

INTERSEDES

**REVISTA ELECTRÓNICA DE LAS SEDES REGIONALES
DE LA UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**



Vista panorámica de la ciudad de San José, Costa Rica

WWW.INTERSEDES.UCR.AC.CR

Vol. XVI, N°33 (2015)

ISSN 2215-2458

Consejo Editorial Revista InterSedes

Director de la Revista:

M.Ph. Jimmy Washburn Calvo. Sede del Atlántico

Consejo Editorial:

M.Sc. Jorge Bartels Villanueva. Sede del Pacífico. Economía
M.L. Edwin Quesada Montiel. Abarca. Sede del Pacífico. Enseñanza del
Inglés

Dra. Ethel García. Sede de Occidente. Historia.

Dra. Magdalena Vásquez Vargas. Sede Occidente. Literatura

M.L. Guillermo González. Sede Atlántico. Filología

M.Ph. Jimmy Washburn Calvo. Sede Atlántico. Filosofía. Bioética

M.L. Mainor González Calvo. Sede Guanacaste. Filología

Ing. Ivonne Lepe Jorquera. Sede Limón. Administración. Turismo

Dra. Ligia Carvajal. Sede Limón. Historia

Editor Técnico: Bach. David Alonso Chavarría Gutiérrez. Sede Guanacaste

Editora: Licda. Margarita Alfaro Bustos. Sede Guanacaste

Consejo Científico Internacional

Dr. Raúl Fonet-Betancourt. Universidad de Bremen, Alemania.

Dra. Pilar J. García Saura. Universidad de Murcia.

Dr. Werner Mackenbach. Universidad de Potsdam, Alemania. Universidad de
Costa Rica.

Dra. Gabriela Marín Raventós. Universidad de Costa Rica.

Dr. Mario A. Nájera. Universidad de Guadalajara, México.

Dr. Xulio Pardelles De Blas. Universidad de Vigo, España.

M.Sc. Juan Manuel Villasuso. Universidad de Costa Rica.

Indexación: Latindex / Redalyc / SciELO

Licencia de Creative Commons

Revista Electrónica de las Sedes Regionales de la Universidad de Costa Rica,
todos los derechos reservados.

Intersedes por intersedes.ucr.ac.cr está bajo una licencia de Creative
Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Costa Rica
License.



PRUEBA DE DISOLUCIÓN “IN VITRO” DE TABLETAS DE ACETAMINOFÉN, CUANTIFICANDO EN HPLC CON DETECTOR ELECTROQUÍMICO

"IN VITRO" SOLUTION TEST OF ACETAMINOPHEN TABLETS, HPLC QUANTIFYING WITH ELECTROCHEMICAL DETECTOR

Esteban Pérez López¹

Recibido 3 de noviembre del 2014

Aprobado 16 de diciembre del 2014

Resumen

Se realizó la prueba de disolución “in vitro” de medicamentos a tabletas de acetaminofén de 500 mg, aplicando los parámetros de disolución del método oficial especificado en la USP 26 (2003), con la variante de que la cuantificación se realizó en un cromatógrafo de líquidos de alta resolución acoplado a un detector electroquímico amperométrico. El objetivo fue determinar la cantidad de principio activo que se disuelve al aplicar el método de disolución “in vitro”, con el propósito de informar acerca de la importancia que esta prueba tiene, para brindar seguridad al consumidor de que los medicamentos que se está tomando han sido evaluados bajo las más estrictas normas de control de calidad, y que los mismos cumplen con las especificaciones preestablecidas en los documentos oficiales. Además de evaluar la idoneidad de la técnica analítica empleada, de lo cual se obtuvieron resultados muy satisfactorios al lograr el cumplimiento de lo especificado.

Palabras Clave:

Prueba de disolución, HPLC, detector electroquímico, acetaminofén, especificación, tabletas.

Abstract

Were tested for dissolution "in vitro" drug into tablets of 500 mg acetaminophen, applying the parameters of dissolution official method specified in the USP 26, with the variant that quantification was performed on a high performance liquid chromatograph resolution coupled to an amperometric electrochemical detector. The objective was to determine the amount of active ingredient is dissolved in applying the method of dissolution

1. *Máster en Sistemas Modernos de Manufactura y Bach. en Laboratorista Químico. Profesor UCR- Recinto Grecia. estebanperezlopez@gmail.com*

"in vitro", in order to report on the importance of this test is to provide security to the consumer that the medications you are taking have been tested under the strictest quality control standards, and that they meet predetermined specifications in official documents. In addition to assessing the adequacy of the analytical technique used, of which the results were very satisfactory to achieve compliance with the specifications.

Keywords:

Dissolution test, HPLC, electrochemical detector, acetaminophen, specification, tablets.

INTRODUCCIÓN

La prueba de disolución "in vitro" de medicamentos, es la prueba que se realiza a los medicamentos sólidos orales (tabletas y cápsulas), por medio de condiciones creadas en el laboratorio. Esta prueba se realiza con el fin de verificar que el principio activo se disuelva a lo menos, el mínimo permisible según las especificaciones de la monografía individual de cada medicamento, que encontramos en la farmacopea oficial.

"La disolución es una práctica que consiste en dispersar una sustancia en el seno de un líquido hasta nivel molecular o iónico" (Aiache, Aiache, Renoux, 1996:123), o en términos más simples, "es el proceso mediante el cual un sólido se disuelve en un solvente y forma una solución". (Little y Swon, 1999:295).

La prueba, generalmente requiere de una sola medición y sus resultados se expresan en términos del tiempo requerido para que una fracción específica del medicamento presente se disuelva. (OPS, 1990).

En este caso de estudio del fármaco acetaminofén, empleamos la cuantificación en cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), acoplado a un detector electroquímico.

El acetaminofén (Paracetamol, N-acetil-p-aminofenol), metabolito activo de la fenacetina es un analgésico derivado de la anilina (alquitran de hulla) considerado como un fármaco eficaz utilizado como analgésico-antipirético con poca actividad antiinflamatoria, es bien tolerado sin generar los efectos colaterales de la aspirina. (Santaella y Rodríguez, 2006).

Según mencionan Santaella y Rodríguez (2006), el acetaminofén posee acción analgésica y antipirética, con acción antiinflamatoria débil, las dosis terapéuticas o repetidas no tienen efecto sobre los aparatos cardiovascular y respiratorio, no irrita el estómago, no causa erosión ni hemorragia, que a veces se observa después de la administración de salicilato. El acetaminofén no genera efecto alguno en plaquetas, tiempo de sangrado ni en la excreción de ácido úrico.

FUNDAMENTO

El fenómeno de la disolución implica convertir el fármaco en un soluto, que, hasta aquel momento, era un sólido contenido en una forma agregada (Doménech, Martínez, Plá, 1998).

La prueba de disolución de medicamentos se realiza bajo condiciones controladas y medidas de temperatura, velocidad de agitación, método de agitación, tiempo de disolución, volumen y tipo de medio de disolución.

“Un aumento en la temperatura favorece la solubilidad y la velocidad de disolución” (Cárcamo, 1981:83). La temperatura va a ser de 37 °C para todos los métodos de disolución sea cual sea la droga que contenga la forma farmacéutica, esto debido a la temperatura corporal ya que en la disolución *in vitro* se trata hasta donde sea posible de dar condiciones similares a las del estómago humano, el cual será el destino final del medicamento (disolución “*in vivo*”).

“La velocidad de agitación y el modo de agitar varían la disolución” (Shargel y Andrew, 1993:625). La velocidad de agitación puede variar entre uno y otro medicamento, siendo las más comunes 50, 75 y 100 revoluciones por minuto (rpm), la cual es proporcionada y controlada por el equipo de disolución (disolutor). El método de agitación al igual que cada una de las condiciones del método se encuentran en la monografía del medicamento (en la farmacopea), dicho método puede ser: el aparato 1 (canastas rotatorias) o el aparato 2 (paletas rotatorias). El tiempo de disolución comúnmente son 30, 45 o 60 minutos para tabletas (o cápsulas) de liberación inmediata y hasta de 24 horas para los de liberación prolongada. El volumen de medio de disolución generalmente es de 900 mililitros por cubeta pero en algunos casos se utilizan 500 y 1000 mililitros por cubeta.

La naturaleza del medio de disolución debe ser considerado de manera que este disuelva bien la droga (Shargel y Andrew, 1993). El tipo de medio de disolución ya ha sido establecido para cada forma farmacéutica (tabletas o cápsulas) que haya sido incluida dentro de la farmacopea oficial, pero es bueno mencionar que éste se selecciona luego de realizar los estudios y las pruebas pertinentes que indiquen cual es el medio de disolución que mejor se ajusta a la solubilidad de la droga y cual proporciona en determinado momento las condiciones similares a las del estómago en cuanto a acidez u otras variables (dependiendo si es en ayunas o no, que se debe tomar la droga).

La solubilidad es la propiedad físico-química de una molécula con respecto a la habilidad de entrar en solución con algún solvente (Little y Swon, 1999), y la solubilidad de una droga es la cantidad de droga (soluto) que se disuelve en determinada cantidad de otra sustancia (solvente).

Prueba de disolución “*in vitro*” de medicamentos

La prueba de disolución se aplica a tabletas y cápsulas con cualquier potencia, y se realiza en un equipo de disolución especial, diseñado exclusivamente para disolución de medicamentos; además, los métodos para llevar a cabo la prueba son establecidos por la USP u otra farmacopea en el caso de los productos oficiales y por las propias casas fabricantes, en el caso de productos no oficiales.

La prueba consiste en determinar la cantidad de principio activo que se disuelve, luego de someter 6 dosis a disolución con el respectivo método, el cual establece: medio de disolución, tipo de medio de disolución a 37

°C, aparato 1 o 2 (canastas o paletas), velocidad de agitación (de las paletas o canastas en revoluciones por minuto) y el tiempo de disolución. Al finalizar el tiempo de prueba, se toma determinado volumen de muestra de cada uno de los vasos de disolución, se filtra, se ajusta la concentración a la indicada en la farmacopea y se comparan con un estándar a una concentración similar a la de las muestras, utilizando alguna técnica instrumental cuantitativa que sea aplicable.

Especificaciones para la prueba:

Según USP 26 (2003) y como se muestra en el cuadro 1, la farmacopea establece como especificaciones que el porcentaje de principio activo disuelto (Q) en cada dosis ensayada, debe ser mayor o igual a $Q + 5\%$, donde Q es indicado por la farmacopea y puede variar entre un producto y otro (normalmente es 80%). Con sólo que una dosis no cumpla con lo especificado, deberán ensayarse 6 dosis más y de las 12 ensayadas en total, el promedio debe ser mayor o igual a Q y ninguna dosis debe ser menor a $Q - 15\%$. Si aún el producto no cumple, se ensayan 12 dosis más y de las 24 dosis en total, el promedio debe ser mayor o igual a Q, no más de dos dosis menores a $Q - 15\%$ y ninguna menor a $Q - 25\%$.

Cuadro 1. Especificaciones para la prueba de disolución de tabletas

Etapa	Nº Dosis	Criterio de aceptación
S1	6	Cada dosis $\geq Q + 5\%$
S2	6	Promedio (n=12) $\geq Q$ y ninguna dosis $< Q - 15\%$
S3	12	Promedio (n=24) $\geq Q$, no más de 2 dosis $< Q - 15\%$ y ninguna $< Q - 25\%$

Fuente: USP 26

PRUEBA DE DISOLUCIÓN DE ACETAMINOFÉN 500 mg/tableta

La droga en particular en la que centramos el estudio fue en la Acetaminofén y la forma farmacéutica son las tabletas de 500 miligramos.

La acetaminofén es una droga indicada para el alivio del dolor, los estados febriles, dolor de cabeza, dolor muscular, resfriados, dolores artríticos y reumáticos, neuritis; como analgésico después de extracciones dentales, dolor de muelas y oídos. (Rosenstein, 1993).

El método de disolución según la USP 26 (2003) para las tabletas de acetaminofén indica: agitación con el aparato 2 (paletas) a 50 revoluciones por minuto, con 900 mililitros de buffer de fosfato monobásico 0,05 M pH 5.8 a 37 °C y por un tiempo de 30 minutos. La especificación en la monografía, es: Q mayor o igual al 80% en 30 minutos.

EQUIPO DE DISOLUCIÓN

Para realizar la prueba de disolución “in vitro” de medicamentos se utiliza un equipo que consta de seis u ocho cubetas de 1000 mililitros de capacidad, sumergidas sobre un baño de agua que previamente se calienta a 37 °C, donde se introducen las tabletas (o cápsulas) para su disolución, éste además cuenta con seis (u ocho) canastas y seis (u ocho) paletas (aparatos 1 y 2 según la USP) que se cambian dependiendo el que se deba utilizar para proporcionar la agitación.

El equipo consta de las siguientes partes básicas:

- Calentador y controlador de temperatura: proporciona la temperatura requerida (37 °C) para el baño de agua y la mantiene estable durante la prueba.
- Baño de agua: cumple la función de mantener la temperatura del medio de disolución colocado en los vasos de disolución.
- Vasos de disolución (6 u 8): para contener el volumen (máximo 1000 mL) de medio de disolución requerido para la prueba.
- Aparatos 1 (canastas) y 2 (paletas): proporcionan la agitación a la hora de la prueba, se utiliza el indicado en la farmacopea (aparato 1 o 2).
- Panel de control: se introducen los parámetros requeridos para la prueba, como: velocidad de agitación, tiempo de disolución, temperatura del baño, etc.

DETECCIÓN CON DETECTOR ELECTROQUÍMICO

Un detector electroquímico se puede considerar casi como universal, es muy sensible a la concentración porque emplea medidas de corriente. Pueden ser clasificados en tres tipos: detector Amperométrico, detector Conductimétrico, detector Potenciométrico.

Según Barquero (2004:30), “existe una enorme cantidad de compuestos con grupos funcionales reducibles u oxidables que pueden ser detectados con técnicas electroquímicas que miden la corriente producida por una reacción química inducida por el voltaje: amperometría y las técnicas voltamperométricas”.

El equipo utilizado para la cuantificación de las muestras provenientes de la prueba de disolución “in vitro” de acetaminofén es del tipo amperométrico y está conformado principalmente por: Celda de flujo (contiene los electrodos), Electrodo de trabajo (glassy carbon), Electrodo de referencia (Ag/AgCl), Selector de voltaje de trabajo: si se desconoce el voltaje se debe realizar el voltamograma hidrodinámico para obtener el voltaje óptimo, Regulador de temperatura (15 a 45°C), Software de procesamiento de datos. El Voltamograma hidrodinámico en un detector electroquímico, es similar al principio empleado para realizar un espectro de absorción en UV-Vis. Consiste en realizar inyecciones del analito a diferentes voltajes, con el fin de determinar en cual voltaje se obtiene el máximo de señal con el mínimo de interferencias, a una concentración determinada.

Precauciones con los detectores electroquímicos: se deben tener algunas precauciones para asegurarse análisis reproducibles: chequear que estén conectados adecuadamente a tierra la bomba, el detector y registrador (integrador), usar bombas reciprocantes de doble pistón, mantener en todo momento el flujo de la fase móvil en el detector (mientras la celda está encendida), operar con el voltaje adecuado, monitorear la altura de los picos para observar cambios en la eficiencia que nos indique la necesidad de reacondicionar los electrodos, efectuar el mantenimiento de los electrodos cuando detecte pérdida de sensibilidad, desconectar el detector electroquímico cuando esté limpiando las columnas, utilizar agua, buffers y solventes orgánicos de alta pureza.

Ventajas de un detector electroquímico: alta sensibilidad en ensayos, muy selectivo, amplio rango dinámico lineal, respuesta estable, buena reproducibilidad. **Desventajas:** requiere cuidados especiales (mantenimiento frecuente de electrodos, composición de fase móvil con 2 mM en Cl^- , siempre utilizar agua bidestilada o equivalente, etc.), tarda mucho tiempo estabilizando, sensible a variaciones en el voltaje externo.

Sustancias que se pueden determinar con este detector: las que se oxidan o se reducen. El detector electroquímico es bastante selectivo, porque sólo ciertos analitos se oxidan o se reducen con facilidad.

Pueden detectarse por **oxidación:** fenoles, aminas aromáticas, peróxidos, mercaptanos. Y por **reducción:** cetonas, aldehídos, nitrilos. En el caso de la Acetaminofén también conocida como Paracetamol y 4 - acetamidofenol, es un fenol, por lo tanto se puede detectar electroquímicamente por la oxidación del analito.

Principio de operación del detector: El analito es reducido u oxidado, al someterse a una corriente predeterminada (voltaje), ocasionada por la interacción entre dos electrodos (el de trabajo y el de referencia), en donde, al analito sufrir la transformación (oxidación o reducción), se crea una diferencia de potencial (en voltios) proporcional a la concentración de la muestra, el cual es graficado contra el tiempo de retención, en el monitor.

METODOLOGÍA DE ANÁLISIS

Se aplicó el método de disolución oficial (USP 26), para las tabletas de acetaminofén de 500 miligramos, el cual indica: medio de disolución: KH_2PO_4 0.05 M, pH 5.8, temperatura del medio: 37 °C, volumen de medio: 900 mL, velocidad de agitación: 50 rpm, aparato: 2 (paletas), Tiempo de disolución: 30 minutos.

Se cuantificaron con la técnica de HPLC acoplada con un detector electroquímico; el HPLC cuenta con un inyector automático, con capacidad de programar diluciones, con lo cual se programó para diluir 1,0 microlitros de muestra más 49,0 microlitros de fase móvil, para obtener una concentración final de aproximadamente 11.1 mg/L.

Se preparó una solución madre, aproximadamente a 500 mg/L y un estándar a una concentración similar a la de las muestras (25,9 mg (99.5%) en 50 mL de metanol/agua (25:75) y en el equipo 1,0 microlitros del patrón más 49,0 microlitros de fase móvil).

Los parámetros del método utilizado para la cuantificación fueron los siguientes: detector electroquímico: 2 μ A, +0.65 Voltios, columna: C-18 de 100 x 4.6 mm y 5 μ m, temperatura (columna): 35 °C, flujo: 1 mL/min, inyección: 50 μ L, fase móvil: Buffer NaOAc / MeOH (90:10) v/v. Buffer de acetato de sodio (NaOAc): 2,9 mL ácido acético, más 4,1 g de acetato de sodio, más 0,3725 g de cloruro de potasio, para 1000 mL de agua bidestilada.

Se realizaron seis inyecciones del patrón de acetaminofén y una de cada muestra; se integró el pico cromatográfico para obtener las áreas correspondientes, para efectuar los cálculos respectivos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Luego de ensayadas las seis tabletas de acetaminofén, se obtuvieron los resultados descritos en el cuadro 2, en el cual observamos que los miligramos de acetaminofén disueltos por tableta oscilaron entre 472,3 mg y 498,6 mg lo que corresponde respectivamente a un rango entre 94,5 y 99,7% del principio activo disuelto por dosis ensayada.

Cuadro 2.

Acetaminofén disuelto por dosis ensayada

Tableta	mg disueltos por tableta	% de lo etiquetado
1	472,3	94,5
2	485,5	97,1
3	484,6	96,9
4	498,6	99,7
5	484,4	96,9
6	488,7	97,7
Promedio	485,7	97,1
DS	8,5	1,7
DSR	1,74	1,72

Analizando la cantidad de principio activo sólido disuelto, luego de realizada la prueba de disolución a las seis unidades ensayadas, obtenemos el comportamiento reflejado en el siguiente gráfico. (Figura 1).

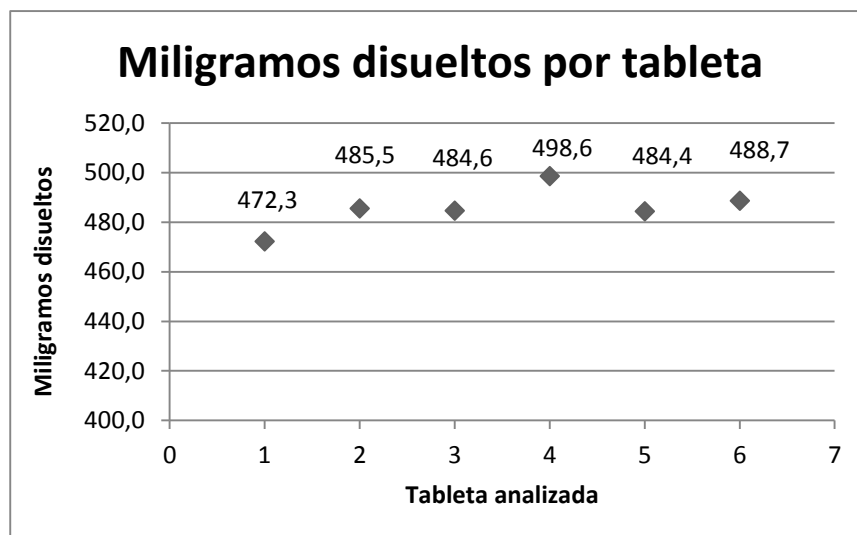


Figura 1. Miligramos de Acetaminofén disueltos por tableta

Se logra observar en la figura 1, que de los 500 mg/tableta teóricos etiquetados por el producto en estudio, se lograron disolver luego de los treinta minutos de la prueba, entre 472,3 y 498,6 mg de acetaminofén para cada una de las tabletas analizadas. Lo cual representa una variabilidad muy baja de tan solo 1,7% de desvío relativo.

En el cuadro 2, se muestra que en promedio el 97,1 % fue disuelto en 30 minutos, correspondiente a 485,7 miligramos disueltos de acetaminofén (promediado de las seis tabletas ensayadas), además, cada tableta fue superior a $Q + 5\%$, lo cual indica que la prueba de disolución del producto en estudio cumple con la especificación ya que según la farmacopea oficial de los Estados Unidos (USP 26, 2003), para las tabletas de acetaminofén, se debe disolver no menos de $Q + 5\%$ y Q es 80 % en 30 minutos, bajo las condiciones establecidas en el método de disolución.

Los resultados obtenidos son satisfactorios, ya que cumplen con los criterios de aceptación expuestos en las farmacopeas oficiales; y es importante destacar que estos estudios de control de calidad deben permitir obtener información del comportamiento de la absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral, el cual depende de la liberación de la sustancia medicamentosa del producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución in vitro puede ser relevante a la predicción del rendimiento in vivo. Con base a esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución in vitro para las formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos y cápsulas, para evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote; guiar el desarrollo de nuevas formulaciones; y asegurar la calidad y el rendimiento continuados del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación (FDA, 1997).

Algunas veces no se disuelve el total de la droga que debería de disolverse, debido a que, el tamaño y forma de los vasos de disolución pueden afectar la cantidad de droga disuelta (Shargel y Andrew, 1993). En este estudio logramos disolver el 97% bajo las condiciones establecidas para la prueba, lo cual es muy bueno porque se logra casi el total disolución del fármaco.

El medio de disolución tiene una influencia determinante, ya que efectos como pH, presencia de viscosantes, adsorbentes, tensioactivos, sales, etc, ejercen una influencia decisiva en los procesos de disolución (Cárcamo, 1981). En este caso el medio de disolución empleado (KH_2PO_4 0.05 M, pH 5.8) muestra un comportamiento idóneo para el caso específico de la acetaminofén.

Es bueno resaltar, que es común obtener resultados favorables cuando de medicamentos se trata, ya que los mismos deben ser manufacturados y probados bajo las más estrictas normas de control de calidad, debido a su uso tan delicado por el ser humano. A pesar de esto siempre hay excepciones y algunas veces se deben rechazar y reprocesar o descartar los productos debido a que no pasan alguna, algunas o ninguna prueba de control de calidad.

CONSIDERACIONES FINALES

- La prueba de disolución “in vitro” se utiliza para evaluar la cantidad de principio activo que se disuelve en las formas farmacéuticas sólidas orales, con el fin de determinar si el producto es o no, apto para el consumo humano.
- Parámetros como el pH del medio, la presencia o no de otras sustancias en el solvente, etc., pueden, también, influir en la solubilidad de los productos”. (Aiache et al, 1996:124).
- Las tabletas de acetaminofén sometidas a prueba, correspondientes a un lote específico, cumplen con las especificaciones para la prueba de disolución, según la monografía individual del medicamento descrita en la Farmacopea oficial de los Estados Unidos, USP 26.
- Las pruebas de disolución se deben realizar bajo condiciones fisiológicas, con el fin de permitir la interpretación y correlación de los datos de disolución “in vitro”, en relación al comportamiento “in vivo” del producto (FDA, 1997).
- La cuantificación con el detector electroquímico no es muy común en nuestro país, pero se ha demostrado que es apropiado y que proporciona excelentes resultados ante analitos que presentan propiedades redox, siempre y cuando se le brinde un buen mantenimiento a los electrodos.
- A pesar de que el método utilizado para la cuantificación no es el oficial según USP 26, este es 100% confiable, ya que es un método normalizado para la cuantificación de acetaminofén, e inclusive es un método de verificación para el funcionamiento de detectores electroquímicos.

REFERENCIAS

- 1- Aiache, J.M.; Aiache, S.; Renoux, R. (1996). *Introducción al estudio del medicamento*. (2da ed.). España. MASSON S.A. 123-124 p.

- 2- Barquero, M. (2004). *Mecanismos y aplicaciones de la cromatografía de líquidos de alto desempeño*. (1era ed.). San José, Costa Rica.. Editorial de la Universidad de Costa Rica. 30 p.
- 3- Cárcamo, E. (1981). *Cinética de disolución de medicamentos*. Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos. Estados Unidos. 83 p.
- 4- Doménech, J.; Martínez, J.; Plá, J.M. (1998). *Biofarmacia y Farmacocinética*. (Vol. II). España. Síntesis S.A. 591 p.
- 5- FDA, Guía para la Industria. (1997). *Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*.
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>
- 6- Little, A.; Swon, J. (1999). *Dissolution Discussion Group*. (Vol I.). United States. Vankel. 295 p.
- 7- Organización Panamericana de la Salud. (1990). *Glosario de términos especializados para la evaluación de medicamentos*. Washington: OPS. 220 p.
- 8- Rosenstein, E. (1993). *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. (24a ed.). Colombia: PLM S.A. 1398 p.
- 9- Santaella, E.; Rodríguez, R. (2006). *Eficacia entre paracetamol e ibuprofeno en el manejo del dolor postoperatorio, en niños programados para cirugía abdominal del hr. "general Ignacio Zaragoza" del I.S.S.S.T.E.*. Editorial Red Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, México. 4 p. Recuperado de <http://site.ebrary.com/lib/sibdilibrosp/Doc?id=10125500&ppg=4>
- 10- Shargel, L.; Andrew, B.C. Yu. (1993). *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. (3rd ed.). United States. Prentice Hall International Editions. 625 p.
- 11- USP. (2003). *The United States Pharmacopeia 26 and The National Formulary 21*. 2921 p.