	24,32	28,23	32,30
	S2	5,82 ± 0,29	11,29 ± 0,18	5,31 ± 0,24	16,77 ± 0,15	16,60 ± 0,78	16,60 ± 0,35	17,08 ± 0,48

S1: Composición del sistema

S2: Composición de la solución.

TABLA 3
SOLUBILIDAD S (mg/g) PARA ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN EN AGUA
A PARTIR DEL ANALISIS DE FASES A 37 ± 0,5°C

Muestra	Medio	COMPOSICION DEL MEDIO S (mg/g)						
R	S1	14,18	18,09	22,06	26,34	30,19	34,29	38,34
	S2	13,96 ± 0,42	17,18 ± 0,31	19,82 ± 0,64	20,21 ± 0,64	20,53 ± 0,87	20,98 ± 0,37	20,66 ± 0,85
M1	S1	14,32	18,38	22,77	26,24	30,42	34,79	38,90
	S2	13,75 ± 0,48	17,48 ± 0,22	20,09 ± 0,35	20,03 ± 0,34	21,02 ± 0,59	21,58 ± 0,34	21,64 ± 0,24
M2	S1	13,99	18,09	21,98	25,97	30,03	34,01	37,71
	S2	13,42 ± 0,60	18,58 ± 0,36	21,96 ± 0,77	22,56 ± 0,56	22,13 ± 0,84	22,18 ± 0,26	22,48 ± 0,68
M3	S1	14,51	18,51	22,48	26,57	30,68	34,87	38,76
	S2	12,86 ± 0,45	18,05 ± 0,37	20,47 ± 0,69	20,53 ± 0,26	20,99 ± 0,50	21,20 ± 0,20	21,08 ± 0,65
M4	S1	14,25	18,18	22,12	26,31	30,14	34,23	38,46
	S2	14,09 ± 0,22	17,59 ± 1,14	21,52 ± 0,65	21,09 ± 0,80	23,16 ± 0,90	25,10 ± 0,33	25,14 ± 0,81

S1: Composición del sistema

S2: Composición de la solución.

la magnitud de cada uno de los parámetros, cuyos resultados se ilustran en la Tabla 4.

1. La velocidad de cambio (equivalente a la pendiente m de la fase inicial), es mayor para M4 a 20°C y para M2 a 37°C, manifestándose en un mayor valor de solubilidad.

Esto indica que la disposición de las moléculas en la red cristalina es diferente para cada muestra por efecto del método de síntesis, recristalización o presencia de impurezas, permitiendo una liberación diferencial desde la misma.

2. Por efecto de la temperatura se observa un incremento en la solubilidad, demostrando que el proceso de disolución es endotérmico, puesto que la agitación térmico-molecular incrementa la energía cinética de las moléculas favoreciendo su difusión a través del solvente.

Lo anterior se ajusta a la ecuación de Van Hoff (8) que describe el efecto de la temperatura sobre las constantes de equilibrio:

$$\text{Log } K_2/K_1 = (\Delta H / 2,303 R) (T_2 - T_1 / T_2 T_1) \quad (8)$$

TABLA 4
RESULTADOS DE LA DETERMINACION DE LA SOLUBILIDAD DEL ACETAMINOFEN EN AGUA
A $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ POR EL METODO ESTANDAR

MUESTRA	VEL. DE CAMBIO		SOLUBILIDAD mg/ml		PUREZA (% P/P)
	20°C	37°C	20°C	37°C	20°C
R	0,942	0,959	13,01	17,74	98,50
M1	0,926	0,953	14,38	17,98	99,50
M2	0,885	1,006	12,27	20,73	98,90
M3	0,872	0,929	12,91	19,08	95,90
M4	1,101	0,972	15,05	16,57	93,90

Donde K1 y K2 se toman como los valores de solubilidad de un mismo soluto a las respectivas temperaturas y ΔH es equivalente a la Energía de Activación.

3. El grado de pureza (100 - 100m) para las muestras M3 y M4 se aleja del límite establecido por la USP XXI (5) (98% - 101%) y es atribuible a impurezas presentes (cloruros, sulfuros y metales pesados) en la fase de disolución, demostrado en el control de calidad.

2. Solubilidad en Función del Tiempo de Equilibrio.

Se estudió el comportamiento de solubilidad de cada una de las muestras de acetaminofén en los solventes puros agua, etanol y propilenglicol a tiempo de 6, 8, 24, 48 y 72 horas con el siguiente fin:

1. Determinar la solubilidad de cada muestra en el solvente indicado.
2. Definir la variación de la solubilidad con respecto al tiempo de equilibrio de la muestra.
3. Determinar el tiempo de equilibrio necesario para alcanzar la máxima solubilidad.

El análisis se realizó a temperaturas correspondientes a $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ para establecer los posibles comportamientos de solubilidad por cambios en temperatura.

Los datos promedio obtenidos para cada uno de los solventes utilizados se encuentran consignados en las Tablas 5, 6 y 7. Adicionalmente se elaboró la Tabla 8 que contiene los valores experimenta-

les promedio, determinados para las diferentes muestras en glicerina a las 72 horas.

No se citan determinaciones a los otros tiempos, dado que la glicerina por ser un solvente de alta viscosidad, dificulta la interacción soluto-solvente y por tanto a tiempos menores no se alcanza el equilibrio y esto incide en los resultados.

El análisis de los resultados se efectúa por medio del método "Análisis de Varianza" (ANOVA) (9) cuyo objetivo es comprobar la existencia o no de diferencias significativas de solubilidad entre las muestras, y determinar si los valores consignados en cada una de las columnas de las Tablas 5, 6 y 7 corresponden a un único valor de solubilidad, de tal manera que las variaciones obtenidas correspondan a la variación propia del método utilizado. En tales condiciones los resultados de aplicación del mencionado test se consignan en la Tabla 9. (Ver Figura 6).

Para los solventes agua y etanol existe una consistencia estadística de los datos y por tanto se puede asumir que:

1. Los valores oscilan alrededor de un único valor promedio de solubilidad calculado como $13,30 \pm 0,20$ mg/ml para agua a 20°C y $160,00 \pm 5,00$ mg/ml para etanol a 20°C .
2. Igual comportamiento se presenta a 37°C , determinándose valores promedio de $21,20 \pm 0,60$ mg/ml para el agua y $186,00 \pm 7,00$ mg/ml para etanol.
3. El valor promedio de solubilidad es aplicable a la totalidad de las muestras, sin importar su procedencia, y además se establece que a las 6h se alcanza el equilibrio de solubilidad.

TABLE 5
SOLUBILIDAD S (mg/ml) DE ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN EN AGUA
A $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ EN FUNCION DEL TIEMPO DE EQUILIBRIO

t (h)	T ($^{\circ}\text{C}$)	SOLUBILIDAD S (mg/ml)				
		R	M1	M2	M3	M4
6	20	$13,62 \pm 0,15$	$13,28 \pm 0,34$	$12,06 \pm 0,39$	$13,05 \pm 0,08$	$13,25 \pm 0,71$
	37	$20,13 \pm 0,47$	$20,11 \pm 0,70$	$20,67 \pm 0,29$	$21,62 \pm 0,54$	$18,92 \pm 0,78$
8	20	$13,75 \pm 0,49$	$13,50 \pm 0,34$	$13,17 \pm 0,62$	$13,22 \pm 0,49$	$13,40 \pm 0,58$
	37	$21,12 \pm 0,42$	$20,67 \pm 0,29$	$22,17 \pm 0,96$	$20,25 \pm 0,28$	$18,23 \pm 0,50$
24	20	$12,55 \pm 0,16$	$13,22 \pm 0,34$	$11,56 \pm 0,13$	$13,12 \pm 0,36$	$13,57 \pm 0,21$
	37	$21,45 \pm 0,28$	$21,67 \pm 0,62$	$21,50 \pm 0,61$	$22,00 \pm 0,44$	$20,88 \pm 0,08$
48	20	$12,45 \pm 0,16$	$12,45 \pm 0,49$	$13,67 \pm 0,26$	$12,95 \pm 0,54$	$14,12 \pm 0,37$
	37	$22,22 \pm 0,07$	$20,33 \pm 0,41$	$22,56 \pm 0,78$	$22,00 \pm 0,49$	$21,33 \pm 0,21$
72	20	$13,18 \pm 0,36$	$11,95 \pm 0,42$	$12,78 \pm 0,34$	$13,17 \pm 0,28$	$13,82 \pm 0,53$
	37	$21,22 \pm 0,34$	$20,22 \pm 0,65$	$21,89 \pm 0,08$	$22,35 \pm 0,62$	$22,37 \pm 0,08$

TABLE 6
SOLUBILIDAD S (mg/ml) DE ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN EN ETANOL
A $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ EN FUNCION DEL TIEMPO DE EQUILIBRIO

t (h)	T ($^{\circ}\text{C}$)	SOLUBILIDAD S (mg&ml)				
		R	M1	M2	M3	M4
6	20	$169,30 \pm 4,66$	$149,45 \pm 6,98$	$165,00 \pm 6,42$	$156,63 \pm 3,30$	$161,88 \pm 3,09$
	37	$178,13 \pm 1,55$	$175,55 \pm 6,25$	$192,50 \pm 7,37$	$164,38 \pm 2,53$	$174,63 \pm 1,24$
8	20	$171,63 \pm 3,50$	$155,55 \pm 2,60$	$162,50 \pm 4,68$	$154,13 \pm 1,76$	$162,38 \pm 3,41$
	37	$178,13 \pm 1,55$	$177,78 \pm 4,14$	$180,84 \pm 3,11$	$172,50 \pm 2,73$	$176,00 \pm 2,48$
24	20	$159,25 \pm 4,86$	$160,41 \pm 4,09$	$165,00 \pm 3,70$	$164,13 \pm 2,72$	$163,38 \pm 2,48$
	37	$179,50 \pm 1,84$	$176,67 \pm 6,20$	$195,84 \pm 2,00$	$185,88 \pm 5,24$	$184,75 \pm 2,78$
48	20	$162,63 \pm 4,67$	$156,12 \pm 4,14$	$163,34 \pm 0,39$	$164,50 \pm 4,28$	$149,13 \pm 0,62$
	37	$187,75 \pm 0,58$	$210,55 \pm 3,62$	$196,09 \pm 4,49$	$204,13 \pm 2,69$	$177,00 \pm 2,78$
72	20	$160,63 \pm 6,23$	$154,45 \pm 2,07$	$148,34 \pm 4,67$	$163,75 \pm 3,31$	$151,88 \pm 4,02$
	37	$202,5 \pm 2,53$	$198,88 \pm 2,84$	$196,50 \pm 1,08$	$202,50 \pm 3,10$	$183,00 \pm 4,34$

En cuanto al solvente propilenglicol (Tabla 7) el resultado del test indica que existe diferencia de comportamiento a las dos temperaturas, por lo cual se hace necesario comparar las muestras entre sí; detectando diferencias de solubilidad que se estudian nuevamente bajo los mismos parámetros (ANOVA), apreciando, a las dos temperaturas, dos tipos de comportamiento.

A 20°C cuatro de las muestras (R, M2, M3, M4)

presentan solubilidad promedio de $105,30 \pm 2,60$ mg/ml frente a M1, con $92,00 \pm 2,00$. A 37°C tres muestras (R, M1, M4) tienen solubilidad promedio de $125,00 \pm 4,50$ mg/ml y dos muestras (M2, M3) corresponden a $144,00 \pm 2,00$ mg/ml (ver Tabla IX).

Esta diferencia de solubilidad en propilenglicol indica que existen problemas para la interacción soluto-solvente y que dicha variación, aunque se pre-

TABLA 7
SOLUBILIDAD S (mg/ml) DE ALGUNAS MUESTRAS DE ACETAMINOFEN EN PROPILENGLICOL
A $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ y $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ EN FUNCION DEL TIEMPO DE EQUILIBRIO

t (h)	T ($^{\circ}\text{C}$)	SOLUBILIDAD S (mg/ml)				
		R	M1	M2	M3	M4
6	20	109,88 \pm 8,37	92,50 \pm 1,17	92,50 \pm 3,20	105,88 \pm 1,75	102,50 \pm 3,40
	37	124,63 \pm 4,87	135,00 \pm 4,09	153,75 \pm 3,11	139,13 \pm 1,75	134,13 \pm 2,77
8	20	100,00 \pm 2,14	79,16 \pm 4,06	115,84 \pm 4,88	105,38 \pm 2,14	105,13 \pm 5,26
	37	120,63 \pm 2,73	125,84 \pm 8,00	144,16 \pm 3,70	137,00 \pm 6,42	121,63 \pm 1,55
24	20	105,00 \pm 3,11	93,34 \pm 3,51	101,66 \pm 3,11	105,00 \pm 2,72	109,63 \pm 5,57
	37	124,13 \pm 2,13	122,50 \pm 3,50	139,16 \pm 1,95	141,50 \pm 3,31	130,88 \pm 3,39
48	20	100,50 \pm 3,10	92,09 \pm 4,66	106,66 \pm 1,56	110,88 \pm 3,12	105,25 \pm 2,16
	37	117,50 \pm 2,14	115,84 \pm 2,72	149,16 \pm 5,25	141,88 \pm 4,09	130,88 \pm 2,48
72	20	98,25 \pm 1,86	90,00 \pm 4,08	105,00 \pm 1,94	111,63 \pm 1,75	108,88 \pm 2,78
	37	118,63 \pm 2,53	106,66 \pm 3,50	142,50 \pm 2,14	151,25 \pm 2,13	129,13 \pm 3,09

TABLA 8
SOLUBILIDAD S (mg/ml) DE ALGUNAS MUESTRAS
DE ACETAMINOFEN EN GLICERINA A $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
Y $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ EN FUNCION DEL TIEMPO DE
EQUILIBRIO A LAS 72 HORAS

MUESTRA	SOLUBILIDAD S (mg/ml)	
	20 $^{\circ}\text{C}$	37 $^{\circ}\text{C}$
REFERENCIA	27,57 \pm 1,16	42,67 \pm 2,32
M1	28,92 \pm 0,97	38,08 \pm 2,18
M2	28,89 \pm 1,40	41,57 \pm 1,16
M3	25,10 \pm 0,74	38,67 \pm 0,47
M4	24,90 \pm 1,65	42,10 \pm 1,98

senta a las dos temperaturas, no sigue el mismo comportamiento.

Para el solvente glicerina, no se realizó el análisis de los datos por el test de Anova, puesto que solo se determinó la solubilidad a las 72 horas de equilibrio. Sin embargo, a este tiempo se encontró un único valor promedio de solubilidad para todas las muestras de 27,1 \pm 2,2 mg/ml a 20 $^{\circ}\text{C}$ y 40,6 \pm 2,6 mg/ml a 37 $^{\circ}\text{C}$.

Una observación general de los resultados muestra que en todos los casos (incluida la Glicerina) existe un incremento de solubilidad por efecto de la temperatura, siendo más notorio en el caso del agua donde el aumento es cercano al 60%. La razón de dicho aumento puede adjudicarse a:

- Cambio en la disposición de las moléculas (desarreglo del disolvente).
- Cambio en la viscosidad que facilita la interacción soluto-solvente.

CONCLUSIONES

Del presente trabajo se puede concluir:

1. Se encontró un comportamiento similar para todas las muestras en la Solubilidad Estándar a 20 y 37 $^{\circ}\text{C}$, con variaciones en la magnitud como consecuencia de la velocidad de cambio en la fase inicial por influencia del método de síntesis, o presencia de impurezas en cada una.

De lo anterior se deduce que es prioritario establecer normas adicionales con respecto a las rutas de síntesis para restringir presencia de impurezas, ya que las condiciones varían según el método y no están contempladas en las farmacopeas que como libros de referencias son seguidas en todo procedimiento de control de calidad para aceptación o rechazo de una materia prima.

Los estudios de solubilidad a 20 $^{\circ}\text{C}$ (temperatura oficial en la USP XXI) y 37 $^{\circ}\text{C}$ (temperatura del organismo humano) permiten dilucidar en qué momento la probabilidad de cambio con la temperatura puede ser o no favorable en el comportamiento farmacotécnico de una materia prima y por ende del producto terminado.

TABLA 9

RESULTADOS DEL ANALISIS DE VARIANZA PARA LA DETERMINACION DE LA SOLUBILIDAD
 DEL ACETAMINOFEN EN AGUA, ETANOL, PROPILENGLICOL Y GLICERINA
 A $20 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ EN FUNCION DEL TIEMPO DE EQUILIBRIO

Solvente	T ($^{\circ}\text{C}$)	F. exp.	F. teórico	S (mg/ml)	Incrementos
AGUA	20	2,04	2,87	$13,3 \pm 0,2$	59,4%
	37	1,91	2,87	$21,2 \pm 0,6$	
ETANOL	20	1,95	2,87	$160,0 \pm 5,0$	16,25%
	37	0,78	2,87	$186,0 \pm 7,0$	
PROPILENGLICOL	20	9,17	2,87	—	—
	37	16,06	2,87	—	
GLICERINA	20			$27,1 \pm 2,2$	49,81%
	37			$40,6 \pm 2,6$	
PG:R, M2 M3, M4	20	0,86	3,24	$105,3 \pm 2,6$	
PG: M1	20			$92,0 \pm 2,0$	
PG: R M1;M4	37	2,31	3,89	$125,0 \pm 4,5$	
PG: M2, M3	37	1,03	5,32	$144,0 \pm 2,0$	

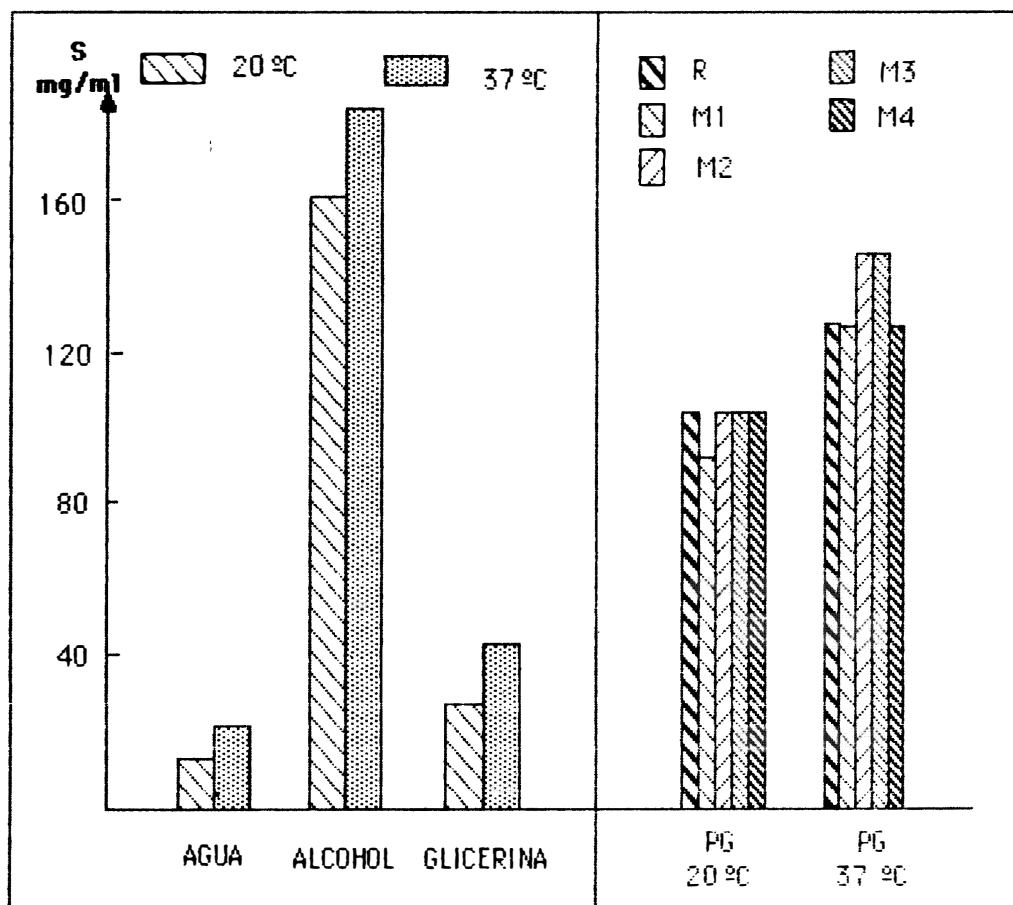


Figura 6. Resultados del análisis de varianza para la determinación de la solubilidad del acetaminofen en agua, etanol, propilenglicol y glicerina a $20 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ en función del tiempo de equilibrio.

2. Todas las muestras presentaron un comportamiento igual y equivalente de solubilidad en función del tiempo en los solventes agua y etanol alcanzándose el equilibrio a las 6 horas y en glicerina a las 72 horas, con los siguientes valores:

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/ml)	
	20 ± 0,5°C	37 ± 0,5°C
Agua	13,3 ± 0,2	21,2 ± 0,6
Etanol	160,0 ± 5,0	186,0 ± 7,0
Glicerina	27,1 ± 2,2	40,6 ± 2,6

3. No se encontró un comportamiento equivalente para todas las muestras de solubilidad en función del tiempo en propilenglicol, con lo cual no se garantiza equivalencia farmacotécnica de las muestras en el solvente en cuestión y se hace necesario utilizar un método de análisis térmico diferencial para dilucidar el factor influyente.

4. Se recomienda utilizar estos parámetros de solubilidad como parte integral del control de calidad de la materia prima de un producto para poder inferir los factores que afectarán su estabilidad y comportamiento farmacotécnico.

Esta recomendación se hace extensiva a las entidades gubernamentales responsables de la fijación de políticas sobre control de calidad de medicamentos, con el fin de solicitar pruebas tales como Solubilidad Estándar y Solubilidad en Función del Tiempo de Equilibrio en los solventes de uso farmacéutico más frecuente, para la evaluación de

materias primas, ya que muchas de ellas provienen de importación de diferentes países, de la industria nacional con procedimiento de síntesis, purificación y cristalización de diversa naturaleza, lo cual incide significativamente en su comportamiento farmacotécnico.

BIBLIOGRAFIA

1. ROSENSTEIN E. y A. MARTIN. "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas". 16a. Ed. Editorial para los Médicos. Bogotá. (1988).
2. THE MERCK INDEX 10a. Ed. Merck y Co. Inc. p. 43. Rahway (1983).
3. BRITISH PHARMACOPOEIA 1980. Her Majesty's Stationery Office, London. pp. 326, 799, Apéndice I-II-III-V-VII-IX. (1980).
4. THE PHARMACEUTICAL CODEX. X Edition. The Pharmaceutical Press, pp. 638-640, 1027. London (1979). 4. HANSON W.A. "Handbook of Dissolution Testing". Pharmaceutical Technology Publications. Springfield, Oregon (1982).
5. UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP XXI. NF XVI. United States Pharmacopoeial Convention Inc. pp. 11-13, 1343-1344. USA (1985).
6. TELLO, M., FERRO V. y AVILA P. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 16, 39-43 (1987).
7. FERRO V., P. AVILA. Perfiles de solubilidad en diferentes Sistemas Solventes para lagunos derivados de la Anilina con acción antipirética analgésica. Trabajo de Grado, Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias, Bogotá D.E. (1986).
8. MARTIN, A. "Principios de Físicoquímica para Farmacia y Biología". Ed. Alhambra S.A. p. 365, 385. Madrid (1975).
9. BAUER, E.L. "Manual de Estadística para Químicos" Ed. Alhambra. I Ed. Español. Madrid. (1974).