

Efecto de la Polivinilpirrolidona, el Almidón y el Laurilsulfato de Sodio sobre la Disolución de Comprimidos de Acido Acetilsalicílico. Bioequivalencia *in vitro*.

Alberto Luis PEÑA * y Raúl Enrique PEREDA

Rodríguez Peña 4727, (7600) Mar del Plata, Argentina

RESUMEN. Se analizó el efecto de un aglutinante (polivinilpirrolidona, PVP), de un disgregante (almidón) y de un tensioactivo (laurilsulfato de sodio) sobre el proceso de disolución de comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS), calculándose una serie de parámetros a fin de determinar la bioequivalencia *in vitro* de los mismos. Además se verificó la variación de dichos parámetros luego de un almacenamiento de los comprimidos durante 6 meses, en condiciones de estantería. Los resultados muestran que la presencia del aglutinante (PVP) en la formulación afecta notablemente la liberación del principio activo por lo que el proceso de disolución se ve alterado. La presencia del tensioactivo (LSS) mejora la acción disgregante del almidón, aún en aquellas formulaciones que contienen PVP, lo que confirma lo descrito por algunos autores. Las variaciones en el porcentaje del contenido de almidón en los comprimidos comerciales (10 al 20%) exhiben diferencias estadísticamente significativas. El estudio de bioequivalencia entre las formulaciones elaboradas y los comprimidos comerciales indica que no todos los productos analizados son bioequivalentes entre sí.

SUMMARY. "Effect of Polyvinylpyrrolidone, Starch and Sodium Laurylsulphate on the Dissolution of Acetylsalicylic Acid Tablets. *In vitro* bioequivalence". An analysis was made of the effect of a binder (polyvinylpyrrolidone, PVP), of a disintegrant (starch), and of a tensioactive (sodium laurylsulphate) on the process of dissolution of acetylsalicylic acid (ASA) tablets, a series of parameters having been reckoned in order to determine their *in vitro* bioequivalence. Verification was also made of the variation of the aforesaid parameters after a six months on shelves storage of the tablets. The results show that the presence of the binder (PVP) in the formulation affects the liberation of the active principle remarkably, the dissolution process being altered this way. The presence of the tensioactive (SLS) improves the disintegrant action of starch, even in those formulations with PVP, which confirms some author's opinion. The percentage variations of the starch content in the commercial tablets (10 to 20%) show differences statistically significant. The study of bioequivalence between elaborated formulations and commercial tablets shows that not all the analysed products are reciprocally bioequivalent.

* Becario de perfeccionamiento del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. Autor a quien dirigir la correspondencia.

PALABRAS CLAVE: Acido acetilsalicílico, Aglutinante, Bioequivalencia, Disgregante, Disolución, Tensioactivo.

KEY WORDS: Acetylsalicylic Acid, Binder, Bioequivalence, Disgregant, Dissolution, Tensioactive.

INTRODUCCION

Se puede considerar una forma farmacéutica como un sistema de entrega de fármacos. Esta entrega, al menos que la administración sea intravenosa (IV), no es completa. De esta manera la disponibilidad del fármaco puede verse reducida y aún anulada si no se consideran factores esenciales de la formulación como cantidad y calidad de los excipientes y factores físicos, químicos y fisicoquímicos relativos al fármaco mismo como la interacción con macromoléculas tales como la que forman algunos fármacos con la polivinilpirrolidona (PVP). Estos tienen un efecto determinante sobre esta entrega del fármaco por parte de la forma farmacéutica, y a menos que el comprimido se desintegre y disperse rápidamente al principio activo en los fluidos gastrointestinales, la biodisponibilidad de los fármacos puede ser afectada en forma importante ¹.

Desde el punto de vista farmacéutico es importante todo lo que se refiere a la formulación de las formas farmacéuticas, especialmente sólidas ¹, ya que una de las vías más usadas para la administración de fármacos es la vía oral. Estas requieren la presencia de otros materiales además del principio activo los cuales mejoran el aspecto físico y la estabilidad, contribuyendo a la desintegración después de la administración. Estos compuestos, generalmente inertes, influyen en algunos casos sobre la liberación de las drogas, lo que obliga a proceder con cuidado a la selección y evaluación de aditivos y métodos de preparación para asegurar que la disponibilidad fisiológica y la eficacia terapéutica del componente activo no disminuya ².

Toda variabilidad inadvertida de la absorción del medicamento puede tener graves consecuencias clínicas. La no liberación del principio activo ó una deficiente absorción del mismo puede ocasionar el fracaso terapéutico ó la aparición de efectos adversos. En la velocidad con la que se realiza la disolución influyen ciertas características de la fórmula medicamentosa entre las que intervienen el tamaño de las partículas y su forma, los aditivos empleados y las variables de fabricación (grado de compresión y humedad de los comprimidos). La absorción puede ser incompleta si se reduce excesivamente la velocidad de liberación del medicamento en la forma farmacéutica ³.

En estudios realizados sobre 34 partidas de 3 tipos de tabletas de AAS, se compararon el contenido de ácido acetilsalicílico (AAS) y ácido salicílico (AS), características de disolución *in vitro*, variación de peso, tiempo de desintegración, resistencia a la rotura y friabilidad, en aspirinas elaboradas en la ex-Yugoslavia, indicando que existen diferencias significativas entre las marcas pero los resultados entre las partidas son buenos. Evaluadas las características de disolución indican que solamente el 41,93% de las partidas cumplen con las especificaciones de la USP XXII ⁴.

La velocidad de disolución aumenta al disminuir el tamaño de las partículas. También hay que considerar el acto de la compresión, ya que las partículas pueden aglomerarse y retardar la velocidad de disolución. Cuanto mayor es la fuerza de compresión mayor es la velocidad de disolución hasta un máximo, luego disminuye llegando a un valor constante ⁵. La dureza de un comprimido es función de la porosidad y la fuerza de compresión, siendo la dureza del comprimido directamente proporcional a la fuerza de compresión e inversamente proporcional a la porosidad ⁶.

El comprimido se disgrega más fácilmente cuanto más poroso sea. Entre los factores de formulación encontramos los siguientes:

a) *Desintegrantes*. Captan agua del medio que rodea al comprimido aumentando el volumen y favoreciendo la ruptura en partículas de menor tamaño. Cuanto más rápida es la desintegración, más rápida es la disolución del principio activo. Entre ellos el más usado es el almidón de maíz. Este tiene gran afinidad por el agua y se hincha al humedecerse facilitándose así la rotura de la matriz del comprimido, aunque existen autores que sostienen que el proceso es debido a un fenómeno de capilaridad y no a la imbibición. La forma esférica de los gránulos de almidón aumenta la porosidad del comprimido y promueve así la acción capilar. En general, a medida que aumenta el porcentaje de almidón en una formulación disminuye el tiempo de desintegración pero esto no sucede con todos los fármacos ². La cantidad y naturaleza del desintegrante incorporado influye a menudo de una manera crítica en la desintegración de los comprimidos ³. El lauril sulfato de sodio es considerado como buen desintegrante si está asociado al almidón. Algunos autores postulan que la eficacia aparente de los tensioactivos para mejorar la desintegración de los comprimidos se debe a que hacen que el desintegrante se moje más rápido ².

b) *Aglutinantes*. Dan la consistencia adecuada a la forma farmacéutica, con lo que se incrementa la resistencia mecánica (resistencia a la rotura) y en consecuencia disminuye el volumen de la preparación. Por el efecto compactador en general retardan la desintegración y por ende el tiempo de disolución del principio activo, imparten a la formulación del comprimido una cohesividad que asegura que el mismo se encuentre intacto después de comprimirlo y mejora las cualidades de fluidez mediante la formación de gránulos de dureza y tamaño que se deseen (PVP), pero el exceso produce un comprimido duro que no se desintegra con facilidad ². Cuanto menos viscoso es el aglutinante menos se retrasa la velocidad de disolución ⁵.

c) *Tensioactivos*. Estas sustancias se incorporan con el objeto de mejorar la desintegración. Producen mayor rapidez de desintegración y liberación de los principios activos, ya que favorecen el contacto entre el comprimido y los medios líquidos, permitiendo así una mejor acción de los agentes desintegrantes incluidos en la formulación. Estas sustancias que alteran las propiedades electrostáticas pueden facilitar la separación cuando el comprimido se desintegra bien, pero la disolución puede estar inhibida por la escasa dispersibilidad de las partículas del medicamento o del excipiente ³. El laurilsulfato de sodio (0,1-0,5%) es un agente humectante aniónico ¹ que mejora la penetración de líquidos acuosos en el sistema de poros del comprimido, impide el efecto repelente al agua del estearato de magnesio y reduce el tiempo de desintegración que puede verse alargado en comprimidos viejos.

A menudo es difícil cuantificar las diferencias del efecto clínico como resultado del producto bioinequivalente, pero no es causa suficiente para minimizar el problema de la bioequivalencia ¹. Por ello el objetivo del presente trabajo es analizar la influencia de un aglutinante (PVP), un disgregante (almidón) en diferentes concentraciones y de un tensioactivo (laurilsulfato de sodio) sobre la disolución de comprimidos de AAS. Además se estudia la bioequivalencia de las formulaciones elaboradas con cinco especialidades comerciales del mercado argentino.

PARTE EXPERIMENTAL**Elaboración de los comprimidos**

Los comprimidos no recubiertos conteniendo 500 mg de AAS fueron elaborados mediante compresión directa, con punzones de 6 mm y una fuerza de compresión máxima de 1,5 Toneladas, de acuerdo a la composición indicada en la Tabla 1.

Formulaciones elaboradas

Fórmula	H	I	J	K	L	M	N
AAS	500	500	500	500	500	500	500
Almidón	50	50	25	50	25	50	50
PVP	15	15	10	15	10	(*)	-
Laurilsulfato de Sodio	10	10	50	5	-	-	50
Talco	50	25	25	25	25	25	40
Estearato de Magnesio	20	10	10	10	10	20	20

Formulaciones comerciales

Fórmula	A	B	C	D	E
AAS	500	500	500	500	500
Almidón	100	50	60	75	65

Tabla 1. Composición de los comprimidos elaborados de AAS expresado en mg de ingrediente por comprimido. (*) En solución.

Contenido de ácido acetilsalicílico

Los comprimidos comerciales y los elaborados se valoraron mediante técnica espectrofotométrica indicada en la USP XXII 7, basada en la determinación de la absorbancia a 280 nm de una solución de AAS (60 µg/ml) en cloroformo-ácido acético (9:1). Las lecturas se realizaron en un espectrofotómetro Shimadzu UV 160 A dentro de los 15 min de preparadas las muestras.

El cálculo del porcentaje sobre el valor declarado (%SVD) se realiza en base a la siguiente formula:

$$\%SVD (AAS) = \frac{AbM \cdot Pp \cdot Tp\% \cdot Pmc}{AbP \cdot Dosis \cdot Pm}$$

donde:

- AbM y AbP = Absorbancias de muestra y patrón, respectivamente.
- Pm y Pp = Peso de muestra y patrón.
- Pmc = Peso promedio
- Tp% = Título de patrón %

Velocidad de disolución

El ensayo de disolución se efectuó en un equipo de disolución de comprimidos ALYCAR (6 vasos) de acuerdo a las normativas de la USP XXII ⁷, que utiliza como medio 500 ml de solución buffer acetato 0,05 M a pH 4,5 ± 0,05 a 37 °C, colocado en una canasta con 2 paletas, a una velocidad de 50 rpm.

El ensayo se realizó bajo condiciones "non sink", retirándose alícuotas de 5 ml a los 5,10,20,30,40,50 y 60 minutos, reponiéndose el mismo volumen con medio buffer fresco a 37 °C. Luego se valoraron las muestras efectuándose las correcciones correspondientes por las alícuotas tomadas, expresándose en porcentaje sobre el valor declarado (%SVD). Se analizaron 6 comprimidos del mismo lote por cada fórmula.

Con los valores de concentración obtenidos de cada comprimido sometido a ensayo se calcularon las constantes cinéticas de disolución. Dichas constantes fueron las siguientes:

Orden cinético: primer orden en todos los casos; *constantes de disolución* (Kd) y *vida media de disolución* (t 50%); *cantidad disuelta de AAS a los 30 minutos*, que de acuerdo a las normativas de la USP XXII, no debe ser inferior al 80% ⁷; *porcentaje total de fármaco disuelto* (Fd%) *al término de la experiencia* (60 minutos); *tiempo de latencia* (Tl) ⁵ y *eficiencia de disolución* (ED%), calculada mediante la siguiente expresión ⁸:

$$ED\% = \frac{ABC \cdot 100}{t \cdot Q 100}$$

donde *ABC* es el área bajo la curva de disolución (método de los trapezoides) ^{5,9}, *Q 100* es la cantidad correspondiente al 100% de AAS disuelto y *t* el tiempo máximo elegido para el cálculo de *ABC* (60 minutos).

RESULTADOS Y DISCUSION

Las Tablas 2, 3 y 4 muestran el resumen de los parámetros obtenidos a partir de los perfiles de disolución de las formulaciones ensayadas (valores promedio ± desviación estándar).

En la Figura 1 se representan los perfiles de disolución expresados como porcentaje disuelto de AAS en función del tiempo para las formulaciones comerciales y en la Figura 2 para las formulaciones elaboradas.

En la Figura 3 se grafica el logaritmo de la cantidad no disuelta de AAS en función del tiempo para los comprimidos comerciales y en las Figuras 4 y 5 para las formulaciones elaboradas, de cuyas pendientes se obtuvieron las Kd respectivas.

Efecto del aglutinante

Las constantes de disolución de las formulaciones L y M son significativamente diferentes a las del resto, lo que muestra que la presencia del aglutinante modifica notablemente los perfiles de disolución de los comprimidos de AAS; también es considerable la diferencia en los valores de Q30 y Fd%, lo que indica que este distinto comportamiento de disolución de estas dos formulaciones persiste a

Parámetro	A	B	C	D	E
Tit%(SVD)	99,1	100,3	97,7	99,8	99,3
Q30 ± ds	97,3±1,3	99,3±3,1	93,4±2,0	95,1±3,4	93,7±4,7
Fd% ± ds	101,41±1,0	104,4±0,5	98,1±0,2	104,7±0,4	98,1±1,3
Kd (min)	0,13156	0,12291	0,07403	0,10428	0,07390
Peso prom. (mg)	596,5	562,0	540,8	571,7	551,1
ED% ± ds	95,9 ±2,2	94,5 ±1,6	100,2 ±1,4	96,4 ±2,2	99,4 ±2,2
t 50%(min)	5,5	5,8	9,4	6,8	9,4
TI (min)	3,1	4,6	0,3	3,9	0,6

Tabla 2. Parámetros cinéticos calculados para los comprimidos de AAS comerciales. Tit: Contenido de AAS en los comprimidos, expresado como porcentaje del valor declarado (%SVD), ds = Desviación estándar.

Parámetro	H	I	J	K
Tit%(SVD)	101,6	105,9	111,1	106,1
Q30 ± ds	61,4 ± 7,8	78,5 ± 3,0	73,1 ± 7,8	56,0 ± 6,5
Fd% ± ds	90,5 ± 7,4	99,9 ± 3,9	105,7 ± 6,7	89,2 ± 9,4
Kd (min)	0,04511	0,07175	0,07227	0,04177
Peso Prom. (mg)	627,9	623,3	631,4	629,5
ED% ± ds	92,0 ± 5,3	84,2 ± 4,5	80,2 ± 6,2	86,3 ± 5,5
t 50%(min)	17,5	9,97	11,38	18,7
TI(min)	3,8	6,3	5,1	4,8

Tabla 3. Parámetros cinéticos calculados para los comprimidos de AAS elaborados H, I, J y K. Tit: Contenido de AAS en los comprimidos, expresado como porcentaje del valor declarado (%SVD), ds = Desviación estándar.

Parámetro	L	M	N
Tit%(SVD)	105,8	107,8	103,9
Q30 ± ds	18,2 ± 7,2	17,8 ± 10,1	66,5 ± 4,9
Fd% ± ds	34,5 ± 11,0	28,4 ± 15,3	90,3 ± 2,3
Kd (min ⁻¹)	0,00765	0,00568	0,04047
Peso Prom. (mg)	590,8	600,1	635,6
ED% ± ds	86,9 ± 7,2	96,0 ± 5,9	95,5 ± 4,6
t 50% (min)	103,4	159,9	17,4
TI(min)	4,2	-	1,77

Tabla 4. Parámetros cinéticos calculados para los comprimidos de AAS elaborados L, M y N. Tit: Contenido de AAS en los comprimidos, expresado como porcentaje del valor declarado (%SVD), ds = Desviación estándar.

Figura 1. Perfiles de disolución de los comprimidos comerciales de AAS.

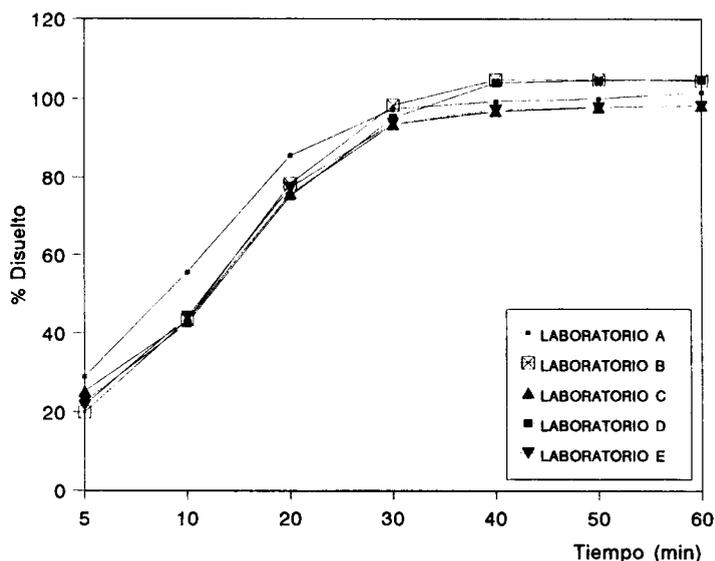
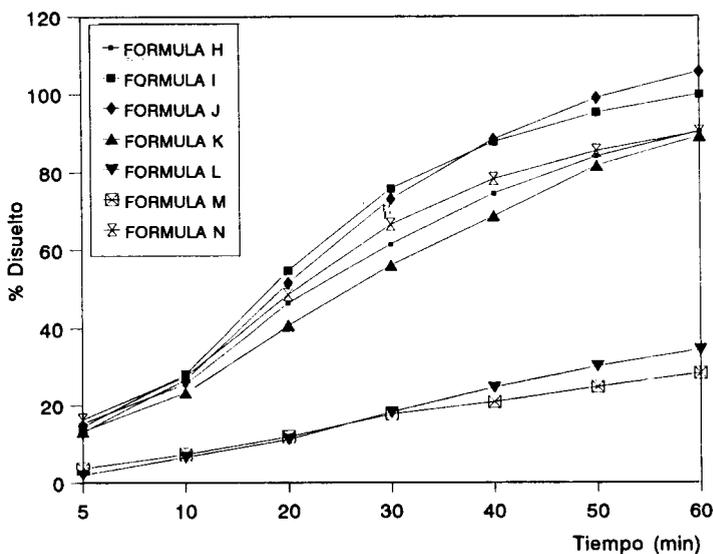


Figura 2. Perfiles de disolución de los comprimidos elaborados de AAS.



lo largo del ensayo. Los valores correspondientes a los $t_{50\%}$ de las formulaciones L y M son altamente significativos con respecto a las otras formulaciones, lo que verifica la lenta disolución del AAS en estos comprimidos. La forma de incorporación del PVP, en polvo o solución, no mejora el proceso de disolución. Con respecto a la formulación N, similar a las anteriores pero sin la presencia del PVP, muestra la potenciación del efecto disgregante del almidón por parte del tensioactivo.

Efecto del Desintegrante y del Tensioactivo

La presencia del tensioactivo junto al disgregante mejora la desintegración de todos los comprimidos, lo que se observa en los valores de los parámetros resumidos en las Tablas 3 y 4.

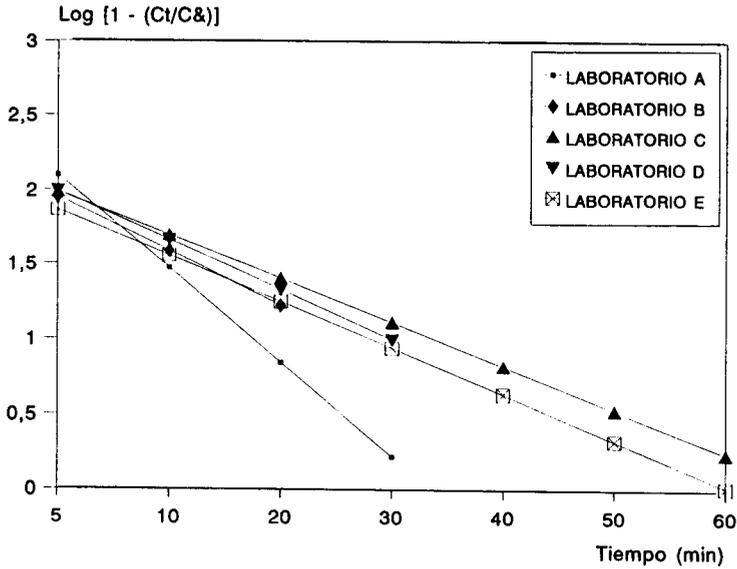


Figura 3. Logaritmo de la cantidad no disuelta de AAS en función del tiempo de los comprimidos comerciales. *C_t*: Concentración de AAS a tiempo t, expresada en mg/500 ml. *C&*: Concentración inicial de AAS expresada en mg/500 ml.

A: $Y = 2,23663 - 0,05935 X, r = 0,99680$
 B: $Y = 2,36102 - 0,06468 X, r = 0,96219$
 C: $Y = 1,98574 - 0,03186 X, r = 0,97309$
 D: $Y = 2,21119 - 0,04746 X, r = 0,98088$
 E: $Y = 1,96023 - 0,03150 X, r = 0,96648$

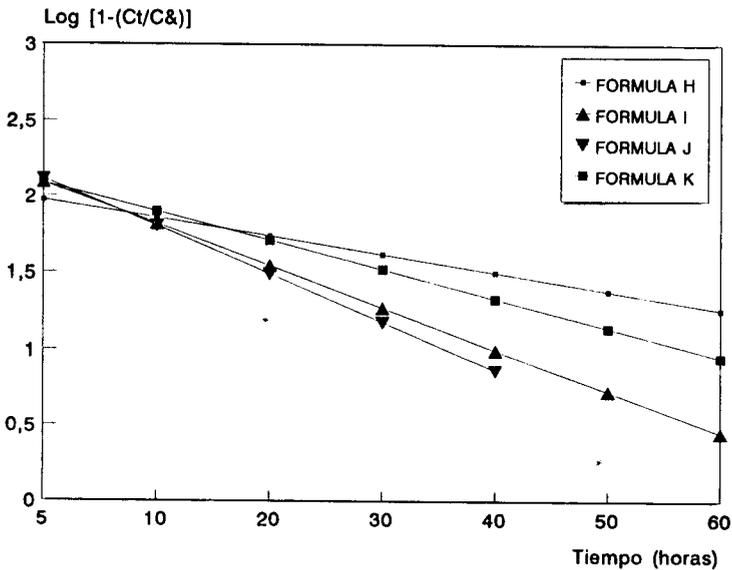


Figura 4. Logaritmo de la cantidad no disuelta de AAS en función del tiempo de los comprimidos elaborados H, I, J y K

H: $Y = 2,05501 - 0,01709 X, r = 0,99443$
 I: $Y = 2,21443 - 0,03126 X, r = 0,98146$
 J: $Y = 2,27953 - 0,03492 X, r = 0,97637$
 K: $Y = 2,07031 - 0,01606 X, r = 0,98816$

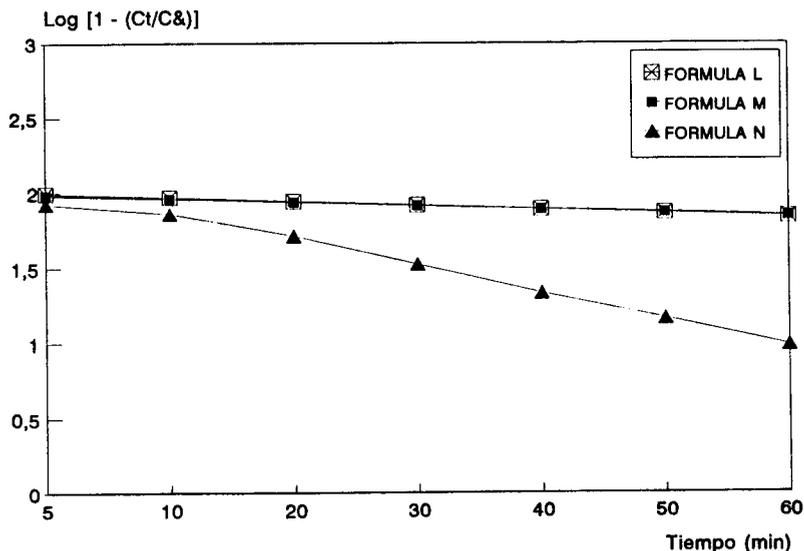


Figura 5. Logaritmo de la cantidad no disuelta de AAS en función del tiempo de los comprimidos elaborados L, M y N

L: $Y = 2,00593 - 0,00317 X, r = 0,99708$

M: $Y = 1,98851 - 0,00218 X, r = 0,99762$

N: $Y = 2,04450 - 0,01773 X, r = 0,99852$

Estudio de Bioequivalencia

Se realizó un estudio de varianza con los valores medio del ED% entre los comprimidos elaborados y los comerciales, con el objeto de analizar si hay diferencias significativas entre las distintas formulaciones ⁹. El resultado del análisis de varianza se muestra en la Tabla 5, donde se observa que existen diferencias significativas entre las mismas. Con la finalidad de establecer cuáles son los valores que difieren entre sí, se aplicó el método de comparación de la Mínima Diferencia Significativa (LSD), basado en la prueba t de Student (Tabla 6), para un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$).

También se efectuó un análisis de varianza con los valores medios de ED% correspondiente a los comprimidos comerciales con diferentes porcentaje de disgregante, mostrando que existen diferencias significativas entre ellos, por lo que se concluye que no todos son bioequivalentes entre sí.

Origen de la Variación	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Media de cuadrados	F
Entre laboratorios	2,716 E+03	11	246,9	11,47
Error	1,292 E+03	60	21,53	
Total	4,008 E+03	71		

Tabla 5. Resultado del análisis de varianza realizado con los valores medios de ED% de todos los comprimidos ensayados.

	A	B	C	D	E	H	I	J	K	L	M	N
ED%	95,9	94,5	100,2	96,4	99,4	92	84,2	80,2	86,3	86,9	96	95,5
A	95,9	-										
B	94,5	1,4	-									
C	100,2	4,1	5,5	-								
D	96,4	0,5	1,9	3,8	-							
E	99,4	3,5	4,9	0,8	3,0	-						
H	92,0	3,9	2,5	8,2	4,4	7,4	-					
I	84,2	11,7	10,3	16	12,2	15,2	7,8	-				
J	80,2	15,7	14,3	20	16,2	19,2	11,8	4	-			
K	86,3	9,6	8,2	13,9	10,1	13,1	5,7	2,1	6,1	-		
L	86,9	9,0	7,6	13,3	9,5	12,5	5,1	2,7	6,7	0,6	-	
M	96,0	0,1	1,5	4,2	0,4	3,4	4,0	11,8	15,8	9,7	9,1	-
N	95,5	0,9	1,0	4,8	0,9	3,9	3,5	11,3	15,3	9,1	8,6	0,5

Tabla 6. Aplicación del método de comparación múltiple basado en la Mínima Diferencia Significativa (LSD), utilizando los valores de la Eficiencia de Disolución (ED%)[(LSD)0,05].

Almacenamiento

A fin de establecer el comportamiento de los comprimidos comerciales y elaborados en el tiempo, se almacenó una importante cantidad de comprimidos, correspondiente a los mismos lotes ensayados, de cada una de las formulaciones, durante más de seis meses en condiciones de estantería a temperatura ambiente. Al cabo de ese tiempo se le efectuaron los mismos ensayos de disolución que a los comprimidos recién elaborados. Los resultados muestran en la mayoría de ellos diferencias estadísticamente significativas, evaluados Q30 y FD%, mostrando en general un pequeño endurecimiento en los comprimidos almacenados. Lo más notable (Tabla 7) es el aumento de la disolución del AAS en los comprimidos en que el PVP es incorporado en forma de solución (fórmula M).

CONCLUSIONES

- La presencia del aglutinante en los comprimidos de AAS elaborados por compresión directa altera notablemente el proceso de disolución.
- El agregado de un tensioactivo en la formulación potencia el efecto disgregante del almidón, lo que confirma lo observado por otros autores.
- De los comprimidos elaborados ninguno cumple, en la primera fase (Q30 > 80%) los requisitos de la USP XXII, lo que indica un retraso en la liberación del principio activo en los primeros minutos, debido tal vez a la compresión directa.

Agradecimientos. Los autores desean agradecer especialmente a los Dres. Eduardo Quiroga y Alicia Viñas del Laboratorio de Control de Calidad e Investigaciones Científicas del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, por los ensayos de disolución y al Prof. Carlos Domínguez por la colaboración en los textos en inglés.

Fórmula	Q30 \pm ds	Fd% \pm ds	Tit (%SVD)
A	97,3 \pm 1,3	101,4 \pm 1,09	9,1
Aa	89,2 \pm 5,7	101,1 \pm 0,6	98,4
B	99,3 \pm 3,1	104,4 \pm 0,5	100,3
Ba	95,2 \pm 2,5	97,6 \pm 2,2	98,8
C	93,4 \pm 2,0	98,1 \pm 0,2	97,7
Ca	87,2 \pm 4,7	103,2 \pm 2,0	96,3
D	95,1 \pm 3,4	104,7 \pm 0,4	99,8
Da	94,1 \pm 3,7	107,4 \pm 1,4	99,3
E	93,7 \pm 4,7	98,1 \pm 1,3	99,3
Ea	92,7 \pm 2,8	95,9 \pm 0,8	91,0
H	61,4 \pm 7,8	90,1 \pm 7,4	101,6
Ha	60,4 \pm 3,0	88,1 \pm 3,5	96,3
I	75,8 \pm 3,0	99,9 \pm 3,9	105,9
Ia	66,1 \pm 5,2	90,7 \pm 1,7	102,0
J	73,1 \pm 7,8	105,7 \pm 6,7	111,1
Ja	66,5 \pm 6,5	99,2 \pm 1,6	113,7
K	56,0 \pm 6,5	89,2 \pm 9,4	106,1
Ka	61,4 \pm 6,0	94,1 \pm 4,1	107,6
L	18,2 \pm 7,2	34,5 \pm 11,0	105,8
La	11,7 \pm 2,0	26,8 \pm 5,7	105,3
M	17,8 \pm 10,1	28,4 \pm 15,3	107,8
Ma	44,9 \pm 4,0	72,8 \pm 5,9	105,3
N	66,5 \pm 4,9	90,3 \pm 2,3	103,9
Na	50,9 \pm 4,2	80,5 \pm 3,6	102,0

Tabla 7. Parámetros evaluados para comparar el efecto del almacenamiento sobre la disolución de los comprimidos de AAS. (a = almacenado)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Carcamo Cid, E. (1988) *Rev. Farm.* **130**: 27-33
2. *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1987) 17° Edición, Tomos 1 y 2. Ed. Médica Panamericana S.A. México D.F., págs. 899, 2004 y 2178-86
3. OMS (1974) *Biodisponibilidad de los Medicamentos: Principios y problemas Informe de un grupo de científicos de la OMS*. Serie de informes técnicos N° 536, Ginebra, págs. 6-15
4. Nikolic, L.Z., Djuric, M. Jovanovic, L. Zivanovic, M. Nikolic & D. Petrovic (1994) *Drug Devel. and Ind. Pharm.* **20**: 75-83
5. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires (1990-1991) Curso de Actualización Profesional a Distancia. "Biodisponibilidad y nuevas formas farmacéuticas". *BIFASE*, Vol.4 N° 7-12 y Vol. 5 N° 1-3

6. Nogueira Prista, L., A. Correira Alves & R. Morgado (1975) "*Técnica Farmacéutica e Farmacia Galénica*". Vol. 1, 2a. Edición, Fundación Calouste-Gulbenkian, Lisboa
7. *United States Pharmacopoeia* XXII edición (1990) págs. 113-4 y 1578-81
8. Khan, K.A. (1975) *J. Pharm. Pharmacol.* **27**: 48-9
9. Carcamo Cid, E. (1982) "*Introducción a la Farmacocinética*" Departamento de Asuntos Científicos y Tecnológicos de la Secretaría General de la Organización de Estados Americanos (OEA), Washington D.C., págs. 36-7