



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“APLICACIÓN DE LOS PROCESOS CINÉTICOS SERIADOS,
COMO FUNDAMENTOS EN EL ESTUDIO
DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS,
EN UN APARATO DE SIMULACIÓN CINÉTICA.
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS.”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:
Mario Martínez García

ASESOR:
Químico Farmacéutico Biólogo: José Antonio Garduño Rosas

Cuautitlán Izcalli, Estado de México



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS:

*Dedicado muy especialmente con todo el corazón a Ofelia García,
por ser una gran madre que se merece todas las satisfacciones,
porque nadie se esmera ni da tanto por los suyos como ella.*

*Dedicado a ti mamá
a ti a quien debo todo lo que soy.*

*Dedicado a una gran familia a la cual quiero mucho,
que crecimos siempre juntos en los momentos difíciles y agradables:*

A mis GRANDES hermanas:

Viviana,

Carmen,

Natalia y

Brenda.

*con todo mi cariño para ustedes..
Siempre estarán presentes en mi vida.*

*Para mi compañera
que es la fuerza que me impulsa a salir adelante:
a Blanca Cecilia.*

Para TODOS mis familiares.

Para Lucerito (q.e.p.d.)

*Para mi abuelito Constantino J. García (q.e.p.d.)
Yo sé que hubieras estado orgulloso.*

Para Jesús del Ángel Molina (q.e.p.d.)

AGRADECIMIENTOS:

“El que busca lo imposible, encuentra a Dios en su camino”

A ti mi Dios,

*por darme en primer lugar una madre maravillosa
y una fortaleza tan grande que me ayudó a terminar mi carrera,
gracias por estos momentos tan maravillosos que me permites vivir.*

Confío en ti, Señor.

A ti Ofelia García

por ser una gran madre,

por tus enseñanzas,

por tus consejos

y por haber dado tu vida completa para mí,

no tengo palabras para agradecer lo que me has dado,

eres lo máximo.

*A las personas de las cuales siempre obtuve un consejo y palabras de aliento,
así como su ayuda y enseñanzas:*

Ofelia García Martínez,

Javier Garita Campos,

Fr. Jaime Huber Olea y Reynoso,

María de Jesús Ruvalcaba,

María Cristina Cancino de Monzón,

Ángel Talledos,

Aurora Sánchez,

Fr. Carlos Amado,

Ray Mendoza (q.e.p.d.),

siempre mis respetos para ustedes.

*A Fr. Carlos Amado y Fr. Julián Pablo
por el apoyo tan inmenso que me dieron,
sobre todo usted Padre Carlos,
por la confianza que me tuvo y la ayuda incondicional que recibí de usted,
mi agradecimiento por siempre de todo corazón.*

*A mi asesor de Tesis José Antonio Garduño Rosas,
profesor, ha sido todo un honor trabajar junto a usted.*

*A mis profesores de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
por todos los conocimientos que me otorgaron durante mi permanencia en la Facultad.*

ANTES QUE NADA

La formación que he recibido de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 ha sido invaluable, desde todos los puntos de vista, siento que mi formación ha sido buena, puedo decir que soy un buen Químico Farmacéutico Biólogo y que puedo desempeñarme excelentemente en cualquier tarea que la sociedad necesite.

Estos comentarios son un reconocimiento a mi universidad, la Universidad Nacional Autónoma de México, a mi Facultad que ha sido por muchos años como mi segunda casa y que de alguna forma extrañaré (nunca pensé que iba a decir esto), son un reconocimiento también para mis profesores, a mis compañeros y amigos.

Este trabajo fue elaborado porque surgió la necesidad de estudiar la cinética de liberación de las formas farmacéuticas sólidas, ya que no existen muchos trabajos sobre ella. Yo espero que de algo sirva para apoyar a los estudiantes de QFB., y que sea el origen para la elaboración de otros trabajos.

Agradezco a los profesores Juan José Díaz Esquivel y Raquel Arellano, encargados del LEM-Farmacia, por el apoyo y la confianza que recibí de ellos.

Estoy enormemente agradecido con mi asesor de tesis José Antonio Garduño Rosas por su valioso apoyo y orientación en la elaboración del trabajo. Agradezco también a los integrantes del jurado Juan José Mendoza Flores y Guadalupe Rebollar Barrera por sus valiosas aportaciones y atención.

A los laboratoristas del LEM-Farmacia por su ayuda.

En general complicaciones para elaborar el trabajo no existieron, salvo algunos errores de cálculo o experimentales que siempre se presentan, pero al final, se cumplió el objetivo.

CONTENIDO

Dedicatorias.....	IV
Agradecimientos.....	V
Antes que nada.....	VI
1. ÍNDICE DE TABLAS.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. OBJETIVO DE LA TESIS.....	8
4. GENERALIDADES.	
4.1.1. Modelos Farmacocinéticos Compartimentales.....	9
4.1.2. Factores que alteran la liberación del fármaco.....	15
4.1.3. Aspectos mecánicos y fisicoquímicos relacionados con el proceso de disolución.....	16
4.1.4. Tipos de liberación.	
4.1.4.1.1. Liberación discontinua.....	17
4.1.4.1.2. Liberación continua.....	17
4.1.5. Disolución de fármacos como proceso limitante de absorción.....	19
4.1.6. Constante de Velocidad de Disolución Aparente de un fármaco.	
4.1.6.1.1. Orden Cero.....	20
4.1.6.1.2. Primer Orden.....	21
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL.	
5.1.1. Estandarización para Primer Orden cuando varían la liberación y la absorción.	
5.1.1.1.1. Material, Reactivos y Equipo.....	22
5.1.1.1.2. Descripción del montaje.....	23
5.1.1.1.3. Procedimiento.....	24
5.1.2. Estandarización para primer orden cuando varían la liberación y la eliminación.	
5.1.2.1.1. Material, Reactivos y Equipo.....	25
5.1.2.1.2. Descripción del montaje.....	25
5.1.2.1.3. Procedimiento.....	26
5.1.3. Estandarización para Orden Cero.	
5.1.3.1.1. Material, Reactivos y Equipo.....	27
5.1.3.1.2. Descripción del montaje.....	28
5.1.3.1.3. Procedimiento.....	29
5.1.4. Ensayo	
5.1.4.1.1. Material, Reactivos y Equipo.....	30
5.1.4.1.2. Descripción del montaje.....	30
5.1.4.1.3. Procedimiento.....	30
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
6.1.1 Primer orden (liberación y absorción).....	32
6.1.1.1.1 Calculo de constantes por el método de las residuales.....	39
6.1.1.1.2 Cálculo de constantes utilizando el método de Wagner y Nelson.....	41
6.1.1.1.3 Gráficos de los perfiles simulados y los experimentales.....	45
6.1.1.1.4 Resultados obtenidos al cambiar los flujos en los dispositivos, se mantuvo el flujo en el dispositivo "A" pero el segundo flujo se cambió de "B" a "C".....	48

6.1.1.1.1 Cálculo de constantes por el método de Residuales.....	50
6.1.1.1.1 Gráficos de los perfiles simulados y los experimentales.....	52
6.1.2 Orden cero	
6.1.2.1.1 Calculo de constantes por el método de las residuales.....	59
6.1.2.1.2 Cálculo de constantes utilizando el método de Wagner y Nelson.....	64
6.1.3 Metoprolol	
6.1.3.1.1 Fórmulas para cálculo de concentraciones y resultado de ellas.....	68
6.1.3.1.2 Gráficos con los perfiles de Cc.....	70
6.1.3.1.3 Análisis de la materia prima de metoprolol.....	71
6.1.3.1.4 Gráficos de concentraciones.....	72
6.1.3.1.5 Resultados Totales.....	73
6.1.3.1.6 Análisis general de las constantes.....	74
7. CONCLUSIONES.....	79
8. BIBLIOGRAFÍA.....	80

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Modelo abierto de un Compartimiento.....	10
Figura 2. Ilustración de distintos procesos que ocurren cuando se administran fármacos.....	11
Figura 3. Montaje del Aparato de simulación cinética para estandarizar un proceso de Primer Orden cuando varía la liberación y la absorción.....	23
Figura 4. Montaje del Aparato de simulación cinética para estandarizar un proceso de Primer Orden cuando varía la liberación y la eliminación.....	25
Figura 5. Montaje del Aparato de simulación cinética para estandarizar un proceso de Orden Cero.....	28
Figura 6. Ilustración de los dispositivos en los cuales el fármaco debe circular, donde "A" es el dispositivo de liberación, "B" el de absorción y "C" el de circulación general y eliminación.....	35
Figura 7. Ilustración de los dispositivos en los cuales el fármaco debe circular, donde "B" es el dispositivo de absorción y "C" el de circulación general y eliminación.....	54
Gráfico 1. Comparación de los perfiles de concentración, teóricos y experimentales con flujo de entrada en A = 5 mL/min. y en B = 20 mL/min.....	38
Gráfico 2. Comparación de los perfiles de concentración, teóricos y experimentales con flujo de entrada en A = 5 mL/min. y en B = 20 mL/min.....	38
Gráfico 3. Comparación de los perfiles de concentración, teóricos y experimentales con flujo de entrada en A = 5 mL/min. y en B = 20 mL/min.....	38
Gráfico 4. Constantes de salida obtenidas cuando el dispositivo "A" tiene un flujo de entrada constante (5ml/min.) y el flujo total (flujo de entrada de "A"+ flujo de entrada en "B") en el primer punto de ambas líneas de 15 mL, en el 2º punto de ambas líneas de 20 mL y en el tercer punto de ambas líneas 25 mL.....	34
Gráfico 5. Constantes de salida obtenidas cuando el dispositivo "A" tiene un aumento en el flujo de entrada de 5mL/min.; 10 mL/min.; 15 mL/min. y el flujo total es de 20 mL/min., en los 3 casos.....	44
Gráfico 6. Constantes de entrada obtenidas cuando el dispositivo "A" tiene un flujo de entrada constante (5ml/min.) y el flujo total (flujo de entrada de "A"+ flujo de entrada en "B") es en el primer punto de las líneas de 15 mL, en el 2º punto de las líneas de 20 mL y en el tercer punto de las líneas 25 mL.....	45
Gráfico 7. Constantes de entrada obtenidas cuando el dispositivo "A" tiene un aumento en el flujo de entrada de 5ml/min.; 10 mL/min.; 15 mL/min. y el flujo total (flujo de entrada de "A"+ flujo de entrada en "B") es de 20 mL/min., en todos los casos.....	45

Gráfico 8. Constantes de liberación obtenidas cuando el dispositivo “A” tiene un flujo de entrada constante (5mL/min.) y el flujo total (flujo de entrada de “A”+ flujo de entrada en “B”) es en el primer punto de las líneas de 15 mL, en el 2º punto de las líneas de 20 mL y en el tercer punto de las líneas 25 mL.....	46
Gráfico 9. Constantes de liberación obtenidas cuando el dispositivo “A” tiene un aumento en el flujo de entrada de 5ml/min.; 10 mL/min.; 15 mL/min. y el flujo total (flujo de entrada de “A”+ flujo de entrada en “B”) es de 20 mL/min., en todos los casos.....	46
Gráfico 10. Comparaciones de perfiles de concentración, teóricos y experimentales de flujo A = 5 mL/min. y de C = 20 mL/min.....	48
Gráfico 11. Comparaciones de perfiles de concentración, teóricos y experimentales de flujo A = 5 mL/min. y de C = 20 mL/min.....	48
Gráfico 12. Comparaciones de perfiles de concentración, teóricos y experimentales de flujo A = 5 mL/min. y de C = 20 mL/min.....	48
Gráfico 13. Constantes de eliminación obtenidas cuando el dispositivo “C” tiene un flujo de entrada constante (5mL/min.) y el flujo total (flujo de entrada de “A”+ flujo de entrada en “C”) es en el primer punto de ambas líneas de 15 mL, en el 2º punto de ambas líneas de 20 mL y en el tercer punto de ambas líneas 25 mL.....	51
Gráfico 14. Constantes de eliminación obtenidas cuando el dispositivo “C” tiene un aumento en el flujo de entrada de 5 mL/min.; 10 mL/min.; 15 mL/min. y el flujo total (flujo de entrada de “A”+ flujo de entrada en “C”) es 20 mL/min., en todos los casos.....	51
Gráfico 15. Constantes de entrada obtenidas cuando el dispositivo “C” tiene un flujo de entrada constante (5mL/min.) y el flujo total flujo de entrada de “A”+ flujo de entrada en “C”) es en el primer punto de las líneas de 15 mL, en el 2º punto de las líneas de 20 mL y en el tercer punto de las líneas 25 mL.....	52
Gráfico 16. Constantes de entrada obtenidas cuando el dispositivo “C” tiene un aumento en el flujo de entrada de 5 mL/min.; 10 mL/min.; 15 mL/min. y el flujo total (flujo de entrada de “A”+ flujo de entrada en “C”) es de 20 mL/min., en todos los casos.....	52
Gráfico 17. Constantes de liberación obtenidas cuando el dispositivo “C” tiene un flujo de entrada constante (5 mL/min.) y el flujo total (flujo de entrada de “A”+ flujo de entrada en “C”) es en el primer punto de las líneas de 15 mL, en el 2º punto de las líneas de 20 mL y en el tercer punto de las líneas 25 mL.....	53

Gráfico 18. Constantes de liberación obtenidas cuando el dispositivo “C” tiene un aumento en el flujo de entrada de 5 mL/min.; 10 mL/min.; 15 mL/min. y el flujo total (flujo de entrada de “A”+ flujo de entrada en “C”) es de 20 mL/min., en todos los casos.....	53
Gráfico 19. Comparaciones de perfiles de concentración, teóricos y experimentales de flujo A = 5 mL/min. y de C = 15 mL/min.....	57
Gráfico 20. Comparaciones de perfiles de concentración, teóricos y experimentales de flujo A = 5 mL/min. y de C = 15 mL/min.....	57
Gráfico 21. Comparaciones de perfiles de concentración, teóricos y experimentales de flujo A = 5 mL/min. y de C = 15 mL/min.....	57
Gráfico 22. k_e experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.....	59
Gráfico 23. k_e experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.....	60
Gráfico 24. k_a experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.....	61
Gráfico 25. k_e experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.....	62
Gráfico 26. k_e experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.....	63
Gráfico 27. k_e experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.....	64
Gráfico 28. k_a experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.....	64
Gráfico 29. k_a experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.....	65
Gráfico 30. Perfiles experimentales de concentración de los comprimidos de metoprolol.....	68
Gráfico 31. Perfiles experimentales en logaritmo natural de concentración de los comprimidos de metoprolol.....	68
Gráfico 32. Perfil de concentraciones obtenidas de la materia prima de metoprolol por triplicado.....	70
Gráfico 33. Perfil de logaritmo de concentraciones obtenidas de la materia prima de metoprolol por triplicado.....	70
Gráfico 34. Gráfico de valores de k_e obtenidos en la estandarización de Primer Orden: liberación que tienen las mismas condiciones a las cuales se obtuvieron las constantes de velocidad del metoprolol.....	73
Gráfico 35. Gráfico de valores de k_a obtenidos en la estandarización de Primer Orden: liberación que tienen las mismas condiciones a las cuales se obtuvieron las constantes de velocidad del metoprolol.....	74

Gráfico 36. Gráfico de valores de k_a obtenidos en la estandarización de Primer Orden: liberación que tienen las mismas condiciones a las cuales se obtuvieron las constantes de velocidad del metoprolol.....	76
Tabla 1. Número de combinaciones, y los flujos que deben tener cada una para una liberación constante.....	24
Tabla 2. Número de combinaciones, y los flujos que deben tener cada una para una liberación en aumento.....	24
Tabla 3. Número de combinaciones, y los flujos que deben tener cada una para una liberación constante.....	26
Tabla 4. Número de combinaciones, y los flujos que deben tener cada una para una liberación en aumento.....	26
Tabla 5. Número de combinaciones, y los flujos que deben tener cada una para una liberación constante a un proceso de orden cero.....	29
Tabla 6. Número de combinaciones, y los flujos que deben tener cada una para una liberación en aumento en un proceso de orden cero.....	29
Tabla 7. Absorbancias obtenidas de la estandarización de Primer Orden; cuando la liberación (el flujo del dispositivo "A") es constante.....	33
Tabla 8. Datos de la curva de calibración utilizada para calcular las concentraciones de ácido nalidíxico en la estandarización de Primer Orden cuando la liberación (el flujo del dispositivo "A") es constante.....	32
Tabla 9. Valores de los volúmenes en los diferentes dispositivos del aparato de simulación.....	34
Tabla 10. Valores de los flujos de entrada en los diferentes dispositivos del aparato de simulación.....	34
Tabla 11. Valores de las constantes teóricas.....	35
Tabla 12. Los valores de las Concentraciones en "C" (C_c) simuladas y experimentales, donde C_c teórico 1 y C_c1 son valores del primer perfil; C_c teórico 2 y C_c2 son valores del 2º perfil y C_c teórico 3 y C_c3 son valores del tercer perfil. (Recordar que se hizo por triplicado)....	37
Tabla 13. Cálculos para obtener los valores de las constantes por medio del método de las Residuales.....	39
Tabla 14. Resultados de las constantes por medio del método de las Residuales.....	40
Tabla 15. Cálculos para obtener los valores de las constantes por medio del método de Wagner.....	41
Tabla 16. Resultados de los valores de las constantes de velocidad por medio del método de Wagner.....	43
Tabla 17. Comparaciones sobre datos finales experimentales y teóricos obtenidos de la estandarización de la cinética de primer orden por medio de los métodos de Residuales y Wagner.....	43
Tabla 18. Resultados de las C_c 's teóricas y experimentales, donde C_c teórico y C_c1 corresponden al primer perfil de concentraciones, C_c teórico 2 y C_c2 pertenecen al segundo perfil y C_c teórico 3 y C_c3 corresponden al tercer perfil (recordar que se realizó por triplicado).....	47

Tabla 19. Resultado del promedio de las constantes de velocidad obtenidas por el método de las Residuales.....	49
Tabla 20. Resultado del promedio de las constantes de velocidad obtenidas por el método de Wagner.....	49
Tabla 21. Comparaciones sobre datos finales experimentales y teóricos obtenidos de la estandarización alternando el flujo de entrada en C obtenidos de la cinética de primer orden por medio de los métodos de Residuales y Wagner.....	50
Tabla 22. Registro de los flujos de entrada en los dispositivos y sus volúmenes, así como los resultados de las constantes de velocidad simuladas.....	55
Tabla 23. Resultados de las concentraciones teóricas y experimentales de Orden Cero.	56
Tabla 24. Resultado de todas las constantes de velocidad de orden cero por el método de las Residuales.....	58
Tabla 25. Valores de todas las constantes obtenidas de la estandarización de Orden Cero por el método de Wagner.....	63
Tabla 26. Datos de Concentraciones y absorbancias de la curva de calibración empleada en la obtención de los perfiles concentración de metoprolol.....	66
Tabla 27. Resultados de concentraciones experimentales de los comprimidos de metoprolol.....	67
Tabla 28. Resultados de las constantes k_e , k_a y k_d obtenidas de los perfiles de concentración de los comprimidos de metoprolol.....	68
Tabla 29. Promedios de las constantes k_e , k_a y k_d obtenidas de los valores de la tabla anterior.....	69
Tabla 30. Resultados de concentraciones experimentales de la materia prima de metoprolol, donde C_{p1} , C_{p2} y C_{p3} son del 1º, 2º y 3er perfil respectivamente.....	69
Tabla 31. Resultados de las constantes k_e , k_a y k_d obtenidas de los perfiles de concentración plasmática-tiempo de la materia prima de metoprolol.....	71
Tabla 32. Promedios de las constantes k_e , k_a y k_d de la materia prima de metoprolol obtenidas de los valores de la tabla anterior.....	71
Tabla 33. Valores obtenidos de la estandarización que se tomarán en cuenta para el análisis final al mismo flujo al cual se estudió el metoprolol.....	73
Tabla 34. Promedio de resultados de las constantes k_e , k_a y k_d obtenidas de los perfiles de concentración de los comprimidos de metoprolol.....	75
Tabla 35. Resultados de las constantes k_e , k_a y k_d obtenidas de los perfiles de concentración de los comprimidos de metoprolol.....	75

2. INTRODUCCIÓN.

Existen una serie de fases o etapas necesarias para alcanzar la actividad terapéutica al administrar un medicamento.

La primera es la fase biofarmacéutica, la cual a su vez, comprende la siguiente serie de eventos:

Liberación o cesión el fármaco hacia el medio circundante, a partir de la forma farmacéutica que contiene al principio activo.

Disolución del fármaco liberado en el medio que le rodea.

Difusión de las moléculas disueltas del principio activo, a través del líquido circundante, hacia las membranas celulares.

Absorción, del principio activo a través de las membranas biológicas, para alcanzar circulación general y a través de ésta llegar al sitio de acción donde se llega a dar el efecto farmacológico.

La liberación es un proceso complejo que puede incluir etapas de desintegración y disgregación de la forma de dosificación, con posterior disolución y difusión de las moléculas solubilizadas, a través del vehículo (excipientes) hacia el medio externo (fluidos biológicos *in vivo*, o medio de disolución *in vitro*).

En el caso de la disolución, sólido en líquido, el producto a disolver (sólido) pasa al disolvente involucrando una transferencia de masa o materia a través de una difusión para dar origen a una solución (de naturaleza dispersa). En la interfase, se presenta la dinámica de renovación del área de contacto entre el sólido y el líquido. El aspecto cuantitativo del fenómeno, se expresa a través de modelos matemáticos que incluyen una constante de velocidad de disolución. La cuantificación de los cambios de concentración del soluto en la solución con respecto al tiempo, representa un proceso cinético denominado "velocidad de disolución", que está caracterizado por una constante de velocidad que puede ser de orden diverso, (cero o primero) según el modelo o tipo de cinética que se haya presentado.

Por eso, al ingerir un medicamento, una forma farmacéutica sólida (un comprimido), no conocemos la velocidad de liberación de éste dentro del organismo, su constante ni el orden que tiene ésta; tampoco podemos conocer de qué forma la liberación del fármaco influye sobre los otros dos procesos biofarmacéuticos (absorción y eliminación). Hasta donde sabemos, en el caso de formas farmacéuticas sólidas,

cuando la disolución es mucho más lenta en comparación con la disgregación y la desintegración de la forma farmacéutica y a la absorción del fármaco, la velocidad de disolución de éste, limita la etapa de su absorción y por lo tanto el inicio e intensidad del efecto farmacológico.

Lo que no sabemos en este caso es como la velocidad de disolución limita estas etapas.

El presente trabajo está enfocado a demostrar que por medio de un estudio biofarmacéutico *in vitro* nos es posible conocer la verdadera cinética de liberación y su constante dentro de una forma farmacéutica sólida.

Al conocer esos parámetros también es posible conocer la forma en que influyen en los procesos de absorción y eliminación. Además nos permitirá aplicar los procesos cinéticos seriados como fundamento para el estudio de la liberación de fármacos en las formas farmacéuticas sólidas.

3. OBJETIVOS:

- Estudiar la cinética y la velocidad de liberación del metoprolol desde su forma farmacéutica *in vitro* para comprender cómo afectan éstas a los procesos cinéticos de absorción y eliminación.
- Estandarizar los procesos cinéticos seriados, para conocer la forma en que el proceso de liberación influye en la entrada y salida del ácido nalidíxico.
- Utilizar el aparato de simulación cinética en la aplicación de procesos cinéticos seriados al estudio de liberación de los fármacos ácido nalidíxico y metoprolol.
- Utilizar los procesos cinéticos seriados como fundamento para el estudio de la liberación de metoprolol desde su forma farmacéutica sólida.
- Mostrar que se puede conocer la verdadera cinética de liberación así como su constante en la forma farmacéutica sólida del metoprolol a través de un estudio biofarmacéutico.

4. GENERALIDADES

4.1.1 MODELOS FARMACOCINÉTICOS COMPARTIMENTALES

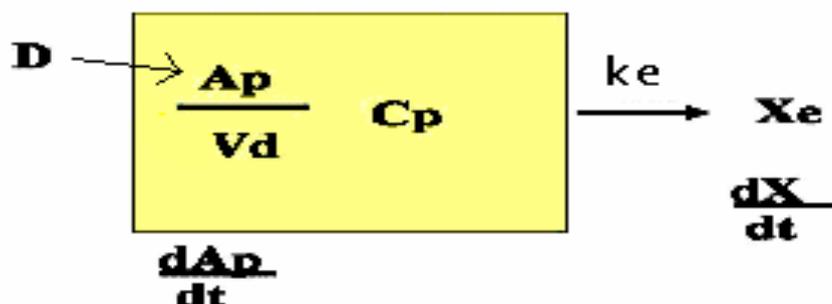
Dentro de los modelos que tratan de explicar lo que sucede con un fármaco dentro del organismo se encuentran los modelos denominados “modelos compartimentales”.

Por tal motivo suele considerarse al organismo como una entidad o varias entidades cuya principal cualidad es la de tener un comportamiento homogéneo, entendiéndose éste último como el hecho de que las concentraciones de todos los componentes del compartimento cambien sus concentraciones proporcionalmente.

En el caso de que se considere al organismo como una única entidad se dice que es un compartimento; en farmacocinética se denomina tal caso como “Modelo Abierto de Un Compartimento” el cual describe, explica y predice las concentraciones de fármaco en función del tiempo al entrar en un sistema que tiene intercambio de materia con su exterior.

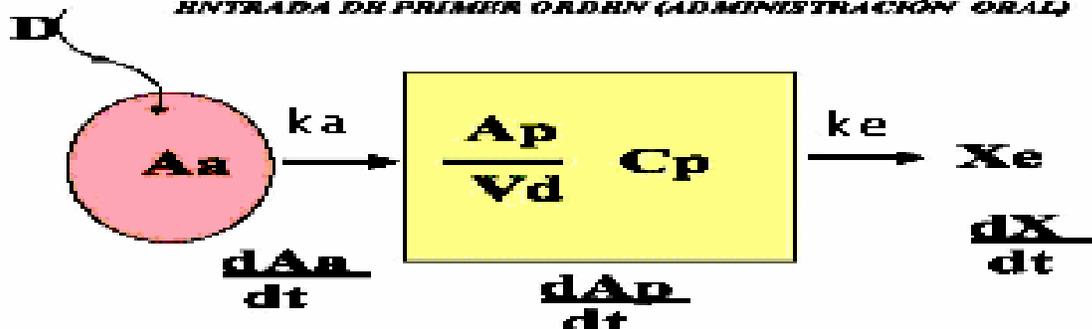
Las diversas formas en que un fármaco se puede administrar, determinan la forma de entrada al sistema (Ver fig. 1).

MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO
ENTRADA INMEDIATA (ADMINISTRACION INTRAVENOSA)



D = dosis del fármaco
 A_p = cantidad de fármaco dentro del organismo
 V_d = volúmen de distribución
 C_p = concentración plasmática
 X_e = cantidad de fármaco eliminado

MODELO ABIERTO DE UN COMPARTIMENTO
ENTRADA DE PRIMER ORDEN (ADMINISTRACION ORAL)



D = dosis de fármaco
 A_a = cantidad de fármaco liberado
 A_p = cantidad de fármaco en el organismo
 V_d = volúmen de distribución
 C_p = concentración plasmática
 X_e = cantidad de fármaco eliminado

Figura 1. Modelo Abierto de Un Compartimento. Se ilustran dos maneras en las que al fármaco puede entrar al organismo. En la primera el fármaco es colocado de forma instantánea en el interior del compartimento y en la segunda el fármaco es depositado en un lugar desde el cual puede ser absorbido y así entrar al compartimento mediante un proceso cinético de primer orden.

Para que un modelo sea aplicable normalmente se establecen algunos supuestos que lo hacen funcional:

SUPUESTOS DE ENTRADA:

- Entrada inmediata: La cantidad administrada entra total e instantáneamente.
- Entrada mediata: La cantidad administrada llega al sitio de absorción instantáneamente y entra al compartimento mediante un proceso de primer orden.

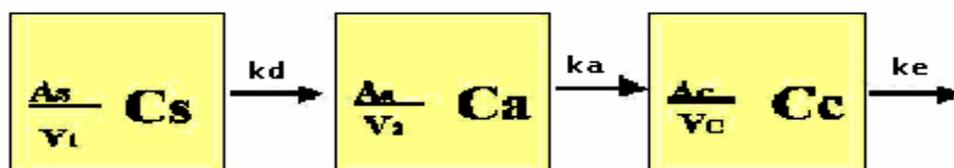
SUPUESTO DE DISTRIBUCIÓN:

- La cantidad que entra al compartimento se distribuye homogénea e instantáneamente.

SUPUESTO DE ELIMINACIÓN:

- La cinética del proceso de eliminación es de primer orden y está caracterizada por una constante del proceso.

Este modelo se puede ampliar para considerar el proceso que precede a la entrada del fármaco. En tal caso tendremos el esquema que se muestra en la figura 2.



A (s, a, c): fármaco en la forma de dosificación, en el sitio de absorción y dentro del organismo respectivamente.
V (1, 2, c): volúmenes en los que se encuentran las cantidades respectivas.
C (s, a, c): concentraciones de fármaco en cada caso.

Figura 2. Cuando se administran fármacos ocurren distintos procesos que quedan ilustrados en esta figura. En el primer cuadro, la liberación del fármaco, en el segundo, la entrada del fármaco al organismo y en el tercero la salida del fármaco desde el organismo.

En cada uno de los procesos existe una cinética que lo caracteriza y por lo tanto, bajo los supuestos adecuados se establecen las ecuaciones diferenciales con las cuales se pueden encontrar los modelos matemáticos para cada uno de los procesos y el proceso global. Esto se ilustra enseguida.

Los procesos pueden ser simulados mediante materiales de laboratorio en los cuales se puede controlar su cinética en magnitud y orden.

Para esto consideremos que un recipiente contiene una cantidad X de sólido disuelto en un volumen de líquido V, la concentración será por tanto X/V.

Si se sustituye una fracción F del volumen total por líquido fresco, entonces se extraerá la misma fracción de la cantidad total, después de esto la cantidad remanente es F*X y la nueva concentración será (F*X)/V.

Si esto lo repetimos varias veces entonces se retira siempre la misma fracción de fármaco en cada ocasión, misma fracción pero cantidades decrecientes.

Esto es un decaimiento exponencial de primer orden. La cantidad que se retira es directamente proporcional a la fracción del volumen que se retira y se sustituye por líquido fresco.

En forma práctica esto se logra si cada cuadro ilustrado en la fig. 2 se materializa en un recipiente con un volumen definido, entonces se puede lograr en ellos procesos de primer orden al hacer pasar un flujo de líquido limpio a través de él y transportar una fracción del sólido de un recipiente al otro.

La ecuación de primer orden es la siguiente:

$$dA_s/dt = k_1 * A_s \quad (\text{Ecuación 1a en términos de cantidad})$$

Donde:

A_s es la cantidad de fármaco en la forma de dosificación

dA_s es el cambio de la cantidad de fármaco en la forma de dosificación

dt es el cambio del tiempo y

K₁ es la constante de velocidad

$$dC_s/dt = k_1 * C_s \quad (\text{Ecuación 1b en términos de concentración})$$

Donde:

C_s es la concentración de fármaco en la forma de dosificación

dC_s es el cambio de la concentración de fármaco

dt es el cambio del tiempo y

k₁ es la constante de velocidad

En ella se ha sustituido a k₁ que es la constante de proporcionalidad que caracteriza al proceso de primer orden.

Si consideramos que una cantidad puede ser determinada mediante la concentración y el volumen en el cual se encuentra ($A_s = V_s \cdot C_s$) y lo sustituimos en la ecuación 2a entonces tendremos la siguiente ecuación:

$$dA_s/dt = k_1 \cdot V_s \cdot C_s \quad (2a)$$

reordenando sus términos:

$$dA_s/(V_s \cdot C_s \cdot dt) = k_1 \quad (2b)$$

En esta última se puede interpretar que la fracción retirada es constante a un volumen constante V_s y a un tiempo dt dado.

En realidad un volumen retirado en una diferencial de tiempo no es más que el flujo de líquido limpio que se hace pasar a través de los recipientes. Esto se representa mejor al reorganizar otra vez la ecuación 2b:

$$dA_s/(C_s \cdot dt) = k_1 \cdot V_s \quad (2c)$$

La cual es representativa de lo que se conoce como depuración y desde el punto de vista farmacocinético es el volumen hipotético de plasma que es "limpiado" de fármaco en un tiempo determinado.

Así, si se controla el flujo que se hace pasar a través de los recipientes y se mantiene fijo el volumen del mismo, se puede establecer para la transferencia de masa (en nuestro caso) una cinética de primer orden cuya magnitud de su constante característica es dada por:

$$k = J/V \quad (3)$$

Donde:

J es el flujo y

V el volumen del recipiente

Por otro lado, tenemos que una cinética de orden cero es aquella en la cual la velocidad de transferencia de masa es constante

$$dA_s/dt = k_1 \quad (4)$$

Este proceso es más fácil de controlar, ya que basta con hacer pasar a través de uno de los recipientes un flujo de una solución con una concentración fija de fármaco para tener una transferencia de masa a velocidad constante y, a la vez, una cinética de orden cero para ese recipiente.

Las combinaciones son las que se aplican en este estudio ya que las combinaciones, también pueden hacerse para lograr diversos efectos sobre los recipientes.

Es decir que se puede tener un flujo con líquido limpio y otro con una solución a concentración fija, para tener una transferencia de orden cero en la entrada del fármaco y una cinética de primer orden para la absorción y eliminación con una constante que es determinada por la suma de ambos flujos. Es decir:

$$K=(F1+F2)/V \quad (5)$$

El presente trabajo está enfocado a tener un sistema que por medio de la estandarización¹ de los diferentes procesos cinéticos y su combinación, se pueda calcular la verdadera cinética y la constante de velocidad de cualquier forma farmacéutica aunque la estandarización no se lleve a cabo con la misma materia de la forma farmacéutica, porque todas las variables están controladas.

¹ Entendiendo por estandarización como el control total del sistema para obtener una determinada constante de velocidad ya sea de liberación, absorción y eliminación.

4.1.2. FACTORES QUE ALTERAN LA LIBERACIÓN DEL FÁRMACO. (6)

La liberación consiste en una serie de procesos mediante los cuales el fármaco llega a estar en solución en el sitio de absorción.

4.1.2.1 Factores que alteran la liberación inherentes al fármaco son:

- Tamaño de partícula.
- Solubilidad (a mayor solubilidad, mayor absorción).
- Cristalinidad, polimorfismo (diferentes cristales, diferente solubilidad).
- pka.
- Polaridad.
- Coeficiente de partición.

4.1.2.2 Factores que alteran la liberación inherentes a la formulación y al proceso de fabricación son:

- Cantidad y naturaleza de los diluentes (hidrófilos o hidrófobos).
- Tamaño y distribución de los poros del comprimido.
- Cantidad y método de adición del agente desintegrante (inter y/o intraparticular).
- Presencia o ausencia de agentes surfactantes o tensoactivos.
- Grosor y naturaleza química de los recubrimientos en grageas (permeabilidad al agua, solubilidad en función del pH).
- Fuerza y velocidad de compresión. (distribución y tamaño de poros).

4.1.2.3 Factores que alteran la liberación inherentes al sitio de absorción son:

- Tamaño del poro, permeabilidad.
- pH: especie con o sin carga.
- Área de absorción (mayor área, mayor absorción).
- Movimiento tisular del sitio de absorción.
- Irrigación sanguínea.
- Contenido alimenticio (en el caso de estómago e intestino).

4.1.3. ASPECTOS MECÁNICOS Y FISICOQUÍMICOS RELACIONADOS CON EL PROCESO DE DISOLUCIÓN. (2)

La facilidad y rapidez con que se renueva la fase entre el sólido y el líquido, es la base para un proceso que incluye desintegración, disgregación y finalmente la disolución de las moléculas contenidas en las partículas sólidas. Cada una de estas fases, requiere de un cierto tiempo, y cualquiera de ellas puede ser un factor limitante en la velocidad de disolución.

Para que un fármaco ejerza su acción, debe ser absorbido, distribuido, biotransformado y finalmente excretado del organismo. Lo anterior está en función de dos aspectos: sus características intrínsecas de absorbabilidad y su estado físico, que debe ser el de molécula disuelta.

La prueba de disolución cuantifica al fármaco liberado a partir de una forma farmacéutica sólida, a un tiempo y en condiciones *in vitro* preestablecidas.

Los factores que determinan las características del proceso de disolución aparente de los fármacos, se pueden agrupar en cuatro rubros:

- Propiedades fisicoquímicas del fármaco que incluyen: pka, estado químico (ácido, base, sal, anhidros, hidratos), estado cristalino (amorfo, polimorfos), tamaño y forma de la partícula.
- Propiedades fisicoquímicas del medicamento: la velocidad de disolución aparente, el proceso (o reproceso) de fabricación y la edad del medicamento.
- Propiedades hidrodinámicas del sistema: se incluyen aspectos tales como geometría del agitador y del recipiente para disolución.
- Entre los factores biológicos que pueden afectar la disolución y/o la biodisponibilidad de un fármaco, se pueden mencionar los siguientes: pH y presencia de enzimas en el sitio de administración del medicamento, la velocidad de vaciamiento gástrico y motilidad intestinal y las condiciones dietéticas relacionadas con la administración del medicamento.

4.1.4. TIPOS DE LIBERACIÓN. (6)

4.1.4.1 Liberación discontinua:

Un comprimido de acción repetida libera una cantidad de fármaco que excede las necesidades inmediatas. A continuación el nivel plasmático cae por debajo de la concentración mínima eficaz antes de la desintegración del núcleo. Cuando esto sucede, la concentración sanguínea evoluciona de forma similar a la dada para la primera dosis.

La liberación se programa teniendo en cuenta las propiedades fisiológicas del sistema gastrointestinal (pH, secreciones, actividades enzimáticas, tiempo de tránsito.) y las propiedades fisicoquímicas del recubrimiento (pH de disolución, hidrólisis enzimática, solubilidad).

Ejemplo 1:

Cápsulas que contienen la dosis total de principio activo que está fraccionada en cuatro partes iguales y cada fracción con capas de recubrimiento de espesor variable y con una centena de gránulos. Un grupo, no recubierto, libera rápidamente la dosis inicial mientras que las otras fracciones poseen recubrimientos de espesor creciente, van regulando la liberación a diferentes tiempos.

Ejemplo 2: Formas similares, las Medulas, son cápsulas que contienen microgránulos de principio activo recubiertos por copolímeros constituidas por el ácido maléico, la disolución depende, del pH del medio y del espesor del recubrimiento, una primera fracción sin recubrimiento libera la dosis inicial, mientras las demás fracciones, con 2 o 3 capas de recubrimiento se irán deshaciendo hasta liberar al principio activo.

4.1.4.2 Liberación continúa:

El mecanismo básico es principalmente la difusión y ocurre con una difusión por diálisis a través de una membrana permeable aplicando sobre los comprimidos y sobre todo a los microgránulos teniendo un recubrimiento denominado "barrera" que es un recubrimiento insoluble en condiciones fisiológicas, esta película deja difundir progresivamente el fármaco hacia el medio exterior por un proceso de diálisis, teniendo la liberación del principio activo que depende de la permeabilidad de la membrana y se realiza a través de los poros.

Dichos poros se forman durante el hinchamiento del agente de recubrimiento en el medio digestivo o como consecuencia de la disolución de constituyentes hidrosolubles, incluidos en la película, durante la preparación.

La liberación del fármaco se efectúa en tres etapas:

1. Penetración del medio de disolución a través de la membrana, con un hinchamiento de la misma, que induce un cierto periodo de latencia.
2. Disolución del principio activo en el interior del microgránulo.
3. Difusión hacia el exterior, a través de la membrana, del principio activo disuelto.

Generalmente se manejan dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido, uno de ellos es el de velocidad intrínseca de disolución y se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante. El segundo término, es el de velocidad aparente o global de disolución, el cual se aplica al proceso de disolución de fármacos contenidos en un medicamento, sin considerar una superficie constante del sólido.

4.1.5. DISOLUCIÓN DE FÁRMACOS COMO PROCESO LIMITANTE DE ABSORCIÓN. (2)

Cuando el proceso de disolución del principio activo presenta una cinética lenta y el proceso de absorción es rápido, se dice que la disolución es el paso limitante para los procesos posteriores. Esto es particularmente aplicable a fármacos poco solubles en medio acuoso.

En el caso de las formas farmacéuticas sólidas, cuando el proceso de disolución es mucho más lento en comparación a los de desintegración y disgregación de la forma de dosificación, y al de absorción del fármaco, la velocidad de disolución de éste, controla completamente la etapa de su absorción.

El término disolución aparente o global, indica una masa total de sólido disuelto por unidad de tiempo y es aplicado a la disolución de fármacos en formas farmacéuticas sólidas ya que implica un cambio en el área interfacial entre sólido y disolvente; es caracterizada por una constante de disolución aparente (K_d), la cual incluye la dinámica de la “velocidad de corte” entre el sólido y el disolvente, es decir, la velocidad a la cual el disolvente puro o fresco, entra en contacto con la superficie del sólido a disolver. Esta velocidad está en función de variables que deben ser controladas, a fin de obtener resultados de disolución repetibles *in vitro*.

Las variables a controlar son las siguientes:

El patrón de flujo del disolvente en el aparato de disolución.

La turbulencia.

Viscosidad.

Tensión superficial.

Gases disueltos en el mismo.

La geometría y la vibración del aparato para disolución.

Una vez que ese principio activo ha sido formulado en una forma farmacéutica, ésta debe permitir la liberación del mismo hacia el sitio de acción en una cantidad y a una velocidad adecuada para lograr la respuesta terapéutica deseada. Esta idea es el fundamento del concepto denominado biodisponibilidad de un principio activo a partir de una forma farmacéutica.

4.1.6. CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN APARENTE DE UN FÁRMACO. (10)

4.1.6.1 Orden Cero

La mayoría de los compuestos siguen una cinética de eliminación de primer orden; pero no todos; el alcohol etílico sigue una cinética de orden cero. En ella la velocidad de eliminación es independiente de la concentración y sólo es función del tiempo.

Durante la eliminación, la cinética de orden cero se presenta cuando se saturan las enzimas de un camino metabólico.

Si la concentración de un agente es muy alta, se saturarán las enzimas y su eliminación mostrará una cinética de orden cero aparente, aunque a concentraciones no saturadas presente una cinética de primer orden. Por el contrario, los compuestos que normalmente se eliminan siguiendo una cinética de orden cero, cuando sus concentraciones son muy bajas, su eliminación sigue una cinética de primer orden aparente.

El modelo que representa la cinética de orden cero es:

$$dC_p / dt = K_o$$

Donde:

K_o es la constante de velocidad de orden cero,

dC_p es el cambio de concentración plasmática

t es el tiempo.

Cuando el nivel se aproxima a la concentración de estado estacionario las velocidades de eliminación y de absorción son iguales.

Se necesitan aproximadamente 5 vidas medias para alcanzar el estado estacionario, así que los compuestos que se eliminan muy lentamente tardan mucho en alcanzarlo.

Un medicamento puede ser diseñado para liberar la misma cantidad de fármaco por unidad de tiempo, como es el caso de los medicamento de liberación sostenida. En otras palabras, la cantidad de fármaco disuelto es independiente a la dosis del mismo.

Este tipo de procesos se caracterizan por una constante de velocidad de disolución denominada de orden cero.

4.1.6.2 Primer Orden

Una cinética de eliminación es de primer orden si se supone que llega rápidamente al equilibrio en la interfase sangre-tejido. En este caso, el cambio de concentración en plasma refleja el cambio de concentración en los tejidos.

Este modelo establece que la velocidad de eliminación de un compuesto, en un momento dado, solo es proporcional a su concentración.

La variable eliminación incluye la expulsión del compuesto por todas las rutas de excreción y la desaparición por biotransformación.

La cinética de primer orden se representa matemáticamente de la siguiente manera:

$$dC_p / dt = -K_{el}C_p$$

Donde:

dC_p es el cambio en la concentración plasmática

K_{el} es la constante de velocidad de eliminación de primer orden y

t es el tiempo.

Este modelo indica que la velocidad global a la que procede la eliminación de un compuesto es directamente proporcional a la concentración.

La velocidad de eliminación es alta cuando la concentración es alta, pero disminuye a medida que la concentración del fármaco disminuye.

En general, el proceso de disolución de un fármaco contenido en un medicamento, presenta una cinética de primer orden; es decir, está en función de la cantidad de principio activo sólido presente.

5. DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1.1 ESTANDARIZACIÓN PARA PRIMER ORDEN CUANDO VARÍA LA LIBERACIÓN Y LA ABSORCIÓN.

5.1.1.1 Material, Reactivos y Equipo

MATERIAL :

- 2 soportes universal
- 1 aros metálicos
- 2 agitadores magnéticos
- 2 nueces
- 2 pinzas de 3 dedos
- 1 matríz con vástago
- 1 embudo de talle largo
- 1 embudo
- 1 probeta de 250 mL.
- 2 vasos de precipitados de 500 mL.
- 1 charola
- 2 barras magnéticas

REACTIVOS:

- sal sódica de ácido nalidíxico
- agua destilada

EQUIPO:

- Espectrofotómetro Varian Cary 13 e.
- Balanza analítica OHAUS AP250D-0
- Bomba peristáltica Masterflex 7553-50
- Botella de Mariotte

5.1.1.2 Descripción del Montaje.

1. En un soporte universal se coloca sobre la base un agitador magnético, sobre él un matríz con vástago (lleno hasta el nivel del vástago con agua y una barra magnética dentro) que se sujeta con una pinza de tres dedos y una "nuez" al soporte universal. En la boca del matríz se coloca un embudo de talle largo como lo muestra la figura 3, este es el dispositivo C.
2. En otro soporte universal se sujeta uno de los dispositivos con una barra magnética dentro y un embudo de tamaño adecuado en la boca como lo muestra la figura 3, este es el dispositivo B. Debajo el dispositivo se coloca un agitador magnético.
3. En el tercer soporte universal se sujeta otro dispositivo sin embudo y con los mismos requisitos que el anterior. Dispositivo A
4. Se conecta la manguera a la bomba peristáltica y se procede a ajustar el flujo requerido con agua destilada, una vez ajustado el flujo una punta de la manguera se conecta al compartimiento B, como muestra la figura 3.
5. Con la botella de Mariotte se procede a ajustar otro flujo también con agua destilada que una vez establecido se procede a conectar la manguera al dispositivo "A" como muestra la figura 3.

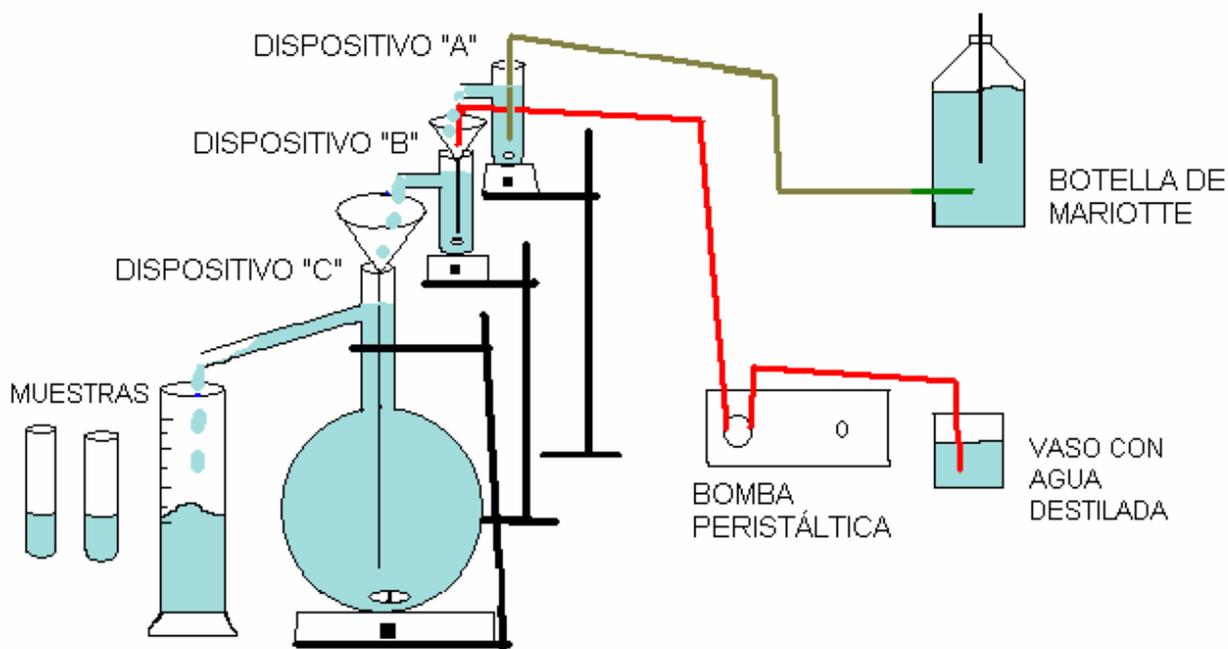


Figura 3: Montaje del Aparato de simulación cinética para estandarizar Primer Orden cuando varía la liberación y la absorción.

5.1.1.3 Procedimiento de estandarización de la cinética de primer orden.

1. Se coloca aproximadamente 20 mg de principio activo en A y se disuelve con agitación, una vez disuelto, se inicia cualquiera de los flujos de entrada en A y en B de los que se muestran a continuación en las tablas:

NÚMERO DE COMBINACIÓN	FLUJO DE ENTRADA EN "A" (mL/min.)	FLUJO DE ENTRADA EN "B" (mL/min.)
1	5	10
2	5	15
3	5	20

Tabla 1. Número de combinaciones, y los flujos que deben tener cada una para una liberación de primer orden.

NÚMERO DE COMBINACIÓN	FLUJO DE ENTRADA EN "A" (mL/min.)	FLUJO DE ENTRADA EN "B" (mL/min.)
1	5	15
2	10	10
3	15	5

Tabla 2. Número de combinaciones, y los flujos que deben tener cada una para una liberación de primer orden.

Se realiza por triplicado cada combinación.

2. Se Toman muestras en la salida de "C" a los 2, 4, 6, 8, 10, 12, 17, 22, 27, 32, 37, 42, 47, 52, 57, 62, 67, 72, 77, 82, 87, 92, 97, 102, 107, 112 y 117 minutos.
3. Se Lee en el espectrofotómetro marca Varian Cary a una longitud de onda de 256.81 nm, ajustando a cero con un blanco de agua destilada.
4. Con ayuda de una curva de calibración se obtienen las concentraciones construyendo con ellas los perfiles de concentración plasmática-tiempo, de los perfiles, se calcula por los métodos de Residuales y Wagner las constantes, k_e , k_a y k_d que pertenecen a "C", "B" y "A" respectivamente. La k_e se obtiene directamente de los últimos valores de los perfiles. Estos serán los valores experimentales.
5. Una vez obtenidas las constantes, se tabulan, se obtienen sus promedios y gráficos.
6. Se calculan los valores teóricos de k_e , k_a y k_d simulando el proceso y se comparan con los valores experimentales para su análisis.

5.1.2 ESTANDARIZACIÓN PARA PRIMER ORDEN CUANDO VARÍA LA LIBERACIÓN Y LA ELIMINACIÓN.

5.1.2.1 Material, Reactivos y Equipo

Mismo que en la página 22.

5.1.2.2 Descripción del Montaje.

1. En un soporte universal se coloca sobre la base un agitador magnético, sobre él un matríz con vástago (lleno hasta el nivel del vástago con agua y una barra magnética dentro), se sujeta con una pinza de tres dedos y una “nuez” al soporte universal, en la boca del matríz colocar un embudo de talle largo como lo muestra la figura 4, este es el dispositivo C.
2. En otro soporte universal se sujeta uno de los dispositivos con una barra magnética dentro y un embudo de tamaño adecuado en la boca como lo muestra la figura 4, debajo el dispositivo se coloca un agitador magnético, este es el dispositivo B.
3. En el tercer soporte universal se sujeta otro dispositivo sin embudo y con los mismos requisitos que en 4. Dispositivo A.
4. Se conecta la manguera a la bomba peristáltica y se procede a ajustar el flujo requerido con agua destilada, una vez ajustado el flujo una punta de la manguera se conecta al compartimiento “A”, como muestra la figura 4.
5. Con la botella de Mariotte, ajustar otro flujo también con agua destilada que una vez establecido se conecta la manguera al dispositivo “C” como muestra la figura 4.

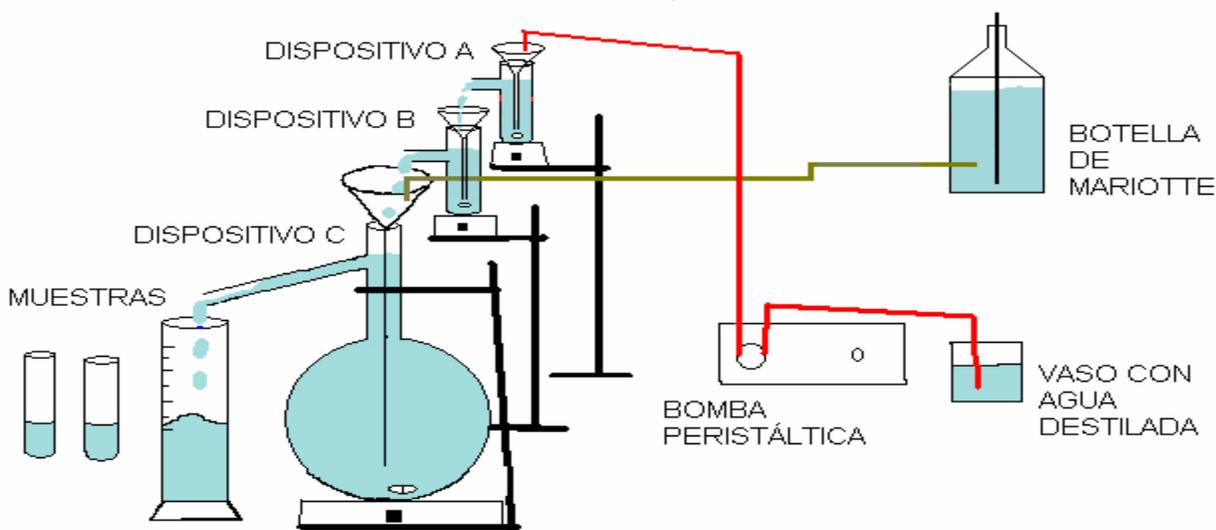


Figura 4: Montaje del Aparato de simulación cinética para estandarizar Primer Orden cuando varía la liberación y la eliminación.

5.1.2.3 Procedimiento de estandarización de la cinética de primer orden cuando varía la liberación y la eliminación.

1. Se coloca aproximadamente 20 mg de principio activo en "A" y se disuelve con agitación, una vez disuelto, se coloca un flujo de entrada en "A" y en "C" como se muestra a continuación en las tablas:

NÚMERO DE COMBINACIÓN	FLUJO DE ENTRADA EN "A" (mL/ min.)	FLUJO DE ENTRADA EN "C" (mL/ min.)
1	5	10
2	5	15
3	5	20

Tabla 3, Número de combinaciones, y los flujos que deben tener cada una para una liberación constante.

NÚMERO DE COMBINACIÓN	FLUJO DE ENTRADA EN "A" (mL/ min.)	FLUJO DE ENTRADA EN "C" (mL/ min.)
1	5	15
2	10	10
3	15	5

Tabla 4, Número de combinaciones, y los flujos que deben tener cada una para una liberación en aumento.

Se realiza por triplicado cada combinación.

2. Se toman muestras en la salida de C a los 2, 4, 6, 8, 10, 12, 17, 22, 27, 32, 37, 42, 47, 52, 57, 62, 67, 72, 77, 82, 87, 92, 97, 102, 107, 112 y 117 minutos.
3. Se leen en el espectrofotómetro marca Varian Cary a una longitud de onda de 256.81 nm, ajustando a cero con un blanco de agua destilada.
4. Con ayuda de una curva de calibración se obtienen las concentraciones construyendo con ellas los perfiles de concentración plasmática-tiempo, de los perfiles se calculan por los métodos de Residuales y Wagner las constantes, k_e , k_a y k_d que pertenecen a "C", "B" y "A" respectivamente. La k_e se obtiene directamente de los últimos valores de los perfiles. Estos serán los valores experimentales.
5. Una vez obtenidas las constantes, se tabula, se obtienen sus promedios y gráficos.
6. Se calculan los valores teóricos de k_e , k_a y k_d estimados para el proceso y se comparan con los valores experimentales para su análisis.

5.1.3 ESTANDARIZACIÓN PARA ORDEN CERO

5.1.3.1 Material, Reactivos y Equipo

MATERIAL :

- 2 soportes universal
- 1 aros metálicos
- 2 agitadores magnéticos
- 2 nueces
- 2 pinzas de 3 dedos
- 1 matríz con vástago
- 1 embudo de talle largo
- 1 embudo
- 1 probeta de 250 mL.
- 2 vasos de p.p. de 500 mL.
- 1 charola
- 2 barras magnéticas

REACTIVOS:

- sal sódica de ácido nalidíxico
- agua destilada

EQUIPO:

- Espectrofotómetro Varian Cary 13 e.
- Balanza analítica OHAUS AP250D-0
- Bomba peristáltica Masterflex 7553-50
- Botella de Mariotte

5.1.3.2 Descripción del Montaje.

1. En un soporte universal se coloca sobre la base un agitador magnético, sobre él un matríz con vástago (lleno hasta el nivel del vástago con agua y una barra magnética dentro), se sujeta con una pinza de tres dedos y una “nuez” al soporte universal, en la boca del matríz se coloca un embudo de talle largo como lo muestra la figura 5, este es el dispositivo C.
2. En otro soporte universal se sujeta un dispositivo con una barra magnética dentro y un embudo de tamaño adecuado en la boca como lo muestra la figura 5, debajo el dispositivo se coloca un agitador magnético, este es el dispositivo B.
3. Se conecta la manguera a la bomba peristáltica y se procede a ajustar el flujo requerido, una vez ajustado el flujo una punta de la manguera se conecta al dispositivo B, como muestra la figura 5.
4. Con la botella de Mariotte se procede a ajustar otro flujo que una vez establecido se conecta la manguera al dispositivo B como muestra la figura 5.
5. En el vaso D se disuelve completamente el fármaco.
6. El vaso E, tiene como contenido agua destilada únicamente.

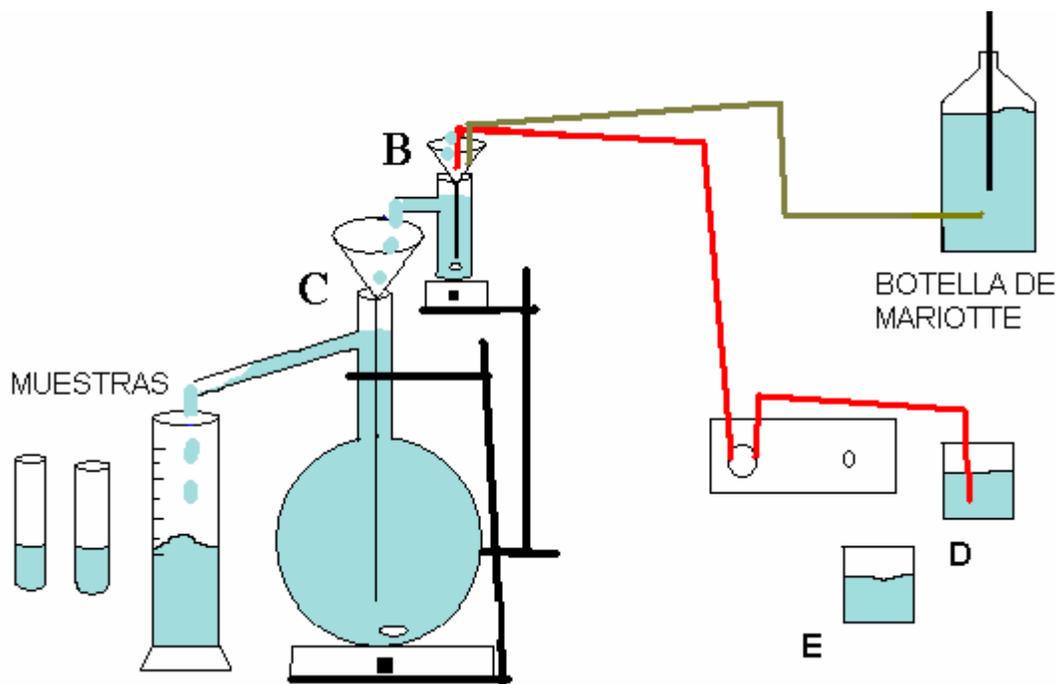


Figura 5: Montaje del Aparato de simulación cinética para estandarizar la orden cero de reacción.

5.1.3.3 Procedimiento de estandarización de la cinética de orden cero.

1. Utilizando B se procede a estandarizar el sistema para obtener un proceso de orden cero.
2. En un vaso de precipitado "D" se dissolve al principio activo y por medio de una bomba peristáltica pasar a "B" con los flujos que a continuación se muestran:

NÚMERO DE COMBINACIÓN	FLUJO DE PROCEDENTE DE "D" (mL / min.)	FLUJO PROCEDENTE DE LA BOTELLA DE MARIOTTE (mL / min.)
1	5	10
2	5	15
3	5	20

Tabla 5, Número de combinaciones, y los flujos que deben tener cada una para una liberación constante a una orden de reacción cero.

NÚMERO DE COMBINACIÓN	FLUJO DE PROCEDENTE DE "D" (mL / min.)	FLUJO PROCEDENTE DE LA BOTELLA DE MARIOTTE (mL / min.)
1	5	15
2	10	10
3	15	5

Tabla 6, Número de combinaciones, y los flujos que deben tener cada una para una liberación en aumento a una orden de reacción cero.

al terminarse la solución "D", se hace pasar solo el disolvente para que finalice el proceso de entrada pero los demás procesos tengan las mismas características cinéticas.

Se realiza cada combinación tres veces pero con la característica que se debe imponer el tiempo en el cual debe terminarse la solución que contiene al fármaco en: 30, 45 y 60 minutos.

3. Se toman muestras en la salida de C a los 2, 4, 6, 8, 10, 12, 17, 22, 27, 32, 37, 42, 47, 52, 57, 62, 67, 72, 77, 82, 87, 92, 97, 102, 107, 112 y 117 minutos.
4. Se leen en el espectrofotómetro marca Varian Cary a una longitud de onda de 256.81 nm, ajustando a cero con blanco de agua destilada.
5. Una vez obtenidas éstas, se procede a tabular, se obtienen promedios y gráficos.
6. Se calculan los valores teóricos de k_e , k_a y k_d simulando el proceso en el programa Excel de la computadora y comparar con los valores experimentales para su análisis.

5.1.4 ENSAYO

5.1.4.1 Material, Reactivos y Equipo

Material:

Mismo que para estandarizar Orden Cero.

Reactivos:

Materia Prima de metoprolol (polvos)

Comprimidos de metoprolol:

Nipresol (metoprolol, tabletas 100 mg);

Laboratorios Bruluart; lote 405860;

Caducidad: 14 mayo del 2006;

Contenido: tartrato de metoprolol

5.1.4.2 Descripción del montaje

Mismo que para estandarizar Orden Cero.

5.1.4.3 Procedimiento

1. Construir una curva de calibración de metoprolol de la siguiente forma:
 - 1.1 Pesar en una balanza analítica, 83.5 mg de materia prima en un vaso de precipitados de 100 mL., disolver con agua destilada y transferir a un matríz volumétrico de 200 mL., lavar el vaso tres veces, el lavado, transferirlo al matríz, llevar a marca de aforo, con agua destilada (solución A).
 - 1.2 Tomar 1 mL. de la solución "A" con una pipeta volumétrica y transferir a un matríz volumétrico de 25 mL., llevar a la marca de aforo.
 - 1.3 Tomar 2 mL. de la solución "A" con una pipeta volumétrica y transferir a un matríz volumétrico de 25 mL., llevar a la marca de aforo.
 - 1.4 Tomar 3 mL. de la solución "A" con una pipeta volumétrica y transferir a un matríz volumétrico de 25 mL., llevar a la marca de aforo.
 - 1.5 Tomar 4 mL. de la solución "A" con una pipeta volumétrica y se transferir a un matríz volumétrico de 25 mL., llevar a la marca de aforo.
 - 1.6 Tomarán 5 mL. de la solución "A" con una pipeta volumétrica y transferir a un matríz volumétrico de 25 mL., llevar a la marca de aforo.

- 1.7 Tomar 6 mL. de la solución "A" con una pipeta volumétrica y transferir a un matríz volumétrico de 25 mL., llevar a la marca de aforo.
 - 1.8 Tomar 7 mL. de la solución "A" con una pipeta volumétrica y transferir a un matríz volumétrico de 25 mL., llevar a la marca de aforo.
 - 1.9 Tomarán 8 mL. de la solución "A" con una pipeta volumétrica y transferir a un matríz volumétrico de 25 mL., llevar a la marca de aforo.
 - 1.10 Tomar 9 mL. de la solución "A" con una pipeta volumétrica y transferir a un matríz volumétrico de 25 mL., llevar a la marca de aforo.
 - 1.11 Tomar 10 mL. de la solución "A" con una pipeta volumétrica y transferir a un matríz volumétrico de 25 mL., llevar a la marca de aforo.
 - 1.12 Repetir desde el punto 1.2 hasta el 1.11 ya que las soluciones deben ser por duplicado.
 - 1.13 Leer las soluciones a una longitud de onda de 275 nm.
-
2. Ahora bien una vez obtenida la curva de calibración se coloca el comprimido sobre el dispositivo "B" y se deja fluir agua destilada a una velocidad de 20 mL/min., se toman muestras a los 2, 4, 6, 8, 10, 12, 17, 22, 37, 32, 37, 42, 47, 52, 57, 62, 67, 72, 77, 82, 87, 92, 97, 102, 107, 112, 117, minutos, con la ayuda de la curva de calibración se obtienen las concentraciones de metoprolol, se construyen un perfil de concentración tiempo por triplicado.
 3. Se obtienen los parámetros cinéticos.
 4. Se colocan sobre la bolsa 100 mg de metoprolol y se hace pasar agua destilada a una velocidad de 20 mL./min., se toman muestras a los 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 22, 37, 32, 37, 42, 47, 52, 57, 62, 67, 72, 77, 82, 87, 92, 97, 102, 107, 112, 117, min., con la ayuda de la curva de calibración se obtienen las concentraciones de metoprolol, se construye un perfil de concentración tiempo.
 5. De todos los perfiles, se calculan por los métodos de Residuales y Wagner las constantes k_e , k_a y k_d .
 6. Una vez obtenidas éstas, se procede a tabular, se obtienen promedios y gráficos para observar el comportamiento y se comparan con los gráficos que ya se tienen estandarizados, encontrar al que pertenece y conocer el orden de la cinética y el valor de su constante.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al realizar este trabajo, se emplean dos sustancias, uno de ellos es el ácido nalidíxico que fue usado en la estandarización y el metoprolol contenido como activo en las tabletas usadas para el ensayo. El motivo por el cual se hizo así es que en el caso de la estandarización se desea mostrar que las variables del sistema se encuentran totalmente controladas, tales como la agitación, el volumen de los compartimientos, las velocidades de los flujos de entrada y salida y el orden del proceso. Así, teniendo al sistema totalmente controlado, se utilizó al ácido nalidíxico para estandarizar aunque se hubiera podido utilizar cualquier otro activo ya que los resultados no están en función de la sustancia utilizada sino del control que se tenga de las variables del sistema.

En cuanto al ensayo, la estandarización está diseñada para encontrar la cinética y la constante de velocidad de liberación de cualquier principio activo contenido en una forma farmacéutica sólida, de igual forma propongo para futuros trabajos, comprobar este comentario.

PRIMER ORDEN:

LIBERACIÓN Y ABSORCIÓN

1. Curva de Calibración.

Curva de ácido Nalidíxico		
C(mcg/mL)	Absorbancia	Absorb./ C
3.012	0.2829	0.0939243
6.024	0.5674	0.09418991
9.036	0.8525	0.09434484
12.048	1.1413	0.09472942
15.06	1.4142	0.09390438
18.072	1.6876	0.09338203
21.084	1.9324	0.09165244
3.012	0.2761	0.09166667
6.024	0.5619	0.09327689
9.036	0.8414	0.09311642
12.048	1.1401	0.09462981
15.06	1.4053	0.09331341
18.072	1.7007	0.09410691
21.084	1.9691	0.09339309
3.012	0.2772	0.09203187
6.024	0.551	0.09146746
9.036	0.8441	0.09341523
12.048	1.1389	0.09453021
15.06	1.3969	0.09275564
18.072	1.7016	0.09415671
21.084	1.9598	0.092952

r	0.9997846	
r ²	0.99956924	
m	0.09317057	
b	0.00330952	
media	0.09337808	
devs. est.	0.00100124	
CV (%)	1.07224844	

Tabla 7: datos de la curva de calibración utilizada para calcular las concentraciones de ácido nalidíxico en la estandarización de primer orden cuando la liberación (el flujo del dispositivo "A") es constante.

2. Absorbancias

A continuación se muestra, cómo se llevó a cabo el tratamiento de datos para la serie de combinaciones de flujos en la estandarización de Primer Orden, solo se muestran una serie de datos por triplicado.

	A-5; B-20	A-5; B-20	A-5; B-20
LECTURA	Abs1	Abs2	Abs3
1	0.4185	0.2201	0.3358
2	0.8196	0.597	0.83
3	1.1412	0.9714	1.2722
4	1.3875	1.2296	1.5601
5	1.589	1.4381	1.7634
6	1.681	1.5893	1.883
7	1.783	1.8104	1.9397
8	1.7173	1.7992	1.837
9	1.5717	1.7261	1.648
10	1.3818	1.5849	1.4227
11	1.2098	1.41	1.2132
12	1.0286	1.2455	1.0043
13	0.8815	1.0797	0.8347
14	0.7402	0.9297	0.6962
15	0.6197	0.7845	0.5655
16	0.5042	0.6362	0.4582
17	0.4255	0.5508	0.3763
18	0.3507	0.4739	0.2944
19	0.2942	0.3801	0.2526
20	0.2444	0.3162	0.205
21	0.2008	0.2887	0.1676
22	0.1616	0.2443	0.135
23	0.1339	0.2178	0.1107
24	0.1115	0.173	0.0936
25	0.0989	0.1568	0.081
26	0.083	0.1329	0.0649
27	0.0659	0.0744	0.0523

Tabla 8: Absorbancias obtenidas de la estandarización de Primer Orden; cuando la liberación (el flujo del dispositivo "A") es constante.

3. Fórmulas para cálculo de concentraciones

A partir de las Absorbancias, se procede a calcular las concentraciones experimentales con ayuda de una curva de calibración y con la fórmula de Beer-Lambert:

$$\text{Abs} = (\varepsilon * l) * C$$

$$Y = m * x + b$$

Donde:

Abs es la absorbancia

ε es el coeficiente de absortividad molar

l es la longitud de la celda y C es la concentración de ácido nalidíxico

si $b=0$; entonces nos queda:

$$\text{Abs} = (\epsilon * l) * C$$

$$Y = m * x$$

Despejando a la concentración:

$$C = \text{Abs}/(\epsilon * l)$$

Con la ecuación anterior ya podemos calcular la concentración de ácido nalidíxico experimental.

4. Cálculo de concentraciones Teóricas

A la par, se realiza la simulación de este proceso para obtener los valores teóricos obtenidos por transformadas de Laplace (como se ve más adelante) y así saber qué tan cerca o qué tan alejados se encuentran los perfiles teóricos de los experimentales; la simulación se realiza de la siguiente manera:

1. Se miden los volúmenes de los dispositivos y se registran

Volumen en "A" (mL.)	28
Volumen en "B" (mL.)	25
Volumen en "C" (mL.)	500

Tabla 9. Valores de los volúmenes en los diferentes dispositivos del aparato de simulación.

2. A continuación se registran los flujos que se impusieron a cada dispositivo, el flujo en el dispositivo "C" es la suma de los flujos del dispositivo "A" + el flujo en el dispositivo "B"

Flujo 1 (mL/min.)	5
flujo 2 (mL/min.)	20
flujo 3 (mL/min.)	25

Tabla 10. Valores de los flujos de entrada en los diferentes dispositivos del aparato de simulación

3. Para calcular las constantes simuladas se parte del siguiente análisis:

$$Cl = (Vd) (k).$$

Despejando K:

$$k = Cl/Vd.$$

Se interpreta:

k = flujo de entrada en el compartimento/volumen del dispositivo.

Teniendo como resultado:

k_d (min^{-1})	0.17857
k_a (min^{-1})	0.8
k_e (min^{-1})	0.05

Tabla 11. Valores de las constantes teóricas

4. Aplicación del Método de las Transformadas de Laplace.

En farmacocinética, esencialmente todos los procesos de velocidad, excepto la cinética enzimática de Michaelis-Menten, son aparentemente lineales (es decir, de orden cero o de primer orden). La transformada de Laplace se utiliza para resolver ecuaciones diferenciales lineales y, por consiguiente, es aplicable a la solución de ecuaciones de velocidad de orden cero y de primer orden.

Esencialmente, lo que hace la transformada de Laplace es reemplazar el dominio del tiempo en una expresión de velocidad por el dominio complejo del operador de Laplace. Esto se logra eliminando la variable independiente (en farmacocinética siempre es el tiempo) y sustituyéndola por el operador de Laplace.

La transformada de Laplace hace posible que una vez que la variable tiempo ha sido sustituida por el operador s , se puedan manejar fácilmente, mediante técnicas algebraicas clásicas, expresiones complejas de velocidad.

En la expresión transformada se pueden incluir valores de las condiciones iniciales. Por consiguiente, tras nueva transformación al dominio del tiempo, se obtiene la solución completa de la ecuación diferencial.

Para aclarar los pasos que deben seguirse para resolver tales ecuaciones, se presenta aquí la deducción que la expresión que describe la evolución temporal de la cantidad de medicamento en el organismo en una administración oral de primer orden.

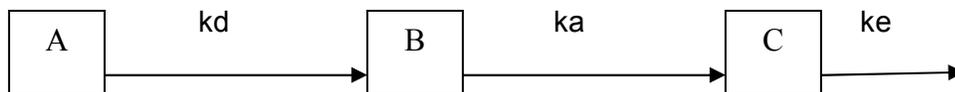


Figura 6. Ilustración de los dispositivos en los cuales el fármaco debe circular, donde "A" es el dispositivo de liberación, "B" el de absorción y "C" el de circulación general y eliminación.

A partir de la diferencial del dispositivo "A":

$$dA/dt = A - kd$$

se obtiene la transformada de Laplace:

$$A^- = A^0 / (s+kd)$$

A partir de la diferencial del dispositivo "B":

$$dB/dt = A - kd - Bka$$

se obtiene la transformada de Laplace:

$$B^- = kd A^0 / ((s+kd)(s+ka))$$

A partir de la diferencial del dispositivo "C":

$$dC/dt = Bka - Cke$$

se obtiene la transformada de Laplace:

$$C^- = \frac{ka kd A^0}{(s+ke)(s+kd)(s+ka)}$$

5. Una vez obtenida la transformada de Laplace:

$$C^- = \frac{ka kd A^0}{(s+ke)(s+kd)(s+ka)}$$

Se procede a antitransformar de la siguiente forma:

$$F(s) = h(s)/g(s)$$

Se debe cumplir siempre que: $g(s) = (a_1 + s)(a_2 + s)(a_3 + s) \dots (a_n + s)$ y se debe aplicar el siguiente método:

Paso 1: Obtener las Raíces del denominador $g(s)$

$$\lambda_1 = a_1$$

$$\lambda_2 = a_2$$

$$\lambda_3 = a_3$$

Paso 2: Encontrar el término exponencial para cada raíz de la siguiente forma:

a) sustituir en la transformada el valor de la raíz excepto en el binomio donde adquiere el valor de cero, la cual se omite.

b) multiplicar el término encontrado en a) por la base e elevado al producto de la raíz por el tiempo.

Paso 3: Encontrar la antitransformada sumando los términos exponenciales de las raíces.

$$C^- = \frac{ka kd A^0}{(s+ke)(s+kd)(s+ka)}$$

$$\lambda_1 = -kd$$

$$\frac{ka kd A^0}{(-kd + Ke)(-kd + ka)} \exp(-kd t)$$

$$\lambda_2 = -ka$$

$$\frac{kakd A^0}{(-ka+ke)(-ka+kd)} \exp(-kat)$$

$$\lambda_3 = -ke$$

$$\frac{ka kd A^0}{(-ke+ka)(-ke+kd)} \exp(-ket)$$

Aplicando esto a la ecuación inicial nos dá finalmente:

$$C = \frac{kakd A^0}{(-kd +ke)(- kd +ka)} \exp(-kd t) + \frac{ka kd A^0}{(-ka +ke)(- ka +kd)} \exp(-kat) + \frac{ka kd A^0}{(-ke +ka)(-ke +kd)} \exp(-ket)$$

Con la ecuación anterior antitransformada, se puede calcular la concentración teórica, por lo tanto llevar a cabo la simulación, encontrar el comportamiento teórico y compararlo con la experimental y también construir el perfil de concentraciones plasmáticas-tiempo.

Donde A° es la dosis, con los valores teóricos encontrados anteriormente de las ke, ka y kd se procede a sustituir en la fórmula para poder encontrar las concentraciones teóricas que se muestran a continuación en una tabla junto con los valores experimentales:

t (min.)	Cc teorico1 (mcg/mL)	Cc exp.1 (mcg/mL)	Cc teorico2 (mcg/mL)	Cc exp. 2 (mcg/mL)	Cc teorico3 (mcg/mL)	Cc exp. 3 (mcg/mL)
2	6.03	4.45	6.31	2.32	6.21	3.57
4	13.97	8.76	14.60	6.37	14.36	8.87
6	19.45	12.21	20.33	10.39	20.01	13.62
8	22.54	14.85	23.56	13.16	23.19	16.71
10	23.89	17.01	24.97	15.39	24.57	18.89
12	24.07	18.01	25.16	17.02	24.75	20.17
17	21.83	19.10	22.82	19.39	22.46	20.78
22	18.27	18.39	19.09	19.27	18.79	19.68
27	14.74	16.83	15.41	18.49	15.17	17.65
32	11.69	14.79	12.22	16.97	12.03	15.23
37	9.19	12.94	9.61	15.09	9.46	12.99
42	7.19	11.00	7.52	13.33	7.40	10.74
47	5.62	9.42	5.87	11.55	5.78	8.92
52	4.38	7.90	4.58	9.94	4.50	7.44
57	3.41	6.61	3.57	8.38	3.51	6.03
62	2.66	5.37	2.78	6.79	2.73	4.88
67	2.07	4.53	2.16	5.87	2.13	4.00
72	1.61	3.72	1.68	5.05	1.66	3.12
77	1.25	3.12	1.31	4.04	1.29	2.67
82	0.97	2.58	1.02	3.35	1.01	2.16
87	0.76	2.11	0.79	3.06	0.78	1.76
92	0.59	1.69	0.62	2.58	0.61	1.41
97	0.46	1.40	0.48	2.30	0.47	1.15
102	0.36	1.16	0.37	1.82	0.37	0.96
107	0.28	1.02	0.29	1.64	0.28	0.83
112	0.21	0.85	0.22	1.39	0.22	0.66
117	0.17	0.67	0.17	0.76	0.17	0.52

Tabla 12: Los valores de las Concentraciones obtenidas del compartimiento "C" (Cc) simuladas y experimentales, donde Cc teórico 1 y Cc1 son valores del primer perfil; Cc teórico 2 y Cc2 son valores del 2° perfil y Cc teórico 3 y Cc3 son valores del tercer perfil. (Esto se hizo por triplicado).

Gráficos con los perfiles de Cc teóricos y experimentales

Los siguientes son perfiles obtenidos por triplicado de la estandarización de primer orden simuladas (marcadas como teóricas) y experimentales (marcadas únicamente como Cc) cuando se altera la liberación en un flujo de entrada en "A" de 5 mL/min. y en "B" de 20 mL/min.

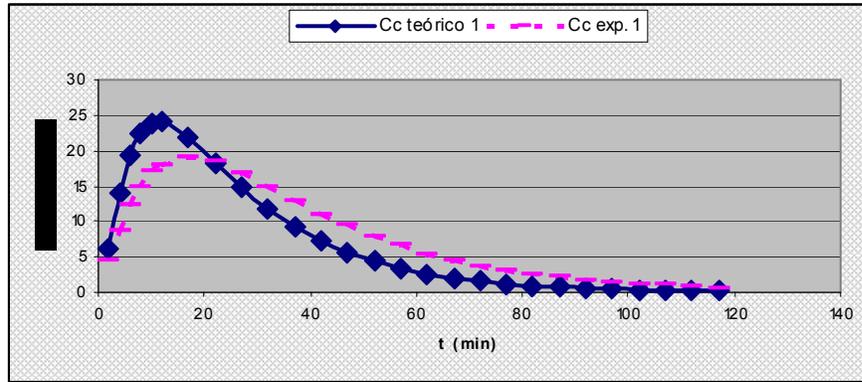


Gráfico 1. Comparaciones de perfiles de concentración en "C", teóricos y experimentales de flujo A = 5 mL/min. y de B = 20 mL/min.

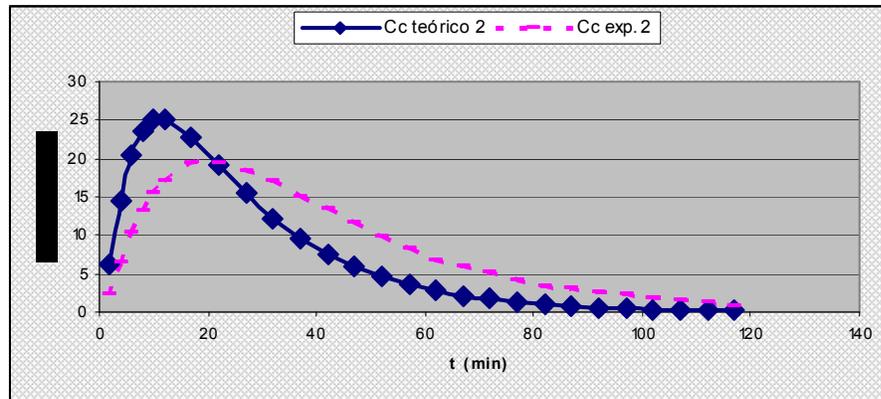


Gráfico 2. Comparaciones de perfiles de concentración en "C", teóricos y experimentales de flujo A = 5 mL/min. y de B = 20 mL/min.

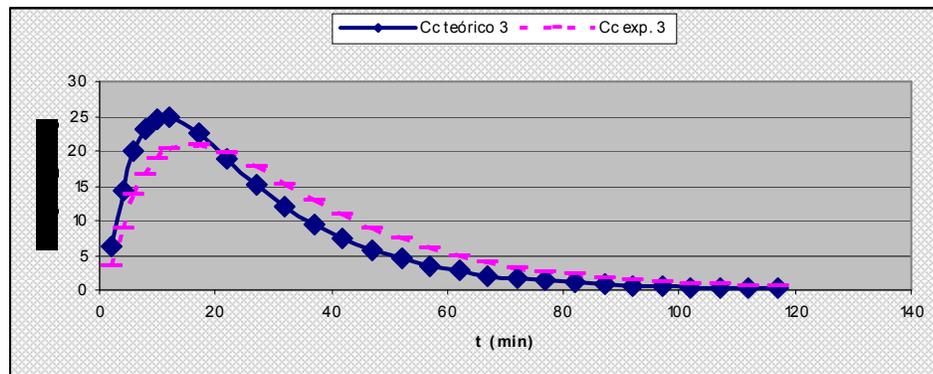


Gráfico 3. Comparaciones de perfiles de concentración en "C", teóricos y experimentales de flujo A = 5 mL/min. y de B = 20 mL/min.

Cálculo de constantes realizado por el método de Residuales.

Se utiliza el método de los residuales¹ para calcular las constantes. A continuación se muestra una tabla cómo se calcularon las constantes por el método de las residuales a un flujo de entrada de fármaco en el dispositivo "A" de 5 mL/min. y un flujo de entrada en el dispositivo "B" de 20 mL/min.:

	r^2	0.99824			r2	0.99938
	m	-0.03648			m	-0.12527
	b	3.91685			b	4.18113
	ke	0.03648			Ka	0.12527
	t _{1/2}	19.00096			t _{1/2}	5.53328
t	Cc1	ln Cc	Cc extrapol.	Cc est	Cc resid.	ln Cc res
2	4.45	1.49	3.84	46.71	42.25	3.74
4	8.76	2.17	3.77	43.42	34.66	3.55
6	12.21	2.5	3.7	40.37	28.15	3.34
8	14.85	2.7	3.63	37.53	22.67	3.12
10	17.01	2.83	3.55	34.88	17.87	2.88
12	18.01	2.89	3.48	32.43	14.42	2.67
17	19.10	2.95	3.3	27.02	7.92	2.07
22	18.39	2.91	3.11	22.52	4.12	1.42
27	16.83	2.82	2.93			
32	14.79	2.69	2.75			
37	12.94	2.56	2.57			
42	11.00	2.4	2.38			
47	9.42	2.24	2.20			
52	7.91	2.07				
57	6.61	1.89				
62	5.37	1.68				
67	4.53	1.51				
72	3.73	1.32				
77	3.12	1.14				
82	2.59	0.95				
87	2.12	0.75				
92	1.69	0.53				
97	1.40	0.34				
102	1.16	0.15				
107	1.03	0.03				
112	0.86	-0.16				
117	0.67	-0.4				

Tabla 13. Cálculos para obtener los valores de las constantes utilizando el método de los residuales

		r^2	0.9976
		m	-0.29971
		b	2.77532
		kd	0.29971

¹ Consultar la fuente: Cid Cárcamo Edison. "Introducción a la Farmacocinética". Secretaría General de los Estados Americanos. Washington, D.C.1982.

		$t_{1/2}$	2.31275
ln Cc extr2	Cc est	Cc resid2	ln
3.93	50.94	8.69	2.16
3.68	39.65	4.99	1.61
3.43	30.86	2.71	1
3.18	24.02	1.35	0.30
2.93	18.7	0.83	-0.18

Tabla. 13 (continuación)

Los valores obtenidos por triplicado se muestran a continuación en la siguiente tabla donde se colocan los valores teóricos es decir, los simulados y los valores experimentales de las constantes.

CONSTANTE	TEÓRICO (min. ⁻¹)	EXPERIMENTAL (min. ⁻¹)
ke_1	0.05	0.04
ka_1	0.96	0.13
kd_1	0.18	0.3
ke_2	0.05	0.03
ka_2	1	0.11
kd_2	0.18	0.35
ke_3	0.05	0.04
ka_3	0.96	0.14
kd_3	0.18	0.32

Tabla 14. Resultados de las constantes por medio del método de las Residuales

Cálculo de constantes utilizando el método de Wagner y Nelson.

Se utiliza el método de Wagner y Nelson¹ para calcular las constantes.

A continuación se muestra una tabla cómo se calcularon las constantes por el método de Wagner a un flujo de entrada de fármaco en el dispositivo "A" de 5 mL/min. y un flujo de entrada en el dispositivo "B" de 20 mL/min.:

	r^2	0.99824			
	m	-0.03648			
	b	3.91685	ke	0.036479586	
	Ke	0.03648	ka	0.110098475	
	$t_{1/2}$	19.00096	kd	0.357534209	
t	Cc1	ln Cc	ABC	ABC ac	Ke*ABC
2	4.46	1.49	4.46	4.46	0.16
4	8.76	2.17	13.22	17.67	0.64
6	12.21	2.5	20.97	38.65	1.41
8	14.86	2.7	27.07	65.72	2.4
10	17.02	2.83	31.88	97.59	3.56
12	18.01	2.89	35.03	132.62	4.84
17	19.10	2.95	92.77	225.39	8.22
22	18.4	2.91	93.74	319.13	11.64
27	16.83	2.82	88.07	407.21	14.85
32	14.8	2.69	79.07	486.28	17.74
37	12.95	2.56	69.36	555.64	20.27
42	11.00	2.4	59.88	615.53	22.45
47	9.43	2.24	51.08	666.60	24.32
52	7.91	2.07	43.34	709.94	25.9
57	6.62	1.89	36.31	746.25	27.22
62	5.38	1.68	29.98	776.23	28.32
67	4.53	1.51	24.77	801	29.22
72	3.73	1.32	20.65	821.65	29.97
77	3.12	1.14	17.13	838.77	30.6
82	2.59	0.95	14.27	853.05	31.12
87	2.12	0.75	11.77	864.82	31.55
92	1.7	0.53	9.55	874.36	31.9
97	1.40	0.34	7.75	882.11	32.18
102	1.16	0.15	6.41	888.52	32.41
107	1.03	0.03	5.47	893.99	32.61
112	0.86	-0.16	4.70	898.69	32.78
117	0.67	-0.4	3.82	902.51	32.92

Tabla 15. Cálculos para obtener los valores de las constantes por medio del método de Wagner.

¹ Consultar la fuente: Cid Cárcamo Edison. "Introducción a la Farmacocinética". Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos. Washington, D.C. 1982.

		r ²	0.999442735	
		m	-0.110098475	
		b	3.671917084	
Ainf/Vd	33.48171752	Ka	0.110098475	
		t 1/2	6.295701934	
At/Vd	(Ainf/Vd)-At/Vd	ln((Ainf/Vd)-(At/Vd))	ABC	ABC ac
4.62	28.86	3.36	28.86	28.86
9.41	24.08	3.18	52.94	81.8
13.62	19.86	2.99	43.93	125.74
17.25	16.23	2.79	36.09	161.82
20.58	12.90	2.56	29.13	190.95
22.84	10.64	2.36	23.54	214.49
27.32	6.16	1.82	41.99	256.48
30.04	3.44	1.24	24	280.49
31.69				
32.53				
33.22				
33.46				
33.74				
33.81				
33.84				
33.69				
33.75				
33.70				
33.72				
33.71				
33.67				
33.6				
33.58				
33.57				
33.64				
33.64				
33.6				

Tabla 15 (continuación)

		Ainf/Vd	34.22485881		
Ka*ABC ac	At/Vd	(Ainf/Vd)-At/Vd	ln	r ²	0.99704
3.18	32.04	2.18	0.78	m	-0.35753
9.01	33.08	1.14	0.13	b	1.51877
13.84	33.70	0.52	-0.65	kd	0.35753
17.82	34.04			t 1/2	1.93868
21.02	33.93				
23.62	34.25				
28.24	34.4				
30.88	34.32				

Tabla 15 (continuación)

CONSTANTE	TEÓRICO	EXPERIMENTAL
ke_1 (min. ⁻¹)	0.05	0.04
ka_1 (min. ⁻¹)	0.96	0.11
kd_1 (min. ⁻¹)	0.18	0.36
ke_2 (min. ⁻¹)	0.05	0.03
ka_2 (min. ⁻¹)	1	0.1
kd_2 (min. ⁻¹)	0.18	0.29
ke_3 (min. ⁻¹)	0.05	0.04
ka_3 (min. ⁻¹)	0.96	0.12
kd_3 (min. ⁻¹)	0.18	0.29

Tabla 16. Resultados de los valores de las constantes de velocidad por medio del método de Wagner.

Resultados totales y Gráficos de las constantes de velocidad.

FLUJO EN "A" (mL/min)	FLUJO EN "B" (mL/min)	FLUJO TOTAL (mL/min)	ke TEÓRICO (min. ⁻¹)	ke EXPERIMENTAL (min. ⁻¹)	
5	10	15	0.03	0.03	
5	15	20	0.04	0.03	
5	20	25	0.05	0.04	
5	15	20	0.04	0.03	
10	10	20	0.04	0.04	
15	5	20	0.04	0.04	
FLUJO EN "A" (mL/min)	FLUJO EN "B" (mL/min)	FLUJO TOTAL (mL/min)	ka TEÓRICO (min. ⁻¹)	ka RESIDUAL (min. ⁻¹)	ka WAGNER (min. ⁻¹)
5	10	15	0.58	0.19	0.58
5	15	20	0.87	0.16	0.87
5	20	25	0.97	0.12	0.11
5	15	20	0.87	0.16	0.87
10	10	20	0.8	0.26	0.25
15	5	20	0.84	0.27	0.26
FLUJO EN "A" (mL/min)	FLUJO EN "B" (mL/min)	FLUJO TOTAL (mL/min)	kd TEÓRICO (min. ⁻¹)	kd RESIDUAL (min. ⁻¹)	kd WAGNER (min. ⁻¹)
5	10	15	0.17	0.38	0.17
5	15	20	0.17	0.42	0.17
5	20	25	0.18	0.26	0.31
5	15	20	0.17	0.33	0.17
10	10	20	0.36	0.23	0.53
15	5	20	0.54	0.5	0.61

Tabla 17. Comparaciones sobre datos finales experimentales y teóricos obtenidos de la estandarización de la cinética de primer orden mediante los métodos de Residuales y de Wagner.

Con los valores de la tabla anterior se calcula el % de desviación. Este valor va a indicar qué tan alejado está un valor experimental de un valor teórico, lo ideal es que entre el valor experimental y el valor teórico el % de desviación sea cero, un valor negativo, significa que se aleja por debajo de la línea de los valores teóricos, y un valor positivo significa que se aleja por arriba.

GRÁFICOS DE LOS PERFILES SIMULADOS Y LOS EXPERIMENTALES.

Observando los gráficos, vemos que hay una diferencia entre los perfiles simulados y los experimentales, esto se debe a las condiciones a las cuales se trabajó en el laboratorio, puede ser la agitación, y por lo mismo el movimiento brusco del disolvente en los compartimentos.

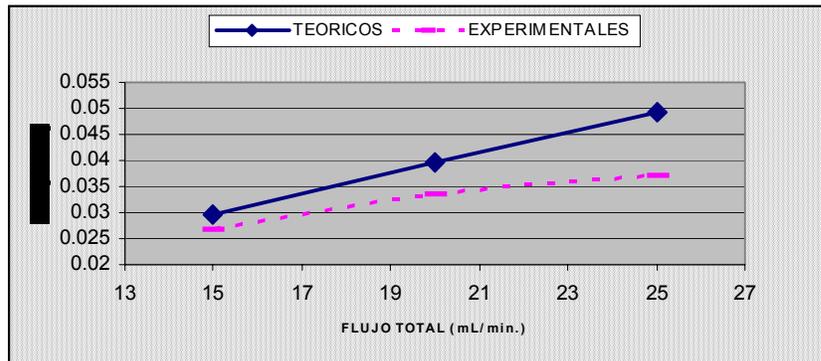


Gráfico 4. Constantes de salida obtenidas cuando el dispositivo “A” tiene un flujo de entrada constante (5ml/min.) y el flujo total (flujo de entrada de “A”+ flujo de entrada en “B”) en el primer punto de ambas líneas de 15 mL, en el 2º punto de ambas líneas de 20 mL y en el tercer punto de ambas líneas 25 mL.

En este gráfico, se observa que el punto con un flujo total de 15 mL/min., tiene un -9.25 % de desviación, es en donde más se acercan entre ellos los valores teóricos y experimentales, produciéndose una mayor diferencia a un flujo total de 20 y 25 mL/min., teniendo un porcentaje de desviación de -15.03 y -24.44 respectivamente.

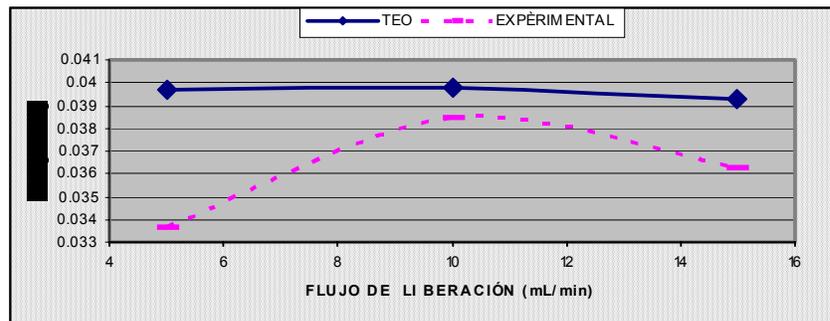


Gráfico 5. Constantes de salida obtenidas cuando el dispositivo “A” tiene un aumento en el flujo de entrada de 5mL/min.; 10 mL/min.; 15 mL/min. y el flujo total es de 20 mL/min., en los 3 casos.

En este gráfico, vemos que cuando existe una liberación moderada, un flujo de 10 mL/min., los valores teóricos y experimentales se acercan en un -3.16 % de desviación, en los dos restantes (5 y 15 mL/min.) con -15.04% y -7.67% de desviación se una mayor diferencia.

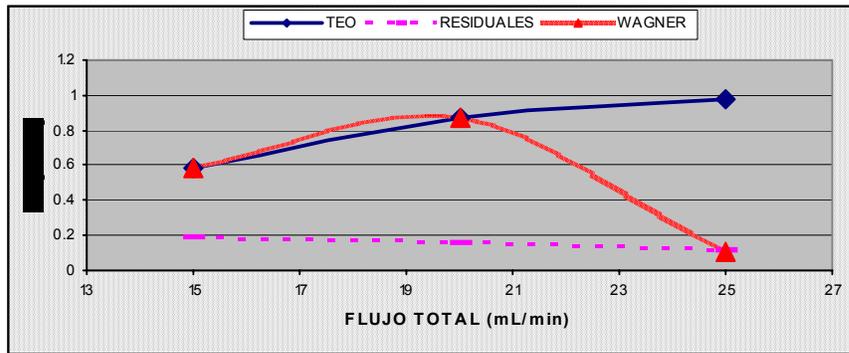


Gráfico 6. Constantes de entrada obtenidas cuando el dispositivo "A" tiene un flujo de entrada constante (5ml/min.) y el flujo total (flujo de entrada de "A"+ flujo de entrada en "B") es en el primer punto de las líneas de 15 mL, en el 2º punto de las líneas de 20 mL y en el tercer punto de las líneas 25 mL.

Los valores que más se acercan a los teóricos son los que se obtienen por el método de Wagner con flujos totales de 15 y 20 mL/min., con 0 % de desviación, el tercer punto, al igual que los datos obtenidos por el método de Residuales quedan muy alejados de lo teórico con -88.71 %, -67.82 %, -81.34 % y -87.66%.

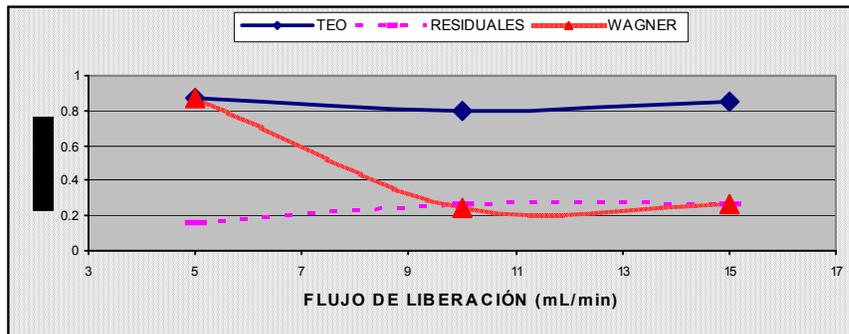


Gráfico 7. Constantes de entrada obtenidas cuando el dispositivo "A" tiene un aumento en el flujo de entrada de 5ml/min.; 10 mL/min.; 15 mL/min. y el flujo total (flujo de entrada de "A"+ flujo de entrada en "B") es de 20 mL/min., en todos los casos.

En base a la línea de los valores teóricos, por el método de las Residuales quedan muy alejados con valores de -81.34 %, -67.27 % y -68.17 %, mientras que por el método de Wagner, sólo tenemos acercamiento en el primer punto con 0%, donde la liberación es lenta, con un flujo de 5ml/min.

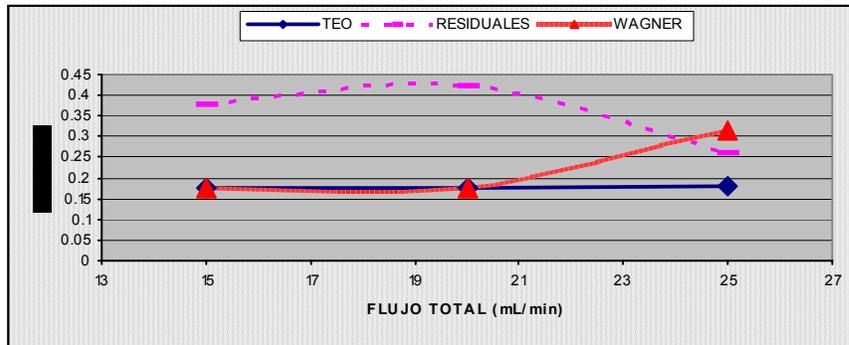


Gráfico 8. Constantes de liberación obtenidas cuando el dispositivo "A" tiene un flujo de entrada constante (5ml/min.) y el flujo total (flujo de entrada de "A"+ flujo de entrada en "B") es en el primer punto de las líneas de 15 mL, en el 2º punto de las líneas de 20 mL y en el tercer punto de las líneas 25 mL.

Como en los demás casos, se observa que los valores obtenidos por el método de las residuales son menos precisos ya que sólo existe un leve acercamiento en el último punto donde el flujo total es de 25 mL/min., con un valor de 46.83%. En cambio con el método de Wagner, los valores son muy cercanos a los teóricos pero únicamente en el primer y segundo puntos con una desviación de 0%.

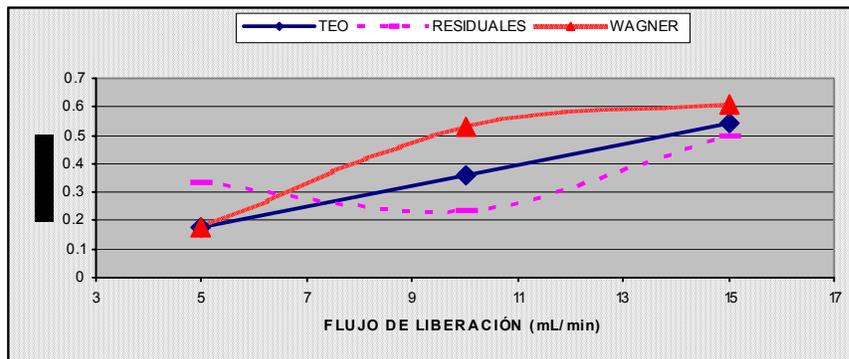


Gráfico 9. Constantes de liberación obtenidas cuando el dispositivo "A" tiene un aumento en el flujo de entrada de 5ml/min.; 10 mL/min.; 15 mL/min. y el flujo total (flujo de entrada de "A"+ flujo de entrada en "B") es de 20 mL/min., en todos los casos.

Los valores obtenidos con el método de las Residuales sólo se acerca a lo teórico por debajo en el momento que el flujo de liberación es de 15 mL/min. (tercer punto) con - 8.47%.

Con los valores del método de Wagner, son muy cercanos en el primer punto, con 0% de desviación y el tercero, se acerca levemente por la parte de arriba del teórico con 11.66%.

A continuación se muestran los resultados obtenidos al cambiar los flujos en los dispositivos, ya que ahora se hizo un cambio, se mantuvo el flujo en el dispositivo “A” pero el segundo flujo se cambió de “B” a “C”.

Absorbancias

La manera de calcular las concentraciones a partir de las Absorbancias se hicieron igual que como se explicó en la página 20.

Fórmulas para cálculo de concentraciones y resultado de ellas

La manera de calcular las concentraciones se hicieron igual que como se explicó en la página 20; por lo tanto sólo se muestra la tabla que contiene los valores de Cc teóricos (en la simulación) y experimentales.

t (min)	Cc teórico1 (mcg/mL)	Cc exp.1 (mcg/mL)	Cc teórico2 (mcg/mL)	Cc exp.2 (mcg/mL)	Cc teórico3 (mcg/mL)	Cc exp.3 (mcg/mL)
2	2.00	1.25	1.81	2.66	2.02	2.73
4	6.14	3.80	5.58	5.12	6.16	5.57
6	10.63	7.09	9.74	8.27	10.63	8.30
8	14.60	10.41	13.47	10.45	14.55	10.64
10	17.71	13.22	16.44	12.91	17.59	12.97
12	19.87	15.36	18.56	16.88	19.68	17.17
17	21.8	19.37	20.63	18.42	21.45	19.22
22	20.51	20.43	19.62	18.31	20.06	19.27
27	17.82	20.10	17.19	17.61	17.35	18.28
32	14.82	18.48	14.38	16.01	14.37	16.09
37	12.02	16.37	11.71	12.29	11.61	14.16
42	9.6	13.94	9.38	10.33	9.24	12.51
47	7.6	11.49	7.44	8.72	7.30	10.47
52	5.98	9.5	5.87	7.38	5.74	8.68
57	4.7	7.86	4.61	7.24	4.5	6.95
62	3.68	6.46	3.61	6.22	3.52	5.80
67	2.88	5.23	2.83	5.25	2.75	4.82
72	2.26	4.27	2.21	6	2.15	3.94
77	1.76	3.51	1.73	5.02	1.68	3.14
82	1.38	2.87	1.35	4.06	1.31	3.10
87	1.08	2.33	1.06	4.3	1.03	2.48
92	0.84	1.98	0.83	3.53	0.80	2.00
97	0.66	1.39	0.65	2.89	0.63	1.61
102	0.52	1.17	0.51	2.46	0.49	1.31
107	0.40	0.96	0.39	2.06	0.38	1.02
112	0.32	0.86	0.31	2.11	0.3	0.75
117	0.25	0.85	0.24	1.55	0.23	0.64

Tabla 18. Resultados de las Cc's teóricas y experimentales, donde Cc teórico y Cc1 corresponden al primer perfil de concentraciones, Cc teórico 2 y Cc2 pertenecen al segundo perfil y Cc teórico 3 y Cc3 corresponden al tercer perfil (recordar que se realizó por triplicado).

Gráficos con los perfiles de Cc teóricos y experimentales

A continuación se muestran los perfiles obtenidos por triplicado de la estandarización de Primer Orden cuando se altera la liberación en un flujo de entrada en "A" de 5 mL/min. y en "C" de 20 mL/min.

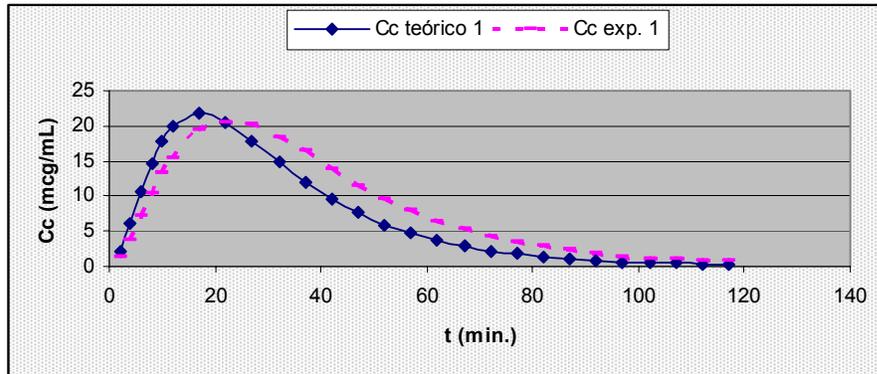


Gráfico10. Comparaciones de perfiles de concentración en "C", teóricos y experimentales de flujo A = 5 mL/min. y de C = 20 mL/min.

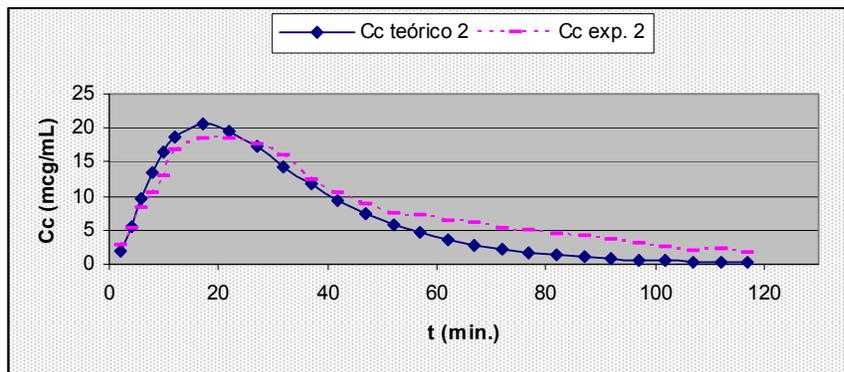


Gráfico 11. Comparaciones de perfiles de concentración "C", teóricos y experimentales de flujo A = 5 mL/min. y de C = 20 mL/min.

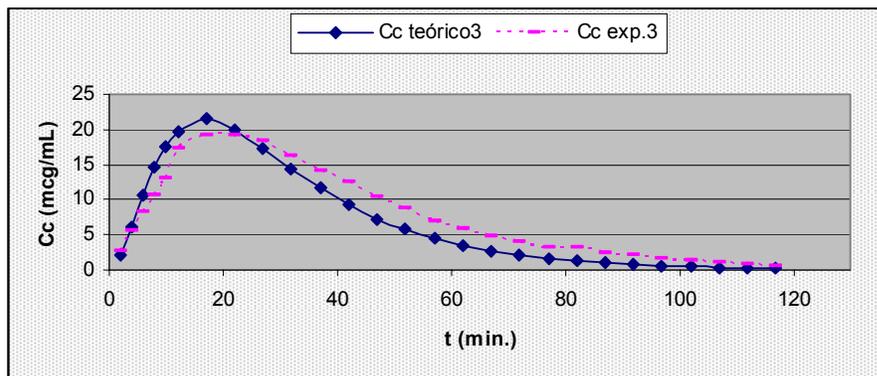


Gráfico 12. Comparaciones de perfiles de concentración "C", teóricos y experimentales de flujo A = 5 mL/min. y de C = 20 mL/min.

Cálculo de constantes por el método de Residuales.

Se utiliza el método de las residuales¹ para calcular las constantes, se muestra a continuación la tabla que contiene los valores de constantes experimentales por triplicado y su promedio:

A-5; C-20	1°	2°	3°	promedio
kd (min. ⁻¹)	0.34	0.48	0.47	0.43
ka (min. ⁻¹)	0.11	0.24	0.13	0.16
ke (min. ⁻¹)	0.04	0.02	0.04	0.03

Tabla 19. Resultado del promedio de las constantes de velocidad obtenidas por el método de las Residuales.

Cálculo de constantes por el método de Wagner.

Se utiliza el método de Wagner y Nelson² para calcular las constantes, se muestra a continuación la tabla que contiene los valores de constantes experimentales por triplicado y su promedio:

A-5; C-20	1°	2°	3°	promedio
kd (min. ⁻¹)	0.3	0.36	0.40	0.35
ka (min. ⁻¹)	0.10	0.22	0.12	0.15

Tabla 20. Resultado del promedio de las constantes de velocidad obtenidas por el método de Wagner.

¹ Consultar la fuente: Cid Cárcamo Edison. "Introducción a la Farmacocinética". Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos. Washington, D.C. 1982.

² Consultar la fuente: Cid Cárcamo Edison. "Introducción a la Farmacocinética". Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos. Washington, D.C. 1982.

Resultados totales

FLUJO EN "A" (mL/min)	FLUJO EN "C" (mL/min)	FLUJO TOTAL (mL/min)	ke TEÓRICO (min. ⁻¹)	ke EXPERIMENTAL (min. ⁻¹)	
5	10	15	0.03	0.02	
5	15	20	0.04	0.03	
5	20	25	0.05	0.03	
5	15	20	0.04	0.03	
10	10	20	0.04	0.03	
v15	5	20	0.04	0.03	
FLUJO EN "A" (mL/min)	FLUJO EN "C" (mL/min)	FLUJO TOTAL (mL/min)	ka TEÓRICO (min. ⁻¹)	ka RESIDUAL (min. ⁻¹)	ka WAGNER (min. ⁻¹)
5	10	15	0.19	0.10	0.1
5	15	20	0.2	0.10	0.1
5	20	25	0.19	0.16	0.15
5	15	20	0.2	0.10	0.1
10	10	20	0.38	0.15	0.18
15	5	20	0.56	0.26	0.25
FLUJO EN "A" (mL/min)	FLUJO EN "C" (mL/min)	FLUJO TOTAL (mL/min)	kd TEÓRICO (min. ⁻¹)	kd RESIDUAL (min. ⁻¹)	kd WAGNER (min. ⁻¹)
5	10	15	0.16	0.23	0.19
5	15	20	0.17	0.22	0.20
5	20	25	0.17	0.429	0.35
5	15	20	0.17	0.22	0.20
10	10	20	0.33	0.08	0.4
15	5	20	0.49	0.56	0.42

Tabla 21. Comparaciones sobre datos finales experimentales y teóricos obtenidos de la estandarización alternando el flujo de entrada en C obtenidos de la cinética de primer orden por medio de los métodos de Residuales y Wagner.

GRÁFICOS DE LOS PERFILES SIMULADOS Y LOS EXPERIMENTALES.

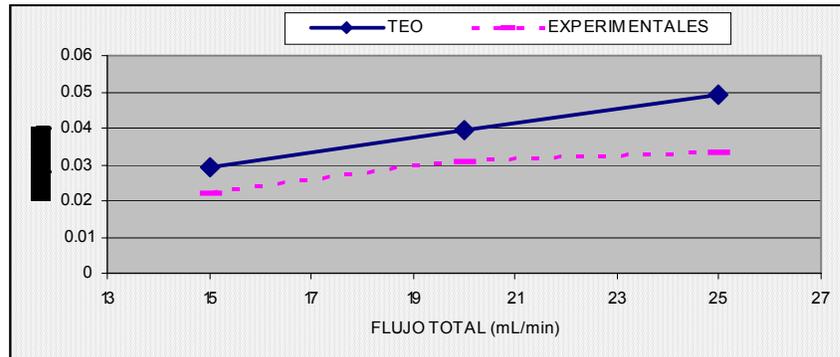


Gráfico 13. Constantes de eliminación obtenidas cuando el dispositivo “C” tiene un flujo de entrada constante (5mL/min.) y el flujo total (flujo de entrada de “A”+ flujo de entrada en “C”) es en el primer punto de ambas líneas de 15 mL, en el 2º punto de ambas líneas de 20 mL y en el tercer punto de ambas líneas 25 mL.

Con un flujo de 15 mL/min., los puntos teóricos y experimentales de las Residuales tienen una diferencia de -24.23 % y -22.28 % pero los valores nos indican una lejanía; conforme aumenta el flujo los datos experimentales tienen una diferencia de -32.39 %, todo esto por debajo de los experimentales.

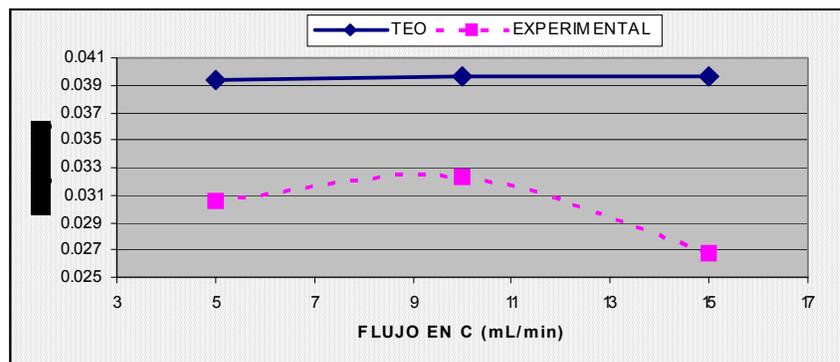


Gráfico 14. Constantes de eliminación obtenidas cuando el dispositivo “C” tiene un aumento en el flujo de entrada de 5 mL/min.; 10 mL/min.; 15 mL/min. y el flujo total (flujo de entrada de “A”+ flujo de entrada en “C”) es 20 mL/min., en todos los casos.

Los datos experimentales obtenidos fueron por residuales, se observa una gran diferencia con los teóricos -22.28% y -32.50% de desviación y donde tienen menor diferencia es en el momento que C tiene un flujo de 10 mL/min. -18.63%

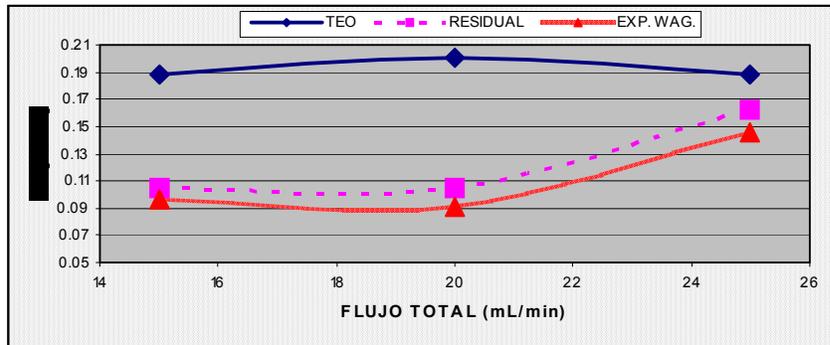


Gráfico 15. Constantes de entrada obtenidas cuando el dispositivo "C" tiene un flujo de entrada constante (5mL/min.) y el flujo total (flujo de entrada de "A"+ flujo de entrada en "C") es en el primer punto de las líneas de 15 mL, en el 2º punto de las líneas de 20 mL y en el tercer punto de las líneas 25 mL.

En este gráfico, lo que se observa es que los valores que se obtienen del método de las Residuales y de Wagner son muy semejantes, hasta en el comportamiento de curva, pero también, se encuentran alejados de lo que es el valor teórico, al menos en lo que se refiere a los dos primeros puntos con -44.21%, -47.81% y -48.65% -54.59% respectivamente, en el tercer punto de los dos métodos (residuales y Wagner) son las que más se acercan al teórico por debajo de él con una desviación de -13.86% y -22.14% respectivamente.

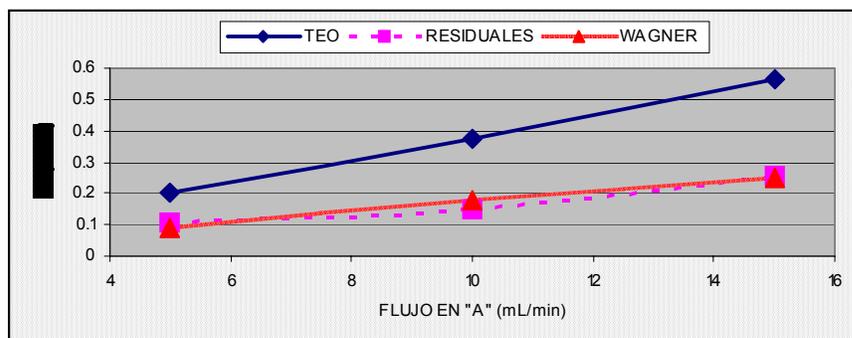


Gráfico 16. Constantes de entrada obtenidas cuando el dispositivo "C" tiene un aumento en el flujo de entrada de 5 mL/min.; 10 mL/min.; 15 mL/min. y el flujo total (flujo de entrada de "A"+ flujo de entrada en "C") es de 20 mL/min., en todos los casos.

El comportamiento de los valores de las Residuales (-47.81%, -59.69% y -54.13%) y de Wagner (-54.59%, -52.23% y -55.72%) siguen siendo semejantes, con el mismo comportamiento, aunque los de Wagner tienden más a la linealidad y los de Residuales a dibujar una curva, las dos, tienen una diferencia a lo teórico por debajo.

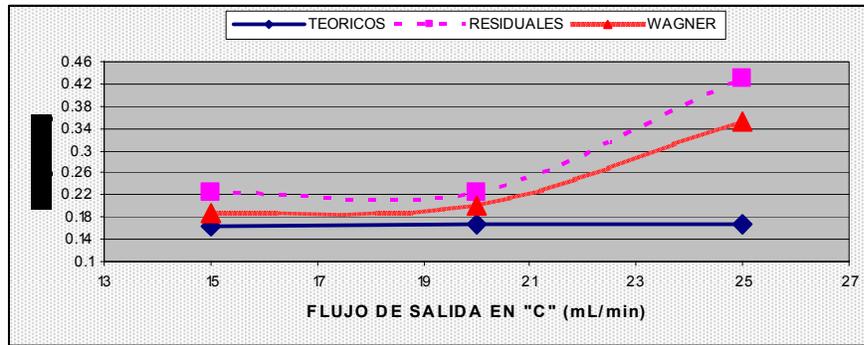


Gráfico 17. Constantes de **liberación** obtenidas cuando el dispositivo "C" tiene un flujo de entrada constante (5 mL/min.) y el flujo total (flujo de entrada de "A"+ flujo de entrada en "C") es en el primer punto de las líneas de 15 mL, en el 2º punto de las líneas de 20 mL y en el tercer punto de las líneas 25 mL.

Existe una diferencia entre los valores de los dos métodos y los valores teóricos, en el caso de los valores por residuales, tenemos una desviación de 36.93%, 34.34% y 154.11% en el 1º, 2º y 3er puntos respectivamente, este último, presentando una mayor diferencia de los tres.

En lo que se refiere al los valores del método de Wagner, tiene una desviación de 14.41742%, 20.33% y 107.95%

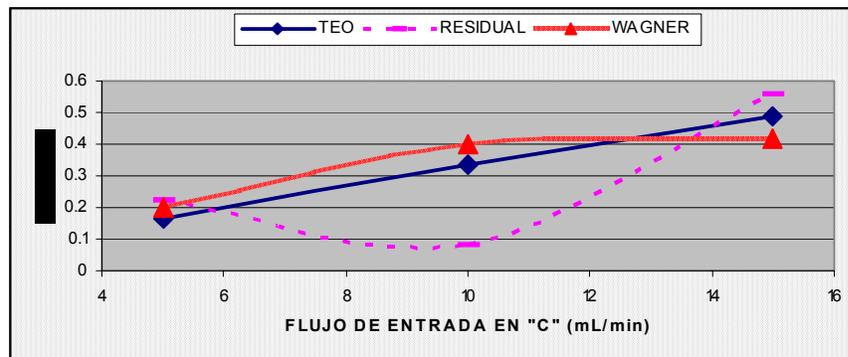


Gráfico 18. Constantes de **liberación** obtenidas cuando el dispositivo "C" tiene un aumento en el flujo de entrada de 5 mL/min.; 10 mL/min.; 15 mL/min. y el flujo total (flujo de entrada de "A"+ flujo de entrada en "C") es de 20 mL/min., en todos los casos.

Al observar los valores teóricos por un lado y los experimentales obtenidos por el método de Wagner, encontramos una diferencia en cuanto a los valores teóricos con desviación de 20.33%, 19.53% y -14.16%. En cuanto a los valores de las Residuales, tienen una menor diferencia en el 3er puntos con 13.75% hacia los valores teóricos por arriba de ellos, el segundo punto tiene una gran diferencia de -75.64%, el punto 1 tiene 34.34% se puede observar también que la semejanza del comportamiento entre las Residuales y Wagner ya no es la misma como se venía dando, teniendo un comportamiento completamente distinto.

ORDEN CERO

Absorbancias.

La manera de calcular las concentraciones experimentales a partir de las Absorbancias se hicieron igual que como se explicó en la página 20.

Fórmulas para cálculo de concentraciones y resultado de ellas.

A la par, se realiza la simulación de este proceso para saber qué tan cerca o qué tan alejados se encuentran los perfiles teóricos de los experimentales; la simulación se realiza a partir del Método de las transformadas de Laplace¹:

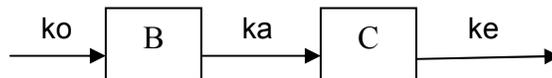


Figura 7. Ilustración de los dispositivos en los cuales el fármaco debe circular, donde “B” es el dispositivo de absorción y “C” el de circulación general y eliminación.

A partir de la diferencial:
 $\frac{dB}{dt} = k_0 - Bk_a$

A partir de la diferencial:
 $\frac{dC}{dt} = Bk_a - Ck_e$

se obtiene la transformada de Laplace:
 $B^- = \frac{k_0}{s(s+k_a)}$

se obtiene la transformada de Laplace
 $C^- = \frac{k_a B^-}{s+k_e}$

$$C^- = \frac{k_a B^-}{s+k_e}$$

$$C^- = \frac{(k_a) (k_0 / (s) (s+k_a))}{s+k_e}$$

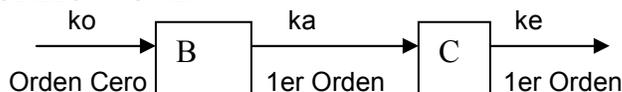
$$C^- = \frac{k_a k_0}{(s+k_e) (s) (s+k_a)}$$

Se procede a antitransformar como se hizo en la página 23 obteniéndose:

$$C = \left[\frac{k_0 k_a}{(-k_a) (-k_a+k_e)} \right] \exp.(-k_a t) + \left[\frac{k_0 k_a}{(-k_e) (-k_e+k_a)} \right] \exp.(-k_e t) + \left(\frac{k_0}{k_e} \right)$$

La ecuación anterior es el comportamiento cuando en la entrada del fármaco tiene una cinética de orden cero ya que el fármaco se encuentra ya disuelto y es el modelo inicial, el cual se representa en la siguiente figura:.

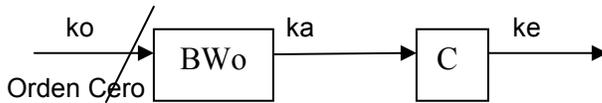
MODELO INICIAL:



Después de ese tiempo fijado el fármaco se termina y la cinética que prevalece es la de la entrada y la de salida (eliminación) que son las dos de primer orden modelo final que a continuación se muestra:

¹ Consultar apéndice 1 de J.M. Aïache. “Biofarmacia”. Editorial el Manual Moderno. México 1983.

MODELO FINAL:



Donde W_o es la cantidad de fármaco que permanece todavía en el recipiente "B" después de terminado el flujo de entrada de fármaco y se calcula de la siguiente forma:

$$W_o = k_o/k_a (1 - \exp(-k_a t^*))$$

$$W_o = (k_o/k_a) \exp(-k_a t^*)$$

Por lo tanto, para calcular la concentración hasta el tiempo impuesto:

$$C = \underbrace{[k_a k_o / (-k_a) (-k_a + k_e) \exp(-k_a t^*)]}_A + \underbrace{[(k_a k_o / (-k_e) (-k_e + k_a)) \exp(-k_e t^*)]}_B + \underbrace{(k_o/k_e)}_C$$

Después del tiempo impuesto:

$$C_p = (W_o k_a / k_a - k_e) (\exp(-k_e t^*) - \exp(-k_a t^*)) / V$$

Para calcular el tiempo impuesto al cual el fármaco debe terminarse:

$$t^* = \text{Flujo (mL} \cdot \text{min.)} \times \text{tiempo (30, 60, 120 minutos)}$$

Se cancelan los minutos y quedan los mililitros en los cuales se disuelve el fármaco.

Para calcular las k_a y k_e se procede igual que en la página 22.

El valor de k_o se calcula de la siguiente manera:

$$k_o = \text{cantidad} / (V) (\text{flujo})$$

A continuación como ejemplo se muestran los resultados de las concentraciones teóricas y experimentales obtenidas a un flujo de entrada del fármaco "D" de 5 mL/min. Y una entrada de disolvente de 20 mL/min. Con un tiempo impuesto para que se termine la solución que contiene al fármaco: C_{c1} a los 30 minutos, C_{c2} a los 45 minutos y C_{c3} a los 60 minutos.

Vol. 1 (mL)	29
Vol. 2 (mL)	26
Vol. 3 (mL)	505
Flujo 1 (mL/min.)	5
Flujo 2 (mL/min.)	20
flujo 3 (mL/min.)	25
k_d (min. ⁻¹)	0.17
k_a (min. ⁻¹)	0.77
k_e (min. ⁻¹)	0.05

Tabla 22. Registro de los flujos de entrada en los dispositivos y sus volúmenes, así como los resultados de las constantes de velocidad simuladas.

t (min)	Cc teorico1 (mcg/mL)	Cc exp.1 (mcg/mL)	Cc teorico2 (mcg/mL)	Cc exp.2 (mcg/mL)	Cc teorico3 (mcg/mL)	Cc exp.3 (mcg/mL)
2	3.67	4.46	5.93	2.33	5.83	3.57
4	10.12	8.76	13.91	6.37	13.69	8.87
6	15.98	12.22	19.59	10.39	19.28	13.62
8	20.30	14.86	22.89	13.16	22.53	16.71
10	23.05	17.02	24.42	15.4	24.04	18.89
12	24.49	18	24.75	17.02	24.35	20.17
17	24.43	19.1	22.7	19.4	22.34	20.78
22	21.90	18.4	19.15	19.28	18.85	19.68
27	18.75	16.83	15.55	18.49	15.31	17.65
32	15.71	14.8	12.4	16.98	12.2	15.23
37	13.03	12.95	9.79	15.1	9.63	12.99
42	10.76	11.00	7.68	13.33	7.56	10.74
47	8.86	9.43	6.01	11.55	5.92	8.92
52	7.28	7.91	4.70	9.94	4.63	7.44
57	5.99	6.62	3.67	8.38	3.62	6.03
62	4.92	5.38	2.87	6.79	2.83	4.88
67	4.04	4.53	2.24	5.88	2.21	4.
72	3.32	3.73	1.75	5.05	1.72	3.12
77	2.73	3.12	1.36	4.04	1.35	2.68
82	2.24	2.59	1.07	3.36	1.05	2.16
87	1.84	2.12	0.83	3.06	0.82	1.76
92	1.51	1.7	0.65	2.59	0.64	1.41
97	1.24	1.40	0.51	2.30	0.5	1.15
102	1.02	1.16	0.4	1.82	0.39	0.97
107	0.84	1.03	0.31	1.65	0.30	0.83
112	0.69	0.86	0.24	1.39	0.24	0.66
117	0.56	0.67	0.19	0.76	0.19	0.53

Tabla 23. Resultados de las concentraciones teóricas y experimentales de Orden Cero.

Lo mismo se realizó para las demás combinaciones.

Gráficos con los perfiles de Cc y teóricos y experimentales.

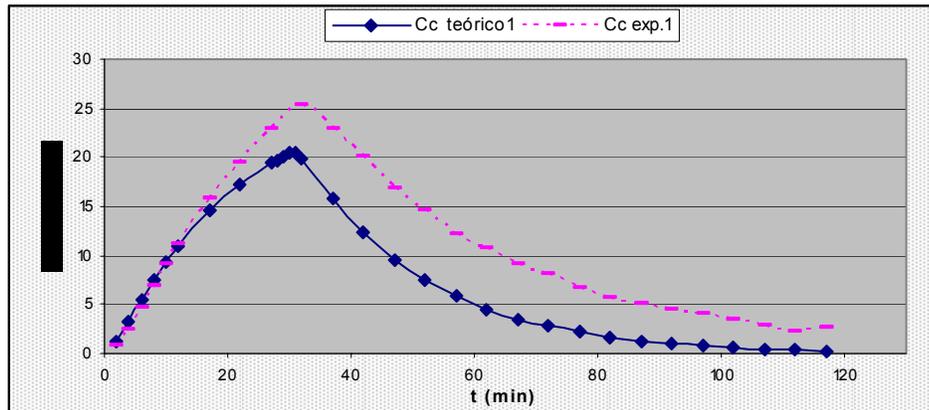


Gráfico 19. Comparaciones de perfiles de concentración en "C", teóricos y experimentales de flujo $A = 5$ mL/min. y de $C = 20$ mL/min.

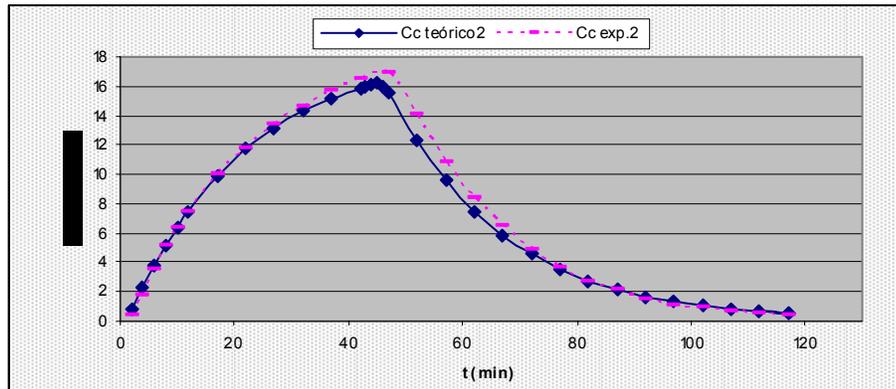


Gráfico 20. Comparaciones de perfiles de concentración en "C", teóricos y experimentales de flujo $A = 5$ mL/min. y de $C = 20$ mL/min.

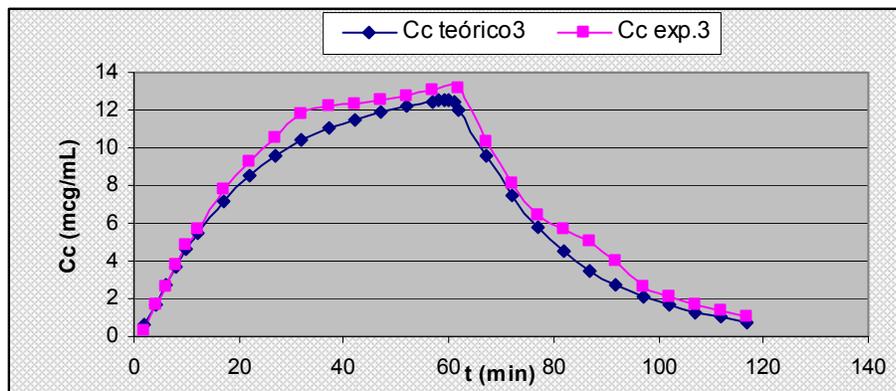


Gráfico 21. Comparaciones de perfiles de concentración en "C", teóricos y experimentales de flujo $A = 5$ mL/min. y de $C = 20$ mL/min.

Cálculo de constantes por el método de los Residuales.

Se utiliza el método de los residuales² para calcular las constantes, se muestra a continuación la tabla que contiene los valores de constantes experimentales por triplicado y su promedio:

flujo de fármaco (mL/min)	flujo de agua (mL/min)	t (min.) de terminación del fármaco	ke teórico	ke exp. (min. ⁻¹)	ka teórico (min. ⁻¹)	ka exp. (min. ⁻¹)	ko teórico (min. ⁻¹)	ko exp. (min. ⁻¹)
5	10	30	0.03	0.02	0.54	0.16	658	0.23
5	10	45	0.03	0.03	0.54	0.12	448.22	0.17
5	10	60	0.03	0.03	0.54	0.10	342.33	0.13
5	15	30	0.04	0.03	0.71	0.15	665	0.22
5	15	45	0.04	0.03	0.71	0.16	448	0.17
5	15	60	0.04	0.03	0.71	0.13	338.83	0.15
5	20	30	0.05	0.03	0.89	0.25	672.33	0.43
5	20	45	0.05	0.06	0.89	0.11	456.44	0.17
5	20	60	0.05	0.05	0.89	0.11	331.66	0.14
10	10	30	0.04	0.03	0.71	0.19	660	0.25
10	10	45	0.04	0.03	0.71	0.12	442.66	0.17
10	10	60	0.04	0.03	0.71	0.14	335.5	0.17
15	5	30	0.04	0.04	0.71	0.19	658.33	0.25
15	5	45	0.04	0.04	0.71	0.13	464	0.18
15	5	60	0.04	0.04	0.71	0.28	336.5	0.28

Tabla 24. Resultado de todas las constantes de velocidad de orden cero por el método de las Residuales.

² Consultar la fuente: Cid Cárcamo Edison. "Introducción a la Farmacocinética". Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos. Washington, D.C. 1982.

Gráficos de las constantes.

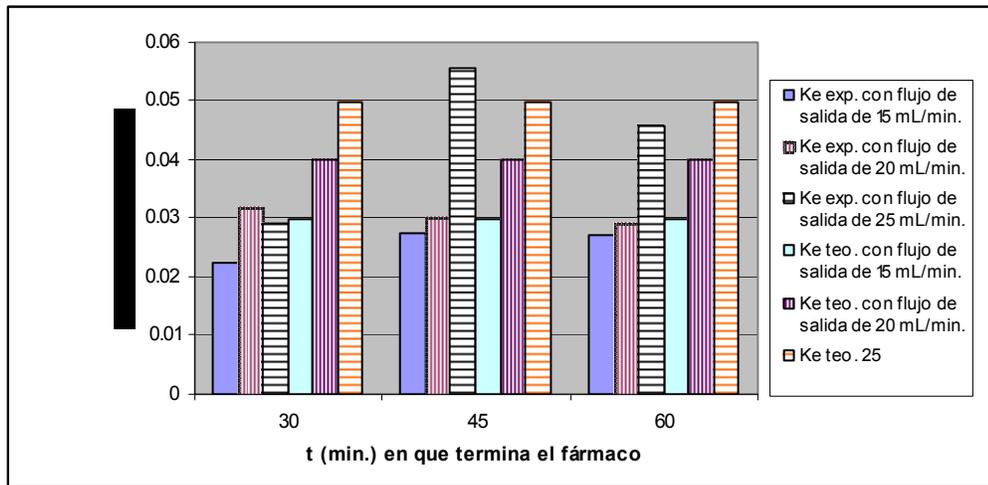


Gráfico 22. k_e experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.

Tenemos en el gráfico el siguiente porcentaje de desviación entre los valores teóricos (últimas 3 barras) y experimentales (primeras 3 barras) a los 30 minutos: en las barras lisas 25.56 %; barras con líneas verticales 8.97 % y barras con líneas horizontales 9.91 %.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos (últimas 3 barras) y experimentales (primeras 3 barras) a los 45 minutos: en las barras lisas 20.06 %; barras con líneas verticales 24.43 % y barras con líneas horizontales 27.53 %.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos (últimas 3 barras) y experimentales (primeras 3 barras) a los 60 minutos: en las barras lisas 41.86 %; barras con líneas verticales -11 %; barras con líneas horizontales 8.27 %.

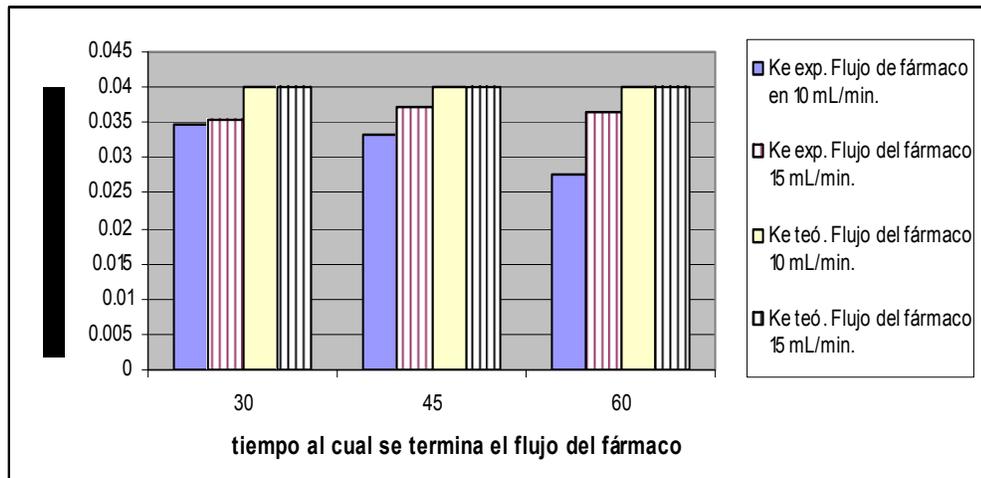


Gráfico 23. k_e experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.

Tenemos en el gráfico el siguiente porcentaje de desviación entre los valores teóricos (últimas 2 barras \square y experimentales (primeras 2 barras \square a los 30 minutos: en las barras lisas 13.34%; barras con líneas horizontales 16.69%.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos (últimas 2 barras \square y experimentales (primeras 2 barras \square a los 45 minutos: en las barras lisas 30.62%; barras con líneas horizontales 11.31%.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos (últimas 2 barras \square y experimentales (primeras 2 barras \square a los 60 minutos: en las barras lisas 6.96%; barras con líneas horizontales 8.87%.

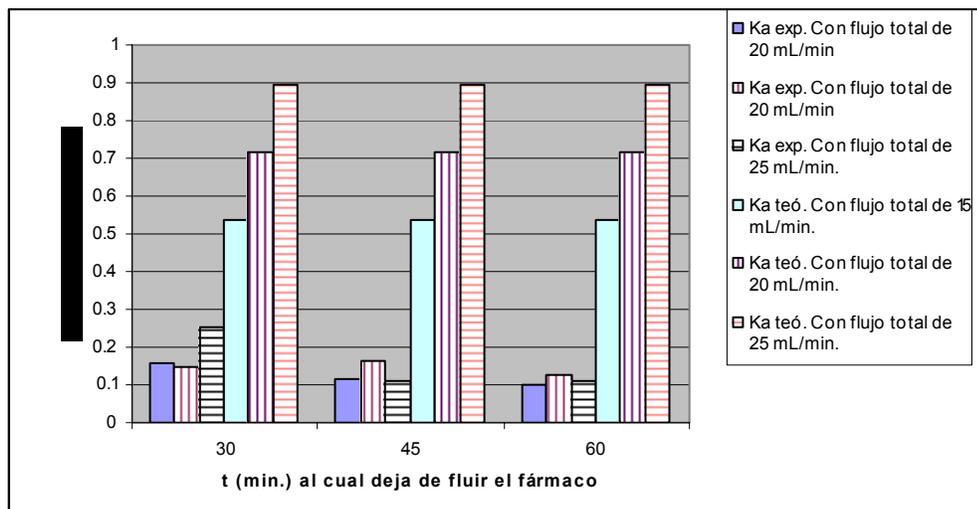


Gráfico 24. ka experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.

Tenemos en el gráfico el siguiente porcentaje de desviación entre los valores teóricos (últimas 3 barras) y experimentales (primeras 3 barras) a los 30 minutos: en las barras lisas 70.96%; barras con líneas verticales 78.41% y barras con líneas horizontales 81.05%.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos (últimas 3 barras) y experimentales (primeras 3 barras) a los 45 minutos: en las barras lisas 79.21317%; barras con líneas horizontales 77.37841% y barras con líneas verticales 82.23247%.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos (últimas 3 barras) y experimentales (primeras 3 barras) a los 60 minutos: en las barras lisas 71.51692%; barras con líneas verticales 87.61512%; barras con líneas horizontales 87.47286%.

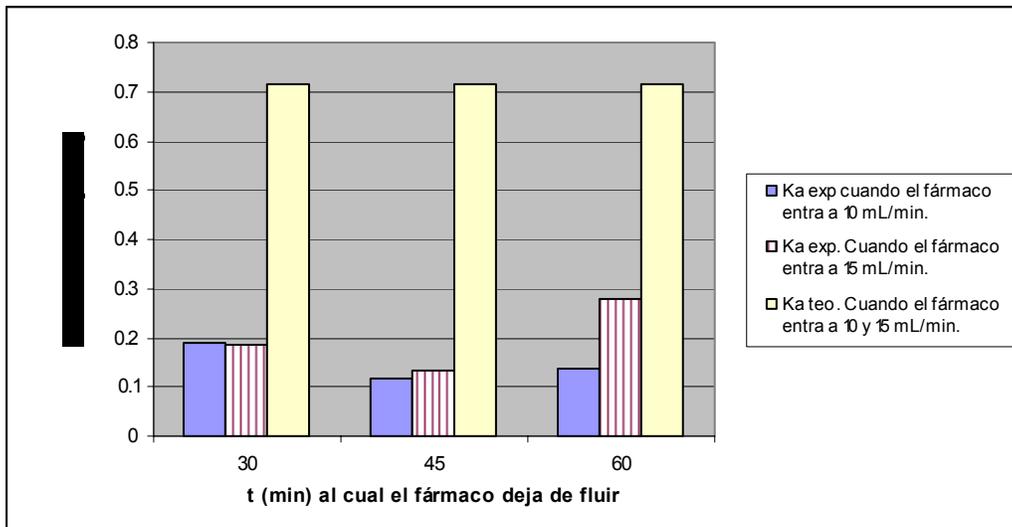


Gráfico 25. k_e experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.

Tenemos en el gráfico el siguiente porcentaje de desviación entre los valores teóricos (última barra lisa \square y experimentales (primeras 2 barras \square a los 30 minutos: en las barras lisas 73.45% y la barra con líneas horizontales 83.47%.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos (última barra lisa \square y experimentales (primeras 2 barras \square a los 45 minutos: en las barras lisas 80.60% y la barra con líneas horizontales 73.82%.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos (última barra lisa \square y experimentales (primeras 2 barras \square a los 60 minutos: en las barras lisas 81.33% y la barra con líneas horizontales 61.03%.

Cálculo de constantes por Wagner

Se utiliza el método de Wagner y Nelson¹ para calcular las constantes, se muestra a continuación la tabla que contiene los valores de constantes experimentales por triplicado y su promedio:

flujo de fármaco (mL/min)	flujo de agua (mL/min)	t (min.) de terminación del fármaco	ke teórico (min ⁻¹)	ke exp. (min ⁻¹)	ka teórico (min ⁻¹)	ka exp. (min ⁻¹)	ko teórico (min ⁻¹)	ko exp. (min ⁻¹)
5	10	30	0.03	0.02	0.54	0.36	658	0.12
5	10	45	0.03	0.03	0.54	0.1	448.22	0.11
5	10	60	0.03	0.03	0.54	0.09	342.33	1.97
5	15	30	0.04	0.03	0.71	0.21	665	0.11
5	15	45	0.04	0.03	0.71	0.31	448	0.09
5	15	60	0.04	0.03	0.71	0.11	338.83	0.06
5	20	30	0.05	0.03	0.89	0.35	672.33	0.12
5	20	45	0.05	0.06	0.89	0.33	456.44	0.08
5	20	60	0.05	0.05	0.89	0.11	331.67	0.07
10	10	30	0.04	0.03	0.71	0.35	660	0.11
10	10	45	0.04	0.03	0.71	0.30	442.67	0.08
10	10	60	0.04	0.03	0.71	0.06	335.5	0.08
15	5	30	0.04	0.04	0.71	0.34	658.33	0.12
15	5	45	0.04	0.04	0.71	0.07	464	1.39
15	5	60	0.04	0.04	0.71	0.15	336.5	3.24

TABLA 25. Valores de todas las constantes obtenidas de la estandarización de Orden Cero por el método de Wagner.

Gráficos de las constantes

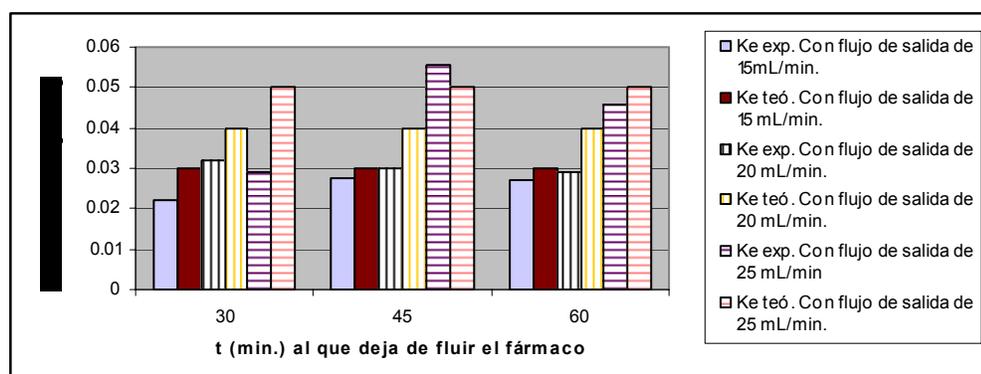


Gráfico 26. Valores de k_e experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.

Tenemos en el gráfico el siguiente porcentaje de desviación entre los valores teóricos (derecha) y experimentales (izquierda) a los 30 minutos: en las barras lisas 25.57 %; barras con líneas verticales 8.98 % y barras con líneas horizontales 9.92 %.

¹ Consultar la fuente: Cid Cárcamo Edison. "Introducción a la Farmacocinética". Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos. Washington, D.C. 1982.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos y experimentales a los *45 minutos*: en las barras lisas 20.07 %; barras con líneas verticales 24.44 % y barras con líneas horizontales 27.54 %.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos y experimentales a los *60 minutos*: en las barras lisas 41.87%; barras verticales -11.00% y barras horizontales 8.27%.

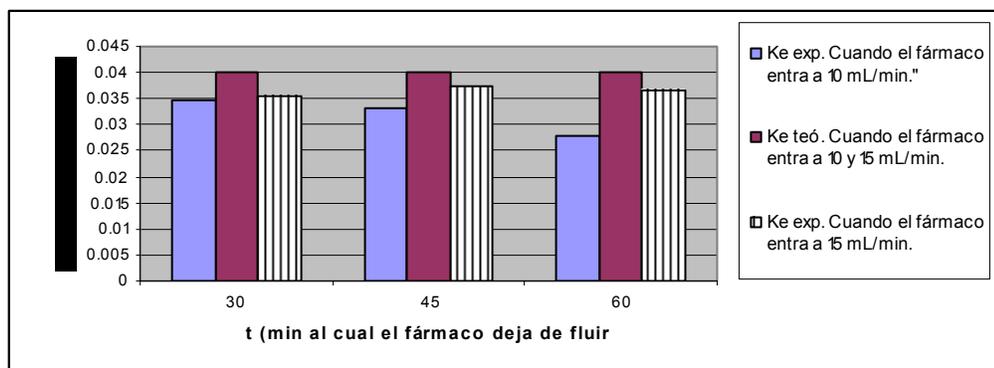


Gráfico 27. Valores de ke experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.

Tenemos en el gráfico el siguiente porcentaje de desviación entre el valor teórico (barra lisa a la derecha) y los experimentales a los *30 minutos*: en las barras lisas 13.34 %; barra con líneas horizontales 16.7 %.

Porcentaje de desviación entre el valor teórico (barra lisa a la derecha) y experimentales a los *45 minutos*: en las barras lisas 30.62138%; barras con líneas horizontales 11.32 %.

Porcentaje de desviación entre el valor teórico (barra lisa a la derecha) y experimentales a los *60 minutos*: en las barras lisas 6.96133%; barras con líneas horizontales 8.87 %.

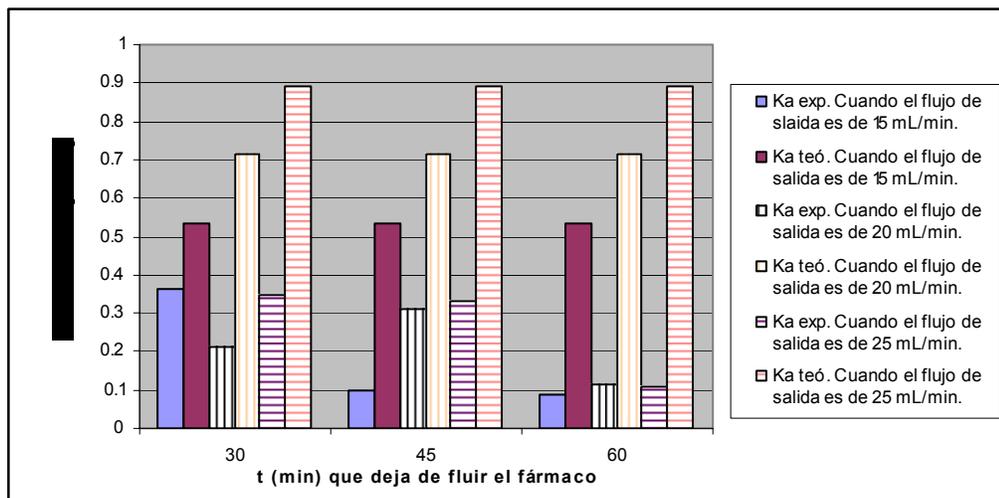


Gráfico 28. Valores de ka experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.

Tenemos en el gráfico el siguiente porcentaje de desviación entre los valores teóricos (barras de la derecha) y experimentales (barras de la izquierda) a los 30 minutos: en las barras lisas 32.47 %; barras con líneas verticales 81.41 % y barras con líneas horizontales 83.87 %.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos y experimentales a los 45 minutos: en las barras lisas 69.91 %; barras con líneas verticales 56.68 % y barras con líneas horizontales 84.4 %.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos y experimentales a los 60 minutos: En las barras lisas 60.91 %; barras con líneas verticales 62.93 % y barras con líneas horizontales 88.07 %

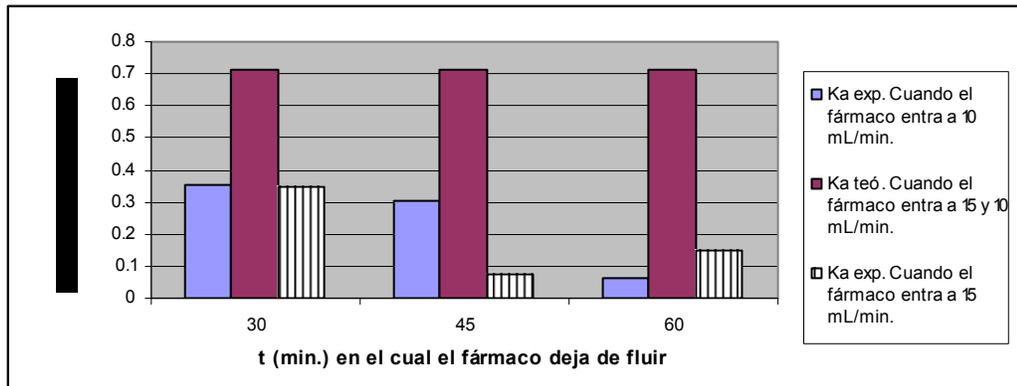


Gráfico 29. Valores de ka experimentales obtenidas cuando el fármaco se termina a diferentes tiempos, sus desviaciones con los valores teóricos, en diferentes flujos de salida.

Tenemos en el gráfico el siguiente porcentaje de desviación entre el valor teórico (barra lisa a la derecha) y experimentales a los 30 minutos: en las barras lisas 50.73 %; barras con líneas horizontales 57.32 %.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos (barra lisa a la derecha) y experimentales a los 45 minutos: en las barras lisas 91.11 %; barras con líneas horizontales 51.76 %.

Porcentaje de desviación entre los valores teóricos (barra lisa a la derecha) y experimentales a los 60 minutos: en las barras lisas 89.59 %; barras con líneas horizontales 79.39 %.

METOPROLOL

Para analizar al metoprolol tanto en su presentación de comprimido como en materia prima, usé el flujo impuesto de 20 mL/min. porque a esa velocidad se presenta un menor porcentaje de desviación entre los valores teóricos y los experimentales. Además, a esas condiciones es donde se aprecia mejor la fase de absorción y eliminación de los perfiles de concentración.

Absorbancias

La manera de calcular las concentraciones a partir de las Absorbancias se hicieron igual que como se explicó en la página 21.

Fórmulas para cálculo de concentraciones y resultado de ellas

La manera de calcular las concentraciones se hicieron igual que como se explicó en: Estandarización de Primer Orden: Liberación; por lo tanto sólo se muestra la curva de calibración utilizada y la tabla que contiene los valores de Cp teóricos (en la simulación) y experimentales.

w	0.0833		
W en microgramos	83.30		
Concentración en el matr�az	417.6		
r ²	0.9976087		
m	0.00426363		
b	-0.00183		
media	0.004224		
Desviación est�andar	4.47E-0		
% de C.V.	1.41871432		
sistema	Concentración (mcg/mL)	Abs.	Abs/Concentración
1	16.706	0.0684	0.0040434
1	16.706	0.0681	0.00407638
2	33.412	0.1413	0.0042202
2	33.412	0.1387	0.004112
3	50.118	0.2117	0.00422403
3	50.118	0.20	0.00418812
4	66.824	0.28	0.0042643
4	66.824	0.28	0.0042784
	83.3	0.37	0.0042846
	83.3	0.33	0.0042368
6	100.236	0.4246	0.004236
6	100.236	0.426	0.00428
7	116.42	0.423	0.0042078
7	116.42	0.43	0.0042343
8	133.648	0.573	0.004304
8	133.648	0.571	0.00427616
	167.06	0.642	0.0042732
	167.06	0.6316	0.0042007
10	167.06	0.703	0.0042478
10	167.06	0.7084	0.0042403

TABLA 26. Datos de Concentraciones y absorbancias de la curva de calibración empleada en la obtención de los perfiles concentración- tiempo de metoprolol.

t (min.)	Cc1 (mcg/mL)	Cc2 (mcg/mL)	Cc3 (mcg/mL)
2	11.81	17.06	14.03
4	34.18	30.12	21.4
6	42.43	47.01	37.01
8	61.11	60.26	47.11
10	83.36	72.27	57.87
12	53.11	82.40	64.21
17	41.71	54.11	82.1
22	100.41	101.67	54.18
27	44.62	101.16	58.30
32	52.01	101.14	101.11
37	83.71	51.74	101.21
42	74.08	86.67	81.26
47	61.01	71.31	80.88
52	41.11	63.21	61.81
57	47.31	54.84	62.14
62	40.61	41.13	52.36
67	34.11	38.1	43.70
72	28.64	32.11	34.41
77	24.61	26.42	30.81
82	20.48	21.11	21.22
87	18.21	20.11	22.43
92	11.42	18.21	11.26
97	13.21	16.31	16.14
102	11.41	13.33	13.12
107	11.01	12.21	11.17
112	6.61	10.14	10.73
117	6.48		8.83

Tabla 27. Resultados de concentraciones experimentales de los comprimidos de metoprolol.

Gráficos con los perfiles de Cc

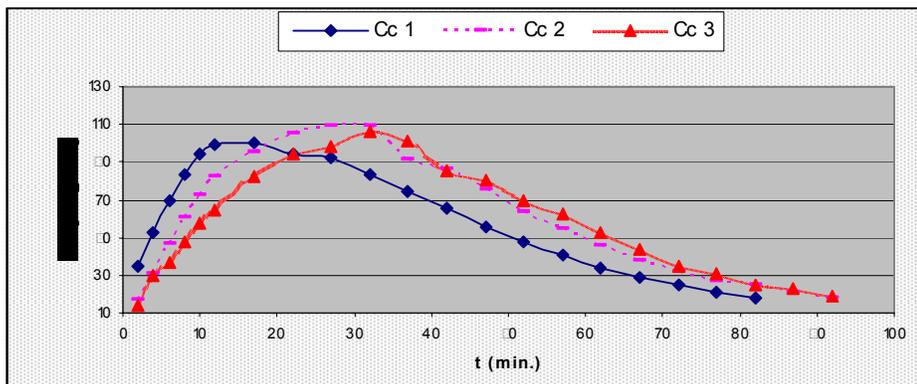


Gráfico 30. Perfiles experimentales de concentración de los comprimidos de metoprolol

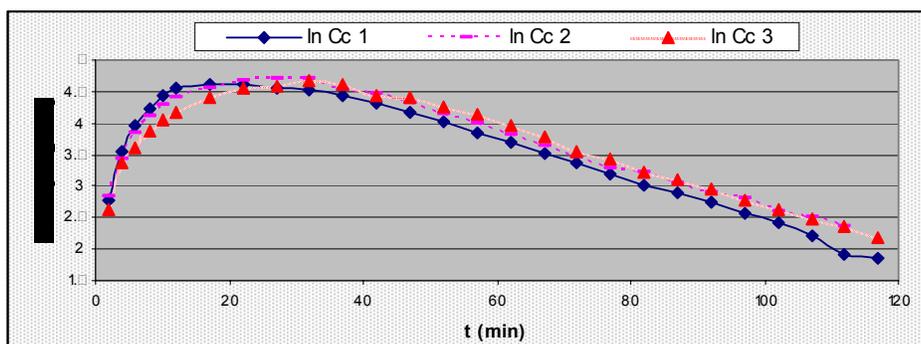


Gráfico 31 Perfiles experimentales en logaritmo natural de concentración plasmática-tiempo de los comprimidos de metoprolol.

CONSTANTE	RESIDUALES	WAGNER
ke1 (min ⁻¹)	0.03	0.03
ka1 (min ⁻¹)	0.11	0.1
kd1 (min ⁻¹)	2.64	0.12
ke2 (min ⁻¹)	0.03	0.03
ka2 (min ⁻¹)	0.11	0.1
kd2 (min ⁻¹)	0.22	0.1
ke3 (min ⁻¹)	0.03	0.03
ka3 (min ⁻¹)	0.0	0.07
kd3 (min ⁻¹)	0.24	0.2

TABLA 28. Resultados de las constantes ke, ka y kd obtenidas de los perfiles de concentración de los **comprimidos** de metoprolol.

CONSTANTE	RESIDUALES	WAGNER
ke (min ⁻¹)	0.03	0.03
ka (min ⁻¹)	0.10	0.0□
kd (min ⁻¹)	1.03	0.71

TABLA 2 □ Promedios de las constantes ke, ka y kd obtenidas de los valores de la tabla anterior.

ANÁLISIS DE LA MATERIA PRIMA DE METOPROLOL

Absorbancias.

La manera de calcular las concentraciones a partir de las Absorbancias se hicieron igual que como se explicó en la página 21.

Concentraciones de la materia prima

La manera de calcular las concentraciones se hicieron igual que como se explicó en la página 21, por lo tanto sólo se muestra la tabla que contiene los valores de Cc experimentales.

t (min.)	Cc 1 (mcg/mL)	Cc 2 (mcg/mL)	Cc 3 (mcg/mL)
1	11.48	78.86	47.81
2	112.4	13□	114.60
3	1□□7□	1□□13	14□22
4	1□□4□	162.□2	160.62
□	1□7.38	162.40	164.02
6	1□3.21	1□8.06	162.43
7	147.02	1□□04	1□8.6□
8	14□□6	1□0.47	1□4.34
□	13□72	14□0□	14□67
10	134.77	142.37	14□63
11	130.74	136.63	140.47
12	107.□2	12□64	134.7□
17	8□41	106.23	112.7□
22	73.42	87.26	□4.2□
27	61.43	70.3	77.□□
32	4□82	□7.26	6□16
37	40.84	4□81	□3.2□
42	33.24	37.84	44.□2
47	27.1	30.87	3□87
□2	21.□6	26.06	30.08
□7	17.□0	21.4□	26.□6
62	14.4□	18.16	23.04
67	11.64	14.2	1□64

Tabla 30. Resultados de concentraciones experimentales de la materia prima de metoprolol, donde Cc1, Cc2 y Cc3 son del 1°, 2° y 3er perfil respectivamente.

Gráficos de concentraciones.

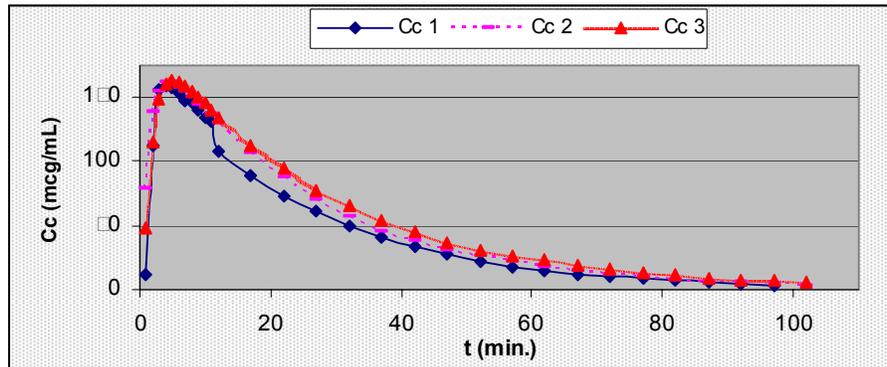


Gráfico 32. Perfil de concentraciones obtenidas de la materia prima de metoprolol por triplicado.

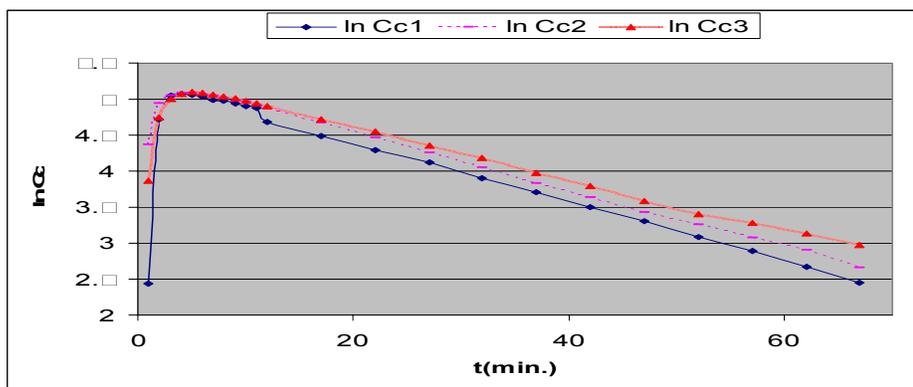


Gráfico 33. Perfil de logaritmo de concentraciones obtenidas de la materia prima de metoprolol por triplicado.

Resultados Totales.

	TEORICOS	RESIDUALES	WAGNER
ke1 (min.-1)	0.8	0.04237	0.04237
ka1 (min.-1)	0.8	1.1412	1.23622
kd1 (min.-1)	0.04	no se aprecia	no se aprecia
ke2 (min.-1)	0.8	0.0374	0.0374
ka2 (min.-1)	0.8	0.8481	0.7048
kd2 (min.-1)	0.04	no se aprecia	no se aprecia
ke3 (min.-1)	0.8	0.0386	0.0386
ka3 (min.-1)	0.8	0.7471	0.73412
kd3 (min.-1)	0.04	no se aprecia	no se aprecia

TABLA 31. Resultados de las constantes Ke, Ka y Kd obtenidas de los perfiles de concentración plasmática-tiempo de la materia prima de metoprolol.

CONSTANTE	TEÓRICO	RESIDUALES	WAGNER
ke (min.-1)	0.8	0.0332	
ka (min.-1)	0.8	0.3184	0.8327
kd (min.-1)	0.04	no se aprecia	no se aprecia

TABLA 32. Promedios de las constantes ke, ka y kd de la **materia prima** de metoprolol obtenidas de los valores de la tabla anterior.

ANÁLISIS GENERAL DE LAS CONSTANTES.

Se tiene ya el valor de las constantes de las Estandarizaciones (tanto de Orden Cero como de Primer Orden) y además también las constantes del metoprolol (materia prima y comprimidos) lo que prosigue es juzgar si las constantes de liberación del metoprolol siguen una cinética de Primer Orden u Orden Cero.

Se comparan los valores de las constantes obtenidas para el metoprolol con todas las constantes de la Estandarización (de orden cero y de primer orden). Al hacerlo se encuentra que el metoprolol tiene una cinética de Primer Orden tanto para la materia prima como para el comprimido por las siguientes razones:

- Aunque no se trata de la misma sustancia (el metoprolol y el ácido nalidíxico en la estandarización) la constante teórica y experimental de liberación del metoprolol no es tan grande como la de Orden Cero, sino que es pequeña como las de Primer Orden.
- En el perfil de concentración plasmática-tiempo del metoprolol no se aprecia un perfil de infusión.¹
- Como ya se había mencionado, la constante de liberación es muy semejante al de primer orden pero específicamente cuando se impone un flujo de salida de 20 mL/min.

Por lo tanto, de los datos de la tabla 17, se seleccionan las columnas que cumplan con la condición a un flujo de salida en "C" de 20 mL/min., por el método de Wagner que son los más cercanos a los valores teóricos.

Los demás datos nos sirvieron para saber a qué condiciones son los ideales para analizar al metoprolol, ya que si no se hubiesen tenido no se hubiera podido conocer las condiciones adecuadas.

¹ Que no lo es por estar el metoprolol en forma de comprimido, pero se considera ya que si fuera de liberación controlada se observaría el comportamiento

A continuación, se presenta la tabla para proseguir el análisis:

FLUJO EN "A" (mL.min)	FLUJO EN "B" (mL.min)	FLUJO TOTAL (mL.min)	ke TEÓRICO (min.-1)	ke EXPERIMENTAL (min.-1)
5	15	20	0.03966	0.03369
10	10	20	0.03974	0.03848
15	5	20	0.03932	0.03631
FLUJO EN "A" (mL.min)	FLUJO EN "B" (mL.min)	FLUJO TOTAL (mL.min)	ka TEÓRICO (min.-1)	ka WAGNER (min.-1)
5	15	20	0.86957	0.86957
10	10	20	0.80085	0.24700
15	5	20	0.84747	0.26286
FLUJO EN "A" (mL.min)	FLUJO EN "B" (mL.min)	FLUJO TOTAL (mL.min)	kd TEÓRICO (min.-1)	kd WAGNER (min.-1)
5	15	20	0.1746	0.1746
10	10	20	0.36155	0.52769
15	5	20	0.54329	0.60662

TABLA 33. Valores obtenidos de la estandarización que se tomarán en cuenta para el análisis final al mismo flujo al cual se estudió el metoprolol.

Se procede a construir gráficos que se utilizará para el cálculo de las constantes teniendo en los ejes de las "x" los valores teóricos y en las "y" los valores experimentales a partir de la tabla 33, a continuación se presentan:

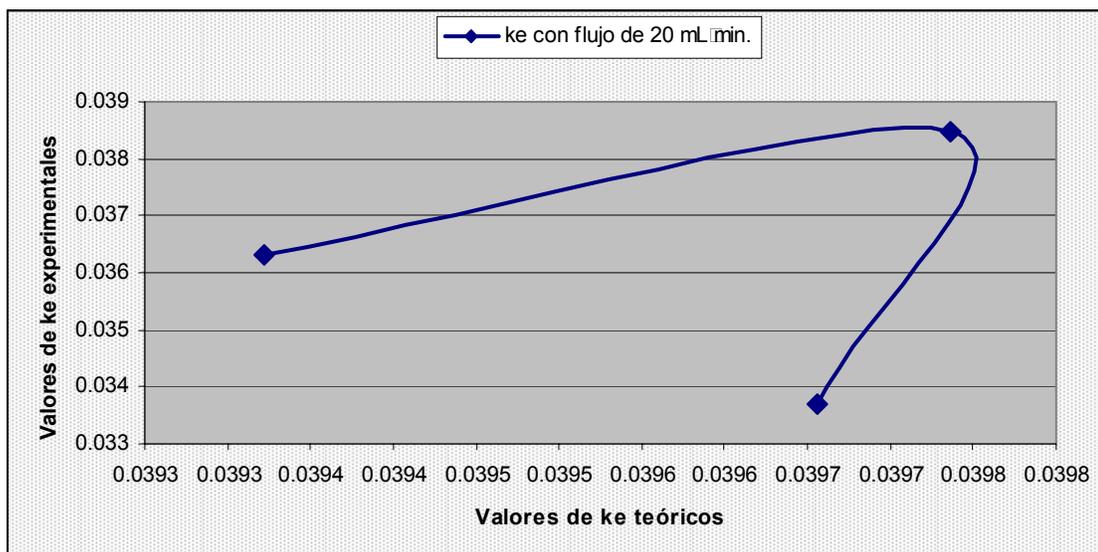


Gráfico 34 gráfico de valores de k_e obtenidos en la estandarización de Primer Orden: liberación que tienen las mismas condiciones a las cuales se obtuvieron las constantes de velocidad del metoprolol.

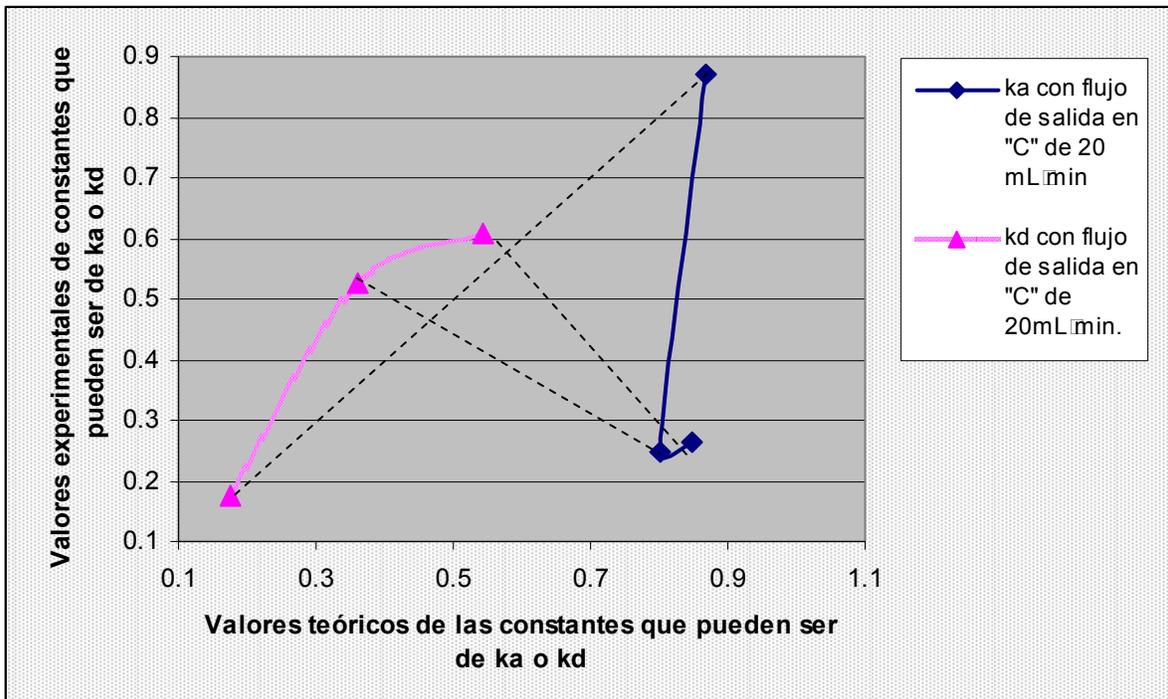


Gráfico 35 gráfico de valores de k_a obtenidos en la estandarización de Primer Orden: liberación que tienen las mismas condiciones a las cuales se obtuvieron las constantes de velocidad del metoprolol.

Al tener los gráficos anteriores y al analizar sus comportamientos podemos comentar que la influencia que tiene la cinética de liberación sobre los procesos de absorción y eliminación son:

- Al establecer que el valor de la constante de liberación vaya aumentando, se lleva a cabo el siguiente comportamiento:
 - Cuando la k_d es pequeña, la k_a es alta;
 - Al aumentar la k_d , la k_a disminuye pero
 - Cuando k_d alcanza su máximo valor, la k_a vuelve a aumentar ligeramente observándose así tanto para los valores teóricos como para los valores obtenidos por el método de Wagner, esto a pesar que el flujo del dispositivo "B" va disminuyendo cada vez.
- Al analizar los datos de la constante de eliminación, se observa que permanece constante para los valores teóricos, esto es lo esperado y no hay discusión, ya que en el dispositivo "C" siempre van a entrar 20 mL/min., esto quiere decir que la k_e permanece constante, pero en lo que se refiere a los valores experimentales notamos que hay una cierta variación ya que de un valor pequeño como lo es 0.033, pasa a 0.038 que es un pequeño aumento al valor inicial, pero vuelve a bajar a 0.036.

- La variación que hay entre lo teórico y lo experimental se debe a las condiciones a las cuales se trabajó en el laboratorio, concretamente en el volumen del matr az con vástago ya que en este estudio no se ocupó siempre el mismo matr az y esto propicia a que el volumen del dispositivo "C" haya variado y por ende, los valores obtenidos.

Tenemos que los comprimidos tienen los siguientes valores:

CONSTANTE	WAGNER	RESIDUALES
ke (min.-1)		0.03041
ka (min.-1)	0.08954	
kd (min.-1)	0.70723	

Tabla 34. Promedio de resultados de las constantes ke, ka y kd obtenidas de los perfiles de concentración plasmática-tiempo de los comprimidos de metoprolol.

Y por otro lado, los valores de los polvos de metoprolol:

CONSTANTE	TEÓRICO	WAGNER	RESIDUALES
ke (min.-1)	0.8		0.03124
ka (min.-1)	0.8	0.46158	
kd (min.-1)	0.04	NO se aprecia	

Tabla 35. Resultados de las constantes ke, ka y kd obtenidas de los perfiles de concentración plasmática-tiempo de los comprimidos de metoprolol.

Ahora bien a partir del último gráfico, se observa que cuando kd tiene su valor mínimo, ka alcanza su máximo; al valor intermedio de kd le corresponde un valor mínimo de ka; pero cuando kd llega a su máximo ka vuelve a crecer un poco.

Viéndolo así, se forman 2 regiones, una de ellas es del punto 1 y 2 de kd con el punto 1 y 2 de ka; la otra es del punto 2 y 3 de kd con los puntos 2 y 3 de Ka.

La que nos va a ser de utilidad es la primera región que corresponde al punto 1 y 2 de kd con el punto 1 y 2 de ka y se presenta el gráfico como quedaría:

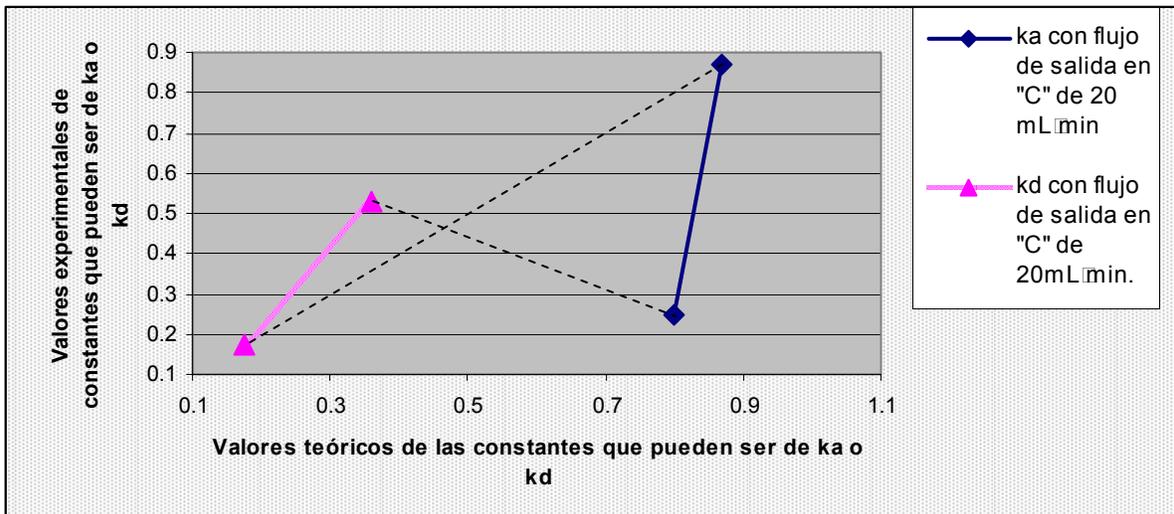


Gráfico 36. Gráfico de valores de ka obtenidos en la estandarización de Primer Orden: liberación que tienen las mismas condiciones a las cuales se obtuvieron las constantes de velocidad del metoprolol.

En cuanto a los valores experimentales, al interpolar ka con un valor de $0.46158375 \text{ min}^{-1}$ en el eje de las "Y", en la curva de las kd, se obtiene el valor de kd de los polvos de metoprolol que es de 0.464 min^{-1} que es muy cercano al valor de 0.46 min^{-1} que es la ka, por esa razón, al utilizar el método de Wagner, no podemos calcular kd ya que se encuentra tan cercano de ka que no se alcanza a calcular ni a percibir por este método.

Para obtener los valores teóricos que le corresponde a cada experimental lo único que se hace es, a partir de donde se marcó el valor experimental en los gráficos, se interpola hacia el eje de las "X" que es donde se encuentran graficados éstos valores, al hacerlo, tenemos que al valor experimental de ka ($0.46158375 \text{ min}^{-1}$) le corresponde un valor teórico de 0.826 min^{-1} ; al valor de kd calculado (0.464 min^{-1}), le corresponde un valor teórico de 0.324 min^{-1} ; obteniendo el valor de la kd real de los polvos de metoprolol.

De acuerdo a los datos que observamos se nota que la ke obtenida del comprimido de metoprolol, es prácticamente igual a la ke que se obtuvo de los polvos. El metoprolol es un fármaco que se libera muy rápido (por la cercanía de su kd con su ka), podemos decir que la ka y la kd del comprimido, son valores que fueron alterados por la formulación y el proceso (o reproceso) de fabricación. Entonces, la kd obtenida en el comprimido es considerada con el término "constante de disolución aparente" (kd), la kd real es la obtenida de los polvos, como queda demostrado en el presente trabajo.

Sólo queda decir que los valores obtenidos en el comprimido, sobre todo la kd, deben conservarse inalterados durante todo el periodo útil del producto (fecha de caducidad).

7. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la estandarización de los procesos cinéticos seriados, controlando el sistema (aparato de simulación cinética) y todas las variables (volumen, flujo, agitación, equipos y orden de reacción), observando que el proceso de liberación influye sobre la absorción y eliminación de la siguiente forma: cuando la k_d es pequeña de 0.17460 min^{-1} , la k_a tiene su máximo valor en 0.86957 min^{-1} ; al aumentar k_d a 0.52769 min^{-1} , la k_a disminuye a 0.24700 min^{-1} pero cuando k_d alcanza su máximo valor de 0.60662 min^{-1} , la k_a vuelve a aumentar ligeramente a 0.26286 min^{-1} y en todos los casos la k_e permanece constante 0.033 min^{-1} .

Se utilizó el aparato de simulación cinética de manera satisfactoria y eficiente para poder estudiar los procesos cinéticos seriados (liberación, absorción y eliminación), ya que se lograron simular los tres procesos aplicado al estudio de liberación de fármacos (metoprolol y ácido nalidixico).

Se encontró que la constante de eliminación y la constante de absorción están influenciadas por la constante de liberación, ya que una vez que alteramos la cinética de liberación se ven modificados también los valores de las constantes de absorción y eliminación, como se muestra a continuación:

k_d WAGNER (min^{-1})	k_a WAGNER (min^{-1})	k_e EXPERIMENTAL (min^{-1})
0.17460	0.86957	0.03369
0.52769	0.24700	0.03848
0.60662	0.26286	0.03631

Se estudió la liberación del metoprolol desde una forma farmacéutica sólida (comprimido) utilizando como fundamento los procesos cinéticos seriados.

Se mostró que se puede conocer la verdadera cinética de liberación de un medicamento en forma farmacéutica sólida a través de la estandarización de los procesos cinéticos seriados.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Helman José. "Farmacotecnia Teórica y Práctica". Tomo 8. Cia. Editorial Continental. México 1982. p. 2486-2538.
2. Cárdenas Rodríguez Hilda Lilia. "Aspectos Biofarmacéuticos de la Evaluación de Medicamentos". 1ª edición. Colección de libros de Texto. Universidad Autónoma de México. México 1996.
3. Remington. "Farmacia". 20ª edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires Argentina 2003.
4. Bruce Clark. "Introducción a la Farmacocinética". 2ª edición. Editorial Acribia. Zaragoza España, 1989.
5. Milo Gibaldi, Perrier. "Farmacocinética". Editorial Reverté. España 1982.
6. Pazo Carracedo Serafn. "Farmacocinética de los Medicamentos". Editorial Díaz de Santos. España 2001.
7. J.M. Añache. "Biofarmacia". Editorial el Manual Moderno. México 1983.
8. Leticia Martínez Hernández. "Diseño de una Tableta Oral tipo Matriz de Liberación Prolongada para Cefalexina". Tesis. FESC. UNAM. México 2001.
9. Malcolm Rowland et. al. "Clinical Pharmacokinetics". Editorial Lea Febiger. 2ª edición. USA. 1989.
10. Velasco Martín A. y J.L. González. "Curso Práctico de Farmacología". Universidad de Valladolid. 3ª edición. Valladolid 1987.
11. Harol G. Boxenbaum. Et. Al. "Statistical Estimations in Pharmacokinetics". Journal of Pharmacokinetics, vol.2, no. 2 1974 p.123
12. Cid Cárcamo Edison. "Introducción a la Farmacocinética". Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos. Washington, D.C. 1982.