



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

DISEÑO Y EVALUACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

**“ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LAS BEBIDAS ALCOHÓLICAS SOBRE
LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO, DICLOFENACO Y METFORMINA”**

**IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS**

PRESENTA

BETZABETH JAIME ESCALANTE

MATRÍCULA

2172800021

COMITÉ TUTORIAL

Cotutora: Dra. Luz María Melgoza Contreras

Cotutor: Dr. Ángel Horacio Sandoval y Trujillo

Asesora: MCF. Zacnite Sánchez Portilla

Septiembre, 2019

**“ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LAS BEBIDAS ALCOHÓLICAS SOBRE
LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO, DICLOFENACO Y METFORMINA”**

COMITÉ TUTORAL

Cotutora

Vo.Bo. Dra. Luz María Melgoza Contreras

Cotutor

Vo.Bo. Dr. Ángel Horacio Sandoval y Trujillo

Asesora

Vo.Bo. MCF. Zacnite Sánchez Portilla

**“ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LAS BEBIDAS ALCOHÓLICAS SOBRE
LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO, DICLOFENACO Y METFORMINA”**

JURADO DEL EXAMEN DE GRADO

Presidenta

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

Vocal

Dra. Viridiana Gisela Llera Rojas

Secretaría

Dra. Luz María Melgoza Contreras

RESUMEN

Los medicamentos sólidos para administración oral están diseñados para ingerirse con agua, sin embargo, en la vida cotidiana estos se pueden ingerir con cualquier otra bebida, inclusive con bebidas alcohólicas, siendo las personas con enfermedades crónicas quienes, de forma cotidiana, requieren consumir al menos un medicamento, la parte de la población más expuesta a las posibles modificaciones que los medicamentos podría sufrir en presencia de estas bebidas.

Se han realizado diversos estudios describiendo el efecto del etanol sobre formulaciones de liberación modificada (Lennernäs, 2009; Walden et al., 2007), sin embargo, el etanol no es el único componente encontrado en las bebidas alcohólicas, éstas son mezclas complejas que pueden tener efecto sobre la disolución no solo en medicamentos de liberación modificada, sino sobre la disolución de medicamentos de liberación inmediata. En este trabajo los medios de disolución convencionales para ácido acetilsalicílico (ASA) (500 mg), clorhidrato de metformina (HCl-Met) (500 mg), de liberación inmediata y diclofenaco sódico (DCL-Na) de liberación prolongada (100 mg) fueron adicionados con bebidas alcohólicas como cerveza, tequila y vino, en proporción a 13 g de etanol puro, equivalente a una bebida alcohólica estándar (Babor et al., 2001), los medios también fueron adicionados con etanol y los resultados fueron comparados con la metodología propuesta por la FDA que contempla el 40% de etanol con respecto al volumen de disolución (v/v).

Se demostró que las bebidas alcohólicas son capaces de modificar los perfiles de disolución de los medicamentos; la disolución del ASA disminuyó significativamente ($P < 0.05$) en los medios adicionados con cerveza y vino; el HCl-Met aumentó ($P < 0.05$) en los medios adicionados con cerveza y tequila, sin embargo, el efecto que ejercen las bebidas alcohólicas es diferente en las tabletas de DCL-Na en donde se observa disminución en la disolución ($P < 0.05$), no obstante, el efecto que ejerce el etanol sobre estos medicamentos es diferente al observado por las bebidas alcohólicas ($P < 0.05$). Los resultados obtenidos nos permiten concluir que el perfil

propuesto por la FDA no es representativo del efecto de una bebida alcohólica o de la cantidad de etanol que contiene ($P<0.05$).

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para el estudio de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas con numero de registro 843822.

DEDICATORIA

A mí, por tanta paciencia.

Este trabajo es una parte importante en mi formación profesional y humanística y está dedicado a quienes han formado parte en ella.

En especial quiero agradecer a mi familia por su apoyo incondicional y estar presentes en todo momento a lo largo de mi vida, especialmente a mis padres: Pablo y Raquel por el enorme sacrificio que represento para ustedes alejarnos por tanto tiempo, a mis hermanas: Karen, Nidia y David que me dieron valor para seguir adelante, todos ustedes son parte de este proyecto.

También quiero agradecer de forma muy especial a mis compañeros de maestría a mis asesores: Dra. Luz María, Dr. Horacio y MCF. Zacnite, de igual forma agradezco a mis amigos: Ulises, Paulina, Gabriela, Priscila, Rocío, Cinthya, Karla, Ericka y Uriel que estuvieron conmigo y con quienes tuve el placer de pasar tiempo y aprender de todos ustedes.

A todos ustedes: ¡gracias!

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. Consumo y uso de etanol.....	3
2.2. Factores que favorecen el consumo de alcohol en Latinoamérica.....	4
2.3. Educación sanitaria y uso de alcohol en México	5
2.4. Prevalencia del consumo concomitante de alcohol y medicamentos.....	6
2.5. Medicamentos más usados en México	7
2.5.1. Ácido acetilsalicílico.....	7
2.5.2. Diclofenaco sódico.....	9
2.5.3. Metformina.....	9
2.6. Comportamiento fisiológico del etanol.....	10
2.7. Constituyentes de las bebidas alcohólicas.....	11
2.7.1. Cerveza	12
2.7.2. Vinos.....	12
2.7.3. Bebidas espirituosas.....	13
2.8. Liberación inducida por etanol (dose dumping).....	13
2.9. Fenómeno de desintegración, liberación y disolución en una tableta	14
2.10. Análisis de disolución en tabletas	15
2.10.1. Aparatos	16
2.10.2. Medios de disolución	17
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
4. HIPÓTESIS.....	19
5. OBJETIVOS.....	19
5.1. Objetivo general	19
5.2. Objetivos específicos	19
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
6.1. Reactivos	20
6.2. Equipos	20
6.3. Pruebas de control de calidad de las tabletas.....	20
6.3.1. Friabilidad	21

6.3.2.	Resistencia a la ruptura	21
6.3.3.	Uniformidad de dosis	21
6.3.3.1.	Ácido acetilsalicílico	21
6.3.3.2.	Diclofenaco sódico	22
6.3.3.3.	Clorhidrato de metformina.....	22
6.4.	Cuantificación por espectrofotometría UV visible	22
6.5.	Validación del sistema.....	23
6.5.1.	Estandarización de las curvas de cuantificación.....	24
6.5.1.1.	Linealidad.....	24
6.5.1.2.	Exactitud (reproducibilidad intermedia)	25
6.5.1.3.	Precisión (repetibilidad).....	26
6.6.	Perfiles de disolución	26
6.6.1.	Perfiles de disolución en tabletas de ácido acetilsalicílico (ASA)	27
6.7.2.	Perfiles de disolución en tabletas de diclofenaco sódico (DCL-Na)...	28
6.7.3.	Perfil de disolución en tabletas de clorhidrato de metformina (HCl-Met)	29
7.	RESULTADOS	31
7.1.	Pruebas de control de calidad de las tabletas.....	31
7.2.	Validación de las curvas de calibración para cuantificar el principio activo en los perfiles de disolución	31
7.3.	Perfiles de disolución	32
8.	DISCUSIÓN.....	39
9.	CONCLUSIONES	43
10.	PERSPECTIVAS	44
11.	REFERENCIAS	45
12.	ANEXOS.....	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Molécula del ácido acetilsalicílico. <i>Tomada y adaptada de FEUM (2014)</i>	8
Figura 2. Molécula del diclofenaco sódico. <i>Tomada y adaptada de FEUM (2014)</i> ..	9
Figura 3. Molécula del clorhidrato de metformina. <i>Tomada y adaptada de FEUM (2014)</i>	10
Figura 4. Representación gráfica del proceso de desintegración de una tableta ..	14
Figura 5. Perfiles de disolución realizados sobre tabletas de ASA utilizando medios de disolución convencionales (FEUM) y en medios adicionados con bebidas alcohólicas y etanol.....	33
Figura 6. Perfiles de disolución realizados sobre tabletas de DCL-Na utilizando medios de disolución convencionales (FEUM) y en medios adicionados con bebidas alcohólicas y etanol.....	34
Figura 7. Perfiles de disolución realizados sobre tabletas de HCl-Met utilizando medios de disolución convencionales (FEUM) y en medios adicionados con bebidas alcohólicas y etanol.....	35
Figura 8. Comparación del porcentaje total de fármaco disuelto en los medios de disolución adicionados con bebidas alcohólicas y etanol.....	42
Figura 9. Espectrofotometría de barrido UV-vis de la cerveza (200 µL/mL) utilizando agua como medio de disolución.....	48
Figura 10. Espectrofotometría de barrido UV-vis del tequila (200 µL/mL) utilizando agua como medio de disolución.....	48
Figura 11. Espectrofotometría de barrido UV-vis del vino (200 µL/mL) utilizando agua como medio de disolución.....	49
Figura 12. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de ASA (200 µg/mL) en solución amortiguadora de acetatos 0.1 M; pH 4.5 y en medios adicionados con bebidas alcohólicas y etanol.....	49
Figura 13. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de DCL-Na (100 µg/mL) fluido intestinal simulado; pH 7.5 y en medios adicionados con bebidas alcohólicas y etanol.....	51
Figura 14. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de HCl-Met (10 µg/mL) fluido intestinal simulado; pH 7.5 y en medios adicionados con bebidas alcohólicas y etanol.....	54
Figura 15. Curva de calibración del ASA de acuerdo a la FEUM.....	56
Figura 16. Curva de calibración del ASA en medio de disolución adicionado con cerveza 72.3% v/v.....	56
Figura 17. Curva de calibración del ASA en medio de disolución adicionado con vino 30% v/v.....	57
Figura 18. Curva de calibración del ASA en medio de disolución adicionado con etanol 3.2% v/v.....	57
Figura 19. Curva de calibración del ASA en medio de disolución adicionado con tequila 9.2% v/v.....	57
Figura 20. Curva de calibración del DCL-Na de acuerdo a la FEUM.....	57

Figura 21. Curva de calibración del DCL-Na en medio de disolución adicionado con cerveza 72.3% v/v.	57
Figura 22. Curva de calibración del DCL-Na en medio de disolución adicionado con vino 30% v/v.	58
Figura 23. Curva de calibración del DCL-Na en medio de disolución adicionado con etanol 3.2% v/v.	58
Figura 24. Curva de calibración del DCL-Na en medio de disolución adicionado con tequila 9.2% v/v.	58
Figura 25. Curva de calibración del HCl-Met de acuerdo a la FEUM	58
Figura 26. Curva de calibración del HCl-Met en medio de disolución adicionado con cerveza 73.2% v/v.	58
Figura 27. Curva de calibración del HCl-Met en medio de disolución adicionado con vino 30% v/v.	59
Figura 28. Curva de calibración del HCl-Met en medio de disolución adicionado con etanol 3.2% v/v.	59
Figura 29. Curva de calibración del HCl-Met en medio de disolución adicionado con tequila 9.2% v/v.	59

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Preparación de las soluciones estándar utilizadas para la validación del ASA	23
Cuadro 2. Preparación de las soluciones estándar utilizadas para la validación del DCL-Na	24
Cuadro 3. Preparación de las soluciones estándar utilizadas para la validación del HCl-Met	24
Cuadro 4. Preparación de los medios de disolución para tabletas de ASA.....	27
Cuadro 5. Preparación de los medios de disolución para tabletas de diclofenaco sódico de liberación modificada.	28
Cuadro 6. Preparación de los medios de disolución normales para tabletas de clorhidrato de metformina (FEUM) y adicionados con bebidas alcohólicas.	30
Cuadro 7. Pruebas de control de calidad realizadas a las tabletas comerciales de ASA, DCL-Na y HCl-Met.	31
Cuadro 8. Validación de las curvas de calibración usando la sustancia de referencia de ASA.	32
Cuadro 9. Validación de las curvas de calibración usando la sustancia de referencia de DCL-Na.	32
Cuadro 10. Validación de las curvas de calibración usando la sustancia de referencia de HCl-Met	32
Cuadro 11. Modelos cinéticos de los perfiles de disolución del ASA, DCL-Na y HCl-Met	37

Cuadro 12. Prueba de Tukey realizada a los perfiles de disolución de las tabletas de ASA tomando como referencia los perfiles realizados con base en la FEUM.. 38

Cuadro 13. Prueba de Tukey realizada a los perfiles de disolución de las tabletas de ASA tomando como referencia los perfiles adicionados con etanol (3.2% v/v) 39

1. INTRODUCCIÓN

Las condiciones bajo las cuales un medicamento es ingerido pueden ser tan variadas como la percepción del paciente lo permita. Sin embargo, el panorama de ingesta de un medicamento puede llegar a ser inocuo, en el mejor de los casos, e inclusive riesgoso para la salud del paciente en función del medicamento que se administre y las condiciones a las que se exponga, como la presencia de alimentos y bebidas al momento de su ingesta.

El consumo de bebidas alcohólicas es una práctica socialmente aceptada, promovida y alentada en nuestra sociedad tanto por los medios de comunicación como por los grupos sociales (Castaño, 2008). En Latinoamérica como en México existe una “cultura de alcoholismo” frecuente en todos los ámbitos y razones sociales que alienta al consumo de alcohol por cualquier motivo (Castaño, 2008). Sin embargo, esta cultura de alcoholismo puede representar una práctica riesgosa en personas con enfermedades crónicas, dado que el paciente debe mantener un esquema terapéutico vitalicio dentro de un medio social que fomenta el consumo de alcohol, por lo que el consumo de medicamentos y bebidas alcohólicas de forma concomitante es una realidad latente.

Aunque la forma idónea para el consumo de medicamentos indica que éstos deberán ingerirse con agua, en la práctica el paciente puede realizar un sinnúmero de variaciones, como ingerirlos con bebidas alcohólicas, factor que puede afectar tanto la farmacodinamia como la farmacocinética de los medicamentos cuando se administran de forma concomitante. Debido a que las metodologías de análisis para la disolución de medicamentos, las cuales tienen como objetivo primordial asegurar que los medicamentos son capaces de liberar el fármaco en el sitio de absorción para el que fueron diseñados y en cantidad suficiente para alcanzar el efecto terapéutico, contemplan únicamente las condiciones ideales de consumo resulta de gran importancia determinar la influencia que las bebidas alcohólicas ejercen sobre la disolución de los medicamentos que se usan de forma cotidiana.

De esta forma se evaluó en medios adicionados con bebidas alcohólicas (proporcional a 13 g de etanol) los perfiles de disolución de tabletas comerciales de ácido acetilsalicílico (ASA) y clorhidrato de metformina (HCl-Met) de liberación inmediata y diclofenaco sódico (DCL-Na) de liberación prolongada, los perfiles obtenidos fueron contrastados con la metodología propuesta por la FDA que contempla medios de disolución adicionados hasta con 40% v/v de etanol puro.

Finalmente, los perfiles de disolución obtenidos fueron analizados mediante análisis estadístico ANOVA de dos vías con una prueba de comparación de medias de Tukey que permitió determinar cuáles perfiles de disolución mostraron diferencias significativas con respecto al perfil de disolución establecido por la farmacopea nacional (FEUM).

2. ANTECEDENTES

2.1. Consumo y uso de etanol

El consumo de alcohol ha formado parte de la historia e idiosincrasia de casi todas las culturas a través de la preparación de diferentes bebidas como la cerveza, vino y destilados, sin embargo el consumo de estas bebidas ha sido listada como una de las principales causas de enfermedad y muerte prematura en el mundo (Nordaune *et al.*, 2017). El consumo de alcohol es además uno de los problemas de salud que más muertes provoca (Rehm *et al.*, 2017).

El uso de bebidas alcohólicas en la vida diaria ha sido estudiado y catalogado desde diferentes ámbitos que buscan determinar hasta qué punto el consumo de bebidas alcohólicas no representa un problema hacia la salud; con base en la cantidad de alcohol (etanol) que una persona consume se clasifica al consumidor como bebedor ocasional, bebedor frecuente y alcohólico (Babor *et al.*, 2001).

Existen diversas problemáticas en torno al consumo de las bebidas alcohólicas, sin embargo, clasificar los hábitos del bebedor como se ha hecho a través del tiempo para tratar de determinar hasta qué punto beber es inofensivo para la salud puede no ser un parámetro útil, el estado de salud podría estar comprometido por razones intrínsecas al bebedor, como el padecimiento de alguna enfermedad o la presencia de medicamentos en el organismo al momento de ingerir bebidas alcohólicas.

El consumo de medicamentos en presencia de bebidas alcohólicas es una práctica común que en gran medida está determinado por la educación sanitaria en cuanto al correcto consumo tanto de medicamentos como de estas bebidas. El efecto del etanol presente en las bebidas alcohólicas cuando se ingiere de forma concomitante con algunos medicamentos ha sido descrito por causar serios daños a la salud como sangrado gastrointestinal, acidosis láctica, disminución de la capacidad respiratoria, pérdida de la conciencia e inclusive la muerte (Franke *et al.*, 2004; Rubbens *et al.*, 2016; Walden *et al.*, 2007).

En Latinoamérica la edad promedio de inicio en el consumo de bebidas alcohólicas es antes de los 17 años y el 71% de la población las ha consumido por lo menos una vez en su vida (Villatoro-Velázquez *et al.*, 2017). Éstas prácticas son aceptadas por el entorno inmediato que rodea al bebedor y además le proporcionan los conocimientos, basados en experiencias personales, sobre la seguridad y consumo del alcohol por si sólo y con otras sustancias (Mora-Ríos & Natera, 2001).

Las bebidas alcohólicas más consumidas en América Latina son la cerveza y los destilados por su bajo costo (Mora-Ríos & Natera, 2001), salvo Argentina y Chile, países en los que la producción de vinos de mesa forma parte de la cultura desarrollada en estos países (Castaño, 2008). Las bebidas alcohólicas como medio de convivencia entre familiares y amigos que conforman un grupo social es una práctica socialmente aceptada.

2.2. Factores que favorecen el consumo de alcohol en Latinoamérica

El consumo de bebidas alcohólicas en Latinoamérica está arraigado como una práctica sociocultural que ha formado parte de los pueblos latinoamericanos inclusive antes de la colonización hasta nuestros días. Ésta cultura favorece el consumo de bebidas alcohólicas en espacios públicos y acompañado en cada ocasión por familiares y amigos como parte de la integración social de cada miembro, pero predomina el consumo abocado a los días festivos y los fines de semana, en los que la tendencia general es beber de forma excesiva con episodios de embriaguez (Castaño, 2008).

En ésta cultura de alcoholismo en la que el alcohol es una droga socialmente aceptada y su consumo no estigmatiza a quien lo hace (aunque si al alcohólico), es visto como una sustancia que favorece el vínculo entre personas o grupos sociales, mientras que no beber o rechazar una bebida alcohólica puede crear distanciamiento social (Castaño, 2008).

Aunque estos comportamientos son socialmente aceptados, constituyen un factor de riesgo que normaliza el consumo de alcohol como una sustancia inocua y recreativa que se consume por cualquier motivo con una marcada tendencia a la embriaguez (Castaño, 2008).

2.3. Educación sanitaria y uso de alcohol en México

La sociedad mexicana cuenta con importantes retos en cuanto a educación se refiere. El atraso de la educación sanitaria en México es sólo uno de los muchos problemas que enfrenta el país, la mayor parte de la población no cuenta con los conocimientos necesarios para la adecuada ingesta de medicamentos y desconoce las posibles interacciones que estos podrían tener con algunos alimentos o bebidas (Pagan *et al.*, 2006).

La FDA señala que un medicamento administrado por vía oral debe ser ingerido con 240 mL de agua a temperatura ambiente (Anand *et al.*, 2011), puesto que las formas farmacéuticas orales están diseñadas para disolverse exclusivamente en agua y el contenido gastrointestinal, pero desde un punto de vista más cercano a la realidad, estos medicamentos podrán ser ingeridos con una amplia gama de bebidas diferentes al agua.

Dado que entre los hábitos más frecuentes de la población mexicana se encuentra el consumo de bebidas alcohólicas y el aprendizaje sobre su consumo se desarrolla a partir de creencias difusas e indiferentes con respecto al mal uso del alcohol (Mora-Ríos & Natera, 2001), aunado a una población que demerita la credibilidad en los servicios de salud pública y se aboca hacia la adquisición de medicamentos de venta libre de los cuales ignora la información para su correcta ingesta (Pagan *et al.*, 2006), el consumo de medicamentos por si sólo o en combinación con bebidas alcohólicas puede resultar en la ineficacia terapéutica e inclusive conllevar efectos tóxicos (Johnson & Seneviratne, 2014).

2.4. Prevalencia del consumo concomitante de alcohol y medicamentos

Recientemente se ha asociado al consumo de medicamentos con el consumo de alcohol en países con altos índices de desarrollo, como Estados Unidos, han reportado el consumo de medicamentos sin prescripción médica, principalmente opioides, benzodiacepinas, sedantes y tranquilizantes como la segunda droga de abuso más usada después de la marihuana (Novak et al., 2016; Silvestri et al., 2015).

Sin embargo, no sólo los medicamentos de uso controlado pueden tener efectos negativos en la salud cuando son usados en combinación con el alcohol, muchos medicamentos de venta libre (OTC) pueden interactuar con el alcohol contenido en bebidas alcohólicas, sin importar que se beba de forma moderada. Como resultado el alcohol puede reducir el efecto terapéutico deseado o incrementar el riesgo de presentar efectos adversos (Johnson & Seneviratne, 2014).

De acuerdo con un estudio realizado por Johnson y Seneviratne (2014) el 55% de las visitas al departamento de emergencia de Estados Unidos relacionados con alcoholismo involucraban también el uso de medicamentos, mientras que la visita por sobredosis medicamentosa en combinación con el alcohol aumento un 76% desde 1999 hasta 2008, siendo los adultos mayores de 65 años la población más afectada debido a la combinación de medicamentos con alcohol.

Aunque en México no existen estudios que relacionen el uso concomitante de bebidas alcohólicas y medicamentos, las cifras en el país indican que existen 4 millones de personas dependientes del alcohol (Villatoro-Velázquez *et al.*, 2017), mientras que según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Shamah-Levy *et al.*, 2017) en México hay 7 millones 154 mil 888 personas que padecen diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes es una patología que ha sido relacionada al consumo del alcohol, por lo que es posible hipotetizar que un gran número de estas personas seguirán consumiendo bebidas alcohólicas aun cuando padezcan esta patología, con base a

lo reportado por Novak y colaboradores (2016) el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos con bebidas alcohólicas es una tendencia que va en aumento con el objetivo de aliviar de forma más rápida el dolor, tendencia que constituye una práctica riesgosa a la salud.

2.5. Medicamentos más usados en México

México cuenta con un sistema que asegura la obtención de los medicamentos necesarios para mitigar las enfermedades que se presentan en la población mexicana con mayor frecuencia, el cuadro básico de medicamentos.

Los medicamentos de mayor uso en el país de venta libre y que además se encuentran en el cuadro básico de medicamentos a los que la población mexicana puede tener acceso en cualquier organismo de salud pública, son los antiinflamatorios no esteroideos como el ácido acetilsalicílico y el diclofenaco sódico y finalmente los hipoglucemiantes como el clorhidrato de metformina.

2.5.1. Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (ASA), (figura 1) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo distinguido por sus propiedades analgésicas, antipiréticas, antinflamatorias y antiplaquetarias. Es un ácido débil (pK_a 3.5) perteneciente a la familia de los salicilatos que presenta alta solubilidad (3.3 mg/mL) y baja permeabilidad ($\log P$ 1.18) de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS III) (Kasim et al., 2004). Este fármaco actúa como un inhibidor irreversible de las enzimas ciclooxigenasa COX-1 y COX-2. Mediante administración oral el ASA es absorbido por el intestino delgado desde el estómago, donde es desacetilado por las esterasas que se encuentran en la mucosa gastrointestinal, torrente sanguíneo y en el hígado. La biotransformación hepática del ASA por el citocromo P450 en la isoforma

CYP2E1 conlleva la producción de dos metabolitos: ácido 2,5-dihidroxibenzóico y el ácido 2,3-dihidroxibenzóico (González-Ponce *et al.*, 2018).

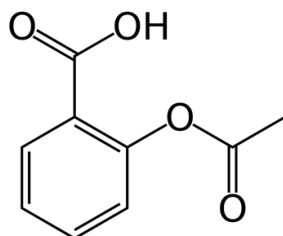


Figura 1. Molécula del ácido acetilsalicílico. Tomada y adaptada de FEUM (2014)

Se ha reportado que la ingesta concomitante de bebidas alcohólicas con el ácido acetilsalicílico provoca el aumento de los niveles de etanol en sangre (Lee *et al.*, 2015). Esto se debe a que el ASA inhibe el metabolismo de primer paso que sufre el etanol, este proceso se lleva en mayor proporción en el estómago, intestino delgado e hígado, aunque puede verse afectado por diferentes factores como la ingesta de alimentos, la concentración de alcohol en las bebidas alcohólicas, entre otros (Lee *et al.*, 2015), siendo el sangrado intestinal la consecuencia más común, éste es un problema grave que puede poner en riesgo la vida del paciente si no recibe atención médica oportuna (Strate *et al.*, 2016). De acuerdo con Strate y colaboradores (2016), esta patología representa más de 200, 000 casos de ingreso al hospital por año solo en EUA, así como 7,000 muertes por año es este país. La relación entre el sangrado gástrico y la ingesta concomitante de etanol (ingerido en bebidas alcohólicas) con ASA fue confirmada en 1986 como una interacción dosis dependiente.

2.5.2. Diclofenaco sódico

El diclofenaco sódico (DCL-Na) (figura 2) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que pertenece a la familia de los ácidos fenilacéticos. Es un ácido débil de baja solubilidad (pK_a 4) y alta permeabilidad con clasificación biofarmacéutica (BCS II) (Bertocchi et al., 2005).

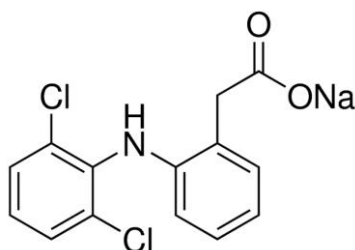


Figura 2. Molécula del diclofenaco sódico. Tomada y adaptada de FEUM (2014)

Se prescribe por su alta actividad antiinflamatoria, aunque también tiene propiedades antipiréticas. Este AINE tiene mayor selectividad sobre la coenzima COX-2 (encargada de mantener la integridad de las mucosas) que sobre COX-1, por lo que la ingesta del diclofenaco ha sido asociada con daño gastrointestinal, cardiovascular y toxicidad renal y hepática (González-Ponce *et al.*, 2018).

Aunque es un medicamento de alta prescripción no existe información sobre interacciones con el alcohol.

2.5.3. Clorhidrato de metformina

El clorhidrato de metformina (HCl-Met) (figura 3) es un fármaco con propiedades hidrofílicas; altamente soluble (100 mg/mL) a pH fisiológico y baja liposolubilidad ($\log P$ 0.15), por su clasificación biofarmacéutica se considera de clase BCS III que además posee dos constantes de ionización: pK_a 2.8 y 12.5 (Kasim et al., 2004). Su absorción se lleva en el tracto gastrointestinal, actúa mediante la inhibición de la

gluconeogénesis y la glucogenólisis, por lo que aumenta la captación y utilización de glucosa periférica, principalmente en músculo.

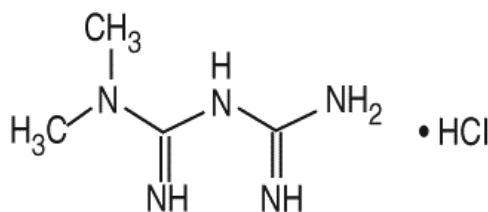


Figura 3. Molécula del clorhidrato de metformina. *Tomada y adaptada de FEUM (2014)*

La metformina activa una proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK) que conlleva la reducción de la síntesis de glucosa en el hígado, por lo tanto, la disminución de la carga de energía hepática. Es capaz de inhibir el complejo-1 de la cadena respiratoria mitocondrial (capaz de transformar el piruvato en glucosa a través de la gluconeogénesis), que a su vez inhibe la producción de ATP (Corremans *et al.*, 2019).

Su consumo se ha asociado con el riesgo de producir acidosis láctica posiblemente por la acumulación de lactato, pues la metformina, aunque no es metabolizada inhibe la producción de glucosa hepática a partir de moléculas de lactato (gluconeogénesis) y su uso concomitante con el alcohol que incrementa la producción de NAD/NADH (Maideen *et al.*, 2017), cofactor que al producirse en grandes cantidades favorece la producción de lactato, cuando la gluconeogénesis se encuentra inhibida.

2.6. Comportamiento fisiológico del etanol

El etanol presente en las bebidas alcohólicas es una molécula que presenta características particulares, su esqueleto carbonado permite el paso a través de las membranas biológicas, además tiene características hidrofílicas que le permiten

difundir libremente en medios acuosos, factor que favorece una amplia distribución en los fluidos corporales.

Esta sustancia se diferencia de otros xenobióticos principalmente en su comportamiento en cuanto a la cinética de eliminación, pues su concentración no es proporcional en los fluidos corporales, es decir, su eliminación es de primer orden, mientras que la cinética de liberación es pseudolineal, cercano a la cinética de orden cero cuando la concentración de etanol en sangre es mayor a 3 mM. (Lee *et al.*, 2015).

Este modelo farmacocinético es de especial interés en el metabolismo de primer paso pues implica un proceso de eliminación presistémica, en la cual el etanol es primero absorbido a través de la mucosa gástrica, el intestino delgado y en la vena porta antes de llegar a sangre periférica. Así, la saturación de la principal enzima metabolizadora del etanol, alcohol deshidrogenasa (ADH) con el etanol absorbido por vía gástrica provocará la reducción del metabolismo de primer paso en otros tejidos (Lee *et al.*, 2015).

2.7. Constituyentes de las bebidas alcohólicas

Las bebidas alcohólicas son aquellas que contienen etanol por su proceso intrínseco de fabricación o por adición posterior a su fabricación. Estas bebidas son producidas mediante el proceso de fermentación en donde los componentes de la materia orgánica utilizada: cereales, hojas, frutas o bayas se transforman en numerosas sustancias que confieran a las bebidas alcohólicas características únicas de color, olor y sabor, formando así matrices complejas (Ryan, 2014).

Las bebidas alcohólicas más conocidas son sin duda la cerveza, seguida por los vinos de mesa y las bebidas espirituosas y aunque todas estas son bebidas que se obtienen a partir de la fermentación, son químicamente diferentes (Ryan, 2014).

2.7.1. Cerveza

La cerveza es una bebida alcohólica fermentada elaborada con malta, lúpulo, levadura y agua potable, puede adicionarse con infusiones de cualquier semilla farinácea procedente de gramíneas o leguminosas, raíces o materia prima vegetal feculenta y/o carbohidratos de origen vegetal susceptibles de ser hidrolizados o, en su caso, azúcares de la malta, con adición de lúpulos. Su contenido alcohólico es de 2% a 20% Alc. Vol. (NOM-199-SCFI).

La cerveza posee también efectos benéficos a la salud por su contenido en alcohol, de forma general se sabe que el consumo moderado de alcohol está asociado con la disminución de enfermedades cardiacas, infartos, entre otras. También se pueden encontrar en la cerveza cantidades significativas de nutrientes, biotina y vitaminas del complejo B, magnesio, selenio, potasio, fosforo, y cromo (Ryan, 2014).

2.7.2. Vinos

Los vinos son bebidas alcohólicas obtenidos de forma exclusiva de la fermentación parcial o completa de las uvas frescas (*Vitis vinífera*), o de la mezcla de mostos concentrados de uva y agua (NOM-199-SCFI). El color característico del vino lo toma de la piel de la uva que contiene taninos (Ryan, 2014), sin embargo otro componente común en los vinos son los compuestos azufrados como el dióxido de azufre (SO_2) y el ion bisulfito (HSO_3^-), compuestos añadidos para inactivar la levadura añadida en el proceso de fermentación. Otro compuesto encontrado en los vinos es el amonio (NH_4^+) que utiliza la levadura como fuente de nitrógeno durante la fermentación (Ryan, 2014).

El contenido alcohólico de estas bebidas es de 8% a 16% Alc. Vol., aunque podrá llegar hasta 18% Alc. Vol. para los productos que estén regulados en una denominación de origen (NOM-199-SCFI).

2.7.3. Bebidas espirituosas

Las bebidas espirituosas son aquellas que después de haber pasado por un proceso de fermentación son sometidas a un proceso de destilación por arrastre de vapor en el que es posible separar el etanol del mosto. Se considera que estas bebidas deben contener más del 30% v/v de etanol puro (Ryan, 2014).

En México la bebida espirituosa comúnmente elaborada es el tequila, este es una bebida alcohólica regional obtenida por destilación de mostos, preparados directa y originalmente del agave, que han sido previamente hidrolizadas o cocidas y que fueron sometidos a fermentación alcohólica con levaduras, cultivadas o no, siendo susceptibles los mostos de ser enriquecidos en una proporción no mayor de 49% de azúcares reductores totales (NOM-006-SCFI, 2012).

2.8. Liberación inducida por etanol (dose-dumping)

Las formulaciones farmacéuticas de cualquier tipo contienen numerosos excipientes que mejoran o controlan la liberación del principio activo (fármaco). El etanol contenido en las bebidas alcohólicas puede aumentar la solubilidad de la formulación y como consecuencia liberar el principio activo (Jedinger *et al.*, 2015; Lennernäs, 2009; Walden *et al.*, 2007).

El efecto del etanol sobre las formulaciones de liberación modificada es un fenómeno conocido como liberación inducida por etanol (dose-dumping), el sistema diseñado para liberar el principio activo de forma lenta se rompe provocando la liberación inmediata del principio activo y en consecuencia sobredosificación del paciente (Jedinger *et al.*, 2015).

En 2005 un medicamento que contenía hidromorfina de liberación modificada (Palladone® SR cápsulas) fue retirado del mercado por causar sobredosificación en los pacientes que lo consumían de forma concomitante con bebidas alcohólicas (Walden *et al.*, 2007), por lo que la FDA recomendó demostrar la estabilidad de las

formulaciones que contengan fármacos de índice terapéutico estrecho en medios adicionados con etanol puro al 5%, 10%, 15%, 20% y 40% (v/v) (Anand *et al.*, 2011).

Algunos de los factores que el etanol contenido en las bebidas alcohólicas es capaz de modificar son la liberación y disolución del principio activo a partir de la forma farmacéutica (Jedinger *et al.*, 2014).

2.9. Fenómeno de desintegración, liberación y disolución en una tableta

Una forma farmacéutica sólida debe tener la capacidad de liberar el fármaco en el lugar de acción para el que fue diseñado y en cantidad suficiente (Bozal-Palabiyik *et al.*, 2018), estos procesos son determinantes en el funcionamiento de las formas farmacéuticas y son, por lo tanto, los parámetros que determinan el correcto funcionamiento de éstas conocidos como: desintegración, disolución y liberación.

La desintegración es uno de los procesos fundamentales que antecede al proceso de disolución, para ello las partículas dentro de la tableta deben superar la fuerza de cohesión producida durante el proceso de compactación para dar lugar a la separación de la tableta en partículas primarias tan rápido como sea posible (figura 4), este fenómeno puede ser acelerado por la adición de desintegrantes (Davies, 2016) y actualmente el análisis del tiempo de desintegración ha sido sustituido por el análisis de disolución.

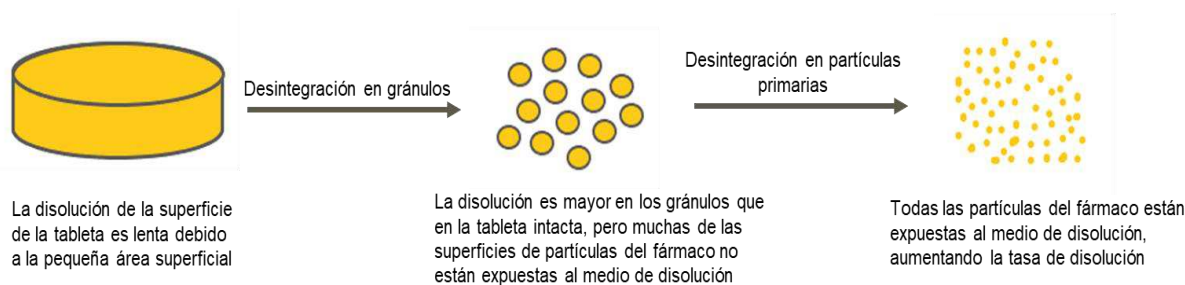


Figura 4. Representación gráfica del proceso de desintegración de una tableta

La disolución de las tabletas por su parte es un proceso en la cual una sustancia sólida se disuelve dentro de un disolvente para formar una solución, este proceso está controlado por la afinidad entre la sustancia sólida y el disolvente (Bozal-Palabiyik *et al.*, 2018). El fenómeno de disolución es afectado por las características fisicoquímicas de las sustancias como la solubilidad y difusividad; las propiedades de estado de las sustancias como el área superficial de las partículas y los polimorfismos; así como las propiedades de la formulación: humectación y solubilización (Ungell & Abrahamsson, 2001).

Mientras que la liberación del principio activo de una forma farmacéutica sólida está definida tanto por la desintegración como por la disolución del fármaco dentro de la forma farmacéutica, así como por los excipientes que constituyen la formulación (Ungell & Abrahamsson, 2001).

2.10. Análisis de disolución en tabletas

El análisis de disolución es un parámetro utilizado por las farmacopeas para evaluar la liberación del principio activo desde una forma farmacéutica sólida o semisólida (Azarmi *et al.*, 2007), además es el análisis biofarmacéutico más utilizado en el desarrollo de nuevas formulaciones. Estos análisis también proporcionan información sobre: los mecanismos de liberación de algunos fármacos (especialmente los de liberación modificada), permite predecir el desempeño de la formulación *in vivo*, validar los procesos de fabricación, investigar los efectos negativos en condiciones de almacenamiento, controlar la uniformidad de la mezcla en las tabletas de lote a lote, así como subrogar estudios de bioequivalencia (Bozal-Palabiyik *et al.*, 2018; Ungell & Abrahamsson, 2001).

El análisis de disolución *in vitro* permite la identificación de dos procesos: la cinética de liberación del fármaco a partir de la forma farmacéutica (tableta) y la disolución del fármaco en el medio de disolución. Dada la importancia de los análisis de disolución y la información que se puede obtener a partir de ellos es de vital

importancia la adecuada elección de los aparatos: canastillas y propelas entre otras que se adecuarán al tipo de formulación analizada y los medios de disolución usados, estos deberán, en la medida de lo posible apegarse a las condiciones fisiológicas normales del cuerpo humano, de forma que el resultado obtenido en condiciones *in vitro* será un reflejo de los resultados obtenidos *in vivo*.

2.10.1. Aparatos

Las farmacopeas y guías regulatorias establecen los requerimientos necesarios para realizar el análisis de disolución sobre formas farmacéuticas sólidas, donde se especifica que éstos deberán llevarse a cabo en un disolutor al cual se han de adaptar los aparatos necesarios para evaluar el desempeño de la forma farmacéutica. Los análisis de disolución para formas farmacéuticas sólidas generalmente se realizan generalmente utilizando los siguientes aparatos: aparato I (canastilla rotatoria) y aparato II (paletas) de acuerdo con la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM, 2014).

Algunos de los factores que se deben considerar para elegir el aparato en el cual se han de analizar las formas farmacéuticas son la existencia de correlación *in vivo* con respecto a las condiciones fisiológicas (motilidad), apego a las guías regulatorias (farmacopeas) y la solubilidad del principio activo.

El aparato I, está formado por una canastilla rotatoria perforada (malla 40, 0.254 mm de diámetro) de acero inoxidable, la tableta se coloca dentro de este cilindro que se sumerge en el medio de disolución y se hace rotar a una velocidad entre 25-150 rpm. El uso del aparato I evita que la tableta flote o se adhiera al fondo del vaso, mientras que en el aparato II, las formas farmacéuticas se mueven libremente en el medio de disolución (FEUM, 2014; Ungell & Abrahamsson, 2001).

2.10.2. Medios de disolución

La composición química de los fluidos gástricos es esencial para el diseño y la elección de los medios de disolución utilizados para el análisis de formas farmacéuticas sólidas, de forma que éstos se aproximen a las condiciones fisiológicas, tomando en cuenta factores como el volumen del estómago, del intestino, así como pH, composición de sales y enzimas presentes.

Los medios de disolución incluyen sólo los factores más relevantes sobre la solubilidad del principio activo y el mecanismo de liberación de la forma farmacéutica (Ungell & Abrahamsson, 2001). Debido a que las condiciones fisiológicas *in vivo* no son estáticas y hay un recambio constante en los fluidos gástricos, elegir un medio de disolución que simule la composición del fluido gástrico para analizar una forma farmacéutica podría resultar en un medio muy complejo que impida la cuantificación del principio activo (McConnell *et al.*, 2008).

El volumen en el cual una forma farmacéutica sólida debe ser analizada es otro factor importante que está directamente relacionado con la solubilidad. La solubilidad depende de la cantidad de principio activo en la solución, pero conforme aumenta la cantidad de principio activo disuelto, el medio de disolución se aproxima a la saturación, en consecuencia, el volumen del medio de disolución usado en el análisis de formas farmacéuticas será de tres a cinco veces el necesario para alcanzar la saturación, termino conocido como “condiciones sink”.

Para principios activos de baja solubilidad conservar las condiciones sink puede no ser suficiente para que éste se disuelva completamente en el medio de disolución, en estos casos se pueden añadir surfactantes al medio de disolución, como lauril sulfato de sodio, que, aunque de forma natural esta sustancia no se encuentra en el cuerpo humano, al igual que los ácidos biliares ésta también es capaz de formar micelas, además es menos costosa y compleja.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de medicamentos ha marcado una importante pauta en el desarrollo de la sociedad, ha permitido alargar la esperanza y calidad de vida pero la eficacia terapéutica de un medicamento depende en gran medida de su correcta administración y el conocimiento de las interacciones químicas que puede presentar en presencia de otras sustancias como medicamentos y algunas bebidas e inclusive comida (Tobón Marulanda *et al.*, 2017).

El consumo de medicamentos sin conocimiento previo de su correcta administración es una práctica muy extendida entre la población mexicana, la cual subestima el sistema de salud preventivo y se aboca a la adquisición de medicamentos de venta libre (Pagan *et al.*, 2006), como consecuencia, los medicamentos pueden ser consumidos con sustancias diferentes al agua, como bebidas alcohólicas (Fraser, 1997).

El uso concomitante de alcohol con fármacos puede modificar las características farmacocinéticas del fármaco, como la liberación del fármaco inducida por etanol en un corto periodo de tiempo, que tiene como consecuencia la exposición sistémica a grandes dosis de medicamento, en algunos casos mayores a la dosis terapéuticas (Jedinger *et al.*, 2014).

La exposición sistémica a grandes dosis de medicamentos toma gran relevancia en fármacos que tienen una ventana terapéutica estrecha como el DCL-Na, HCl-Met e inclusive medicamentos que, aunque su ventana terapéutica no es tan estrecha en presencia de alcohol, pueden irritar gravemente la mucosa como el ASA.

Aunque existen evaluaciones sobre la liberación de fármacos en presencia de etanol, no se ha considerado la evaluación del fármaco en conjunto con una bebida alcohólica en la que además de alcohol se encuentran otras sustancias, como glucosa en grandes concentraciones, que en conjunto con el etanol retarda el vaciamiento gástrico.

4. HIPÓTESIS

Si los medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico, diclofenaco y metformina son ingeridos con bebidas alcohólicas como tequila, vino blanco y cerveza entonces se modificará la cinética de liberación del fármaco.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Evaluar los perfiles de liberación *in vitro* del ácido acetilsalicílico, diclofenaco y metformina en medios adicionados que simulen la ingesta de bebidas alcohólicas.

5.2. Objetivos específicos

- Evaluar la calidad de los comprimidos comerciales de ácido acetilsalicílico, diclofenaco sódico y metformina obtenidos en el mercado nacional mediante las pruebas de variación de peso, resistencia a la fractura, friabilidad y desintegración.
- Realizar la prueba de disolución a los comprimidos como se indica en la FEUM en la monografía de cada medicamento.
- Realizar la prueba de disolución a los comprimidos de ácido acetilsalicílico, diclofenaco sódico y metformina como indica la FEUM en la monografía de cada medicamento en un medio adicionado con cerveza, vino blanco y tequila en cada una de las pruebas.
- Realizar la prueba de disolución a los comprimidos en un medio adicionado con 13 g de etanol (RA) y siguiendo la metodología indicada por la FDA

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. Reactivos

En el desarrollo del trabajo se utilizaron estándares primarios de ASA (FEUM, 99.9% de pureza) DCL-Na (USP, 100 % pureza) y HCl-Met (FEUM, 99.7% de pureza). Las tabletas de ASA de liberación inmediata (lote 18J042, QUÍMICA Y FARMACIA, S.A. de C.V.) DCL-Na (lote 1611118, BEST) de liberación prolongada (100 mg) y HCl-Met (lote 230407, Novag) de liberación inmediata (500 mg) fueron obtenidas del mercado nacional. Las bebidas alcohólicas utilizadas fueron: cerveza clara 4.5% Alc. Vol. (Corona Extra®), vino blanco 11.5% Alc. Vol. (Castillo del Rhin®), tequila blanco 35% Alc. Vol. (Jimador®), las cuales fueron obtenidas del mercado nacional. El etanol grado reactivo, ácido clorhídrico, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, fosfato dibásico de potasio y fosfato monobásico de potasio fueron obtenidos de J.T. Baker.

6.2. Equipos

La prueba de resistencia a la ruptura se determinó en el durómetro Tablet Hardness Tester PAH 01 y para la de friabilidad se utilizó el fragilizador TEMSA JTR-04. Los perfiles de disolución se realizaron en el disolutor Hanson Research 72 y la cuantificación del fármaco en un espectrofotómetro Varian Cary 50 UV-vis.

6.3. Pruebas de control de calidad de las tabletas

Las tabletas de ASA, DCL-Na y HCl-Met fueron sometidas a pruebas de calidad como friabilidad (MGA 1041), resistencia a la ruptura (MGA 1051), variación de peso y uniformidad de contenido (MGA 0299), con la finalidad de verificar que las tabletas cumplieran con los requisitos mínimos regulatorios para venta al público.

6.3.1. Friabilidad

Este análisis se realizó colocando en el friabilizador el equivalente a 6.5 g de tabletas; de ASA y HCl-Met se colocaron 10 tabletas y 20 tabletas de DCL-Na. El friabilizador se accionó a 25 ± 1 rpm durante 4 minutos y se calculó la pérdida de peso.

6.3.2. Resistencia a la ruptura

Diez tabletas fueron colocadas (una a la vez), en el durómetro y se aplicó suficiente fuerza para romper cada tableta, la lectura obtenida fue tomada y registrada directamente en KgF.

6.3.3. Uniformidad de dosis

La cantidad de fármaco contenido en las tabletas se determinó de acuerdo con el método general de análisis de la FEUM (MGA 0299) por variación de masa en las tabletas, para dicho objetivo se pesaron 20 tabletas de forma individual y se determinó el peso promedio de las tabletas, la desviación estándar y el coeficiente de variación. La uniformidad de contenido en las tabletas se comprobó mediante análisis UV-vis con base en la monografía de cada medicamento especificado en la FEUM.

6.3.3.1. *Ácido acetilsalicílico (ASA)*

Se pesaron y trituraron 10 tabletas de ASA, a partir de esta mezcla se tomó el equivalente en peso a 500 mg del principio activo, los cuales fueron aforados con

agua y 10 mL de solución de hidróxido de sodio 1N (NaOH). Posteriormente se tomaron 5 mL de esta solución y se aforaron en 100 mL de solución de NaOH 0.1N. La solución obtenida fue cuantificada por espectrofotometría UV-vis a 298 nm y se utilizó como blanco solución de NaOH 0.1N.

6.3.3.2. Diclofenaco sódico (DCL-Na)

La cuantificación del DCL-Na se realizó pesando 20 tabletas que fueron trituradas y mezcladas. Posteriormente se pesaron y transfirieron a un matraz volumétrico de 200 mL el equivalente a 50 mg de DCL-Na, luego se adicionaron 40 mL de metanol, 2 mL de NaOH (1N) y se llevó al aforo con agua destilada. De esta solución se tomó una alícuota de 10 mL, la cual se filtró y aforo en 100 mL de solución NaOH (0.01 N), finalmente 5 mL de esta preparación fueron mezclados con 10 mL de HNO₃ (5 N), después de 30 min la preparación fue cuantificada por espectrofotometría a 380 nm.

6.3.3.3. Clorhidrato de metformina (HCl-Met)

En la realización de esta prueba se pesaron y pulverizaron 20 tabletas de HCl-Met. Se peso el equivalente a 100 mg del principio activo el cual se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL y se aforo con agua destilada. Esta solución fue filtrada, posteriormente se tomó una alícuota de 10 mL y se aforó en 100 mL de agua. La solución final fue cuantificada por espectrofotometría a 232 nm.

6.4. Cuantificación por espectrofotometría UV visible

Se realizaron espectros utilizando espectroscopia UV visible de las bebidas alcohólicas, cerveza, tequila y vino, así como del etanol y las soluciones utilizadas

como medio de disolución: solución de acetatos, solución de fosfatos, fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado. Los espectros se realizaron de 200 a 500 nm, en donde se identificaron las longitudes de onda de interés.

6.5. Validación del sistema

La validación del sistema fue evaluada utilizando las sustancias de referencia para ASA, DCL-Na y HCl-Met. Los medios de disolución utilizados en el análisis del ASA fue una solución de acetatos ($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COONa}$; 0.1M, pH 4.5); mientras que para el análisis de DCL-Na se utilizaron dos soluciones, la primera fue fluido gástrico simulado (FGS: HCl/NaCl 0.1M, pH 1.2) y posteriormente fluido intestinal simulado (FIS: $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{NaOH}$; 0.1M, pH 7.5), en tanto que para el análisis de HCl-Met se utilizó solución de fosfatos de potasio ($\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$; 0.1 M, pH 6.8). Estos medios fueron adicionados con bebidas alcohólicas en proporción a 13 g de etanol con respecto al volumen del aforo (Cuadro 1- 3). Se evaluaron los criterios de linealidad, presión y exactitud de acuerdo con los parámetros establecidos por la ICH para la validación de métodos analíticos (ICH Harmonised Tripartite, 2005).

Cuadro 1. Preparación de las soluciones estándar utilizadas para la validación del ASA

Método	Bebida alcohólica (mL)	Solución acetatos (mL)	ASA (mg)	Volumen de aforo (mL)
FEUM	-----	100.00	100	100
Etanol	3.2	96.8	100	100
Cerveza	73	27	100	100
Tequila	9.2	90.8	100	100
Vino	30	70	100	100

Cuadro 2. Preparación de las soluciones estándar utilizadas para la validación del DCL-Na

Método	Bebida alcohólica (mL)	Solución FIS (mL)	DCL-Na (mg)	Volumen de aforo (mL)
FEUM	-----	50.00	12.5	50
Etanol	1.65	48.35	12.5	50
Cerveza	36.64	13.36	12.5	50
Tequila	4.6	49.80	12.5	50
Vino	15.00	47.00	12.5	50

Cuadro 3. Preparación de las soluciones estándar utilizadas para la validación del HCl-Met

Método	Bebida alcohólica (mL)	Solución fosfatos (mL)	HCl-Met (mg)	Volumen de aforo (mL)
FEUM	-----	10.00	10	10
Etanol	0.32	9.68	10	10
Cerveza	7.30	2.70	10	10
Tequila	0.92	9.08	10	10
Vino	3.00	7.00	10	10

6.5.1. Estandarización de las curvas de cuantificación

6.5.1.1. Linealidad

El parámetro de linealidad fue evaluado a partir de cada una de las soluciones estándares preparadas (Cuadros 1-3), tomando 5 puntos de concentración equidistantes.

La linealidad del ASA en los medios preparados se evaluó en un intervalo de 50-250 µg/mL. Se tomaron alícuotas de 0.5, 1, 1.5, 2 y 2.5 mL a partir de la solución estándar de 1000 µg/mL y se aforaron en 10 mL con la solución de acetatos. Posteriormente la solución estándar fue adicionada con las bebidas alcohólicas en proporción a 13 g de etanol y se evaluó la linealidad en cada uno de los medios (Cuadro 1). La cuantificación del ASA se realizó por absorbancia a una longitud de onda de 275 nm, utilizando como blanco la solución de acetatos en el caso de las

soluciones FEUM, etanol y tequila, mientras que el blanco de las soluciones adicionadas con cerveza y vino fueron añadidas con estas bebidas.

El parámetro de linealidad del DCL-Na fue evaluado a partir de una solución estándar que contenía 250 µg/mL del DCL-Na, usando como medio de disolución solución FIS. A partir de esta solución estándar (250 µg/mL) se tomaron alícuotas por triplicado de 200, 400, 600, 800, 1000 µL, las cuales se aforaron en 10 mL de la solución de FIS para evaluar la linealidad del sistema. Posteriormente la solución estándar fue adicionada con las bebidas alcohólicas en proporción a 13 g de etanol y se evaluó la linealidad en cada uno de los medios (cuadro 2). La cuantificación del DCL-Na se realizó por absorbancia a 276 nm utilizando como blanco el FIS, el blanco de la solución adicionado con cerveza fue añadido con esta bebida.

Se evaluó y estableció la linealidad del HCl-Met en un intervalo de 4-12 µg/mL. A partir de una solución estándar de referencia que contenía 200 µg/mL de HCl-Met en solución de fosfatos de la cual se tomaron alícuotas de 40, 60, 80, 100 y 120 µL, éstas alícuotas fueron aforadas en 10 mL con la solución de fosfatos. Posteriormente la solución estándar fue adicionada con las bebidas alcohólicas en proporción a 13 g de etanol y se evaluó la linealidad en cada uno de los medios (cuadro 3). La cuantificación del HCl-Met se realizó en porcentaje de transmitancia (%T) a 233 nm utilizando como blanco la solución de fosfatos.

6.5.1.2. Exactitud (reproducibilidad intermedia)

La reproducibilidad fue evaluada por dos analistas utilizando tres niveles de concentración; alto, medio y bajo, por triplicado para cada nivel. Para evaluar la reproducibilidad se tomaron alícuotas de 2.5, 1.5 y 0.5 mL de la solución estándar de ASA (cuadro 1), 1000, 600 y 200 µL de la solución estándar de DCL-Na (cuadro 2) y 120, 80 y 40 µL de la solución estándar de HCl-Met (cuadro 3), todas las alícuotas se aforaron en 10 mL.

La cuantificación del HCl-Met se realizó por porcentaje de transmitancia (%T) mientras que el ASA y el DCL-Na se cuantificaron por absorbancia.

6.5.1.3. Precisión (repetibilidad)

El criterio de repetibilidad fue evaluado en dos días diferentes y se tomaron tres niveles de concentración; alto, medio y bajo, por triplicado para cada nivel. La reproducibilidad se evaluó tomando alícuotas de 2.5, 1.5 y 0.5 mL de las soluciones estándar de ASA (cuadro 1), 1000, 600 y 200 µL de la solución estándar de DCL-Na (cuadro 2) y de la solución estándar de HCl-Met (cuadro 3) se tomaron alícuotas de 120, 80 y 40 µL, éstas alícuotas se aforaron a 10 mL.

El fármaco se cuantificó por porcentaje de transmitancia (%T) en el caso del HCl-Met y por absorbancia para el ASA y el DCL-Na.

6.6. Perfiles de disolución

En la realización de los perfiles de disolución se modificaron algunas de las especificaciones recomendadas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM, 2014) para el análisis de los medicamentos. Se ajustaron las especificaciones a las condiciones humanas fisiológicas normales, además de controlar algunos factores como el pH mediante la utilización de soluciones amortiguadoras; también se realizaron variaciones en el método farmacopéico al adicionar bebidas alcohólicas a los medios de disolución, en cantidad suficiente para obtener 13 g de etanol puro en cada bebida adicionada. Esta metodología fue contrastada con la metodología propuesta por la FDA para el análisis de formas farmacéuticas susceptibles a la liberación inducida por etanol (40%) (Anand et al., 2011).

6.6.1. Perfiles de disolución en tabletas de ácido acetilsalicílico (ASA)

Las tabletas de ASA (500 mg) de liberación inmediata fueron analizadas mediante perfiles de disolución bajo condiciones farmacopéicas (FEUM) y en medios adicionados con bebidas alcohólicas (cuadro 4) en proporción a 13 g de etanol. La referencia farmacopéica para las tabletas de ASA especifica que transcurridos 30 minutos de análisis el 80% del fármaco debe encontrarse disuelto para considerar que cumple con el parámetro de disolución del principio activo a partir de la forma farmacéutica.

Cuadro 4. Preparación de los medios de disolución para tabletas de ASA

Método	Bebida alcohólica/etanol (mL)	Solución de acetatos (mL)	Tabletas de ASA
FEUM	-----	500	1
FDA (Etanol)	200	300	1
Etanol	16.4	483.6	1
Cerveza	366	134	1
Tequila	46	454	1
Vino	150	350	1

El perfil de disolución de acuerdo con la FEUM fue realizado sin añadir bebidas alcohólicas al medio, se emplearon 500 mL de solución amortiguadora de acetatos ($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COONa}$) 0.1 M; pH 4.5 desgasificado; la evaluación del perfil de disolución de acuerdo con los criterios propuestos por la FDA se realizó adicionando 200 mL de etanol puro (40% v/v). Para evaluar el efecto del etanol contenido en una bebida alcohólica estándar el medio fue enriquecido con 16.4 mL etanol. Por su parte, el efecto de las bebidas alcohólicas fue evaluado adicionando los medios de disolución con 366 mL de cerveza, 46 mL de tequila y finalmente 150 mL de vino, adicionando solución de acetatos en cantidad suficiente para obtener 500 mL de solución.

Los perfiles de disolución fueron evaluados por sextuplicado, las tabletas fueron pesadas y colocadas en el disolutor utilizando el aparato 1 con agitación y

temperatura constante a 50 rpm y 37 °C respectivamente. Las muestras (3 mL) fueron tomadas transcurridos 5, 10, 15, 20 y 30 minutos, con reposición de medio.

6.7.2. Perfiles de disolución en tabletas de diclofenaco sódico (DCL-Na)

Las tabletas de diclofenaco sódico de liberación prolongada (100 mg) fueron analizadas durante 12 horas. La FEUM establece que estas formulaciones deberán evaluarse en dos medios de disolución diferentes: fluido gástrico simulado (FGS; HCl/NaCl 0.1M, pH 1.2) durante 1 h y fluido intestinal simulado (FIS; KH₂PO₄/NaOH; 0.1M, pH 7.5) durante 12 h, el porcentaje de fármaco liberado en FGS trascurrida 1 h deberá ser menor al 5%, mientras que después de 2 h en FIS la cantidad mínima de fármaco disuelta en el medio será del 22-42%; a las 4 h el porcentaje de fármaco disuelto debe encontrarse en el intervalo del 34-61% y a las 8 h será del 52-82% y finalmente después de 12 h de análisis la cantidad mínima de fármaco que se cuantifique disuelta no será menor al 73%.

Los perfiles de disolución en las tabletas de diclofenaco sódico de liberación prolongada se realizaron en medios de disolución en condiciones de análisis estándar y en medios adicionados con bebidas alcohólicas (cuadro 5) en proporción a 13 g de etanol.

Cuadro 5. Preparación de los medios de disolución para tabletas de diclofenaco sódico de liberación modificada.

Método	FGS	Bebida alcohólica/ Etanol (mL)	FIS	Bebida alcohólica/ Etanol (mL)	Tabletas de DCL-Na
FEUM	500	-----	900	-----	1
FDA (Etanol)	300	200	540	360	1
Etanol	483.6	16.4	883.6	16.4	1
Cerveza	134	366	534	366	1
Tequila	454	46	854	46	1
Vino	350	150	750	150	1

En las pruebas de disolución de acuerdo con la FEUM para las tabletas de DCL-Na (100 mg) de liberación prolongada se utilizaron dos medios de disolución: 500 mL de fluido gástrico simulado (FGS: HCl/NaCl 0.1M, pH 1.2) durante 1h a 30 rpm del cual se tomaron 3 mL de muestra con reposición de medio, cada 20 min y posteriormente, se realizó recambio de medio sustituyendo el FGS por 900 mL de fluido intestinal simulado (FIS: KH₂PO₄/NaOH; 0.1M, pH 7.5) durante 11 h a 100 rpm, tomando muestras después de 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11 horas. La influencia de las bebidas alcohólicas se evaluó adicionando las soluciones de FGS y FIS con bebidas alcohólicas: cerveza clara (366 mL), tequila blanco (46 mL), vino (150 mL), etanol (16.4 mL) y de acuerdo con la FDA (40% de etanol).

6.7.3. Perfil de disolución en tabletas de clorhidrato de metformina (HCl-Met)

Se realizaron perfiles de disolución con la finalidad de cuantificar la cantidad de HCl-Met que las tabletas liberan en condiciones de análisis estándar (FEUM) y luego se replicó este procedimiento adicionando los medios de disolución normales con bebidas alcohólicas como se indica en el cuadro 6.

Se analizaron tabletas de clorhidrato de metformina (500 mg) de liberación inmediata cuya referencia farmacopéica especifica que a los 45 minutos el 80% del fármaco contenido en la tableta debe encontrarse disuelto ($Q=80\%$) para considerar que estas tabletas cumplen con los parámetros de calidad que garanticen el efecto terapéutico.

Cuadro 6. Preparación de los medios de disolución normales para tabletas de clorhidrato de metformina (FEUM) y adicionados con bebidas alcohólicas.

Método	Bebida alcohólica/Etanol (mL)	Solución de fosfatos (mL)	Tabletas de HCl-Met
FEUM	-----	500	1
FDA (Etanol)	200	300	1
Etanol	16.4	483.6	1
Cerveza	366	134	1
Tequila	46	454	1
Vino	150	350	1

Las condiciones de análisis específicas en las que se llevó a cabo cada disolución con las diferentes variaciones realizadas al método oficial de la FEUM se describen a continuación.

El HCl-Met (500 mg) se analizó de acuerdo con la FEUM usando 500 mL de solución amortiguadora de fosfatos desgasificado (K_2HPO_4/KH_2PO_4 ; 0.1 M, pH 6.8), posteriormente para evaluar la influencia de las bebidas alcohólicas este medio fue adicionado con 366 mL de cerveza clara desgasificada, 46 mL de tequila, 150 mL de vino, 16.4 mL de etanol y de acuerdo con la FDA 200 mL de etanol.

Se pesaron 6 tabletas de HCl-Met (500 mg) que fueron colocadas en el disolutor utilizando el aparato 1 con agitación y temperatura constante a 100 rpm y 37 °C respectivamente. Se tomaron muestras de 3 mL con reposición de medio a los 5, 10, 20, 40 y 45 minutos.

7. RESULTADOS

7.1. Pruebas de control de calidad de las tabletas

Los medicamentos analizados: tabletas de ASA, DCL-Na y HCl-Met cumplieron con la normativa vigente para tabletas (FEUM, 2014). Los resultados de friabilidad, resistencia a la ruptura y uniformidad de contenido se presentan en el cuadro 7.

Cuadro 7. Pruebas de control de calidad realizadas a las tabletas comerciales de ASA, DCL-Na y HCl-Met.

Pruebas	Tabletas de ASA	Tabletas de DCL-Na	Tabletas de HCl-Met	Especificaciones (FEUM, 2014)
Friabilidad (%)	0.15	0.003	0.2	≤1%
Resistencia a la ruptura (Kgf)	a0.6382 b0.6197	a0.3237 b0.3105	a0.7195 b0.6841	cNE
Variación de masa (%)	0.8	1.1	1.4	≤3.6%, 3.3%, 3.7%
Uniformidad de contenido (%)	1.9	1.7	10.4	≤15.0%

a: Valor máximo; b: Valor mínimo; c: No especificado

7.2. Validación de las curvas de calibración para cuantificar el principio activo en los perfiles de disolución

Los métodos aplicados mostraron linealidad al graficar la absorbancia contra la concentración añadida, también se demostró exactitud y precisión, los resultados se muestran en los cuadros 8-10.

Cuadro 8. Validación de las curvas de calibración usando la sustancia de referencia de ASA.

Parámetro validado	FEUM	Etanol	Cerveza	Tequila	Vino	Especificación
Linealidad (R^2)	0.9992	1.0000	0.9990	0.9997	0.9996	≥ 0.98
Exactitud (%CV)	2.8555	2.0222	2.4080	1.4714	2.0035	$\leq 3\%$
Precisión (%CV)	2.9978	1.9918	2.2936	1.6422	1.5853	$\leq 3\%$

Cuadro 9. Validación de las curvas de calibración usando la sustancia de referencia de DCL-Na.

Parámetro validado	FEUM	Etanol	Cerveza	Tequila	Vino	Especificación
Linealidad (R^2)	0.9996	0.9995	0.9984	0.9995	0.9999	≥ 0.98
Exactitud (%CV)	2.1575	2.6727	2.2409	2.0788	0.9360	$\leq 3\%$
Precisión (%CV)	1.8945	2.3999	2.2936	1.5482	1.1106	$\leq 3\%$

Cuadro 10. Validación de las curvas de calibración usando la sustancia de referencia de HCl-Met

Parámetro validado	FEUM	Etanol	Cerveza	Tequila	Vino	Especificación
Linealidad (R^2)	0.9997	0.9998	0.9997	0.9978	0.9989	≥ 0.98
Exactitud (%CV)	1.3590	1.1502	1.9631	1.6175	1.6641	$\leq 3\%$
Precisión (%CV)	1.3590	1.6557	1.7122	1.8015	1.2756	$\leq 3\%$

7.3. Perfiles de disolución

Los perfiles de disolución realizados sobre las tabletas de ASA, DCL-Na y HCl-Met cumplieron con dos objetivos: determinar si las tabletas analizadas cumplían los requisitos mínimos de calidad especificados en la monografía de cada medicamento, y una vez obtenidos los perfiles en las condiciones de análisis oficiales (FEUM), determinar si las bebidas alcohólicas (cerveza, tequila y vino) son capaces de modificar los perfiles de disolución o si el efecto se debe sólo al etanol que contienen estas bebidas, tomando como referencia el perfil evaluado por el método farmacopéico (FEUM) y se contrastó con la metodología propuesta por la FDA.

En el perfil de disolución realizado a las tabletas del ASA que se muestra en la figura 5, se observó el comportamiento del perfil de disolución evaluado con el medio farmacopéico (FEUM), el cual alcanzó el 85.7% del ASA disuelto en el medio de disolución transcurridos 30 minutos de la prueba, por lo tanto, las tabletas cumplieron con las especificaciones farmacopeicas ($Q \geq 80\%$). El medio de disolución para el análisis de tabletas de ASA de acuerdo con los parámetros establecidos por la FDA (40% EtOH v/v) favoreció la disolución del fármaco alcanzando la disolución total (100%) después de 10 min. Por su parte el etanol adicionado al medio de disolución redujo el porcentaje disuelto de ASA (81.3%) con respecto al método propuesto por la FEUM. El efecto de la cerveza sobre la disolución del ASA es el más notable, pues el porcentaje de disolución final fue de 69%, cantidad menor a la establecida por la farmacopea ($Q \geq 80\%$), al igual que el tequila que también disminuyó el porcentaje de fármaco disuelto a 78.2%. Finalmente, el efecto del vino sobre las tabletas de ASA también disminuyó la cantidad de fármaco disuelto a 81.4%.

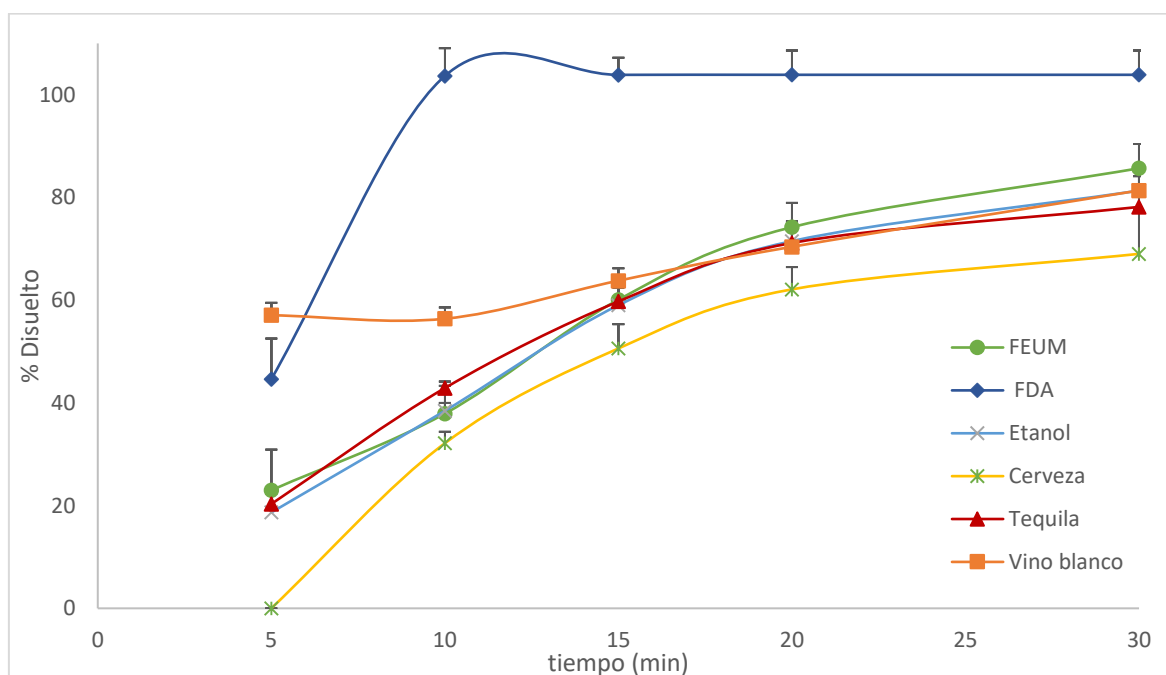


Figura 5. Perfiles de disolución realizados sobre tabletas de ASA utilizando medios de disolución convencionales (FEUM) y en medios adicionados con bebidas alcohólicas y etanol.

Los perfiles de disolución realizados a las tabletas de DCL-Na de liberación prolongada (100 mg) en medios adicionados con bebidas alcohólicas disminuyeron

el porcentaje de fármaco liberado en todos los casos, tomando como referencia el perfil de disolución realizado por el método farmacopéico (FEUM) (Figura 6), el cual cumplió con las especificaciones establecidas respecto del porcentaje total de fármaco disuelto $Q \geq 82\%$ transcurridas 12 horas, presentó el mayor porcentaje de fármaco disuelto, 98.7%. Tanto las bebidas alcohólicas como el etanol disminuyeron el porcentaje de disolución del DCL-Na: el medio de disolución que contenía tequila presentó el 94.8% del fármaco disuelto, mientras que por el método de la FDA se disolvió el 89.3% y con el vino se alcanzó el 85% del DCL-Na disuelto desde las tabletas; sin embargo, resalta el efecto que ejercieron el etanol y la cerveza, ya que disminuyeron de forma considerable la disolución del fármaco en estos medios, alcanzando sólo el 10.7% de disolución el medio adicionado con etanol y 4.7% el perfil de disolución adicionado con cerveza.

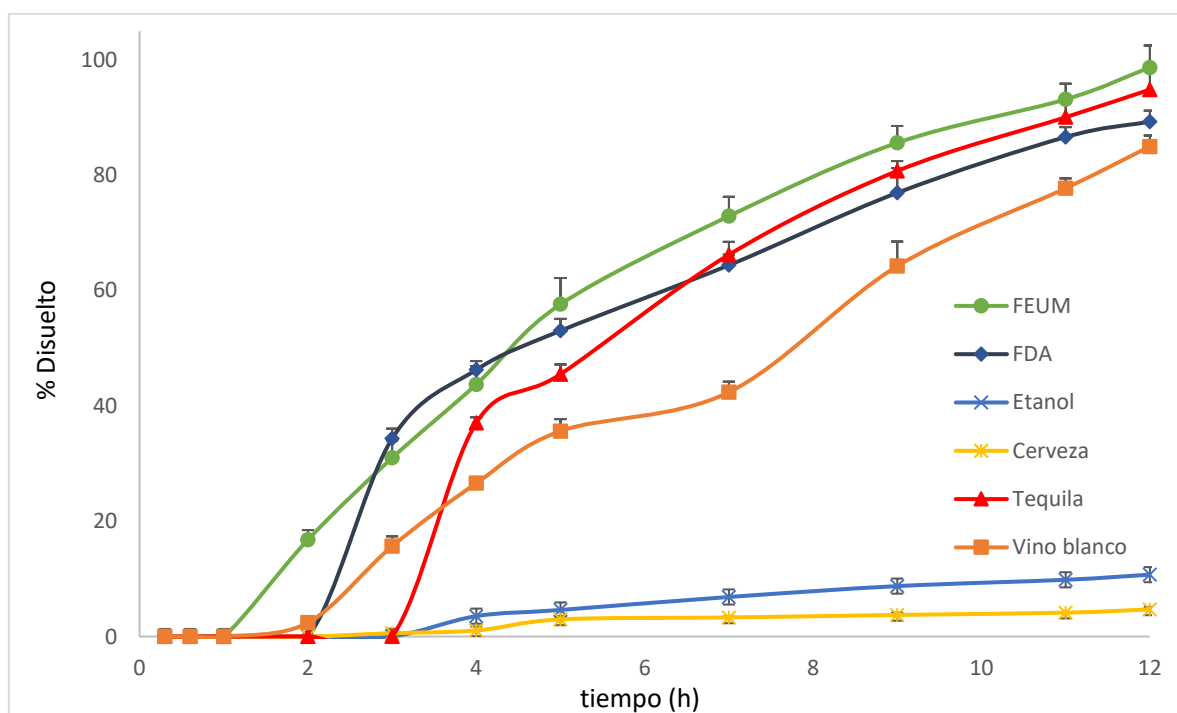


Figura 6. Perfiles de disolución realizados sobre tabletas de DCL-Na utilizando medios de disolución convencionales (FEUM) y en medios adicionados con bebidas alcohólicas y etanol.

La evaluación de los perfiles de disolución realizada en las tabletas de HCl-Met (500 mg) mostraron rápida disolución (**Figura 7**), transcurridos 10 minutos los perfiles

realizados de acuerdo con la FEUM y los perfiles cuyos medios de disolución fueron adicionados con etanol, tequila y vino cumplieron con las especificaciones farmacéuticas: $Q \geq 70\%$ del fármaco disuelto, con valores de 83.6%, 86.4%, 80.4% y 80.7% respectivamente. Al analizar el punto final de disolución (45 min) y tomando como referencia el medio especificado por la FEUM (88.4% fármaco disuelto), se observó que los medios adicionados con bebidas alcohólicas y etanol favorecieron la disolución del HCl-Met: el perfil adicionado con cerveza alcanzo el 91%, el tequila 97.3% y el vino 94.7% mientras que, para el perfil realizado con especificaciones de la FDA se cuantificó el 100%; en contraste con el medio adicionado con etanol que presentó el 95% disuelto del HCl-Met.

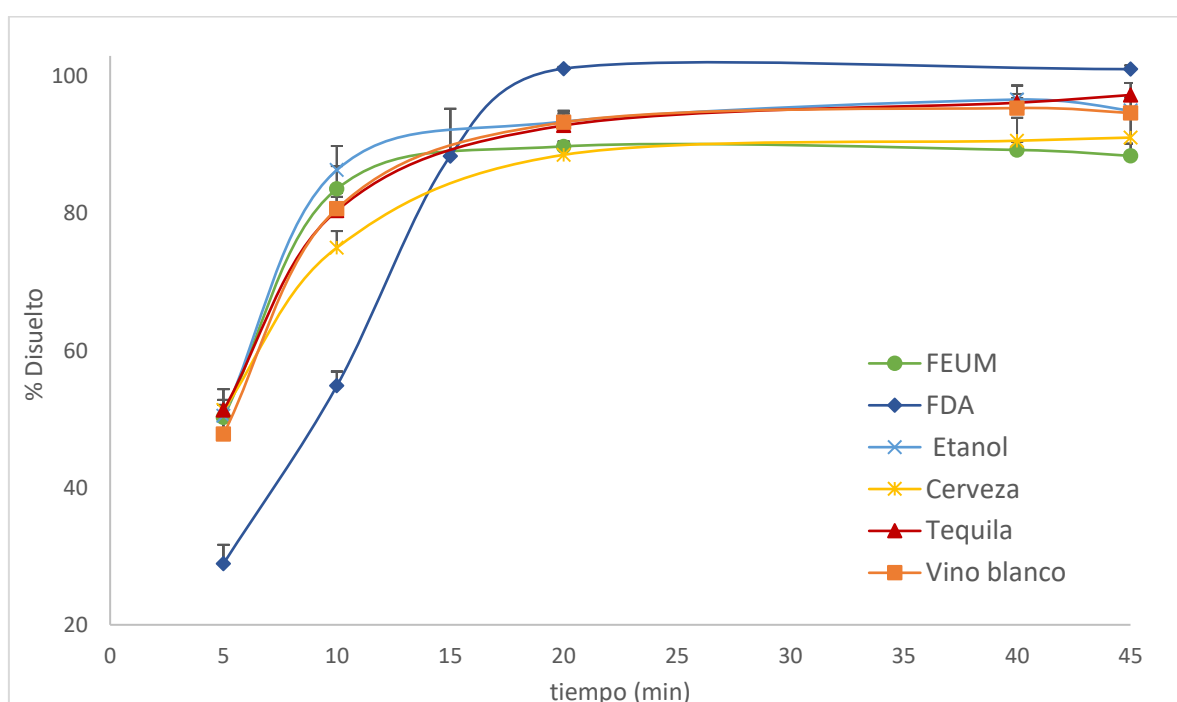


Figura 7. Perfiles de disolución realizados sobre tabletas de HCl-Met utilizando medios de disolución convencionales (FEUM) y en medios adicionados con bebidas alcohólicas y etanol.

Los perfiles de disolución obtenidos de las tabletas de ASA, DCL-Na y HCl-Met fueron sometidos a modelado cinético (cuadro 11), donde fue posible observar que algunos de los medios de disolución adicionados con bebidas alcohólicas y etanol modificaron las cinéticas de disolución del medicamento.

Las tabletas de ASA analizadas en el medio de disolución FEUM presentaron cinética de liberación de primer orden, mecanismo que no fue alterado al adicionar el medio de disolución con etanol (16.4 mL), cerveza, tequila y vino ($R^2= 0.9682$, 0.9711 , 0.9773 , 0.8507 respectivamente) sin embargo, al aumentar la cantidad de etanol en el medio de disolución (FDA, 40% v/v), la liberación de fármaco siguió la cinética de orden cero ($R^2= 0.9721$).

Los perfiles de disolución de tabletas de DCL-Na realizados de acuerdo a la FEUM se ajustaron a la cinética de liberación de Korsmeyer-Peppas ($R^2= 0.9144$) mediante un proceso de difusión anómalo ($n= 0.870$), mientras que los medios de disolución adicionados con etanol (3.2%), cerveza, tequila y vino también se ajustaron al modelo propuesto por Korsmeyer-Peppas ($R^2= 0.9294$, 0.8816 , 0.9029 , 0.9806 , respectivamente), el proceso de difusión que éstos presentaron fue el super caso de transporte II ($n= 1.221$, 1.058 , 1.134 , 1.182 , respectivamente), mientras que el medio de disolución adicionado de acuerdo a la FDA ajusta al modelo de orden cero ($R^2= 0.8659$).

Por otra parte, la cinética de disolución observada en las tabletas de HCl-Met en el medio FEUM se ajustó a una cinética de disolución de primer orden ($R^2= 0.7968$), al igual que los medios adicionados con etanol ($R^2= 0.9439$), cerveza ($R^2= 0.8910$), tequila ($R^2= 0.9872$) y vino ($R^2= 0.9668$), siendo el medio de disolución propuesto por la FDA el único que siguió la cinética de orden cero ($R^2 = 0.9736$).

Cuadro 11. Modelos cinéticos de los perfiles de disolución del ASA, DCL-Na y HCl-Met

Método	Modelo	ASA		DCL-Na		HCl-Met	
		R ²	AIC	R ²	AIC	R ²	AIC
FEUM	Primer orden	0.9682	24.1654	0.8068	62.4587	0.7968	29.4338
	Korsmeyer-Peppas	0.9610	27.1893	0.9144	57.9487	0.6333	34.3868
FDA	Orden cero	0.9721	9.8732	0.8659	57.4463	0.9736	19.9738
	Primer orden	0.7061	35.6748	0.8514	58.2680	0.8277	27.4803
Etanol	Primer orden	0.9711	23.5322	0.9049	23.2740	0.9439	24.3260
	Korsmeyer-Peppas	0.9458	26.6743	0.9294	22.8897	0.7061	34.6095
Cerveza	Primer orden	0.9773	21.4796	0.8800	11.3333	0.8910	26.3306
	Korsmeyer-Peppas	0.8475	34.7385	0.8816	13.2241	0.8283	30.6026
Tequila	Primer orden	0.9773	21.4796	0.7458	66.2931	0.9872	16.9563
	Korsmeyer-Peppas	0.9318	28.9807	0.9029	60.5966	0.8159	32.2853
Vino	Primer orden	0.8507	35.4208	0.8384	58.7789	0.9668	22.1569
	Korsmeyer-Peppas	0.8480	24.9225	0.9806	43.8353	0.7593	34.0598

Finalmente, los datos obtenidos mediante la evaluación de los perfiles de disolución fueron analizados mediante análisis de varianza de dos vías (ANOVA) con una prueba de comparaciones múltiples (Tukey), que permitió determinar en qué casos existe diferencia analítica significativa entre los porcentajes de fármaco disuelto. En

el cuadro 12 se presentan los resultados del análisis ANOVA realizado a los datos obtenidos en los perfiles de disolución de las tabletas de ASA donde se muestra que existe diferencia significativa respecto del porcentaje de fármaco disuelto (tomando como referencia el perfil FEUM) cuando los medios de disolución se adicionan de acuerdo con la FDA, con cerveza, tequila y vino, pero no tiene diferencia significativa al adicionarse únicamente con el etanol que contienen estas bebidas. En cuanto a los perfiles de disolución realizadas sobre las tabletas de DCL-Na éstos mostraron diferencia significativa ($P < 0.05$) entre el perfil de disolución realizado de acuerdo con la FEUM y los medios adicionados con bebidas alcohólicas. Finalmente, los perfiles de disolución realizados a las tabletas de HCl-Met demostraron que existe diferencia significativa ($P < 0.05$) en los perfiles de disolución realizados con medios adicionados de acuerdo con la FDA, etanol y tequila, mientras que la cerveza y el vino no modificaron de forma significativa el perfil de disolución.

Cuadro 12. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey realizada a los perfiles de disolución de las tabletas de ASA tomando como referencia los perfiles realizados con base en la FEUM

Comparación	ASA			DCL-Na			HCl-Met		
	DM	P	P<0.05	DM	P	P<0.05	DM	P	P<0.05
FEUM vs. FDA	-35.8*	5E-13	Sí	4.7*	1E-9	Sí	6.3*	5E-13	Sí
FEUM vs. etanol	2.3	0.14	No	69.1*	5E-12	Sí	-3.3*	6E-6	Sí
FEUM vs. Cerveza	13.4*	5E-13	Sí	56.7	5E-12	Sí	1.6	0.092	No
FEUM vs. tequila	1.7	0.48	No	10.7*	5E-12	Sí	-2.0*	0.014	Sí
FEUM vs. Vino	-9.6*	5E-13	Sí	21.3*	5E-12	Sí	-1.1	0.458	No

DM: diferencia de medias

P significancia calculada

* La diferencia de las medias es significativa en el nivel 0.05

Mediante el análisis comparativo de Tukey se demostró que existe diferencia estadísticamente significativa entre los medios adicionados con etanol (3.2%; equivalente a una bebida alcohólica estándar). En el cuadro 13 se observa que los medios adicionados con cerveza, vino y de acuerdo con la FDA presentan diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, los perfiles de disolución adicionados

con tequila no mostraron tener diferencia estadísticamente significativa; salvo los perfiles realizados en tabletas de DCL-Na.

Cuadro 13. Prueba de comparaciones múltiples de Tukey realizada a los perfiles de disolución de las tabletas de ASA tomando como referencia los perfiles adicionados con etanol (3.2% v/v)

Comparación	ASA			DCL-Na			HCl-Met		
	DM	P	P<0.05	DM	P	P<0.05	DM	P	P<0.05
EtOH vs. FDA	-38.2*	5E-13	Sí	-64.3*	4E-13	Sí	9.6*	6E-13	Sí
EtOH vs. Cerveza	11.0*	5E-13	Sí	5.4*	4E-13	Si	4.9*	1E-11	Si
EtOH vs. tequila	-0.6	0.984	No	-58.3*	4E-13	Sí	1.2	0.347	No
EtOH vs. vino	-12.0*	5E-13	Sí	-47.7*	4E-13	Sí	2.1*	0.008	Sí

DM: diferencia de medias

P significancia calculada

* La diferencia de las medias es significativa en el nivel 0.05

8. DISCUSIÓN

Aunque el consumo de bebidas alcohólicas de forma concomitante con medicamentos está contraindicado, ésta es una práctica comúnmente observada en la vida diaria, por lo que debe ser considerada en el análisis de medicamentos para determinar si las bebidas alcohólicas son capaces de interferir en la liberación del fármaco contenido en los medicamentos.

Se han realizado diversos estudios para dilucidar los efectos de las bebidas alcohólicas sobre los medicamentos (Fadda *et al.*, 2008; Rubbens *et al.*, 2016), la mayoría de estos estudios emplearon etanol como el único componente de las bebidas alcohólicas, sugiriendo que el etanol encontrado en las bebidas alcohólicas es responsable de aumentar la solubilidad de los fármacos incluidos en los medicamentos (Lennernäs, 2009; Walden *et al.*, 2007).

Puesto que las bebidas alcohólicas son mezclas complejas de sustancias químicamente activas (Oliveira *et al.*, 2017), éstas pueden interaccionar tanto con los excipientes como con el fármaco presentes en un medicamento y modificar los procesos de liberación y disolución del fármaco.

En este estudio se demostró que el etanol por sí mismo no es el responsable de alterar el proceso de disolución, sino las bebidas alcohólicas en su totalidad, pues al analizar las tabletas que contenían ASA, HCl-Met de liberación inmediata y DCL-Na de liberación prolongada, estas formas farmacéuticas cumplieron con los parámetros de disolución establecidos por la legislación mexicana vigente para formas farmacéuticas sólidas referente al porcentaje mínimo de fármaco disuelto en el tiempo establecido para cada medicamento (FEUM, 2014).

Sin embargo, las bebidas alcohólicas demostraron modificar el porcentaje total de fármaco disuelto, tomando como referencia el perfil realizado de acuerdo con los medios farmacopéicos (FEUM) (figura 8). Los resultados mostraron que éstas ejercen efectos diferentes sobre cada medicamento analizado.

El perfil del ASA adicionado de acuerdo con la FDA mejoró la disolución del fármaco 18%, sin embargo, cuando la concentración de etanol disminuyó (16.4 mL) la disolución del ASA se redujo 4%. Las bebidas alcohólicas por su parte disminuyeron la cantidad de fármaco disuelto: 17% la cerveza; 8% el tequila y 4% el vino; dado que la cantidad de etanol fue igual en todas las bebidas es posible que la disminución en la cantidad de fármaco disuelto se deba a los componentes de las bebidas alcohólicas. Otro factor importante por considerar son las características fisicoquímicas de la molécula del ASA; aunque éste es un fármaco de alta solubilidad (BCS clase III; pKa 3.5; Kasim *et al.*, 2004) su perfil de disolución se redujo en presencia de las bebidas alcohólicas, pues éstas disminuyeron la polaridad del medio de disolución y como consecuencia no favorecieron la solubilidad de los salicilatos los cuales poseen cargas negativas (Fagerberg *et al.*, 2012).

En el caso de las tabletas de DCL-Na los medios de disolución que contienen etanol y bebidas alcohólicas disminuyeron el porcentaje total de fármaco disuelto (12 h) en todos los casos; el método propuesto por la FDA disminuye 9% el DCL-Na cuantificado; los medios adicionados con etanol y cerveza mostraron la diferencia más notable pues prácticamente anulan la disolución del fármaco (disminuyó 88% y 94%, respectivamente). El tequila disminuyó 4% la disolución y el vino 14%. Este

efecto puede deberse a que la cubierta de las tabletas de DCL-Na, al contacto con el etanol sufre un proceso de captación de agua tan rápida que los poros de la tableta se cierran e impiden la liberación del fármaco (Lennernäs, 2009). Por otra parte, el DCL-Na es un ácido débil de baja solubilidad (BCS clase II; pKa 4) (Bertocchi *et al.*, 2005), éstas características fisicoquímicas dificultan el proceso de disolución *per se* en fluidos gastrointestinales en condiciones normales y en presencia de mezclas complejas como las bebidas alcohólicas, el proceso de disolución no es favorecido.

El efecto observado en las tabletas de HCl-Met fue contrario al efecto observado tanto en las tabletas de ASA, así como del DCL-Na, éstas incrementaron el porcentaje de metformina disuelto en todos los casos; la metodología propuesta por la FDA aumentó 13% el fármaco disuelto; el etanol 7%; la cerveza 3%; el tequila 9% y el vino 6%. El HCl-Met es un fármaco de alta solubilidad (BCS clase III; pKa 2.8 y 12.4) (Kasim *et al.*, 2004) factor que favoreció la disolución en todos los medios, aún en matrices complejas como la cerveza.

Se ha sugerido que las bebidas alcohólicas, dado el alto contenido en compuestos orgánicos (Oliveira *et al.*, 2017) son capaces de disminuir la constante dieléctrica de los medios de disolución y por lo tanto la polaridad del medio de disolución (Lennernäs, 2009), este es un factor negativo que afectará principalmente a moléculas cuya solubilidad sea baja como el caso del DCL-Na, cuya disolución disminuyó en medios adicionados con bebidas alcohólicas, no obstante el HCl-Met que es una molécula que por no tener cargas electronegativas (Fagerberg *et al.*, 2012) no fue afectada por la disminución en la polaridad en el medio de disolución.

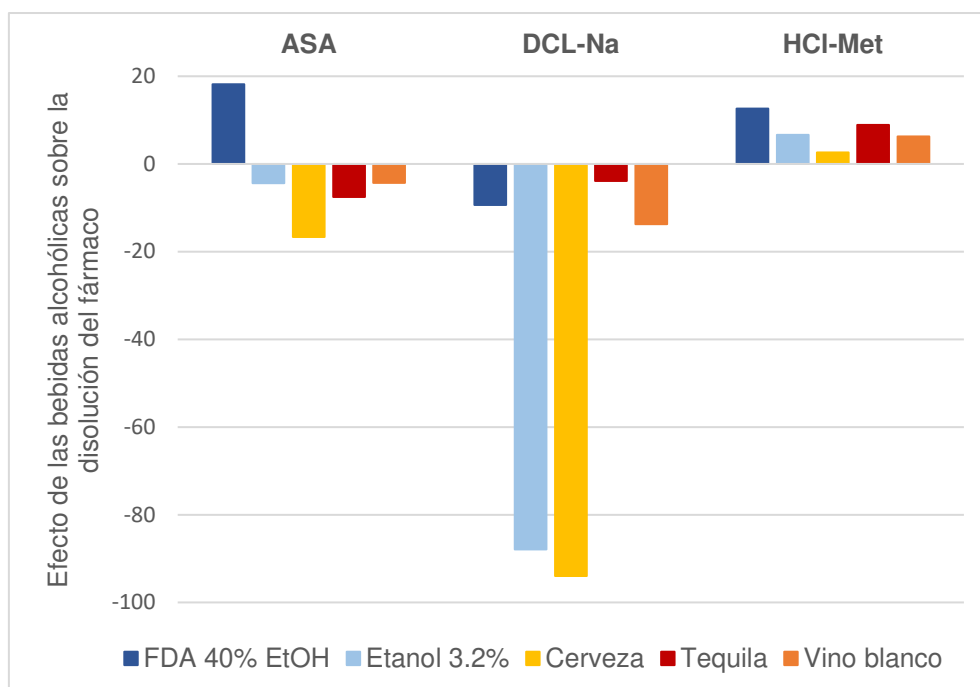


Figura 8. Comparación del porcentaje total de fármaco disuelto en los medios de disolución adicionados con bebidas alcohólicas y etanol.

Diferencia = Variante - FEUM

*Tomado con referencia el perfil FEUM con valores de 85.68 % para el ASA, 98.68 para DCL-Na y 89.96 para HCl-Met a los 30 min, 12 h y 45 min, respectivamente.

También se observó en los perfiles realizados a tabletas de ASA, DCL-Na y HCl-Met que el etanol por sí solo no es representativo del efecto ejercido por una bebida alcohólica sobre los perfiles de disolución ($P < 0.05$), exceptuando al tequila, con el que se observó que los perfiles de disolución que contenían el etanol equivalente a una bebida alcohólica estándar (13 g o 16.4 mL) (Babor *et al.*, 2001), presentan diferencia estadísticamente significativa con respecto a los perfiles que contenían las bebidas alcohólicas, resaltando así la importancia de utilizar bebidas alcohólicas y no sólo etanol al evaluar su influencia sobre los medicamentos.

Por otra parte, la similitud del efecto del tequila y el etanol en las tabletas del ASA y el HCL-Met es atribuido a la composición del tequila, éste contiene principalmente etanol, agua y otros componentes en pequeñas cantidades (Ryan, 2014) que no interactúan de forma significativa en la disolución de fármacos, por lo que es factible el uso de etanol para evaluar el efecto de bebidas espirituosas, excluyendo a formas

farmacéuticas de liberación modificada o fármacos cuya solubilidad sea muy baja, como indican los resultados obtenidos de las tabletas de DCL-Na.

Finalmente, los datos del modelado cinético demostraron que al aumentar la concentración de etanol en el medio de disolución (40%) el mecanismo de liberación del fármaco tiende a presentar una cinética de orden cero (concentración independiente) pues el etanol actúa como un disolvente que, en la mayoría de los casos mejora la disolución, mientras las bebidas alcohólicas, dado que son mezclas de numerosas sustancias tienden a saturar el medio de disolución por lo que éstas mantuvieron el patrón de liberación convencional (FEUM) y se observó variación únicamente en la velocidad de liberación del fármaco. Estos resultados nos permiten exponer que un medio de disolución adicionado con etanol al 40% como se ha sugerido para simular “la peor situación” (Anand *et al.*, 2011) no es representativo del efecto observado por las bebidas alcohólicas o del etanol contenido en una bebida alcohólica estándar.

9. CONCLUSIONES

- Las tabletas analizadas que contenían ASA, DCL-Na y HCl-Met cumplieron con la normativa vigente de calidad determinadas mediante las pruebas de variación de peso, resistencia a la ruptura, friabilidad y desintegración.
- Los análisis de disolución realizados sobre las tabletas de ASA, DCL-Na y HCl-Met demostraron liberar el principio activo en cantidad suficiente y en el tiempo establecido.
- La disolución del ASA es afectada de forma negativa por la inclusión de bebidas alcohólicas y etanol en los medios de disolución, sin embargo, si la concentración de etanol es alta (FDA; 40% v/v) entonces la disolución es favorecida.
- La disolución del DCL-Na disminuyó en todos los medios de disolución, especialmente en los que contienen etanol y cerveza.

- El HCl-Met contenido en las tabletas no presentó cambios negativos sobre la disolución, en contraste con el ASA y el HCl-Met; la disolución del fármaco fue favorecida en todos medios adicionados con bebidas alcohólicas y etanol.
- En este estudio fue posible demostrar que, si bien las bebidas alcohólicas son capaces de modificar los perfiles de disolución de los medicamentos, la disolución no necesariamente aumentará como se ha sugerido.
- La modificación de la disolución no solo se debe a la acción del etanol, sino al conjunto de componentes encontrados en las bebidas alcohólicas y a las características fisicoquímicas del fármaco.

10. PERSPECTIVAS

El farmacéutico debe expandir los límites en el análisis de medicamentos y converger la idealidad de la prescripción con la vida diaria del paciente considerando una perspectiva más cercana a la realidad, para lograr un mejor uso de los medicamentos.

Se recomienda ampliar el análisis de medicamentos, prioritariamente aquellos de uso crónico para determinar si su disolución se encuentra comprometida y por lo tanto, su efecto terapéutico, además de incluir medicamentos que contengan fármacos de diferente clasificación biofarmacéutica para esclarecer el comportamiento de estas moléculas en presencia de bebidas alcohólicas.

Es necesario el uso de análisis con mayor especificidad (HPLC) que permitan además de determinar los componentes de las bebidas alcohólicas, determinar la posible formación de moléculas con potencial tóxico o la degradación del fármaco.

11. REFERENCIAS

- Anand, O., Lawrence, X. Y., Conner, D. P., & Davit, B. M. (2011). Dissolution testing for generic drugs: an FDA perspective. *The AAPS journal*, 13(3), 328.
- Azarmi, S., Roa, W., & Löbenberg, R. (2007). Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *International journal of pharmaceutics*, 328(1), 12-21.
- Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., & Organization, W. H. (2001). Brief intervention for hazardous and harmful drinking: a manual for use in primary care. In W. H. Organization (Ed.), *Brief intervention for hazardous and harmful drinking: a manual for use in primary care/Thomas F. Babor, John C. Higgins-Biddle*. Geneva: Alcohol Use Disorders Identification Test
- Bertocchi, P., Antoniella, E., Valvo, L., Alimonti, S., & Memoli, A. (2005). Diclofenac sodium multisource prolonged release tablets-a comparative study on the dissolution profiles. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 37(4), 679-685.
- Bozal-Palabiyik, B., Uslu, B., Ozkan, Y., & Ozkan, S. A. (2018). In-Vitro Drug Dissolution Studies in Medicinal Compounds. *Current medicinal chemistry*, 25(33), 4020-4036.
- Castaño, P. G. A. (2008). Aspectos socioculturales del consumo de alcohol en Latinoamérica y estrategias de prevención. *Revista Análisis* 7, 15-28.
- Corremans, R., Vervaet, B. A., D'Haese, P. C., Neven, E., & Verhulst, A. (2019). Metformin: A Candidate Drug for Renal Diseases. *International journal of molecular sciences*, 20(1), 42.
- Davies, P. (2016). Oral solid dosage forms. In M. Gibson (Ed.), *Pharmaceutical preformulation and formulation* (Vol. 2, pp. 377-440): CRC Press.
- Fadda, H. M., Mohamed, M. A., & Basit, A. W. (2008). Impairment of the in vitro drug release behaviour of oral modified release preparations in the presence of alcohol. *International journal of pharmaceutics*, 360(1-2), 171-176.
- Fagerberg, J. H., Al-Tikriti, Y., Ragnarsson, G., & Bergström, C. A. S. (2012). Ethanol effects on apparent solubility of poorly soluble drugs in simulated intestinal fluid. *Molecular pharmaceutics*, 9(7), 1942-1952.
- FEUM, F. d. I. E. U. M. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (L. G. d. Salud Ed. 11 ed. Vol. 1). México: Secretaría de Salud.
- Franke, A., Teyssen, S., Harder, H., & Singer, M. (2004). Effect of ethanol and some alcoholic beverages on gastric emptying in humans. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 39(7), 638-644.
- Fraser, A. G. (1997). Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. *Clinical pharmacokinetics*, 33(2), 79-90.
- González-Ponce, H., Rincón-Sánchez, A., Jaramillo-Juárez, F., & Moshage, H. (2018). Natural dietary pigments: potential mediators against hepatic damage induced by over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory and analgesic drugs. *Nutrients*, 10(2), 117.
- ICH Harmonised Tripartite, G. (2005). *Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1)*. Paper presented at the International Conference on Harmonization, Geneva, Switzerland.

- Jedinger, N., Khinast, J., & Roblegg, E. (2014). The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping—a review. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 87(2), 217-226.
- Jedinger, N., Schrank, S., Mohr, S., Feichtinger, A., Khinast, J., & Roblegg, E. (2015). Alcohol dose dumping: the influence of ethanol on hot-melt extruded pellets comprising solid lipids. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 92, 83-95.
- Johnson, B. A., & Seneviratne, C. (2014). Alcohol–medical drug interactions *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 125, pp. 543-559): Elsevier.
- Kasim, N. A., Whitehouse, M., Ramachandran, C., Bermejo, M., Lennernäs, H., Hussain, A. S., . . . Shah, V. P. (2004). Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Molecular pharmaceuticals*, 1(1), 85-96.
- Lee, S. L., Lee, Y. P., Wu, M. L., Chi, Y. C., Liu, C. M., Lai, C. L., & Yin, S. J. (2015). Inhibition of human alcohol and aldehyde dehydrogenases by aspirin and salicylate: assessment of the effects on first-pass metabolism of ethanol. *Biochemical pharmacology*, 95(1), 71-79.
- Lennernäs, H. (2009). Ethanol–drug absorption interaction: potential for a significant effect on the plasma pharmacokinetics of ethanol vulnerable formulations. *Molecular pharmaceuticals*, 6(5), 1429-1440.
- McConnell, E. L., Fadda, H. M., & Basit, A. W. (2008). Gut instincts: explorations in intestinal physiology and drug delivery. *International journal of pharmaceuticals*, 364(2), 213-226.
- Mora-Ríos, J., & Natera, G. (2001). Expectativas, consumo de alcohol y problemas asociados en estudiantes universitarios de la Ciudad de México. *Salud pública de México*, 43(2), 89-96.
- NOM-006-SCFI, R., Christian Turégano. (2012). NORMA Oficial Mexicana NOM-006-SCFI-2012, Bebidas alcohólicas- tequila-especificaciones. .
- NOM-199-SCFI, M., Alberto Ulises Esteban, Director General de Normas. (2017). Norma Oficial Mexicana NOM-199-SCFI-2017, Bebidas alcohólicas-denominación, especificaciones fisicoquímicas, información comercial y métodos de prueba.
- Nordaune, K., Skarpaas, L. S., Sagvaag, H., Haveraaen, L., Rimstad, S., Kinn, L. G., & Aas, R. W. (2017). Who initiates and organises situations for work-related alcohol use? The WIRUS culture study. *Scandinavian journal of public health*, 45(8), 749-756.
- Novak, S. P., Peiper, N. C., & Zarkin, G. A. (2016). Nonmedical prescription pain reliever and alcohol consumption among cannabis users. *Drug and alcohol dependence*, 159, 101-108.
- Oliveira, A. S., Dalla Nora, F. M., Mello, R. O., Mello, P. A., Tischer, B., Costa, A. B., & Barin, J. S. (2017). One-Shot, reagent-free determination of the alcoholic content of distilled beverages by thermal infrared enthalpimetry. *Talanta*, 171, 335-340.
- Pagan, J. A., Ross, S., Yau, J., & Polsky, D. (2006). Self-medication and health insurance coverage in Mexico. *Health policy*, 75(2), 170-177.
- Rehm, J., Gmel, G. E., Gmel, G., Hasan, O. S., Imtiaz, S., Popova, S., . . . Samokhvalov, A. V. (2017). The relationship between different dimensions of

- alcohol use and the burden of disease—an update. *Addiction*, 112(6), 968-1001.
- Rubbens, J., Brouwers, J., Wolfs, K., Adams, E., Tack, J., & Augustijns, P. (2016). Ethanol concentrations in the human gastrointestinal tract after intake of alcoholic beverages. *European journal of pharmaceutical sciences*, 86, 91-95.
- Ryan, R. (2014). Safety of Food and Beverages: Alcoholic Beverages. *Encyclopedia of Food Safety*, 3, 364-370. doi:10.1016/B978-0-12-378612-8.00432-7.
- Shamah-Levy, T., Ruiz-Matus, C., Rivera-Dommarco, J., Kuri-Morales, P., Cuevas-Nasu, L., & Jiménez-Corona, M. (2017). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- Silvestri, M. M., Knight, H., Britt, J., & Correia, C. J. (2015). Beyond risky alcohol use: Screening non-medical use of prescription drugs at national alcohol screening day. *Addictive behaviors*, 43, 25-27.
- Strate, L. L., Singh, P., Boylan, M. R., Piawah, S., Cao, Y., & Chan, A. T. (2016). A prospective study of alcohol consumption and smoking and the risk of major gastrointestinal bleeding in men. *PloS one*, 11(11), e0165278.
- Tobón Marulanda, F. Á., Montoya Pavas, S., & Orrego Rodriguez, M. Á. (2017). Automedicación familiar, un problema de salud pública. *Educación Médica*, 1575-1813.
- Ungell, A.-L., & Abrahamsson, B. (2001). Biopharmaceutical support in candidate drug selection. In M. Gibson (Ed.), *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form* (pp. 129-171). New York.
- Villatoro-Velázquez, J., Resendiz-Escobar, E., Mujica-Salazar, A., Bretón-Cirett, M., Cañas Martínez, V., Soto-Hernández, I., & Mendoza-Alvarado, L. (2017). *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Alcohol*. Ciudad de México, México: Secretaría de Salud.
- Walden, M., Nicholls, F. A., Smith, K. J., & Tucker, G. T. (2007). The effect of ethanol on the release of opioids from oral prolonged-release preparations. *Drug development and industrial pharmacy*, 33(10), 1101-1111.

12. ANEXOS

I. Anexo. Espectros de barrido UV-vis de bebidas alcohólicas

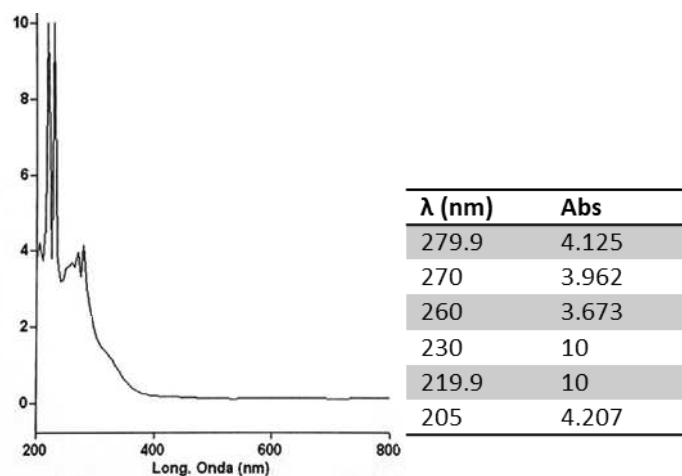


Figura 9. Espectrofotometría de barrido UV-vis de la cerveza (200 μ L/mL) utilizando agua como medio de disolución

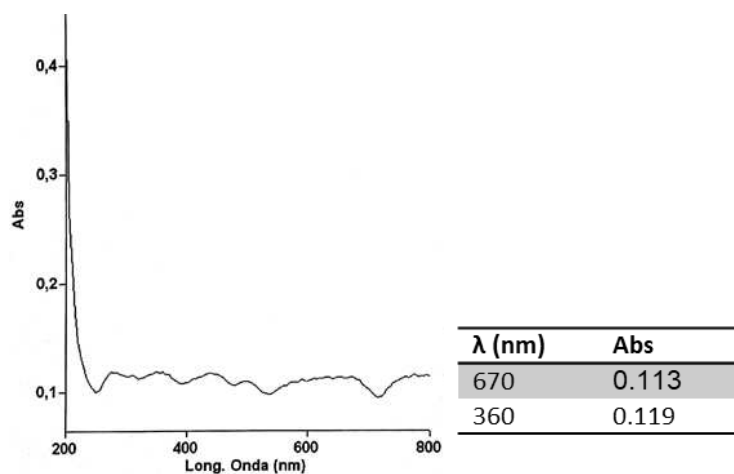


Figura 10. Espectrofotometría de barrido UV-vis del tequila (200 μ L/mL) utilizando agua como medio de disolución

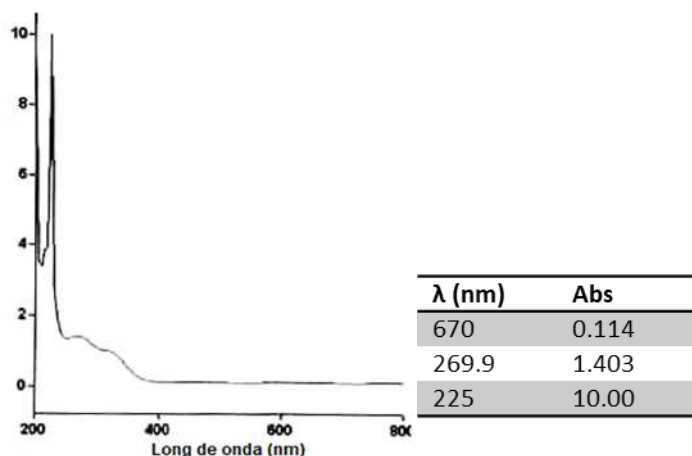


Figura 11. Espectrofotometría de barrido UV-vis del vino (200 $\mu\text{L/mL}$) utilizando agua como medio de disolución

II. Anexo. Espectrofotometría de barrido UV-vis del ASA en los medios de disolución

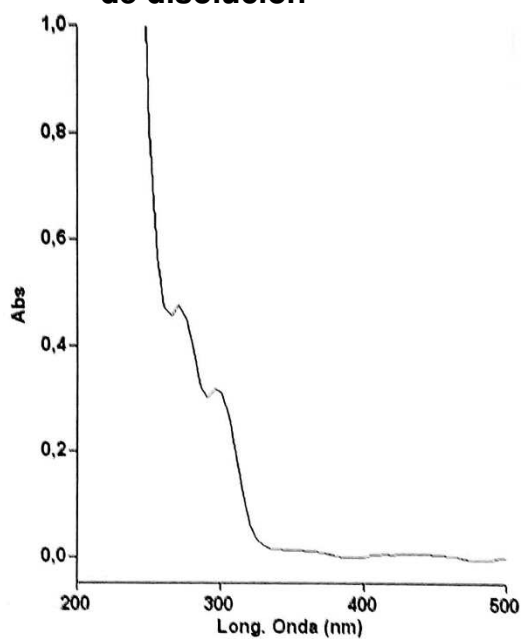


Figura 12. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de ASA (150 $\mu\text{g/mL}$) en solución amortiguadora de acetatos (FEUM) 0.1 M; pH 4.5

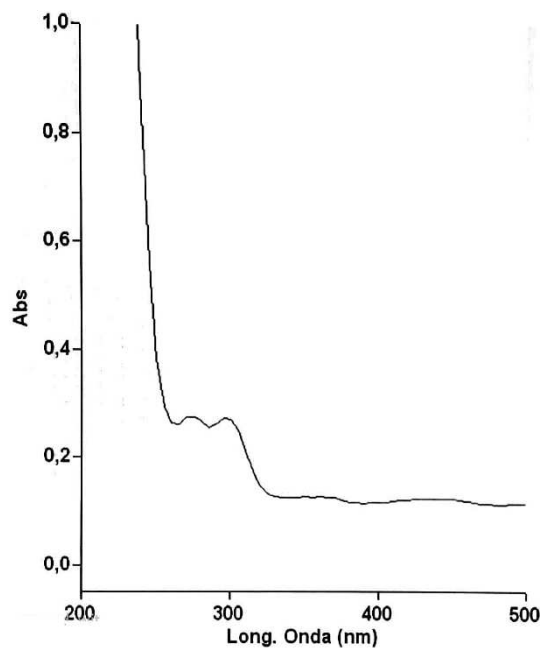


Figura 13. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de ASA (150 µg/mL) en *medio adicionado con etanol (13 g)* solución amortiguadora de acetatos 0.1 M; pH 4.5

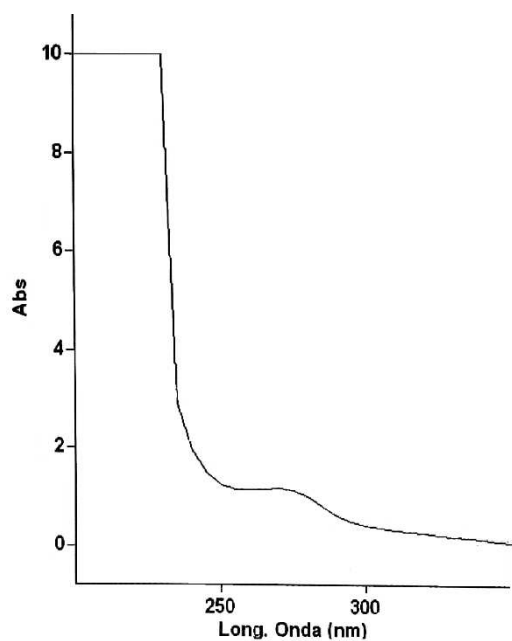


Figura 14. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de ASA (150 µg/mL) en *medio adicionado con cerveza* solución amortiguadora de acetatos 0.1 M; pH 4.5

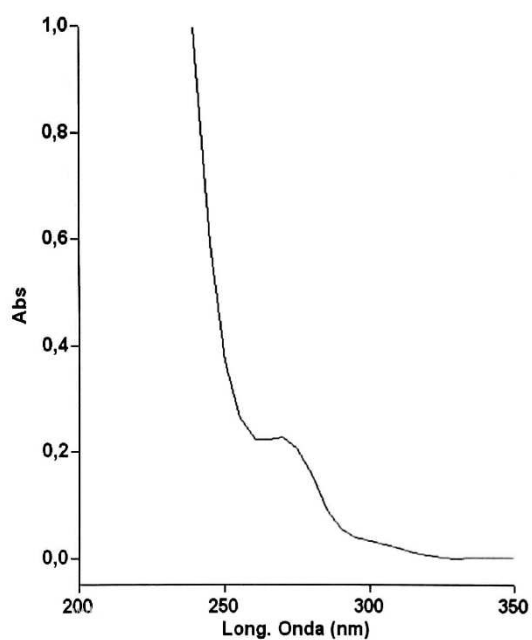


Figura 15. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de ASA (150 $\mu\text{g/mL}$) en medio adicionado con tequila (13 g) solución amortiguadora de acetatos 0.1 M; pH 4.5

III. Anexo. Espectrofotometría de barrido UV-vis de los medios de disolución DCL-Na

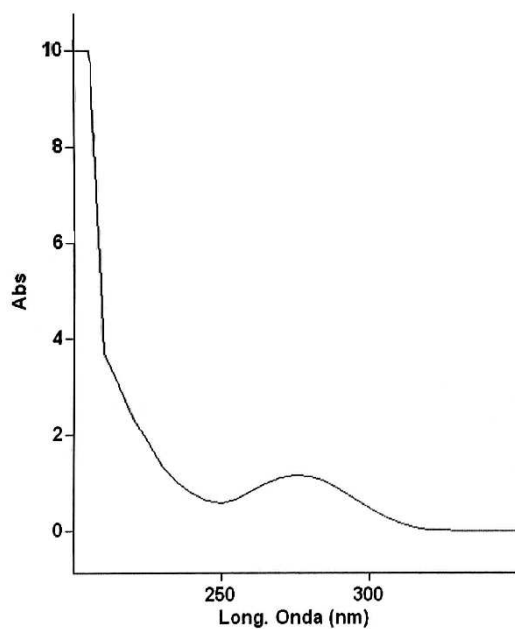


Figura 16. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de DCL-Na (400 $\mu\text{g/mL}$) fluido intestinal simulado; pH 7.5 (FEUM).

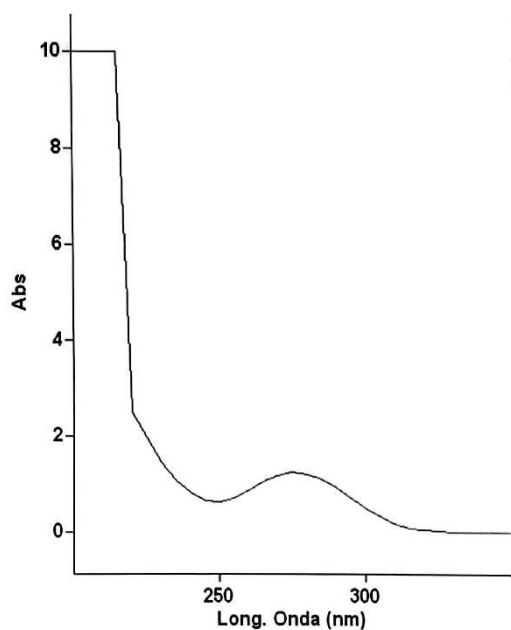


Figura 17. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de DCL-Na (400 $\mu\text{g/mL}$) fluido intestinal simulado (pH 7.5) adicionado con etanol (13 g).

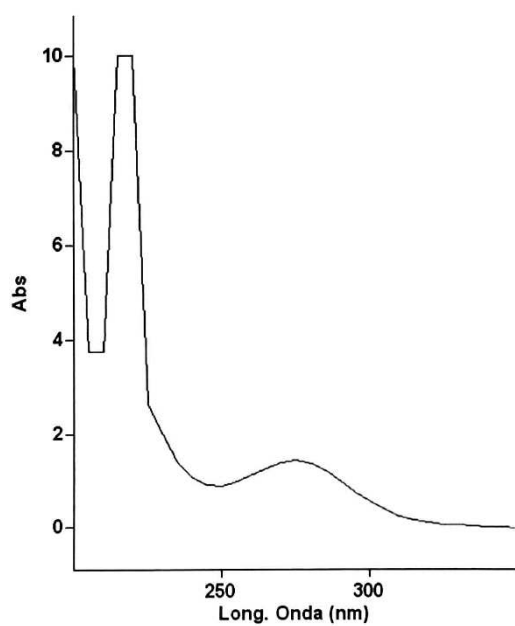


Figura 18. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de DCL-Na (400 $\mu\text{g/mL}$) fluido intestinal simulado (pH 7.5) adicionado con cerveza

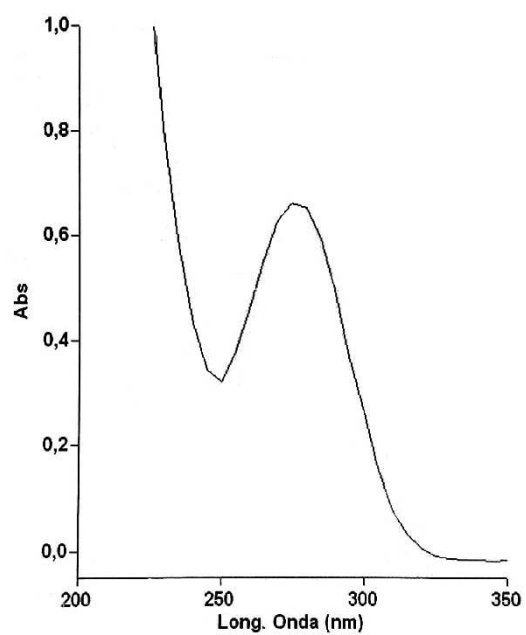


Figura 19. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de DCL-Na (400 µg/mL) fluido intestinal simulado (pH 7.5) adicionado con tequila

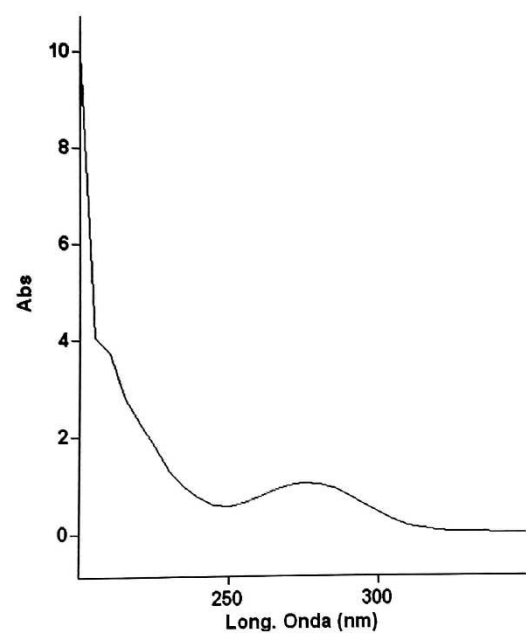


Figura 20. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de DCL-Na (400 µg/mL) fluido intestinal simulado (pH 7.5) adicionado con vino.

IV. Anexo. Espectros UV-vis de los medios de disolución HCL-Met

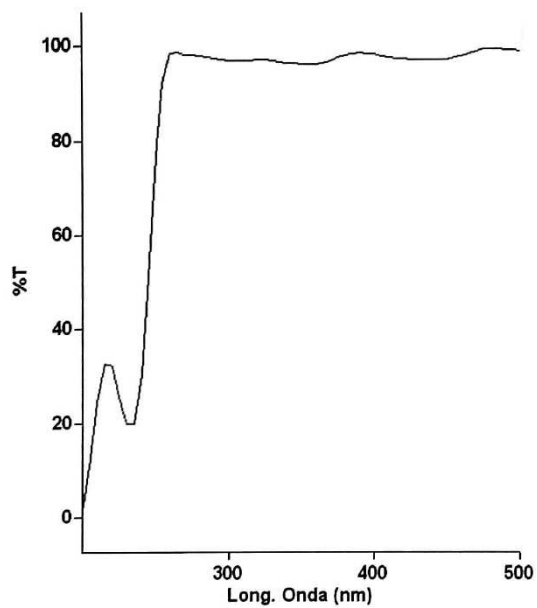


Figura 21. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de HCL-Met (10 $\mu\text{g/mL}$) en solución de fosfatos (pH 6.8) con base al método FEUM.

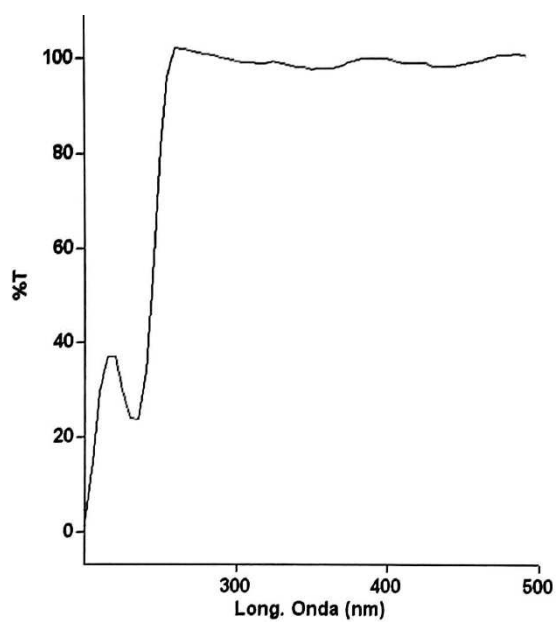


Figura 22. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de HCL-Met (10 $\mu\text{g/mL}$) en solución de fosfatos (pH 6.8) adicionado con etanol (13 g).

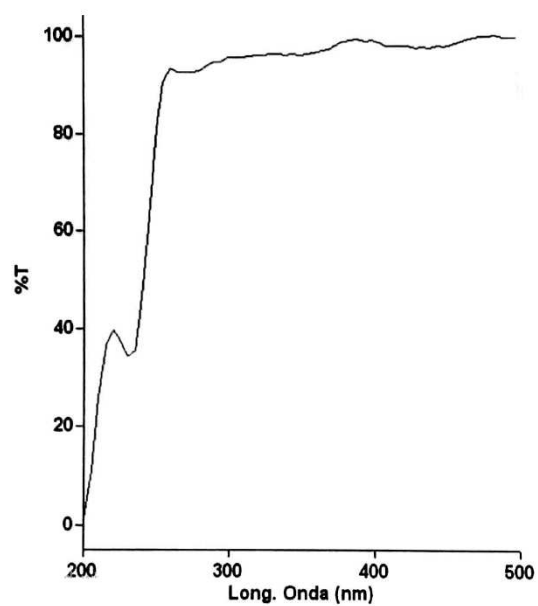


Figura 23. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de HCl-Met (10 µg/mL) en solución de fosfatos (pH 6.8) adicionado con cerveza.

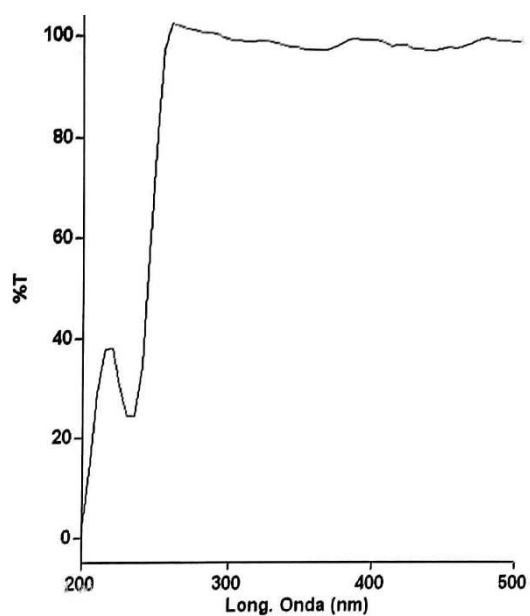


Figura 24. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de HCl-Met (10 µg/mL) en solución de fosfatos (pH 6.8) adicionado con tequila.

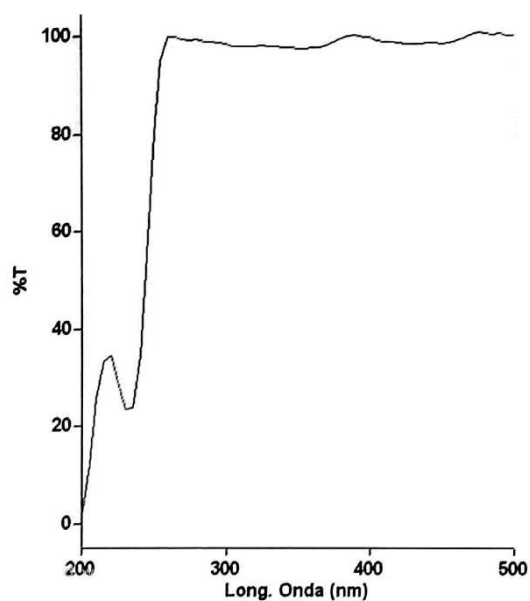


Figura 25. Espectrofotometría de barrido UV-vis sobre tabletas de HCl-Met (10 µg/mL) en solución de fosfatos (pH 6.8) adicionado con vino.

V. Anexo. Curvas de calibración del ASA

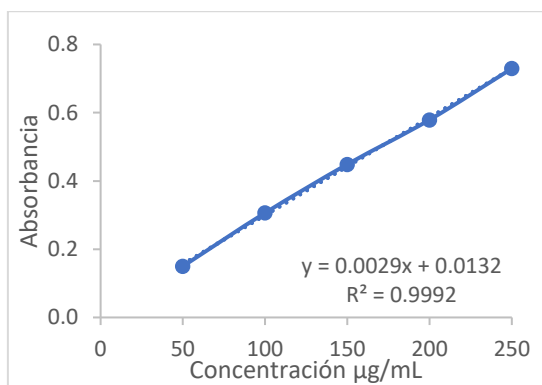


Figura 26. Curva de calibración del ASA de acuerdo con la FEUM

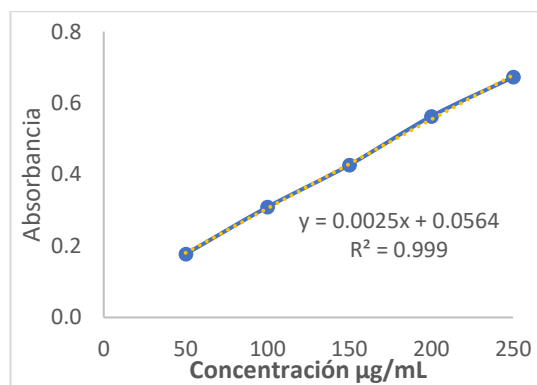


Figura 27. Curva de calibración del ASA en medio de disolución adicionado con cerveza.

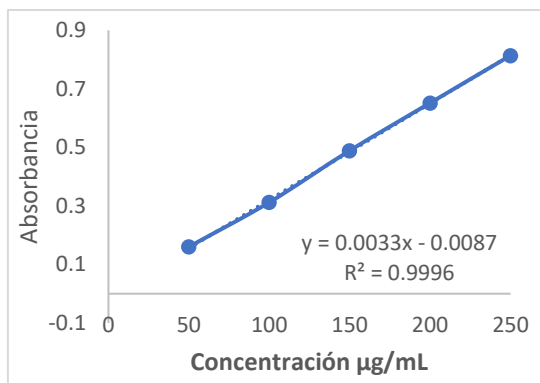


Figura 28. Curva de calibración del ASA en medio de disolución adicionado con vino.

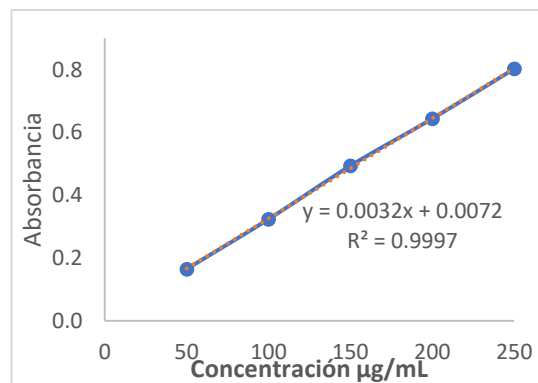


Figura 30. Curva de calibración del ASA en medio de disolución adicionado con tequila.

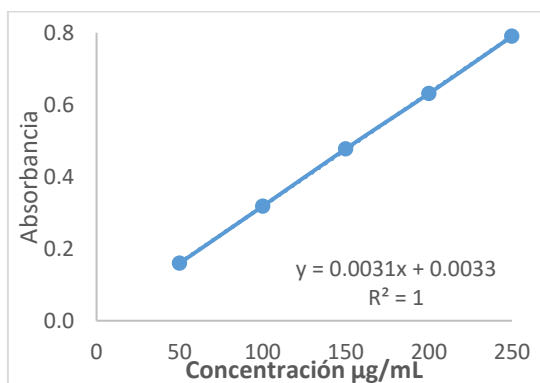


Figura 29. Curva de calibración del ASA en medio de disolución adicionado con etanol.

VI. Anexo. Curvas de calibración del DCL-Na

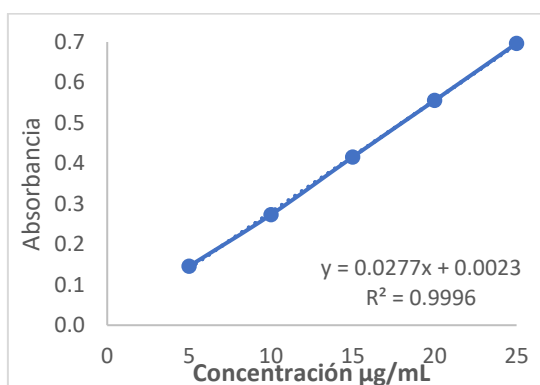


Figura 31. Curva de calibración del DCL-Na de acuerdo con la FEUM.

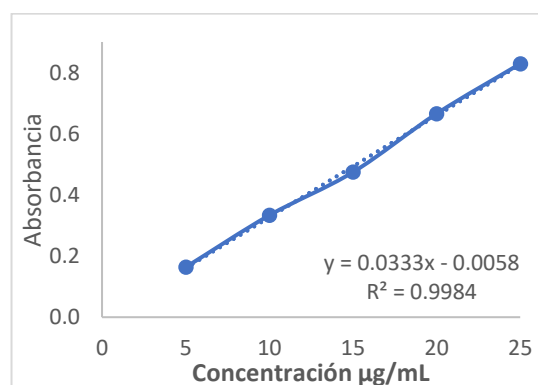


Figura 32. Curva de calibración del DCL-Na en medio de disolución adicionado con cerveza.

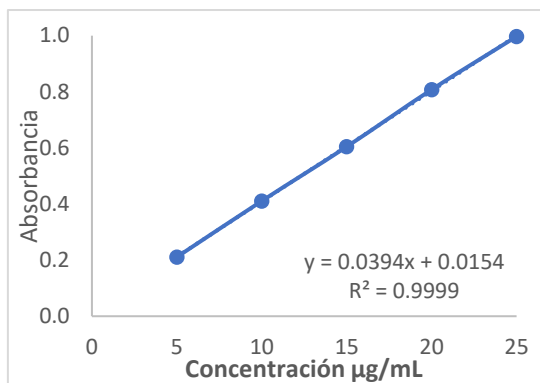


Figura 33. Curva de calibración del DCL-Na en medio de disolución adicionado con vino.

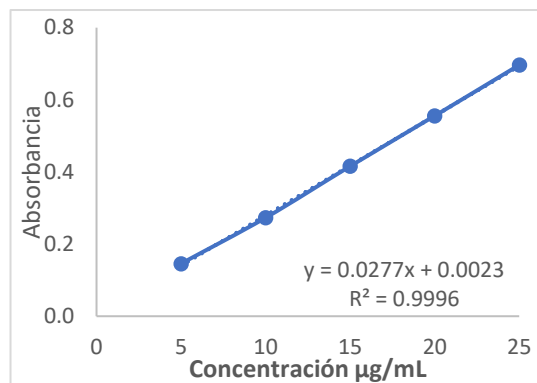


Figura 35. Curva de calibración del DCL-Na en medio de disolución adicionado con tequila.

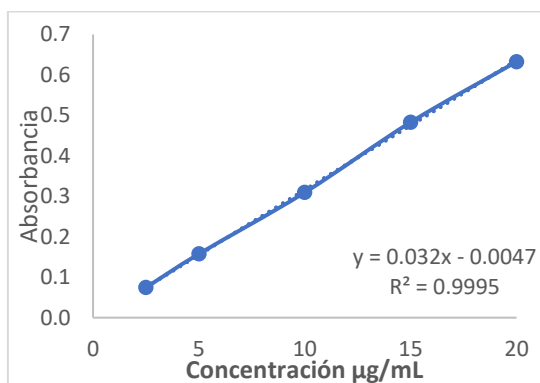


Figura 34. Curva de calibración del DCL-Na en medio de disolución adicionado con etanol.

VII. Anexo. Curvas de calibración del HCl-Met

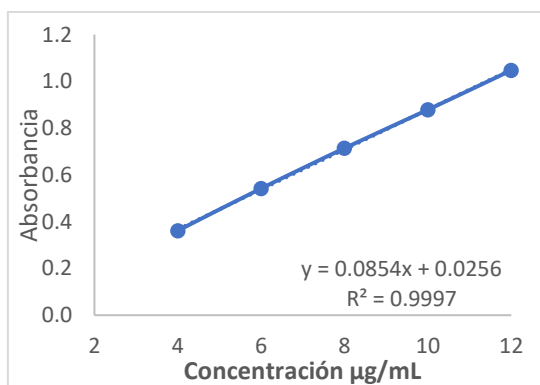


Figura 36. Curva de calibración del HCl-Met de acuerdo con la FEUM

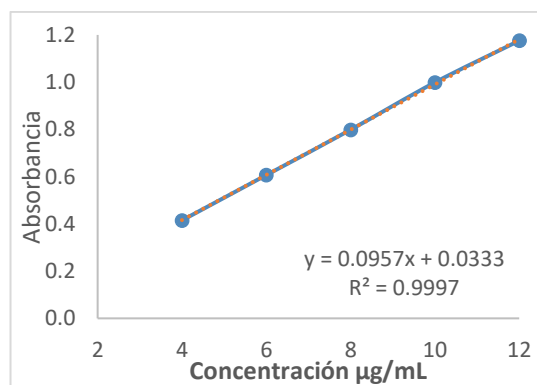


Figura 37. Curva de calibración del HCl-Met en medio de disolución adicionado con cerveza.

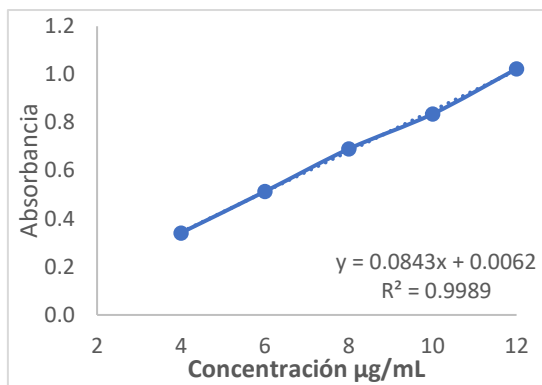


Figura 38. Curva de calibración del HCl-Met en medio de disolución adicionado con vino.

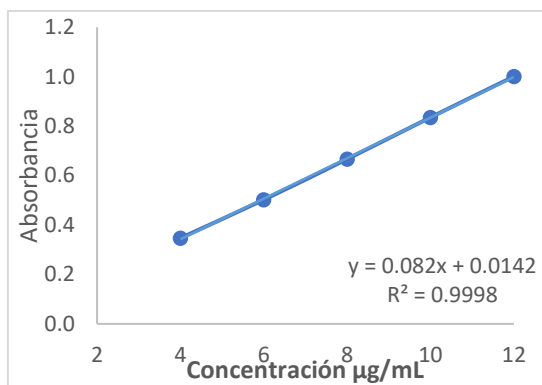


Figura 39. Curva de calibración del HCl-Met en medio de disolución adicionado con etanol.

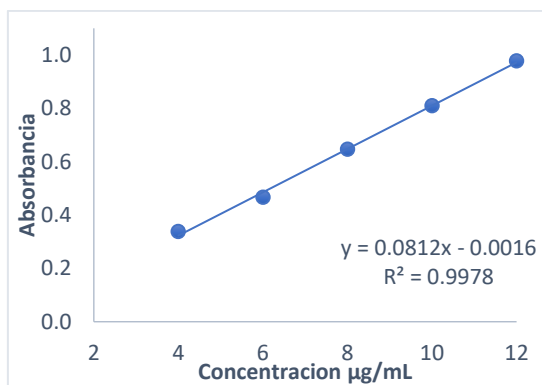


Figura 40. Curva de calibración del HCl-Met en medio de disolución adicionado con tequila.