

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Estudios de disolución mediante un dispositivo de flujo continuo
con control cinético de primer orden

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA: Anahí Arteaga Arreola

ASESOR: QFB José Antonio Garduño Rosas



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis :

Estudios de disolución mediante un dispositivo de flujo
continuo con control cinético de primer orden.

que presenta la pasante: Anahí Arteaga Arreola
con número de cuenta: 9305862-5 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de marzo de 2007.

PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
SECRETARIO	QFB. José Antonio Garduño Rosas	
PRIMER SUPLENTE	QFB. Enrique Amador González	
SEGUNDO SUPLENTE	QFB. Enrique Ramos López	

AGRADECIMIENTOS

Es imposible mencionar a todas las personas que de alguna manera y sin saberlo han influido en mi para concluir este ciclo, a todas ellas GRACIAS.

A Tì por la vida. A quién la ciencia no niega sino corrobora.

A tì por quererme en tu vida y estar orgullosa de ello. Gracias ma.

A ti por el apoyo. Gracias Ale

A ustedes por enseñarme a respetar a mis semejantes. Gracias hermanas.

A mi pequeño por ser el maravilloso niño que Dios me mando para cuidar,
respetar y conocer.

A mi abuela, Carlos, Inés, mi tía Hortensia y Mildred que me han inspirado
profundo respeto, amor y generosidad.

Gracias maestro por su paciencia y los conocimientos que ya son parte mía.

ÍNDICE

Resumen	6
Introducción	7
Objetivos	9
Marco teórico	10
Tema 1. Concepto de disolución.....	10
Tema 2. Teorías de disolución.....	11
Subtema 2.1. Modelo de la capa de difusión.....	11
Subtema 2.2. Modelo de la barrera interfacial.....	14
Subtema 2.3. Modelo de Danckwert.....	15
Tema 3. Aparatos de disolución.....	16
Subtema 3.1. Aparatos de disolución I y II.....	16
Subtema 3.2. Aparatos de flujo continuo.....	18
Tema 4. Pruebas de disolución.....	20
Subtema 4.1. Requisitos generales para las pruebas de disolución en la NOM-177-SSA-1-1998.....	22
Subtema 4.2. Aspectos estadísticos de las pruebas de disolución.....	24
Subtema 4.3. Tipos de perfiles de disolución.....	26

Tema 5. Farmacocinética.....	28
Subtema 5.1. Modelo abierto de un compartimiento vía extravascular.....	29
Subtema 5.2. Modelo abierto de un compartimiento vía intravenosa.....	35
Metodología.....	24
Resultados.....	28
Discusión.....	43
Conclusiones.....	46
Apéndices.....	47
Glosario.....	54
Referencias .	55

RESUMEN

Este es un trabajo experimental con el que se busca evaluar la viabilidad de un aparato de disolución de flujo continuo con control cinético de primer orden para realizar pruebas de disolución que sean más semejantes a lo que ocurre durante el proceso de disolución *in vivo*. Para este fin se sometieron a pruebas de disolución, con el aparato mencionado, tres fármacos de distinta solubilidad acuosa, uno de gran solubilidad que es el tartrato de metoprolol, otro de mediana solubilidad que es el paracetamol y finalmente uno prácticamente insoluble que es el piroxicam.

Se utilizaron dos formulaciones de cada uno de los fármacos, uno de ellos el medicamento innovador y el otro un medicamento genérico. Cada medicamento se sometió a seis ensayos independientes (una tableta por ensayo), con cuyos datos se obtuvieron parámetros cinéticos como el ABC y el $C_{m\acute{a}x}$ que permitieron caracterizar el perfil de disolución de cada formulación y de esta manera, conocer la utilidad del aparato para mostrar sus diferencias cinéticas.

Con los parámetros obtenidos se llegó a determinar que efectivamente la metodología empleada sí discrimina entre formulaciones genéricas. A manera de recomendación, la validación de la metodología empleada permitiría, por ejemplo, el desarrollo de correlaciones *in vivo-in vitro*.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo se relaciona principalmente con las pruebas de disolución. Estas son de suma importancia para la industria farmacéutica ya que son de mucha utilidad desde el desarrollo de una formulación hasta llegar al control de calidad de lotes comerciales. Los investigadores han dedicado innumerables trabajos a todos los aspectos relacionados con las pruebas de disolución, desde el desarrollo de aparatos hasta el tratamiento estadístico de las mismas. La importancia de las pruebas de disolución radica en su utilidad para conocer el comportamiento de una formulación *in vitro* y de esta manera tratar de predecir su comportamiento *in vivo*.

El primer acercamiento es una definición de lo que es la disolución, pero vista no sólo como algo que ocurre en un matraz sino puntualizando lo que también ocurre cuando un fármaco es administrado por vía oral a alguna persona o animal y que además es un conjunto de procesos que ocurren simultáneamente y no en un orden específico.

Posteriormente se revisan las teorías de disolución más aceptadas por su adecuación a lo que ocurre en la realidad; todas estas teorías han contribuido a entender qué factores afectan la velocidad de disolución, más que a calcularla con precisión; entre los factores más destacables se encuentran: las condiciones "sink" o no "sink", el área superficial, la agitación y la solubilidad.

El tema de pruebas de disolución es muy importante, ya que éstas son básicas para conocer qué cantidad de fármaco de una forma farmacéutica oral sólida se disuelve, en qué tiempo y bajo qué condiciones experimentales sucede (por delimitación del tema, no se abarcan formas de dosificación no orales ni

suspensiones, soluciones o emulsiones, aunque estas formas farmacéuticas también tienen sus propias pruebas de disolución); su función es anticipar el comportamiento de una forma farmacéutica in vivo. Actualmente se busca que las condiciones de prueba simulen lo mejor posible las condiciones fisiológicas de un organismo y es lo más recomendable, pero tampoco debe caerse en la tentación de sustituir a las pruebas de disolución actuales que de hecho son útiles para muchos fármacos. Además debe considerarse que si un fármaco se disuelve bien en condiciones que no son de relevancia fisiológica, lo hará mucho mejor cuando estas condiciones se vuelvan más favorables para el proceso de disolución, como pH, agitación, enzimas, etc... En cuanto a pruebas de disolución también se revisaron aspectos contenidos en las normas oficiales mexicanas ya que permiten contemplar una serie de requisitos técnicos y estadísticos que son útiles aunque no se esté pensando en dar de alta un medicamento ante la Secretaría de Salud.

El tema de Farmacocinética es esencial para comprender qué pasa con un fármaco que es administrado a un organismo y para ello se emplean los modelos compartimentales para aplicarlos a perfiles de disolución obtenidos a partir de un aparato de disolución, en este trabajo de flujo continuo. Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en una prueba de disolución como la K_a , K_e , $t_{1/2}$ y ABC^1 son utilizados para caracterizar los perfiles obtenidos y poder compararlos con otros medicamentos genéricos.

A través del panorama general del presente trabajo se alcanza a percibir sólo una parte de todos los aspectos relacionados con las pruebas de disolución. La experimentación realizada pretende contribuir a un mayor conocimiento de las mismas.

¹ Al final de la tesis se encuentra un glosario y lista de abreviaturas.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la capacidad de un aparato de disolución de flujo continuo con control cinético de primer orden para diferenciar entre dos formulaciones genéricas.

Objetivos particulares

Generar perfiles de disolución con un aparato de flujo continuo para determinar el parámetro cinético $C_{\text{máx}}$ (concentración máxima) de cada sustancia activa en cada una de las formulaciones empleadas.

Generar perfiles de disolución con un aparato de flujo continuo para determinar el parámetro cinético $t_{\text{máx}}$ (tiempo de concentración máxima) en cada una de las formulaciones utilizadas.

Calcular el parámetro cinético K_{SALIDA} (constante de salida) de cada perfil generado así como el coeficiente de correlación asociado a dicha constante.

Calcular el parámetro cinético K_{ENTRADA} (constante de entrada) de cada perfil generado así como el coeficiente de correlación asociado a dicha constante.

Obtener el parámetro cinético ABC (área bajo la curva) de cada perfil generado

Comparar los parámetros cinéticos obtenidos para determinar la capacidad de diferenciación de esta metodología en cuanto a la liberación de principio activo de dos formulaciones.

MARCO TEÓRICO

CONCEPTO DE DISOLUCIÓN

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia sólida se incorpora a una solución; es decir, cuando una tableta u otra forma farmacéutica sólida se introducen en un recipiente con alguna solución acuosa o llega al estómago, el principio activo que contienen se libera hasta formar parte de una solución. El proceso no ocurre secuencialmente, requiere una serie de eventos simultáneos (ver figura 1). Es requisito indispensable que el fármaco esté en solución, si se desea que pase a circulación sistémica, ya que la disolución es usualmente la limitante para la absorción de fármacos con baja solubilidad (Ref. 1).

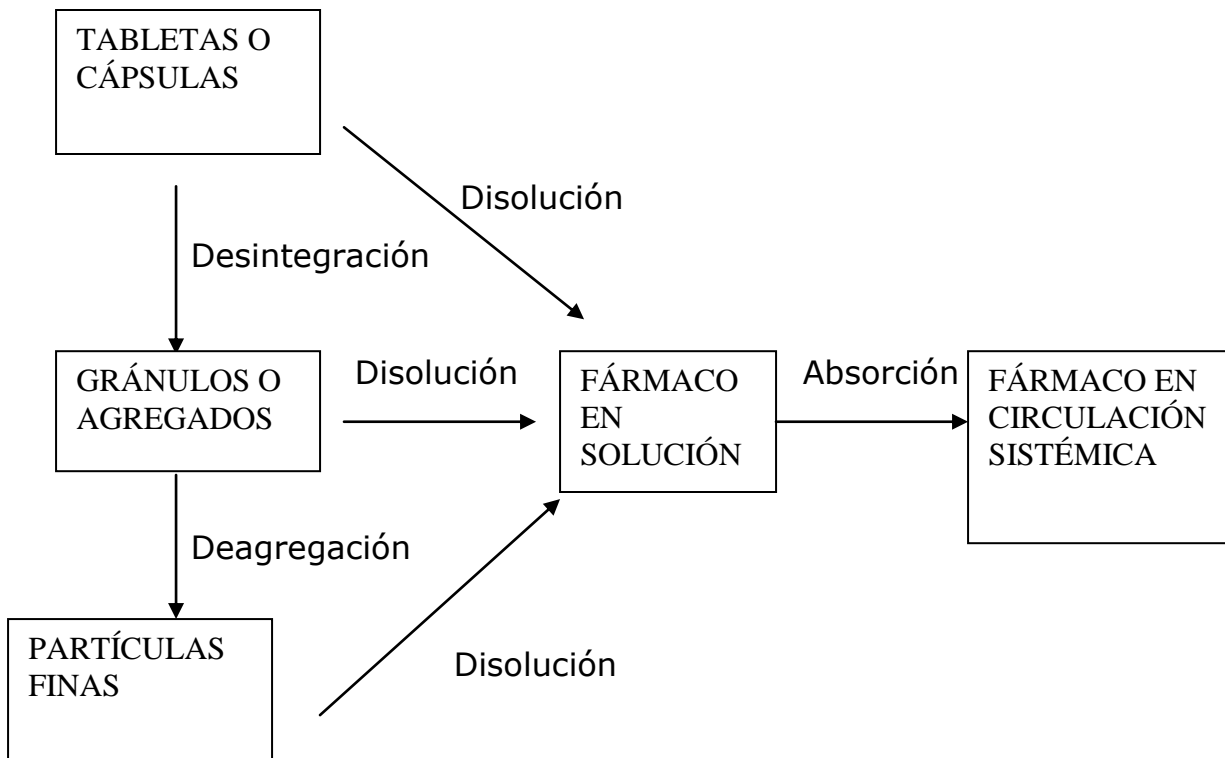


Fig. 1. Eventos simultáneos para la disolución de un principio activo (tomada de Martín, Alfred N.).

TEORÍAS DE DISOLUCIÓN

Las teorías de disolución ampliamente aceptadas actualmente se han desarrollado a partir de tres modelos físicos que explican la manera en que una molécula se separa del resto y el tipo de transporte de ésta hacia el medio de disolución. Estos tres modelos han sido usados solos o combinados para describir los mecanismos de la velocidad de disolución tanto de sustancias puras como de mezclas de polvos monodispersos (Ref. 2).

Modelo de la capa de difusión

Existen diversas teorías basadas en este modelo que consiste en una película líquida estática y adyacente² a la superficie del sólido donde existe una componente negativa de velocidad perpendicular a la superficie. La reacción en la interfase sólido-película líquida es rápida; una vez que el soluto se halla en la interfase película líquida-medio de disolución, el sólido se mezcla rápidamente y se destruye el gradiente de concentración que existía en la película estática de líquido. Una vez en el medio de disolución, la velocidad de disolución del soluto depende de un proceso de difusión dado por movimiento browniano (Ref. 2).

Para el estado inicial, se puede emplear la primera ley de Fick:

$$J = -D (\delta C / \delta x) \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde J ($\text{mg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) es la cantidad de sustancia que pasa perpendicularmente a través de un área superficial por unidad de tiempo, D es el coeficiente de difusión y $\delta C / \delta x$ es el gradiente de concentración que se considera constante porque la cantidad de sustancia disminuye en una fracción constante a medida que se aleja de la superficie del sólido (Ref. 2).

Si se involucra el área del sólido y el volumen de disolución se obtiene la ecuación de Noyes-Whitney:

$$dC/dt = (DS/Vh)(C_s - C) \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde dC/dt es la velocidad de disolución, D es el coeficiente de difusión del soluto, S es la superficie del sólido, h es el espesor de la capa de difusión, V es el volumen de solución, C_s es la solubilidad del sólido y C es la concentración del soluto a un tiempo t (Ref. 2).

Físicamente, lo que la ecuación explica es un microambiente entre la superficie del sólido y su entorno inmediato, donde a medida que nos alejamos de la interfase entre el sólido y el líquido, la concentración del soluto va disminuyendo hasta que alcanza una concentración estable C . Cuando C es considerablemente menor que C_s , se dice que el sistema se encuentra en condiciones sink, lo que significa concentraciones muy bajas del soluto. De esta ecuación surgen dos observaciones: 1) La agitación que se imparte modifica el espesor de la capa de difusión y 2) La superficie del sólido no permanece constante (Ref. 2); estos son factores que se deben tener en cuenta al momento de diseñar una prueba de disolución, se deben evitar por ejemplo cambios en la velocidad o patrón de la agitación.

La ecuación de Noyes-Whitney es aplicable sólo en formas farmacéuticas sólidas (como tabletas) pero sienta las bases para el tratamiento de polvos farmacéuticos como materias primas o granulados. La ecuación de Hixon-Crowell parte de la consideración de polvos con tamaños de partícula uniformes que reducen su volumen al avanzar la disolución (Ref. 1). La reducción del volumen se toma como la reducción del radio de esas partículas:

$$dV=4N\pi r^2 dr \quad (\text{Ecuación 3})$$

donde dV es el cambio de volumen, N es el número de partículas, dr es la disminución del radio y $4\pi r^2$ es el área de una esfera.

$$S= 4N \pi r^2 \quad (\text{Ecuación 4}) \quad \text{esta ecuación es la del área superficial de } N \text{ partículas}$$

Al sustituir estas ecuaciones en la ecuación modificada de Noyes-Whitney para el cambio de masa: $-dM=kSC_s dt$, donde M es el producto de densidad por volumen y k es la constante que aglutina el coeficiente de difusión y el espesor de la capa de difusión, obtenemos:

$$-4\rho N \pi r^2 dr = 4N \pi r^2 kC_s dt \quad (\text{Ecuación 5})$$

Después de dividir la ecuación anterior por el término común $4N\pi r^2$ e integrándola desde $r = r_0$ a $t=0$, obtenemos:

$$r=r_0 - (kC_s t/\rho) \quad (\text{Ecuación 6})$$

como $2r= \Phi$ (El diámetro es dos veces el radio)

$$\Phi = \Phi_0 - (2KC_s/\rho)*t \quad (\text{Ecuación 7})$$

Sabemos que masa $m = \rho V$ y que el volumen $V = \pi \Phi^3 / 6$, por lo tanto

$$m^{1/3} = (\rho \pi / 6)^{1/3} * \Phi. \quad (\text{Ecuación 8})$$

despejamos $(\rho \pi / 6)^{1/3}$, el resultado lo multiplicamos por cada término de la ecuación 6 y obtenemos:

$$m^{1/3} = m_0^{1/3} - (m_0^{1/3} 2KC_s / \rho \Phi) * t \quad (\text{Ecuación 9})$$

Donde $m^{1/3}$ es la masa remanente o masa no disuelta, $m_0^{1/3}$ es la masa inicial y el término $(m_0^{1/3} 2KC_s / \rho \Phi)$ es la raíz cúbica de la constante de velocidad de disolución $K = (m_0^{1/3} 2KC_s / \rho \Phi)$

A pesar que el modelo de la película se basa en muchos supuestos, las desviaciones encontradas se atribuyen a dificultades experimentales y de definición de un polvo monodisperso, más que al modelo mismo (Ref. 2).

Modelo de la barrera interfacial (Ref. 2)

Este modelo propone que la reacción en la interfase sólido-película estática y líquida es rápida, comparada con la que se presenta en la interfase película líquida-medio de disolución; por lo que se considera que la velocidad de disolución depende del proceso de transporte en la película líquida y estática.

Nelson y Shah establecieron que la disolución controlada por el transporte en un líquido en agitación involucra dos procesos fundamentales: la difusión molecular y la convección forzada por el flujo. Al combinar estos dos procesos

en una ecuación diferencial y resolverla seleccionando las condiciones circundantes del sólido, obtuvieron:

$$D(\delta^2 c / \delta z^2) = Vx (dc/dx) \quad (\text{Ecuación 10})$$

Donde D es la difusividad del soluto, Vx es el componente de velocidad en esa dirección, c es la concentración, t es tiempo y **x**, **y** y **z** son coordenadas cartesianas. En el estado inicial, la única componente de velocidad de flujo es **x** (por difusión), mientras que en **y** y **z** no hay movimiento. Como se puede ver, las características del flujo deben ser determinadas apropiadamente para que la correlación entre resultados experimentales y teoría sea buena, considerando que las condiciones de prueba pueden no ser las mejores.

Modelo de Danckwert (Ref. 2)

Este modelo asume que el transporte de soluto fuera de la superficie sólida se alcanza por paquetes macroscópicos de solvente que llegan por difusión a la interfase sólido-líquido de un modo azaroso. Durante su permanencia en la interfase, los paquetes absorben al soluto de acuerdo a las leyes de difusión y después son reemplazados por paquetes de medio fresco:

$$dm/ dt = A(\gamma D)^{1/2} (Cs-C) \quad (\text{Ecuación 11})$$

Donde γ es la tensión interfacial, m es masa, t es tiempo, A es área, D es difusividad, Cs es solubilidad y C es concentración en el medio de disolución.

APARATOS DE DISOLUCIÓN

En México, la mayor parte de las pruebas de disolución que se llevan a cabo es utilizando los aparatos I y II de disolución, bajo las condiciones de prueba que marca la Farmacopea Nacional o bien, la USP (Ref. 3).

Aparatos de disolución I y II

El aparato I de disolución consiste en un vaso de vidrio u otro material inerte y transparente con tapa, un motor, un dispositivo giratorio y una canastilla cilíndrica. El vaso debe estar inmerso en un baño de agua o enchaquetado de manera que permita que la temperatura del medio contenido por el vaso sea de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ durante toda la prueba; a su vez, la tapa retarda la evaporación. La transparencia del vaso permite visualizar el proceso de desintegración de la forma farmacéutica (es el aparato de elección principal para cápsulas y productos que tienden a flotar). El vaso es cilíndrico con un fondo semiesférico de distintas dimensiones dependiendo de la capacidad del mismo: si el vaso es de 1 litro, la altura es de 160-210 mm y el diámetro interno es de 98-106 mm; si la capacidad es de 2 litros, la altura va de 280-300 mm y el diámetro interno también es de 98-106 mm; si la capacidad es de 4 litros, la altura va de 280-300 mm y el diámetro interno de 145-155 mm. Ninguna parte del aparato o de su entorno debe ser fuente de vibración, movimiento o agitación que no sea la proporcionada por el elemento rotatorio del mismo. La excentricidad del dispositivo giratorio no debe ser mayor de 2 mm del eje vertical central del vaso ni a menos de 2.5 cm del fondo del vaso y la velocidad de agitación elegida no debe variar más allá de $\pm 4\%$. La canastilla y el elemento giratorio deben ser de acero inoxidable tipo 316; a menos que se especifique lo contrario, el número de malla de la canastilla debe ser de 40 y puede usarse recubierta de oro con espesor de 0.0001 pulgadas. Siempre que se inicie una prueba, la canastilla debe estar completamente seca (Ref. 3).

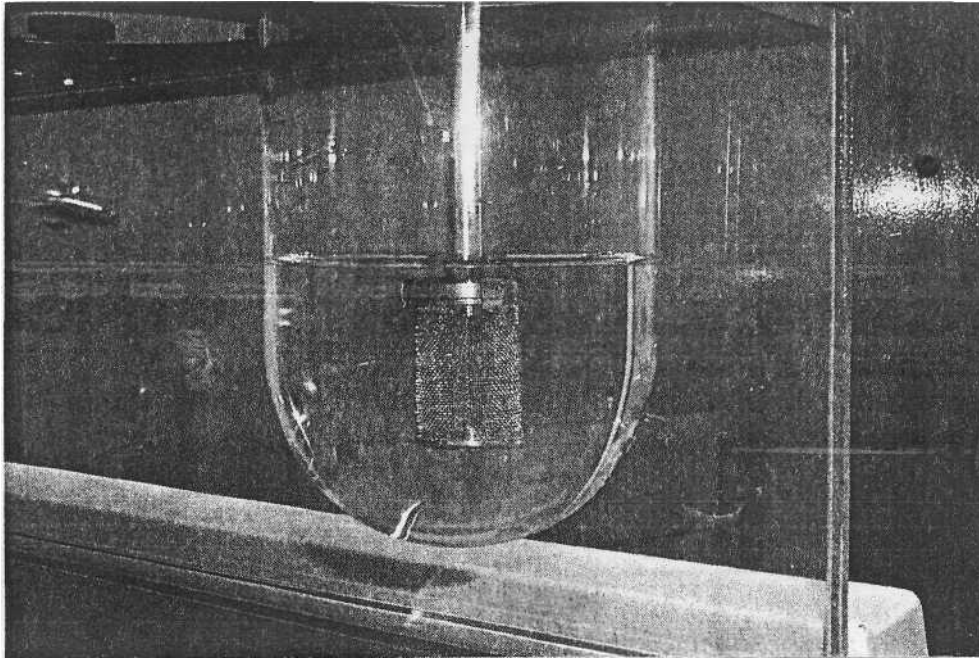


Foto 1. Aparato de disolución I, también llamado de canastilla

El aparato II de disolución tiene las mismas especificaciones que el aparato I, lo único que cambia es el elemento giratorio que en este caso es un sólo cuerpo consistente de un eje y una paleta. En este caso la forma farmacéutica; que generalmente es una tableta; se coloca libremente en el vaso antes de comenzar la prueba, no está atrapada en una canastilla como en el aparato anterior (Ref. 3).

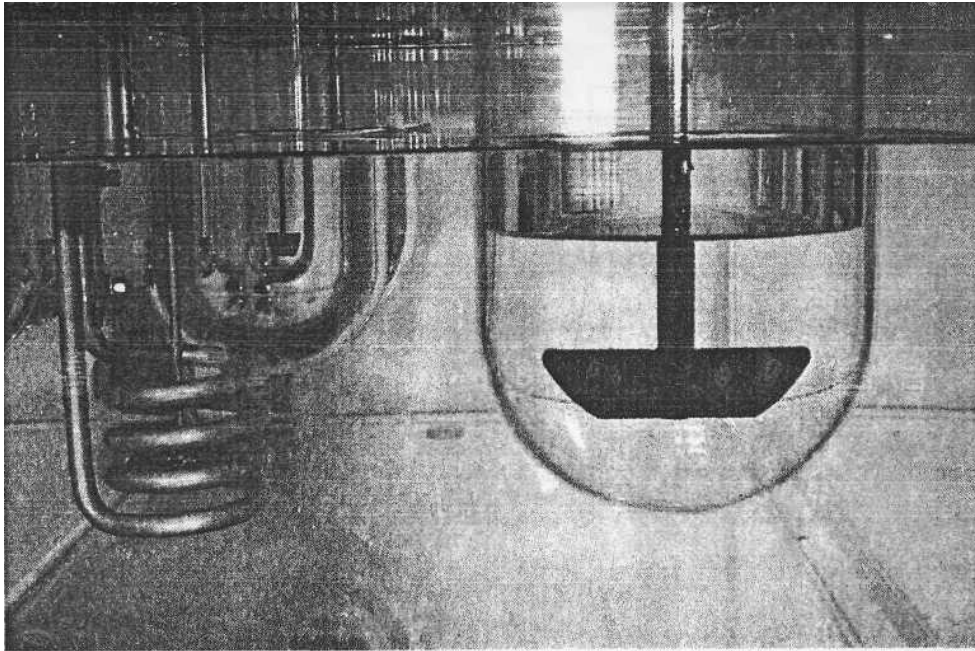


Foto 2. Aparato de disolución II, también llamado de paleta

Aparatos de flujo continuo

El aparato 4 es un sistema abierto de flujo continuo automático y estandarizado que consiste de lo siguiente: un reservorio de medio de disolución y una bomba; una celda de flujo continuo y un baño de agua que mantenga el medio de disolución en $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. La bomba lleva el medio de disolución hacia arriba a través de la celda a una velocidad de flujo estándar de 4, 8 y 16 ml por minuto; el flujo debe ser volumétrico para que sea constante independientemente de la resistencia del dispositivo de filtrado, el perfil de flujo es sinusoidal con una pulsación de 120 ± 10 pulsos por minuto. La celda de flujo continuo debe ser de material inerte y transparente, se monta verticalmente con un sistema de filtrado que evita la salida de partículas no disueltas por la parte superior de la misma. Los diámetros estándares de las celdas son de 12 y de 22.6 mm, el fondo cónico se rellena con perlas de alrededor de 1 mm de diámetro y con una de 5 mm colocada en el vértice para evitar la entrada de chorro. Se dispone de un contenedor de tableta para formas farmacéuticas especiales. El aparato está ensamblado con abrazaderas para evitar su movimiento y la bomba es independiente de la celda para evitar

vibraciones, la posición de la bomba no debe ser más alta que la de los reservorios de medio, las conexiones deben ser lo más cortas posible de material llamado polytef de 1.6 mm de diámetro interno (Ref. 3).

En general, este aparato ofrece los siguientes beneficios: 1) Gasto volumétrico ajustable, 2) Agitación homogénea sobre toda la superficie de la forma farmacéutica, 3) Intercambio de medios de disolución, 4) Termostato para fijar temperatura, 4) El medio de disolución puede ser recirculado o no, si así se desea y 5) Garantiza las condiciones sink (Ref. 2). Sin embargo, este aparato tiene el inconveniente de ser caro para muchas empresas farmacéuticas nacionales que prefieren invertir en aparatos de disolución tradicionales que son más accesibles económicamente hablando y más necesarios desde el punto de vista de control de calidad.



Foto 3. Celdas de aparato comercial de disolución de flujo continuo.

PRUEBAS DE DISOLUCIÓN

Las pruebas de disolución son determinaciones experimentales de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos a partir de una forma farmacéutica. Son una herramienta *in vitro* para controlar la calidad de los lotes de producción de medicamentos; para el diseño y desarrollo de nuevos medicamentos y para la optimización de una formulación. Es uno de los principales criterios, junto con la solubilidad y la permeabilidad intestinal, con que se clasifica a los fármacos orales sólidos de rápida liberación (Ref. 4). El sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS por sus siglas en inglés) considera la siguiente clasificación:

Clase 1: ALTA SOLUBILIDAD – ALTA PERMEABILIDAD

Clase 2: BAJA SOLUBILIDAD – ALTA PERMEABILIDAD

Clase 3: ALTA SOLUBILIDAD - BAJA PERMEABILIDAD

Clase 4: BAJA SOLUBILIDAD – BAJA PERMEABILIDAD

Además, las formas de dosificación oral sólida se pueden categorizar como de rápida o lenta disolución. Se considera que una formulación tiene una rápida disolución cuando no menos del 85% de la cantidad nominal de principio activo se disuelve en 30 minutos usando el aparato I de disolución a 100 rpm o el aparato II a 50 rpm en un volumen menor o igual a 900 ml en cada uno de los siguientes medios: 1) HCl 0.1 N o fluido gástrico simulado USP sin enzimas, 2) una solución amortiguadora de pH = 4.5 y 3) una solución amortiguadora de pH = 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzimas (para cápsulas y tabletas recubiertas de gelatina se pueden usar fluido gástrico o intestinal con enzimas (Ref. 4).

Al realizar las pruebas de disolución, existen variables experimentales que pueden interferir con la confiabilidad de las mismas, tales como: 1) Variables

atribuibles al aparato entre las que se encuentran la velocidad de agitación, excentricidad del agitador, vibración externa y filtros; 2) Variables atribuibles al medio de disolución como gas disuelto, volumen de medio, pH, temperatura y patrones de flujo (Ref. 17).

Durante la etapa de preformulación de una forma farmacéutica existen criterios para la materia prima que pueden tomarse en cuenta para determinar el medio, volumen y aparato de disolución en que se puede probar la forma farmacéutica en desarrollo. Los criterios a considerar son: 1) el factor dosis/solubilidad (factor ideal si no excede los 100 ml); 2) la velocidad de disolución intrínseca (aceptable si es mayor a 0.1 mg/sq. cm/min) y 3) dosis oral absorbida no menor al 60% de lo administrado. Con un compuesto que cubra favorablemente los criterios, basta una prueba de disolución que tenga como medio de 900-1000 ml agua en el aparato I o II de disolución. Sin embargo, aún con todos los factores a favor pueden presentarse problemas como "entrampamiento" del principio activo en excipientes insolubles, adsorción en las paredes del vaso de disolución o en el caso de compuestos polares puede presentarse unión reversible de estos a excipientes insolubles como almidones o celulosas. En cualquier caso es deseable retar a la formulación disminuyendo el volumen de disolución, bajando la velocidad de agitación o empleando dosis bajas del activo para evitar problemas al momento de escalar (Ref 10).

En compuestos con baja solubilidad (< 10 mcg/ml) los problemas de formulación que inciden en la prueba de disolución pueden corregirse formando sales, disminuyendo el tamaño de partícula o con el uso de surfactantes, cuyo uso se justifica ya que existen en los organismos vivos y se ha comprobado que participan en la absorción de sustancias poco o nada solubles en agua; por el contrario, el uso de solventes orgánicos, aumentar el volumen de disolución y/o la velocidad de agitación tienen poca relevancia fisiológica. La FDA ha propuesto un procedimiento de elaboración de prueba de disolución con uso de surfactantes que incluye (Ref. 5):

- a) Evaluar efecto del pH del medio con HCl 0.1N, amortiguador de acetatos pH 4.5 y amortiguador de fosfatos pH 6.8
- b) Evaluar al surfactante que no reaccione con el principio activo probando a los catiónicos, aniónicos y no iónicos
- c) Evaluar la concentración de surfactante que le dé una mayor sensibilidad al método.

En caso de que la formulación sea de liberación retardada es necesario considerar otros factores al momento de diseñar una prueba de disolución tales como: vaciamiento gástrico; sensibilidad de la formulación al pH estomacal; los tiempos cortos de residencia que existen en el duodeno; y presencia de alimentos grasos que aumentan el tiempo de residencia gástrico, la solubilización y la permeabilidad de principios activos poco solubles en agua. Si se desea una correlación IVIV, es necesario invertir tiempo y recursos en sales biliares, lecitina, emulsiones o/w, enzimas y equipo modificado para formas no desintegrantes o que tengan que cambiar de medio en el caso de formas de desintegración erosionantes (Ref. 6).

Requisitos generales establecidos para las pruebas de disolución en la NOM-177-SSA-1-1998

1. El perfil de disolución debe realizarse en lotes estándar de producción o bien con un lote escalado.
2. Además de los perfiles de disolución, se deben realizar las pruebas de valoración y uniformidad de dosis expresada como uniformidad de contenido.
3. Los medicamentos de prueba y de referencia deben almacenarse hasta dos años posteriores a la conclusión del estudio o hasta el vencimiento de la fecha de caducidad, lo que ocurra primero.

4. Los medicamentos de prueba y de referencia deben tener al menos un año de vigencia antes de su fecha de caducidad al momento de realizar el estudio.
5. Los medicamentos de prueba y de referencia deben almacenarse en cantidad suficiente para realizar tres veces el estudio.
6. Las pruebas de valoración y uniformidad de dosis deben realizarse siguiendo los métodos descritos en la FEUM, en farmacopeas internacionales o métodos validados.
7. El porcentaje de valoración del medicamento de prueba debe estar dentro de los límites farmacopeicos y no debe diferir en más del 5% del medicamento de referencia.
8. Almacenar toda la información generada, incluso la que pertenezca a una corrida analítica rechazada.
9. Se deben realizar las pruebas de confiabilidad del equipo con tabletas calibradoras cuya certificación sea trazable.
10. Se debe evaluar la magnitud de la vibración del equipo de disolución en condiciones estáticas y dicha vibración no debe ser mayor que 0.1 mils (0.025mm)
11. Mínimo deben seleccionarse 5 tiempos de muestreo, de los cuales únicamente dos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y la de inflexión. Si en 15 min. o menos se disuelve el 85% o más del principio activo, entonces no se caracteriza la fase ascendente.
12. Utilizar una curva de calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.

13. El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución.

14. El porcentaje disuelto debe calcularse respecto a la dosis nominal del fármaco.

Aspectos estadísticos de las pruebas de disolución.

- Las pruebas se realizan primero en tres lotes vigentes del innovador
- Se toman 12 unidades de cada lote, pesadas individualmente.
- Los datos se reportan en tablas por lote donde se especifique el porcentaje disuelto de cada unidad, el porcentaje disuelto en promedio, la desviación estándar, los coeficientes de variación y los valores máximos y mínimos a los diferentes tiempos de muestreo.
- Se debe graficar % Disuelto vs. Tiempo de cada unidad por lote.
- Se debe graficar % Disuelto promedio de las doce unidades vs. Tiempo, resaltando el valor de C.V obtenido al segundo tiempo de muestreo.
- Si el C.V obtenido al primer tiempo de muestreo es menor del 20% y del segundo tiempo es menor al 10%, entonces se continua con el cálculo del factor de similitud

- El factor de similitud es una prueba estadística de alta sensibilidad cuyo valor debe ser mayor de 50 para considerar que dos perfiles son semejantes.
- El factor de similitud se calcula de la siguiente manera:

$$f = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Donde:

f= factor de similitud

n= número de tiempos de muestreo

R_t= porcentaje promedio de fármaco disuelto en el tiempo t de medicamento de referencia

P_t= porcentaje promedio de fármaco disuelto en el tiempo t de medicamento de prueba

El reporte de los perfiles debe incluir además la descripción del medicamento: denominación común internacional (DCI), denominación genérica, denominación distintiva, forma farmacéutica, dosis, número de lote, fecha de caducidad y fabricante; y las condiciones de prueba: aparato utilizado, medio de disolución, velocidad de agitación, temperatura del medio, tiempos de muestreo y volumen de alícuota tomada.

Perfiles de disolución

Generalmente, los perfiles que se obtienen con el aparato I y II de disolución son como se indica en la figura 2, mientras que el tipo de perfil que se genera con el aparato IV de disolución es del tipo de la figura 3.

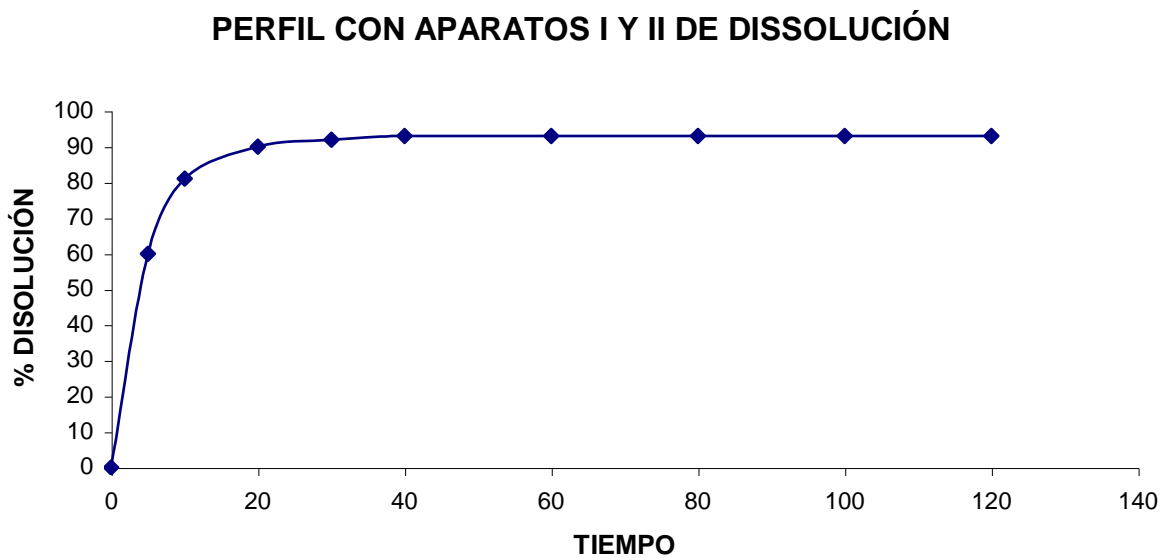


Fig. 2. Gráfica de un perfil de disolución acumulativo

PERFIL CON APARATO IV DE DISOLUCIÓN

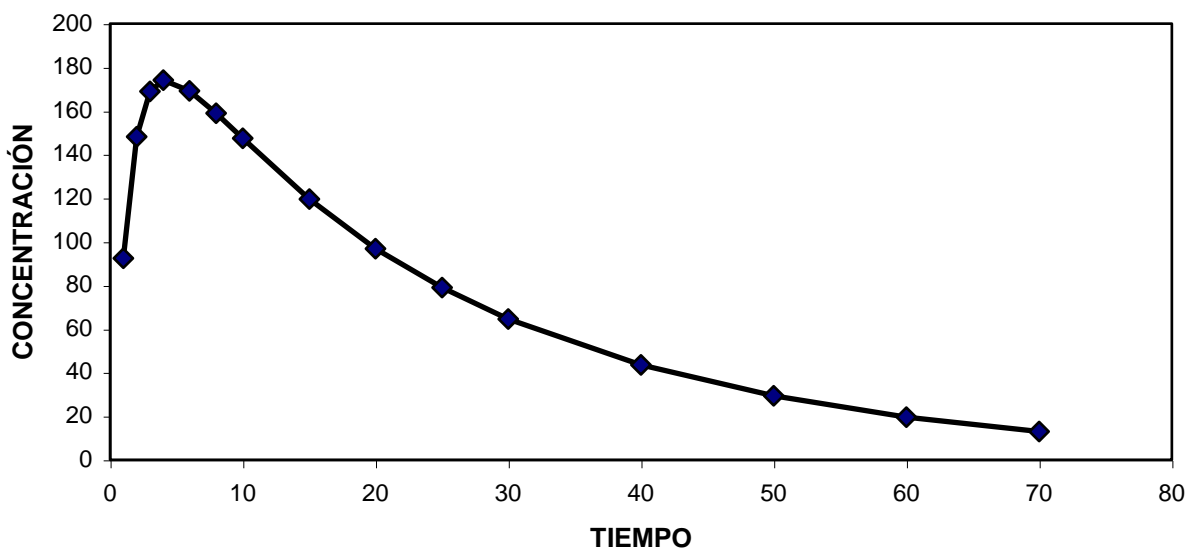


Fig. 3. Gráfico de un perfil de disolución con flujo continuo

Ya se han comentado los aspectos estadísticos respecto del gráfico en la figura 2 que se refieren principalmente al factor de similitud, con lo que prácticamente queda cubierto el análisis de este tipo de perfiles.

El gráfico de la figura 3 es típico del aparato IV de disolución, del aparato de disolución cinética y de los perfiles que se obtienen en estudios in vivo. Esto significa que los aparatos mencionados simulan de mejor manera lo que sucede en un organismo vivo cuando se le administra un medicamento por vía extravascular. A partir de este perfil se obtienen una serie de parámetros cinéticos que sirven para caracterizar un medicamento; es a través de estos parámetros que es posible realizar comparaciones cuantitativas y cualitativas entre dos formulaciones.

FARMACOCINÉTICA

La Farmacocinética es la rama de la Farmacología que se encarga del estudio de los cambios de concentración de fármaco y/o sus productos de biotransformación a través del tiempo en los tejidos, fluidos, órganos y excretas de hombres o animales. Para lograr este objetivo hace uso de modelos matemáticos, esquemáticos o gráficos que permiten explicar los procesos de absorción, distribución y eliminación de fármacos.

La absorción es el proceso por medio del cual un fármaco pasa a la circulación general desde el sitio de absorción. Los fármacos pasan a través de membranas por medio de dos clases principales de transporte: el transporte activo y el transporte pasivo. El transporte pasivo es la difusión controlada por la diferencia de concentraciones entre ambos lados de la membrana celular. En la administración oral el paso ocurre del sistema gastrointestinal (con alta concentración de fármaco) a la circulación (con poca concentración del fármaco). El transporte activo requiere una fuente de energía, tal como una enzima o un transportador bioquímico, que mueva el fármaco de un lado a otro, incluso de una zona de baja concentración a una de alta concentración. Las vías de administración que requieren un proceso de absorción son la intramuscular, intraperitoneal, tópica, oral y rectal; los fármacos administrados por vías intravenosa e intraarterial no sufren proceso de absorción.

Una vez que el fármaco está en circulación, debe pasar a los tejidos para ejercer la acción terapéutica, a este proceso se le denomina distribución. La distribución del fármaco es un proceso reversible, es decir, el fármaco puede ir de la circulación sistémica a órganos y tejidos y viceversa; los órganos se comportan homogéneamente, porque todos pierden fármaco en la misma proporción que se pierde en el plasma.

La eliminación es la salida del fármaco y puede llevarse a cabo por varios procesos : 1) excreción renal por filtración glomerular o secreción tubular; 2) captación hepática para eliminación biliar y 3) biotransformación; sólo en algunos casos hay otras vías de eliminación importantes como los anestésicos volátiles eliminados por vía pulmonar. En cualquier caso, cuando el fármaco es excretado inalterado o biotransformado, el proceso es irreversible; es decir, una vez que sale del plasma no puede volver a entrar en él.

La Farmacocinética se auxilia de modelos para explicar, describir y predecir el cambio de concentración que presenta un fármaco en función del tiempo. Los modelos compartimentales son un ejemplo de esto. Un compartimiento es un espacio real, virtual o artificial con comportamiento homogéneo; es decir, sin importar la concentración en cada órgano, esta cambia proporcionalmente en todos al haber cambios en el plasma.

Modelo abierto de un compartimiento para vías no parenterales

Está representado por el fármaco que es absorbido desde su sitio de absorción hasta el compartimiento central y después es eliminado del organismo. Aunque se suele considerar que el compartimiento central está constituido por la sangre, incluye a todos aquellos órganos y tejidos con los que el fármaco entra en equilibrio rápidamente.

Para este modelo existen varios supuestos (Ref 7):

- 1) La cantidad administrada de fármaco llega al sitio de absorción instantáneamente
- 2) El proceso de absorción es de primer orden y está caracterizado por la constante de absorción K_a . Los procesos de primer orden son aquellos cuya velocidad es directamente proporcional con la cantidad de fármaco disponible para tal proceso; es decir, que una fracción constante de

fármaco existente a cada tiempo es absorbida en la unidad de tiempo (Ref 13).

- 3) La distribución es instantánea (rápido equilibrio entre la sangre y los órganos y tejidos).
- 4) El volumen de distribución es característico de un fármaco y de un grupo de individuos. El volumen de distribución es la razón entre la cantidad de fármaco administrada y la concentración del mismo a t_0 . Cabe señalar que este volumen es aparente porque no necesariamente refleja el volumen real en el que está disuelto el fármaco, ya que volúmenes de distribución grandes implican distribución a toda el agua corporal; un volumen pequeño de distribución implica una retención del fármaco en el plasma (Ref. 13).
- 5) La eliminación es un proceso de primer orden caracterizado por una constante de eliminación K_e global ($K_e = K_h + K_r + K_b + K_i$) que también es característica de un fármaco y un grupo de individuos.

Gráficamente, lo que se obtiene al tomar la variable X como el tiempo y la variable Y como la concentración plasmática de un analito, es una curva de la forma de la figura 3 que muestra un comportamiento biexponencial, donde la parte ascendente corresponde a la fase de absorción, mientras que la parte descendente muestra la fase de eliminación.

Sin embargo, la eliminación empieza en el momento mismo en que hay fármaco en el plasma y la absorción termina cuando ya no llega más fármaco a la circulación desde el tracto gastrointestinal. Más aún, el tiempo en que termina la absorción no coincide con el nivel máximo de concentración ya que este sólo representa el tiempo en el que la velocidad de absorción se iguala con la velocidad de eliminación.

Hasta ahora hemos hecho un análisis más bien descriptivo de lo que sucede con un fármaco dentro del organismo, pero es importante cuantificar los

procesos. La velocidad de cambio de la cantidad plasmática de un fármaco es la diferencia de lo que se absorbe en el tracto GI menos lo que se elimina en el plasma:

$$dA_p / dt = K_a A_a - K_e A_p \quad (\text{Ecuación 12})$$

Donde A_p es la cantidad del fármaco en el plasma, t es tiempo, K_a es la constante de absorción, A_a es la cantidad de fármaco en el sitio de absorción y K_e es la constante de eliminación.

La ecuación 12 se resuelve con la transformada de Laplace, que facilita la solución de ecuaciones diferenciales de n-orden con la introducción de un operador matemático s llamado variable de Laplace. Este procedimiento es usado para el tipo de ecuaciones diferenciales de primer orden frecuentes en farmacocinética (Ref 7).

$$sA_p = K_a A_a - K_e A_p \quad (\text{Ecuación 13})$$

Por otro lado, la velocidad de absorción es:

$$dA_a/dt = -K_a A_a \quad (\text{Ecuación 14})$$

cuya transformada de Laplace es

$$sA_a - FA = -K_a A_a \quad (\text{Ecuación 15})$$

donde F es la fracción que se absorbe de la dosis administrada A . Al despejar A_a de la ecuación 15 para sustituirla en la ecuación 13 y despejando A_p tenemos:

$$A_p = K_a F A / (s - K_e)(s - K_a) \quad (\text{Ecuación 16})$$

Con la ayuda de tablas de la transformada y antitransformada de Laplace se obtiene la siguiente ecuación (Ref 7):

$$A_p = (F D K_a / K_a - K_e) (e^{-K_{et}t} - e^{-K_{at}t}) \quad (\text{Ecuación 17})$$

Retomando la ecuación 13, sabemos que para obtener datos de concentración hay que dividir la cantidad administrada entre el volumen de distribución:

$$C_p = [F D K_a / V_d (K_a - K_e)] [e^{-K_{et}t} - e^{-K_{at}t}] \quad (\text{Ecuación 18})$$

La ecuación 18 es el modelo matemático que explica el comportamiento biexponencial de los datos en una curva de concentración vs. Tiempo para una vía de administración no parenteral.

En un gráfico logarítmico, si el tiempo se hace demasiado largo los puntos comienzan a alinearse al final del perfil de disolución y el término $e^{-K_{at}t}$ tiende a 0, entonces se puede eliminar de la ecuación (Ref 13). Bajo esta condición se obtiene un modelo reducido de la ecuación 18:

$$C_p = [F D K_a / V_d (K_a - K_e)] [e^{-K_{et}t}] \quad (\text{Ecuación 19})$$

Expresada en forma logarítmica se obtiene la ecuación lineal:

$$\ln C_p = \ln [F D K_a / V_d (K_a - K_e)] - K_{et}t \quad (\text{Ecuación 20})$$

El comportamiento biexponencial de la ecuación 17 termina en una fase lineal con una pendiente determinada por la constante de eliminación. Debido a que esta fase terminal está descrita por la ecuación 19, la extrapolación de esta línea recta a tiempo cero tendrá un intercepto igual a $\ln [F D K_a / V_d (K_a -$

Ke)]. La sustracción de los valores reales de concentración plasmática de fármaco vs. Tiempo de los valores correspondientes obtenidos con la línea extrapolada, dan una serie de valores residuales de concentración (Ref 7).

El procedimiento tiene el nombre de método de residuales y es la diferencia entre la Cp extrapolada con el modelo reducido menos la Cp experimental explicada por el modelo completo, la deducción se da enseguida:

$$\rightarrow$$

$$Cp^R = Cp - Cp^{exp} \quad (\text{Ecuación 21})$$

$$Cp^R = [FD \text{ Ka} / Vd (Ka - Ke)] e^{-Ket} - [FD \text{ Ka} / Vd (Ka - Ke)] [e^{-Ket} - e^{-Kat}]$$

(Ecuación 22)

$$Cp^R = Me^{-Ket} - Me^{-Ket} + Me^{-Kat} \quad (\text{Ecuación 23})$$

$$Cp^R = Me^{-Kat} \quad (\text{Ecuación 24})$$

$$\ln Cp^R = \ln M - Kat \quad (\text{Ecuación 25})$$

Donde M es una constante igual a $[FD \text{ Ka} / Vd (Ka - Ke)]$, que aglutinan a todas las constantes en una sola para facilitar su manejo.

Hasta ahora hemos visto como la farmacocinética hace uso de modelos compartimentales para obtener información de un principio activo. De los datos obtenidos hay algunos que sobresalen por su importancia terapéutica, ya que el inicio, duración e intensidad de un principio activo están relacionados con estos parámetros farmacocinéticos, de los cuales destacan: Ke, Ka, t1/2 y ABC (Ref 7).

La K_e y la K_a son las constantes asociadas a las ecuaciones que describen las curvas experimentalmente obtenidas. Las definiciones de $t_{1/2}$ y ABC se dan a continuación:

Tiempo de vida media: Es el tiempo necesario para que la concentración de un fármaco en el compartimiento central se reduzca a la mitad:

$$\text{Si } C_p / C_0 = 0.5 \quad (\text{Ecuación 26})$$

$$\ln (C_p / C_0) = -K_e t \quad (\text{Ecuación 27})$$

$$\ln 0.5 = -K_e * t_{1/2} \quad (\text{Ecuación 28})$$

$$t_{1/2} = 0.693 / K_e \quad (\text{Ecuación 29})$$

Área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo: Como su nombre lo indica, es toda la zona que está por debajo de las curvas y ésta en relación con la duración del fármaco en el compartimiento central y con su respuesta farmacológica.

Usualmente estas áreas se pueden determinar empleando una fórmula aproximada de integración tal como el método de trapecios que consiste en usar una función que describe la curva como un grupo de líneas rectas que pueden ser seccionadas para formar trapecios. El área de cada trapecio se calcula fácilmente por medio de la ecuación 30 (Ref 7).

$$ABC_n = (C_{p_n} + C_{p_{n-1}}) / 2 * (t_n - t_{n-1}) \quad (\text{Ecuación 30})$$

que es el producto de la semisuma de concentraciones por la diferencia de tiempos; finalmente, la suma de cada área calculada da el ABC total.

El ABC se calcula de la manera anteriormente descrita hasta un tiempo $t^\#$, donde el fármaco en cuestión puede ser cuantificado con precisión y exactitud; pero más allá de ese tiempo y hasta el infinito, el área se calcula de la siguiente forma:

$$\int_0^\infty C dt = C^\# / Ke \quad (\text{Ecuación 31})$$

donde $C^\#$ es la última concentración de la curva.

Modelo abierto de un compartimiento para vía intravenosa.

Este es el modelo más simple, ya que al no haber absorción, sólo se evalúa la eliminación; estos procesos tienen los mismos supuestos observados para el MAUC no parenteral. Los parámetros farmacocinéticos se determinan de la misma manera que para el MAUC extravascular, salvo por la K_a , que no es posible obtener porque no hay proceso de absorción.

Gráficamente se observa un decremento exponencial en la curva:

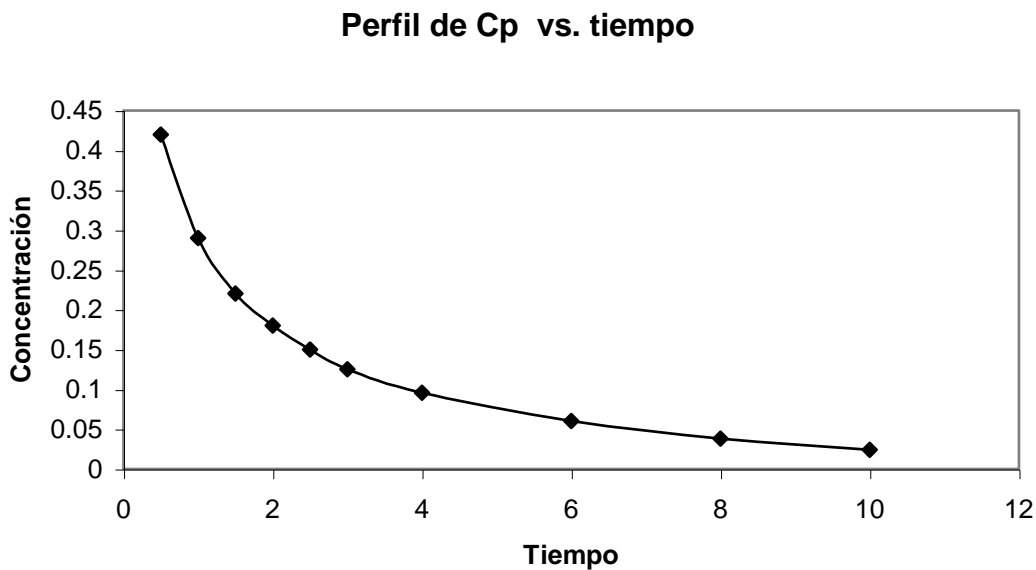


Fig. 4. MAUC vía IV

Matemáticamente se rige por la siguiente ecuación:

$$C_p = C_p^0 * e^{-k_{et}t} \quad (\text{Ecuación 32})$$
 Que explica la curva exponencial de la figura 4

Expresada en forma logarítmica se obtiene una ecuación lineal:

$$\ln C_p = \ln C_p^0 - k_{et}t \quad (\text{Ecuación 33})$$
 esta es la ecuación que permite el tratamiento de regresión lineal para obtener los parámetros farmacocinéticos.

Donde $\ln C_p$ es la variable dependiente, $\ln C_p^0$ es la ordenada al origen, k_{et} es la pendiente y t es la variable independiente.

METODOLOGÍA

MATERIALES

Equipo e instrumentos:

Bomba peristáltica

Espectrofotómetro UV Varian

Sustancias:

Acetaminofén materia prima

Acetaminofén tabletas innovador (Tempra, LOTE FB2032)

Acetaminofén tabletas genérico (Portem, LOTE S/L)

Piroxicam estándar secundario

Piroxicam tabletas innovador (Feldene, LOTE 218 04023-A)

Piroxicam tabletas genérico (Brucam, LOTE 212344)

Tartrato de metoprolol estándar secundario

Tartrato de metoprolol tabletas innovador (Lopresor, LOTE 301067)

Tartrato de metoprolol tabletas genérico (Nipresol, sin el dato de lote)

NaCl grado químico

HCl grado químico

Agua desionizada

Material de vidrio de uso común en laboratorio:

Vasos de precipitados

Matraces volumétricos

Pipetas volumétricas

Probetas

Tubos de ensayo

Dispositivos especiales de vidrio:

Dispositivo de absorción.

Dispositivo central.

MÉTODOS

Preparación de medios de disolución.

Acetaminofén: agua desionizada

Piroxicam: FGS (fluido gástrico simulado) sin enzimas, preparado según la USP (Ref 3)

Tartrato de metoprolol: FGS sin enzimas, preparado según la USP (Ref 3).

Armado del aparato de disolución de flujo continuo.

- a. Calentar el medio de disolución a una temperatura homogénea de 37 ± 0.5 °C.
- b. Acomodar la parte central de la manguera en el corazón de la bomba peristáltica
- c. Fijar los extremos de la manguera; uno de ellos al dispositivo de absorción y el otro a la parte superior de la bomba
- d. Llenar el dispositivo de absorción y el dispositivo central con medio de disolución a temperatura de 37 ± 0.5 °C

- e. Agitar los dispositivos de absorción y central con un agitador magnético
- f. Hacer pasar medio de disolución con la bomba peristáltica hacia el dispositivo de absorción
- g. Asegurar que el goteo del dispositivo de absorción pase íntegramente al dispositivo central
- h. Calibrar el gasto volumétrico de la bomba peristáltica a 20 ml/min.

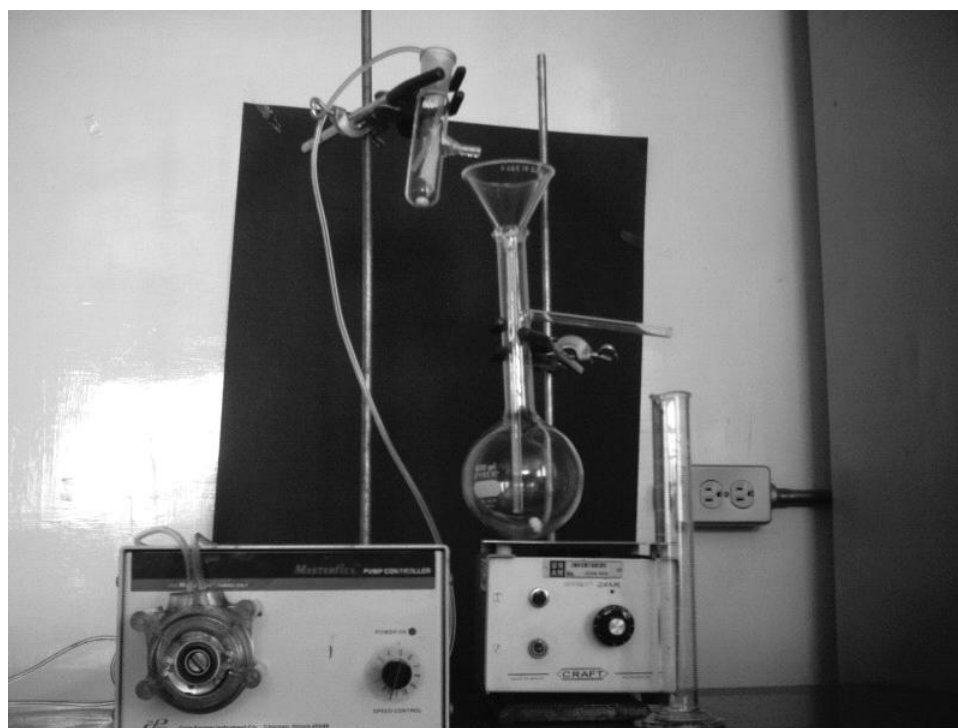


Foto 4 . Imagen de aparato de flujo continuo con control cinético de primer orden.

Realización del ensayo

- a. Apagar la bomba peristáltica antes de comenzar el ensayo
- b. Retirar del dispositivo de absorción 1 ml de medio de disolución
- c. Colocar una tableta dentro de una malla para evitar el desprendimiento de grumos grandes de la forma farmacéutica. En el caso de materias primas o estándares, éstos se pesan directamente en la malla.
- d. Sumergir la malla con la tableta en el medio de disolución del dispositivo de absorción.
- e. Encender inmediatamente la bomba peristáltica, una vez que se ha sumergido la tableta.
- f. Considerar como tiempo inicial el momento en que cae la primer gota del dispositivo central.
- g. Tomar muestras del dispositivo central a intervalos de tiempo de 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 minutos, y así de 10 en 10 hasta obtener el 10% de C máx.
- h. Cuantificar el analito con las curvas de calibración correspondientes que se incluyen en el apéndice A.

Características del aparato empleado

- a) Es de bajo costo
- b) Los implementos usados son fácilmente asequibles
- c) Garantiza las condiciones sink
- d) Se pueden intercambiar medios de disolución.
- e) Es susceptible de estandarizar
- f) Agitación suave y homogénea
- g) Ajuste de flujo y temperatura

Se considera que el uso de una bomba peristáltica, le proporciona al sistema un flujo constante y por lo tanto, todos los cambios en la concentración del principio activo analizado se deben a su liberación desde la forma farmacéutica

RESULTADOS

Para obtener las tablas de resultados y los gráficos se debe empezar por determinar tiempos de muestreo que permitan apreciar claramente la fase ascendente, la meseta y la fase descendente del perfil de disolución.

En este caso los tiempos fueron: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40 minutos, y así sucesivamente de 10 en 10 hasta alcanzar el 10% de la concentración máxima.

Las muestras se leen en un espectrofotómetro a la longitud de onda determinada para cada sustancia activa. Por poner un ejemplo, se obtuvo una absorbancia de 1.027 a los 6 minutos de muestreo durante el sexto ensayo con Tempra. Esa absorbancia se interpoló en la curva de calibración de acetaminofén ubicada en el apéndice A y se encontró que la concentración correspondiente a tal absorbancia fue de 16.17mcg/ml.

TIEMPO (min)	ABSORBANCIA	CONCENTRACIÓN (mcg/ml)
0		0
1	0.0381	0.600010613
2	0.1482	2.333899551
3	0.3316	5.222139617
4	0.5738	9.036380315
6	1.027	16.17351444
8	1.4101	22.20669202

Fig. 5. Extracto de hoja de cálculo para la obtención de concentración de analito en compartimiento central

De esta manera se obtuvieron los datos de concentración vs. Tiempo de todos los ensayos y los datos de $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$. Sin embargo, para obtener las constantes de entrada y salida, así como los coeficientes de correlación de entrada y salida, se deben convertir los datos de concentración a log o ln de la concentración para poder aplicar la ecuación que corresponde a una línea recta en el modelo abierto de un compartimiento: $\ln C_p = \ln C_p^{\circ} - K_{et}t$. Al graficar $\ln C_p^{\circ}$ vs. Tiempo se obtiene lo siguiente:

LN CONC VS TIEMPO PARA ENSAYO DE TEMPRA

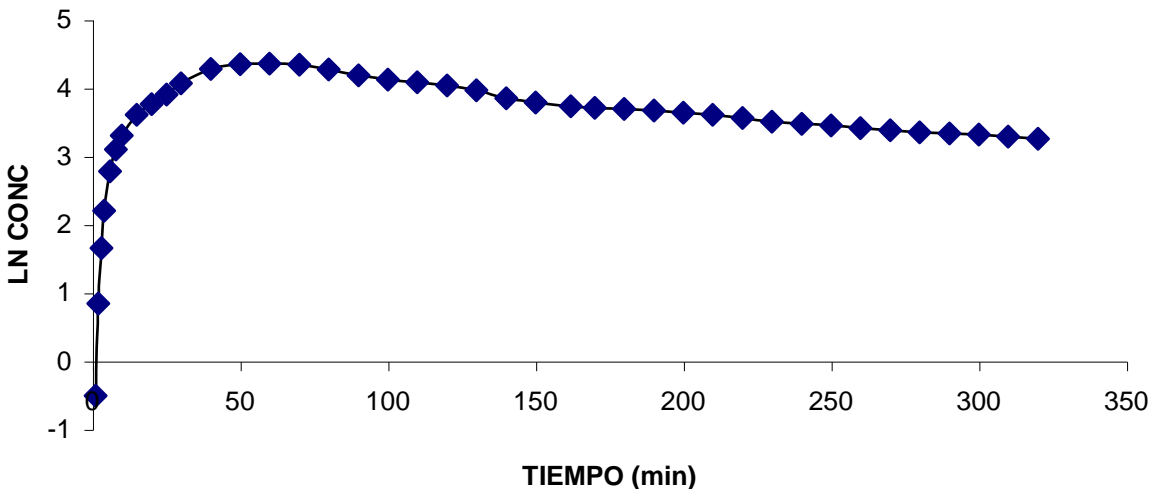


Fig. 6. Gráfico logarítmico para la ilustración del cálculo de parámetros cinéticos.

Se observa que a partir de los 50 minutos, los puntos empiezan a alinearse y la pendiente de esa línea corresponde a la K_e de la ecuación $\ln C_p = \ln C_p^{\circ} - K_{et}t$. Como los ensayos de disolución de este trabajo son in vitro, la K_e es llamada constante de salida (K_{SALIDA} en las tablas de resultados).

La $K_{ENTRADA}$ (el equivalente in vivo a la constante de absorción K_a) se calcula mediante el método de residuales, explicado en el marco teórico y que consiste primero en extrapolar los tiempos de muestreo de la parte ascendente

de la curva (antes de los 50 minutos para el ejemplo dado) en la ecuación de la línea recta $\ln C_p = \ln C_p^0 - Kt$ dada por los puntos alineados en la parte descendente. Una vez obtenidas las concentraciones extrapoladas se realiza una sustracción entre éstas y las concentraciones experimentales, a la diferencia de concentraciones se le llama concentración residual y es la que se utiliza para el cálculo de la constante de absorción (K ENTRADA en este caso) y del coeficiente de correlación para tal constante.

La manera como se obtuvo el ABC de cada perfil se explica también en el marco teórico y se basa en el método de los trapecios que es el producto de la semisuma de concentraciones por la diferencia de tiempos:

$$ABC_n = (C_{p_n} + C_{p_{n-1}}) / 2 * (t_n - t_{n-1})$$

Tabla 1. Resultados de acetaminofén materia prima en solución

	ABC(min/mcg*ml)	C _{máx} (mcg/ml)	t _{máx} (min)	K entrada (min ⁻¹)	K salida (min ⁻¹)	r ₂ entrada	r ₂ salida
ENSAYO 1	23026.67	305.088	4	0.8777	0.0421	0.998	0.999
ENSAYO 2	23227.65	332.28	4	0.4701	0.0474	0.987	0.99
ENSAYO 3	25320.29	357.77	4	0.4816	0.046	0.991	0.992
PROMEDIO	23858.2	331.71	4	0.6098	0.0452	0.992	0.9941
DESVEST	1270.18	26.34	0	0.232	0.00273		
C.V(%)	5.32	7.94	0	38.055	6.0422		

GRÁFICO 1

PERFILES DE CONCENTRACIÓN DE 200 mg DE ACETAMINOFÉN MATERIA PRIMA EN SOLUCIÓN VS. TIEMPO

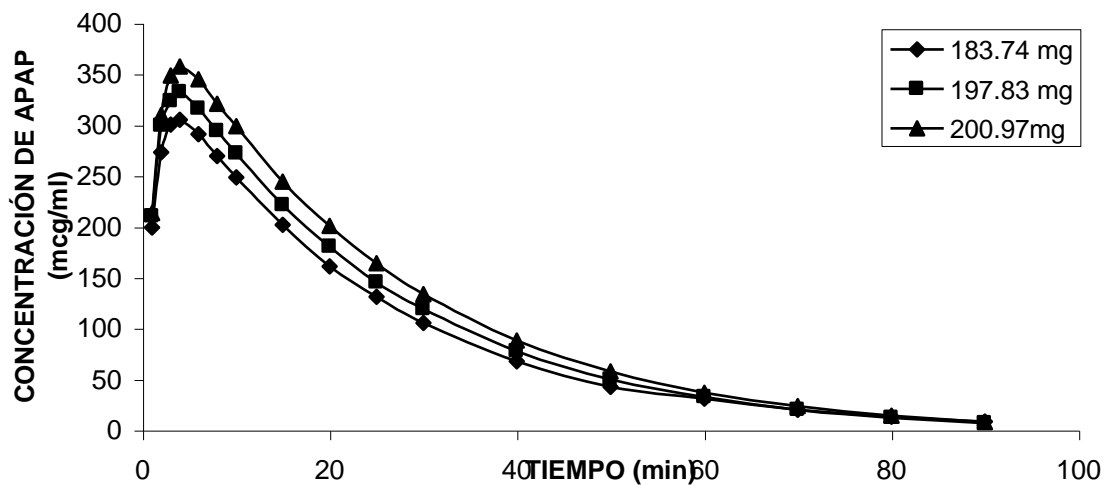


Tabla 2. Resultados de materia prima de acetaminofén sin disolver previamente.

	ABC(min/mcg*ml)	C _{máx} (mcg/ml)	t máx (min)	K entrada (min ⁻¹)	K salida (min ⁻¹)	r ₂ entrada	r ₂ salida
ENSAYO 1	23311.96	339.14	50	0.0607	0.0287	0.947	0.997
ENSAYO 2	22851.97	379.59	30	0.0611	0.0359	0.989	0.988
ENSAYO 3	24393.17	306.67	40	0.0597	0.0333	0.975	0.994
PROMEDIO	23519.033	341.802	40	0.0605	0.0326	0.97	0.993
DESVEST	791.19	36.53	10	0.00073	0.003662		
C.V(%)	3.36	10.68	25	1.209	11.21		

GRÁFICO 2

PERFILES DE CONCENTRACIÓN DE MATERIA PRIMA DE ACETAMINOFÉN VS. TIEMPO

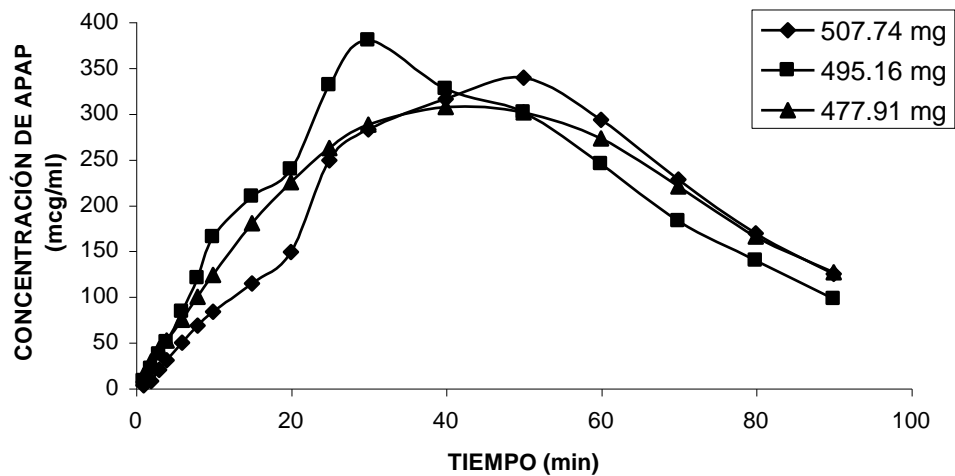


Tabla 3. Resultados de Temptra

	ABC(min/mcg*ml)	C _{máx} (mcg/ml)	t máx (min)	K entrada (min ⁻¹)	K salida (min ⁻¹)	r2 entrada	r2 salida
ENSAYO 1	7215.80	60.92	60.00	0.0585	0.00458	0.983	0.997
ENSAYO 2	8942.98	84.18	70.00	0.0511	0.00439	0.986	0.949
ENSAYO 3	7571.49	58.86	70.00	0.0509	0.00382	0.966	0.986
ENSAYO 4	7695.37	71.43	60.00	0.0486	0.00465	0.988	0.994
ENSAYO 5	7235.19	72.18	60.00	0.00761	0.00580	0.998	0.989
ENSAYO 6	8525.52	78.06	60.00	0.0641	0.00418	0.910	0.963
PROMEDIO	7864.40	70.94	63.33	0.0468	0.00457	0.97	0.98
DESVEST	711.53	9.73	5.16	0.0200	0.000674		
C.V(%)	9.047	13.72	8.15	42.83	14.75		

GRÁFICO 3

PERFILES DE CONCENTRACIÓN DE APAP VS. TIEMPO EN TEMPRA

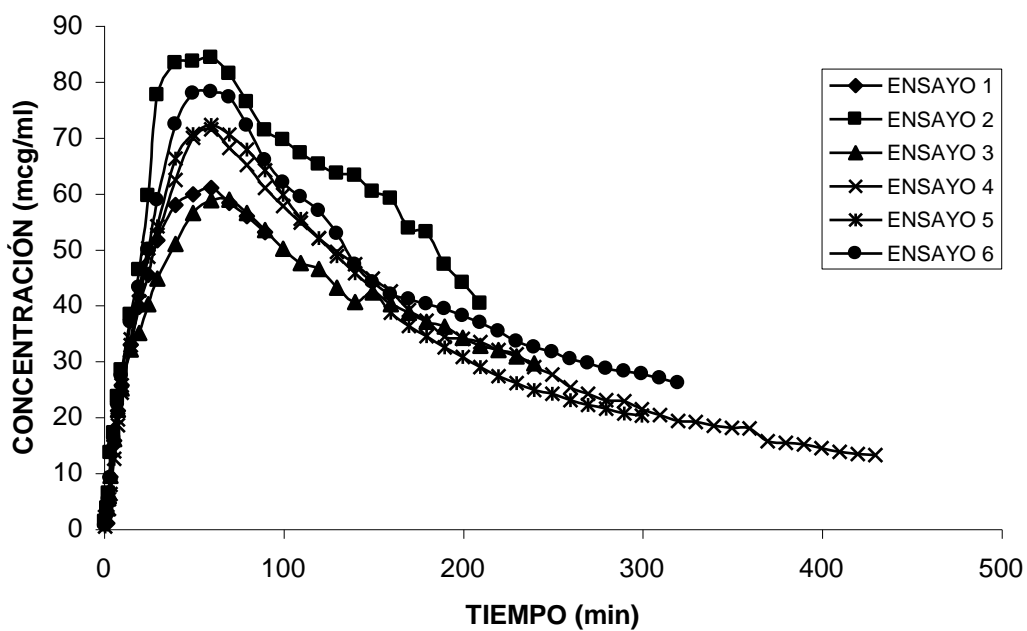


Tabla 4. Resultados de Portem

	ABC(min/mcg*ml)	C _{máx} (mcg/ml)	t máx (min)	K entrada (min ⁻¹)	K salida (min ⁻¹)	r2 entrada	r2 salida
ENSAYO 1	23959.0	302.86	30	0.0592	0.0410	0.985	0.998
ENSAYO 2	25177.0	367.77	30	0.0603	0.0506	0.996	0.98
ENSAYO 3	23813.0	339.81	30	0.0556	0.0471	0.996	0.977
ENSAYO 4	24837.0	387.42	30	0.0605	0.0504	0.997	0.964
PROMEDIO	24446.5	349.30	30	0.06	0.05	0.99	0.998
DESVEST	664.59	36.98	0	0.0023	0.00450		
C.V(%)	2.71	10.58	0	3.9	9.50		

GRÁFICO 4

PERFILES DE CONCENTRACIÓN DE APAP VS. TIEMPO DE TABLETAS DE PORTEM

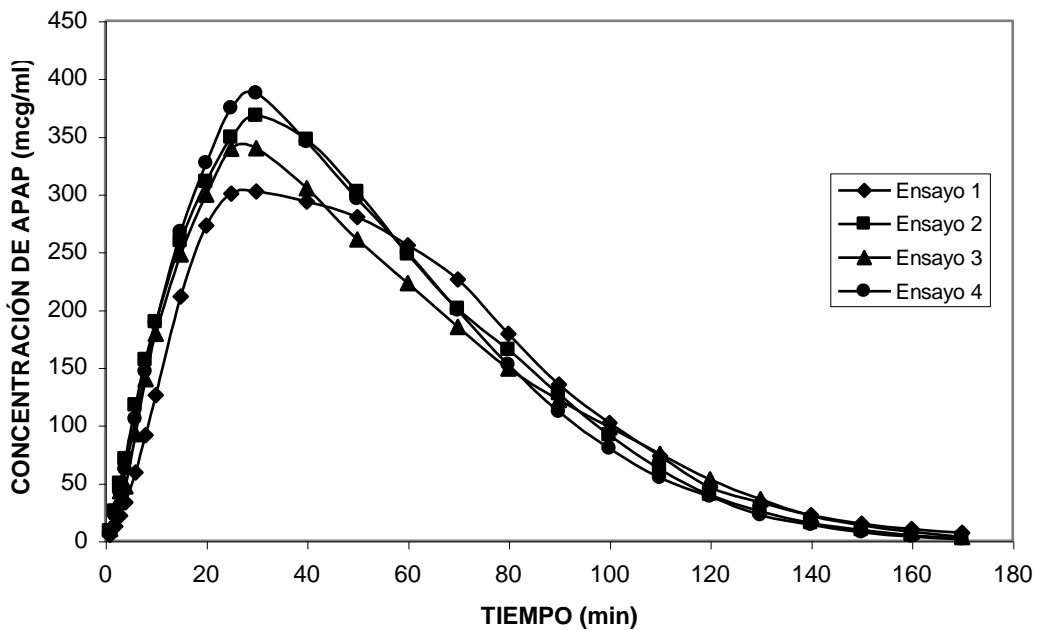


Tabla 5. Resultados de estándar de tartrato de metoprolol en polvo.

	ABC(min/mcg*ml)	C _{máx} (mcg/ml)	t máx (min)	K entrada (min ⁻¹)	K salida (min ⁻¹)	r ² entrada	r ² salida
ENSAYO 1	5108.82	173.98	4	0.776	0.0403	0.999	0.999
ENSAYO 2	5445.08	185.33	4	0.729	0.041	0.997	0.999
PROMEDIO	5276.95	179.65	4	0.752	0.0406	0.998	0.999
DESVEST	237.76	8.027	0	0.0336	0.000532		
C.V(%)	0.045	0.0446	0	0.0447	0.013		

GRÁFICO 5

PERFILES DE CONCENTRACIÓN DE METOPROLOL ESTÁNDAR VS. TIEMPO

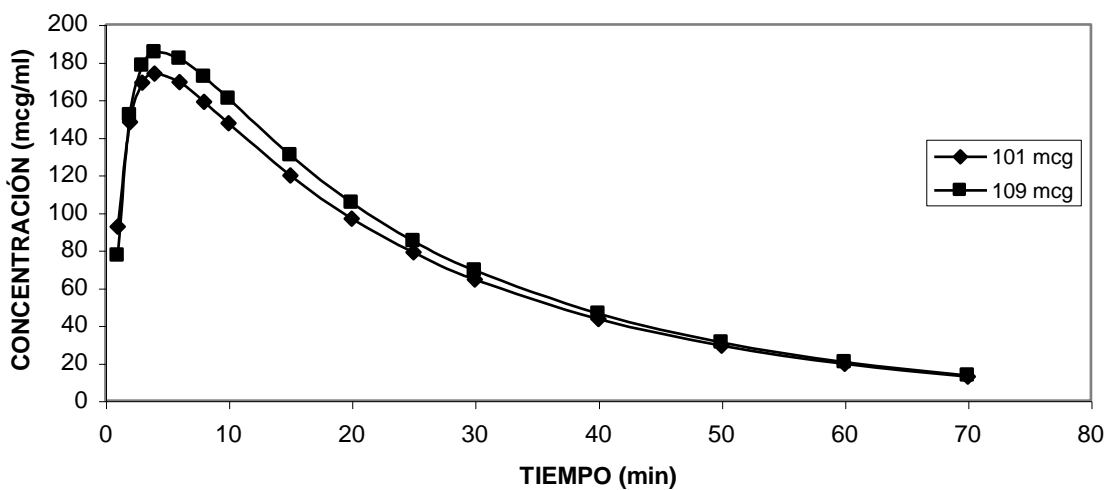


Tabla 6. Resultados de Lopresor

	ABC(min/mcg*ml)	C _{máx} (mcg/ml)	t máx (min)	K entrada (min ⁻¹)	K salida (min ⁻¹)	r ₂ entrada	r ₂ salida
ENSAYO 1	5276.98	64.15	30	0.0797	0.0188	0.991	0.990
ENSAYO 2	4875.78	60.98	25	0.131	0.0170	0.988	0.998
ENSAYO 3	5423.97	50.48	30	0.0794	0.0133	0.999	0.988
ENSAYO 4	5681.39	44.73	30	0.0812	0.0106	0.999	0.971
ENSAYO 5	5241.59	63.09	20	0.158	0.0153	0.975	0.999
ENSAYO 6	5077.79	69.84	30	0.0660	0.0276	0.995	0.991
PROMEDIO	5262.92	58.88	27.50	0.0993	0.0171		
DESVEST	277.79	9.38	4.18	0.0366	0.00588		
C.V(%)	5.27	15.94	15.21	36.90	34.45		

GRÁFICO 6

PERFILES DE CONCENTRACIÓN DE METOPROLOL VS. TIEMPO EN TABLETAS LOPRESOR

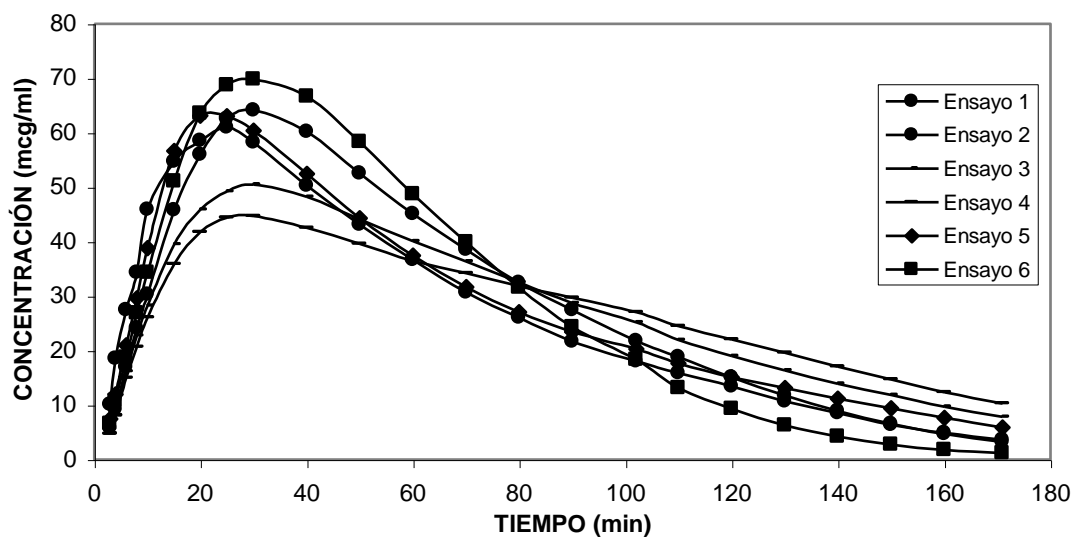


Tabla 7. Resultados de Nipresol

	ABC(min/mcg*ml)	C _{máx} (mcg/ml)	t máx (min)	K entrada (min ⁻¹)	K salida (min ⁻¹)	r2 entrada	r2 salida
ENSAYO 1	6238.87	40.91	25	0.0632	0.0054	0.978	0.997
ENSAYO 2	6742.47	38.82	25	0.1020	0.0050	0.993	0.974
ENSAYO 3	6611.36	39.42	25	0.0955	0.0045	0.991	0.996
ENSAYO 4	5387.85	47.70	25	0.0878	0.0088	0.986	0.997
ENSAYO 5	5981.59	40.34	20	0.0930	0.0052	0.998	0.996
ENSAYO 6	6050.07	42.58	20	0.0888	0.0057	0.993	0.994
PROMEDIO	6168.70	41.63	23.33	0.0884	0.0058		
DESVEST	487.62	3.24	2.58	0.0133	0.00153		
C.V(%)	7.90	7.79	11.06	15.11	26.52		

GRÁFICO 7

PERFILES DE CONCENTRACIÓN DE METOPROLOL VS. TIEMPO EN TABLETAS NIPRESOL

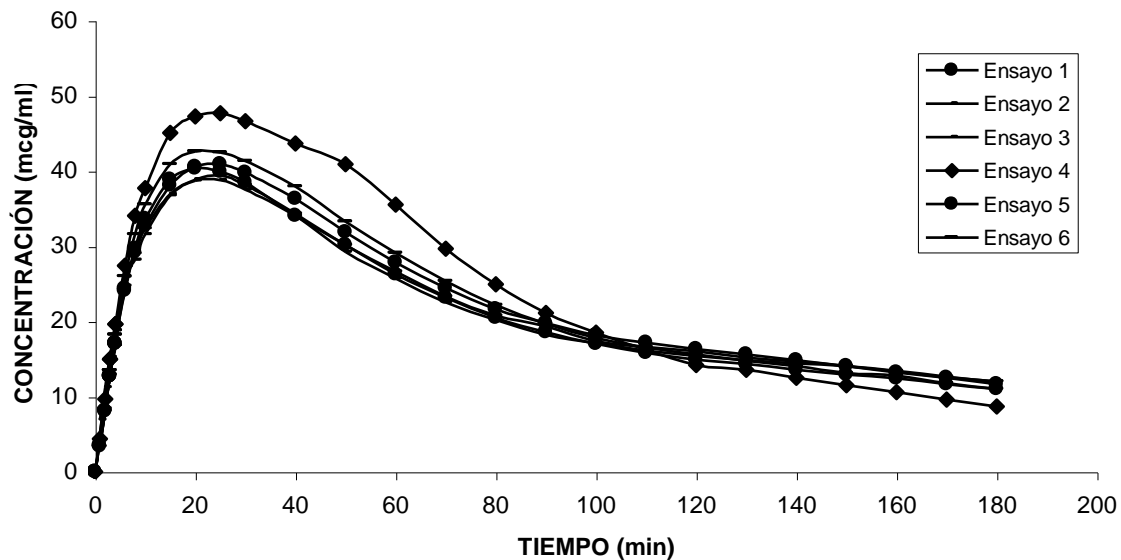


Tabla 8. Ensayo de 20 mg de piroxicam en solución

	ENSAYO
ABC	772.524051
C máx	18.9517098
t máx	4
K entrada	0.51904247
K salida	0.03077371
r2 entrada	0.99251301
r2 salida	0.99642856

GRÁFICO 8

PERFIL DE CONCENTRACIÓN DE PIROXICAM MATERIA PRIMA EN SOLUCIÓN VS. TIEMPO

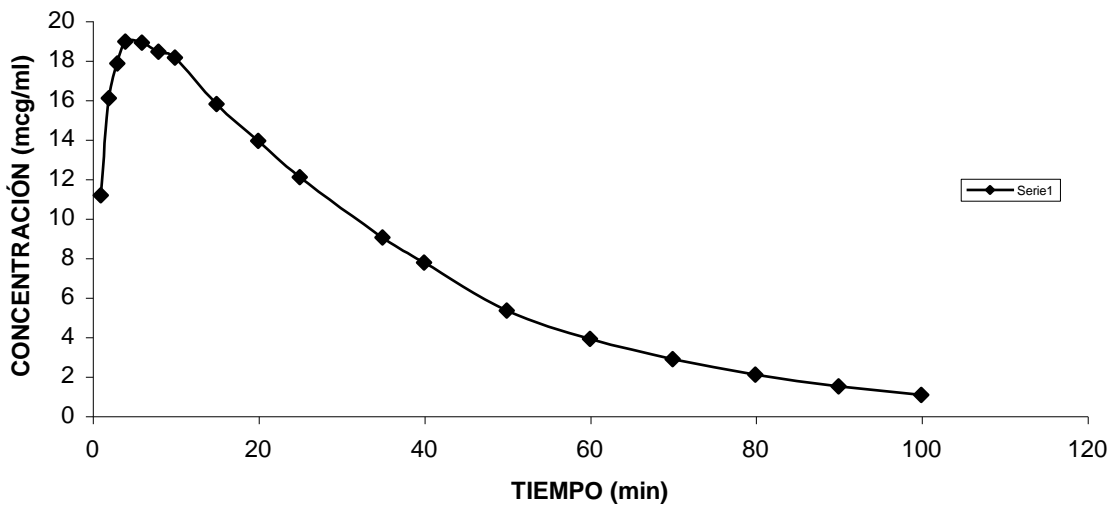


Tabla 9. Resultados de materia prima de piroxicam

	ABC(min/mcg*ml)	C _{máx} (mcg/ml)	t máx (min)	K entrada (min ⁻¹)	K salida (min ⁻¹)	r2 entrada	r2 salida
ENSAYO 1	361.78	4.07	25	0.109	0.0155	0.991	0.984
ENSAYO 2	374.84	3.77	25	0.101	0.0165	0.999	0.995
ENSAYO 3	387.001	2.81	40	0.0441	0.0127	0.999	0.995
PROMEDIO	374.54	3.55	30	0.0846	0.0149	0.996	0.991
DESVEST	12.61	0.659	8.66	0.0352	0.00198		
C.V(%)	3.37	18.55	28.87	41.66	13.3		

GRÁFICO 9

PERFILES DE CONCENTRACIÓN DE PIROXICAM MATERIA PRIMA EN POLVO VS. TIEMPO

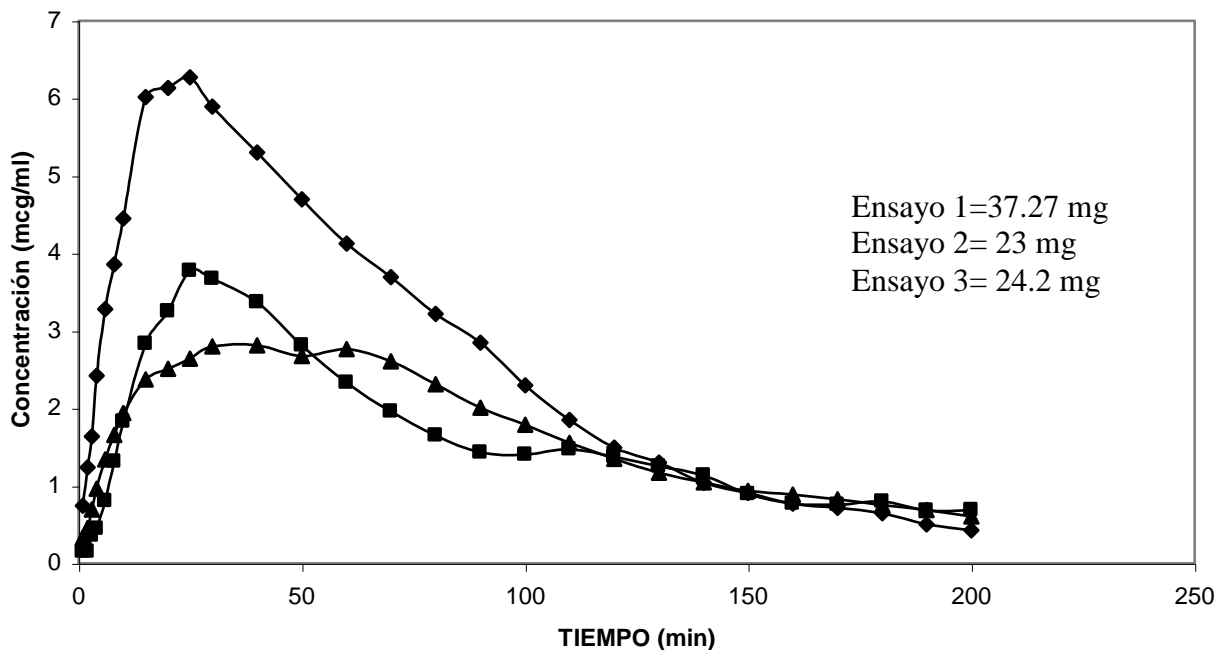


Tabla 10. Resultados de Feldene

	ABC(min/mcg*ml)	Cmáx (mcg/ml)	t máx (min)	K entrada (min ⁻¹)	K salida (min ⁻¹)	r2 entrada	r2 salida
ENSAYO 1	482.097	4.97	50	0.0471	0.0205	0.987	0.995
ENSAYO 2	653.29	4.005	50	0.0479	0.00530	0.997	0.991
ENSAYO 3	733.73	6.22	60	0.0352	0.0134	0.989	0.980
ENSAYO 4	812.87	6.53	50	0.0259	0.0129	0.995	0.981
ENSAYO 5	900.95	13.23	40	0.0139	0.0183	0.988	0.994
ENSAYO 6	859.43	7.71	25	0.127	0.00771	0.997	0.992
PROMEDIO	740.39	7.11	45.83	0.0494	0.0130		
DESVEST	154.63	3.26	12.007	0.0399	0.00585		
C.V(%)	20.88	45.84	26.20	80.88	44.99		

GRÁFICO 10

PERFILES DE CONCENTRACIÓN DE PIROXICAM VS. TIEMPO EN TABLETAS FELDENE

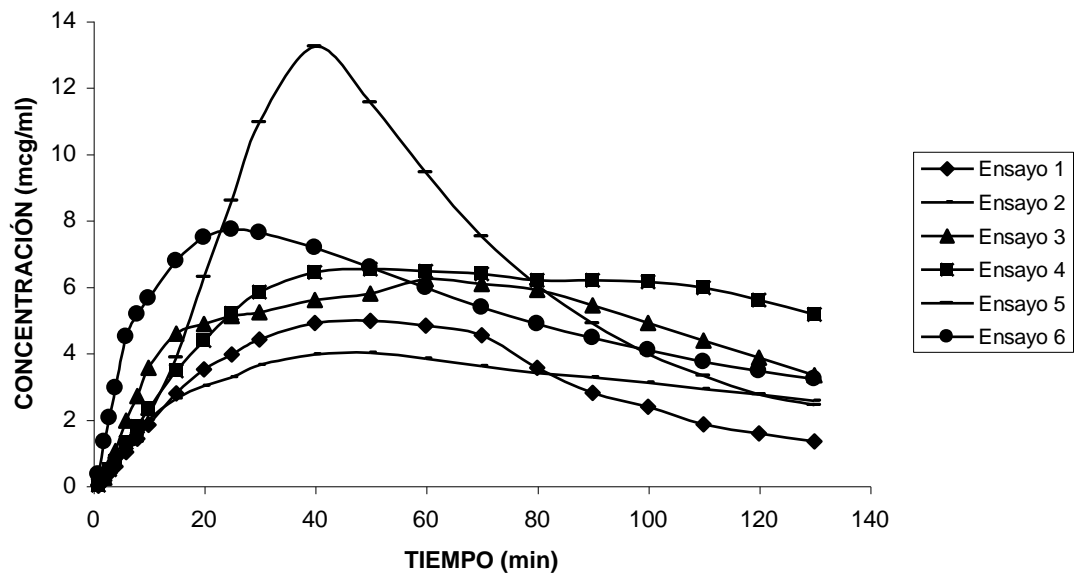
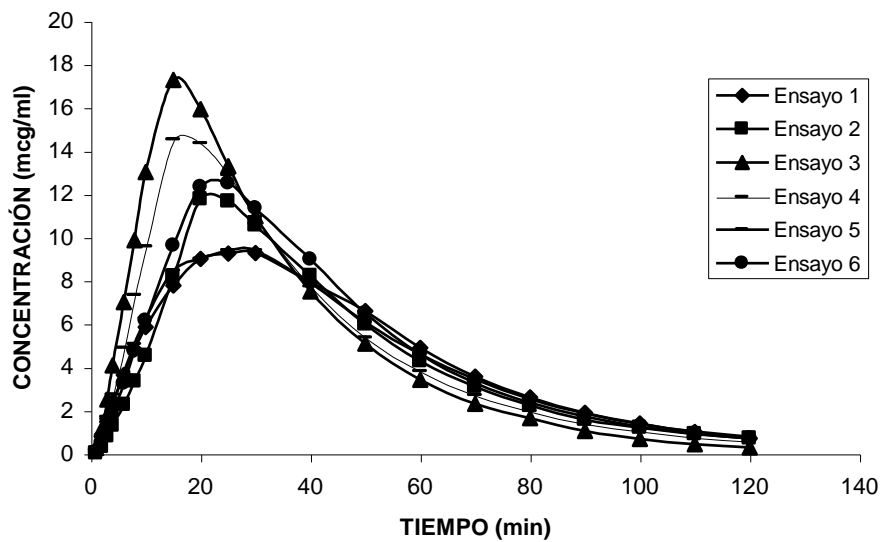


Tabla 11. Resultados de Brucam

	ABC(min/mcg*ml)	C _{máx} (mcg/ml)	t máx (min)	K entrada (min ⁻¹)	K salida (min ⁻¹)	r2 entrada	r2 salida
ENSAYO 1	571.60	9.28	30	0.0853	0.0287	0.992	0.991
ENSAYO 2	569.08	11.77	20	0.0734	0.0317	0.971	0.999
ENSAYO 3	635.93	17.28	15	0.128	0.0380	0.975	0.998
ENSAYO 4	625.033	14.52	15	0.105	0.0327	0.979	0.996
ENSAYO 5	570.97	9.41	25	0.0918	0.0284	0.992	0.998
ENSAYO 6	622.058	12.51	25	0.0820	0.0315	0.979	0.997
PROMEDIO	599.11	12.46	21.66	0.0943	0.0318		
DESVEST	31.63	3.079	6.055	0.0197	0.00348		
C.V(%)	5.28	24.70	27.95	20.90	10.931		

GRÁFICO 11

PERFILES DE CONCENTRACIÓN DE PIROXICAM VS. TIEMPO EN TABLETAS BRUCAM



A través de pruebas de hipótesis para la diferencia de medias de cada formulación, se puede comprobar si la diferencia entre ellas es significativa, estadísticamente hablando, o no lo es. Para lograr tal objetivo enunciamos las hipótesis posibles

H_0 = No existen diferencia entre las medias.

H_A = Si existe diferencia entre las medias.

Enseguida determinamos el nivel de confianza de la prueba, que en este caso es de 95%.

Finalmente se determina cual hipótesis se acepta en base al resultado del estadístico de prueba $t_c = (X_1 - X_2) \div \sqrt{s^2/n_1 + s^2/n_2}$

Si el estadístico de prueba cae fuera del intervalo de la t de tablas $(-t_\alpha, t_\alpha)$, se rechaza H_0 y se acepta la hipótesis alterna.

En este sentido las siguientes tablas contienen los resultados de las pruebas de hipótesis realizadas para el área bajo la curva y la concentración máxima.

Tabla 12. Pruebas de hipótesis para ABC y Cmàx.

	ABC	Cmàx
APAP materia prima vs. APAP solucìon	$t_c = -0.39$ $t_\alpha = 2.78$ Se acepta H_0	$t_c = -0.38$ $t_\alpha = 2.78$ Se acepta H_0
APAP medicamento de referencia vs. APAP solucìon	$t_c = 20.2$ $t_\alpha = 2.37$ Se rechaza H_0	$t_c = 16.58$ $t_\alpha = 2.37$ Se rechaza H_0
APAP medicamento de prueba vs. APAP solucìon	$t_c = -0.73$ $t_\alpha = 2.57$ Se acepta H_0	$t_c = -0.74$ $t_\alpha = 2.57$ Se acepta H_0
APAP medicamento de prueba vs. APAP medicamento de referencia	$t_c = 33.22$ $t_\alpha = 2.31$ Se rechaza H_0	$t_c = -14.83$ $t_\alpha = 2.31$ Se rechaza H_0
Tartrato de metoprolol medicamento de prueba vs. Tartrato de metoprolol solucìon.*	$t_c = -3.42$ $t_\alpha = 2.45$ Se rechaza H_0	$t_c = 23.68$ $t_\alpha = 2.45$ Se rechaza H_0
Tartrato de metoprolol medicamento de referencia vs. Tartrato de metoprolol solucìon.	$t_c = 0.069$ $t_\alpha = 2.45$ Se acepta H_0	$t_c = 17.63$ $t_\alpha = 2.45$ Se rechaza H_0
Tartrato de metoprolol medicamento de prueba vs. Tartrato de metoprolol medicamento de referencia	$t_c = 3.95$ $t_\alpha = 2.23$ Se rechaza H_0	$t_c = 4.25$ $t_\alpha = 2.23$ Se rechaza H_0
Piroxicam medicamento de prueba vs. Piroxicam medicamento de referencia.	$t_c = 2.19$ $t_\alpha = 2.23$ Se acepta H_0	$t_c = 2.92$ $t_\alpha = 2.23$ Se rechaza H_0

Tabla 13. Pruebas de hipótesis para las constantes de entrada y salida

	ACETAMINOFÉN^F	TARTRATO DE METOPROLOL^G	PIROXICAM^G
K ENTRADA	$t_c = -1.6$	$t_c = 0.686$	$t_c = -2.47$
K SALIDA	$t_c = -24.32$	$t_c = 4.56$	$t_c = -6.77$

^F Para 8 grados de libertad y $\alpha = 0.1$, el intervalo de confianza para el valor crítico t_α es (-1.81 - 1.81).

^G Para 10 grados de libertad y $\alpha = 0.1$, el intervalo de confianza para el valor crítico t_α es (-1.86 - 1.86).

ANÁLISIS DE RESULTADOS

El objetivo primordial del presente trabajo es establecer si el aparato de disolución de flujo continuo tiene la capacidad de mostrar diferencias entre dos formulaciones genéricas. También se han usado soluciones de cada principio activo como referencia, ya que de esta manera el principio activo no tiene que pasar por un proceso de liberación y por lo tanto los parámetros cinéticos obtenidos no involucran desintegración, deagregación ni disolución de la forma farmacéutica. Las medias de área bajo la curva, concentración máxima, constante de entrada y constante de salida de cada grupo de ensayos se sometieron a pruebas de hipótesis con un nivel de confianza del 90%. Entre los principios activos que se evaluaron se encuentran el acetaminofén, el tartrato de metoprolol y el piroxicam cuyos parámetros cinéticos se analizan a continuación.

Al evaluar los resultados de la tabla 12, tenemos que con respecto al acetaminofén, el ABC y la $C_{m\grave{a}x}$ de la materia prima y del medicamento de prueba son iguales a los que presenta el acetaminofén en solución. Sin embargo, las cantidades de principio activo no lo son, para acetaminofén materia prima se utilizaron alrededor de 500mg y la cantidad nominal de acetaminofén en el medicamento de prueba también es de 500 mg; mientras que la cantidad de acetaminofén previamente disuelto fue alrededor de 200mg. Si se hubieran disuelto 500mg de acetaminofén se hubieran obtenido parámetros con valores más elevados que los obtenidos con 200mg. En vista de lo antes mencionado, se puede decir que ni la materia prima ni el medicamento de prueba son iguales al acetaminofén en solución porque las cantidades sujetas a ensayo son diferentes.

Sin embargo, el medicamento de prueba y el de referencia si contienen alrededor de 500mg, por lo que en este caso el resultado de la prueba de

hipótesis es confiable en el sentido de que ambas formulaciones tienen cantidades similares de principio activo. Al respecto, cabe agregar que cuando el cociente o razón de las medias de los parámetros es cercano a 1.0, estos son prácticamente idénticos y el medicamento de prueba libera la misma cantidad de principio activo que el medicamento de referencia o bien, alcanza la misma concentración máxima. La razón de $C_{m\acute{a}x}$ del medicamento de prueba con respecto al medicamento de referencia que contienen acetaminofèn es de 4.92 e indica que la concentración máxima alcanzada por el medicamento de referencia es casi cinco veces menor en comparación con el medicamento de prueba. El cociente de ABC entre el medicamento de prueba y el de referencia fue de 3.1085, lo cual significa que la cantidad total de principio activo liberado es tres veces mayor en el medicamento de prueba que en el medicamento de referencia. Los cocientes obtenidos están respaldados por la prueba de hipótesis que indica que los promedios de ambas formulaciones para ABC y $C_{m\acute{a}x}$ son diferentes. El tiempo al que se alcanza la concentración máxima es de 63.33 min. para el medicamento de referencia y de 30 min. para el medicamento de prueba, una diferencia de más del doble.

Las constantes de entrada y salida del medicamento de referencia son de 0.0468 min^{-1} y de 0.00457 min^{-1} respectivamente. En el caso del medicamento de prueba las constantes de entrada y salida son 0.06 min^{-1} y 0.05 min^{-1} respectivamente. A través de pruebas de hipótesis para los promedios de ambas constantes se comprobó que las constantes de entrada son iguales con un coeficiente de confianza $\alpha = 0.1$, mientras que los promedios de las constantes de salida sí son diferentes estadísticamente hablando.

La comparación entre las formulaciones de acetaminofén permite establecer que las concentraciones máximas, las áreas bajo la curva, el $t_{máx}$ y la constantes de salida son diferentes entre sí. En este caso, las pruebas de disolución discernieron entre ambas formulaciones a través de todos los parámetros cinéticos excepto la constante de entrada. Es interesante observar que aunque las constantes de entrada son iguales, la cantidad de principio activo que liberan no es la misma.

El caso del tartrato de metoprolol no presenta ningún problema de equiparabilidad, ya que en todos los ensayos se utilizaron cantidades similares de principio activo. El ABC y el $C_{máx}$ del medicamento de prueba de tartrato de metoprolol son diferentes a los obtenidos con el principio activo en solución, mientras que el medicamento de referencia es igual sólo con respecto al ABC. Como podemos ver, la formulación de referencia no alcanza una concentración máxima igual a la de la solución, pero sí libera la totalidad del activo. Al comparar ambas formulaciones tenemos que ambos parámetros cinéticos, son distintos.

Las constantes de entrada y salida del medicamento de referencia son 0.0993 min^{-1} y 0.0171 min^{-1} respectivamente, mientras que para el medicamento de prueba son de 0.0884 y 0.0058 . La prueba de hipótesis para la diferencia entre las medias de las constantes de entrada acepta la hipótesis nula que enuncia la igualdad de las medias. Para las constantes de salida la hipótesis nula se rechaza y se acepta la hipótesis alterna donde las medias no son iguales.

Las formulaciones de piroxicam no pueden ser evaluadas con respecto a la solución del principio activo porque no se cuenta con ensayos suficientes para realizar pruebas de hipótesis que permitan emitir un juicio respaldado estadísticamente. Sin embargo, se pueden realizar algunas inferencias

basadas en los cocientes de los parámetros. Por ejemplo, el cociente de $C_{m\acute{a}x}$ del medicamento innovador o de referencia del piroxicam con respecto a la solución del mismo tiene un valor de 0.3752, muy lejos de la unidad que podría suponer una igualdad, mientras que el cociente del área bajo la curva es de 0.9584, cuyo valor se encuentra más cercano a la unidad.

El cociente de la concentración máxima promedio de piroxicam en el medicamento de prueba en relación con el activo en solución es de 0.6576. El cociente de ABC promedio para el medicamento de prueba es de 0.7755. En este caso también se carece de datos suficientes para construir pruebas de hipótesis, pero ambos valores están lejos de la unidad

Con base en las pruebas de hipótesis, tenemos que el ABC de ambas formulaciones de piroxicam es igual, no así la $C_{m\acute{a}x}$. El medicamento de referencia alcanza la concentración máxima a los 45.83 min. y el medicamento de prueba lo hace a los 21.66 min., como podemos ver, la diferencia es de más del doble

Las constantes de entrada y salida del medicamento de referencia son de 0.0494 min^{-1} y de 0.013 min^{-1} respectivamente. En el caso del medicamento de prueba las constantes de entrada y salida son 0.0943 min^{-1} y 0.0318 min^{-1} respectivamente. Las pruebas de hipótesis para los promedios de ambas constantes muestran que las constantes de entrada y salida son diferentes entre sí.

CONCLUSIONES

El aparato de disolución de flujo continuo es capaz de mostrar diferencias cinéticas entre dos o más formulaciones genéricas.

La evaluación de la diferenciación entre formulaciones está respaldada por pruebas estadísticas confiables.

En base a lo anterior, se propone el uso de este aparato para el diseño de pruebas de disolución, con una previa validación y estandarización del mismo para mayor confiabilidad de las pruebas.

El aparato, con una validación adecuada, puede ser utilizado para diseñar pruebas de disolución in vitro que puedan usarse para control de calidad, desarrollo de formulaciones e incluso podrían realizarse correlaciones in vivo-in vitro de gran auge por los enormes beneficios que brindaría al ramo farmacéutico en general.

APÉNDICE A

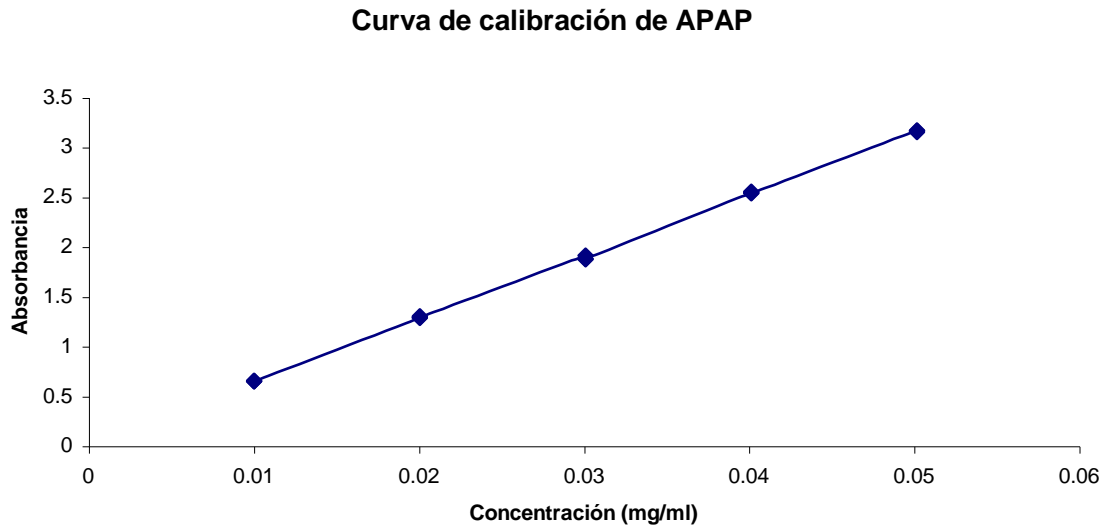


Gráfico 12. Curva de calibración de acetaminofén con $r^2 = 0.9997$, C.V.= 1.4% e intercepto de $0.024 \pm 2.09 \cdot 0.012$

Tabla 14. Datos de origen de la curva de calibración de APAP

Concentración (mcg/ml)	Absorbancia($\lambda=242\text{nm}$)
10.04	0.6551
10.04	0.6458
10.04	0.6485
20.08	1.2834
20.08	1.2997
20.08	1.2887
30.12	1.913
30.12	1.8715
30.12	1.8787
40.16	2.5403
40.16	2.5548
40.16	2.5357
50.2	3.1668
50.2	3.1635
50.2	3.154

Curva de calibración de tartrato de metoprolol

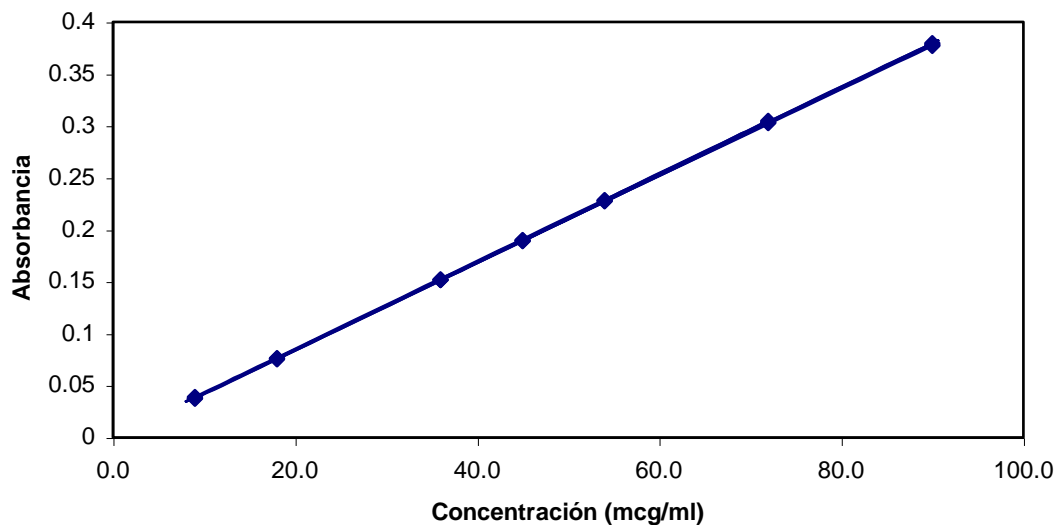
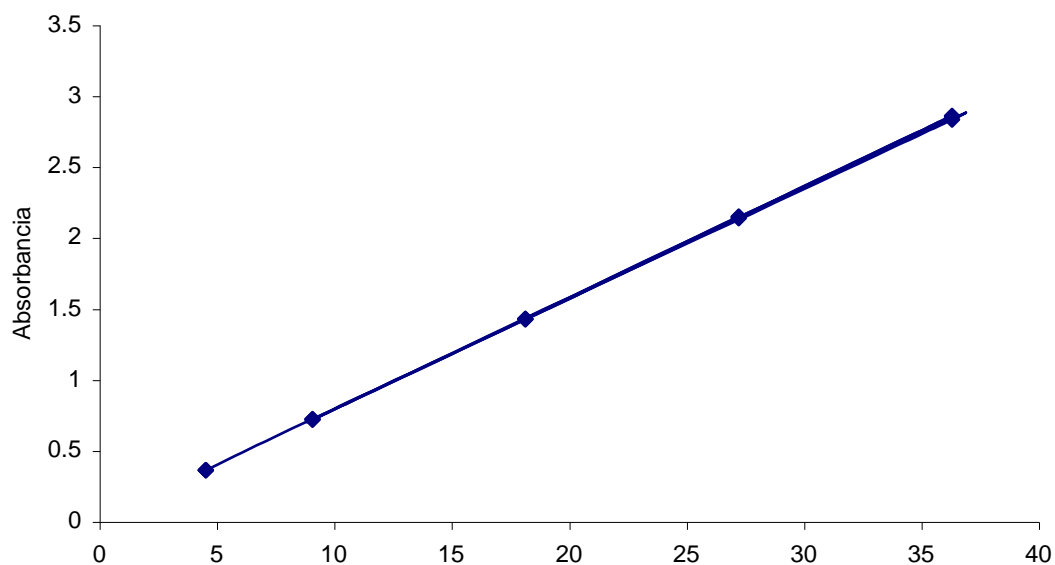


Gráfico 13. Curva de calibración de tartrato de metoprolol con $r^2 = 0.9999$, C.V. = 0.66% e intercepto de $0.00035 \pm 2.09 \cdot 0.012$

Tabla 15. Datos de origen de la curva de calibración de tartrato de metoprolol

Concentración (mcg/ml)	Absorbancia($\lambda=257\text{nm}$)
9.0000	0.0375
9.0000	0.0378
9.0000	0.0388
18.0000	0.0753
18.0000	0.0757
18.0000	0.0762
36.0000	0.1515
36.0000	0.1518
36.0000	0.1522
45.0000	0.1888
45.0000	0.1897
45.0000	0.1898
54.0000	0.2274
54.0000	0.2277
54.0000	0.2283
72.0000	0.3027
72.0000	0.3032
72.0000	0.3047
90.0000	0.3769
90.0000	0.3778
90.0000	0.3793

Curva de calibración de piroxicam en FGS



Concentración (mcg/ml)

Gráfico 14. Curva de calibración de piroxicam con $r^2 = 0.9999$, C.V. = 0.65% e intercepto de $0.0071 \pm 2.16 \cdot 0.03$

Tabla 16. Datos de origen de la curva de calibración de piroxicam

Concentración (mcg/ml)	Absorbancia($\lambda=333\text{nm}$)
4.54	0.3621
4.54	0.3606
4.54	0.3621
9.08	0.7173
9.08	0.7187
9.08	0.7193
18.16	1.4237
18.16	1.4256
18.16	1.4289
27.24	2.1488
27.24	2.1377
27.24	2.1425
36.32	2.8504
36.32	2.8582
36.32	2.8321

GLOSARIO

ABC. Área bajo la curva

C_{máx.} Concentración máxima

t_{máx.} Tiempo de concentración máxima

K_a. Constante de absorción

K_e. Constante de eliminación global

K_h. Constante de eliminación hepática

K_r. Constante de eliminación renal

K_b. Constante de eliminación por biotransformación

K_i. Constante que se refiere al resto de los procesos de eliminación no descritos tales como vía pulmonar o a través del sudor.

C_p. Concentración plasmática extrapolada

GI. Tracto gastrointestinal

t_{1/2}. Tiempo de vida media

USP. United States Pharmacopeia

FDA. Food and Drugs Administration

IVIV. In vivo-in vitro

O/W. Oil in water (aceite en agua)

FEUM. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

K ENTRADA. Constante de entrada

K SALIDA. Constante de salida

r² ENTRADA. Constante de correlación de entrada

r² SALIDA. Constante de correlación de salida

APAP. Ácido p-amino benzoico

REFERENCIAS

- 1) Physical Pharmacy. Martin, Alfred N. Lea & Febiger, 3a. edición, 1983.Philadelphia,USA, pág. 409
- 2) Pharmaceutical Dissolution Testing. Umesh V. Banakar [et al]. Vol. 49, Marcel Dekker, Inc.,1992, New York, USA. Páginas 20, 22, 77.
- 3) USP 26 The United States Pharmacopeia. NF 21 The National Formulary. 2002 United States Pharmacopeia Convention, Inc. 1206-1 Twinbrook Parkway, Rockville, MA.
- 4) The biopharmaceutics classification system: Highlights of the FDA's draft guidance. A. S. Hussain; L. Y. Lesko; K. Y. Lo; V. P. Shah; D. Volpe y R. L. Williams. Office of Pharmaceutical Science CDER, FDA. Rockville, MD. hussaina@cderr.fda.gov
- 5) Dissolution methodology: Apparatus and conditions. Gerald K. Shiu. Drug Information Journal, Vol. 30, pp 10451054,1996, USA
- 6) Developing dissolution tests for modified release dosage forms: General considerations. John R. Crison
- 7) Pharmacokinetics, Milo Gibaldi & Donald Perrier. Marcel Dekker, Inc. 2ª.edición, USA, 1982, pág 35
- 8) Bioequivalencia. Introducción a la correlación in vivo-in vitro. Dayamí Carrión Recio, Carlos Alberto González Delgado, Lourdes Olivera Ruano, y Armando Correa Fernández. Revista cubana farmacéutica 1999; 33(2):137-142.

- 9) An in vitro pharmacokinetic system for use in the undergraduate pharmaceuticals laboratory: A one- and two-compartment pharmacokinetic bench model; the glassman patient. Robert. H Guntow
- 10) The role of dissolution testing in the design of immediate release dosage forms. David E. Storey.
- 11) Biorelevant dissolution tests with the Flow-through apparatus?. Eleftheria Nicolaidis [et al]
- 12) IVIVR versus IVIVC. James E. Polli
- 13) Introducción a la farmacocinética. Bruce Clark and Dennis A. Smith. Ed. Acribia. Zaragoza, España. 1989
- 14) Some observations on rethinking the use of water as a dissolution medium. Lewis J. Leeson
- 15) Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system.
www.fda.gov/cder/guidance/index
- 16) Steps for development of a dissolution test for sparingly water-soluble drug products. Carol Noory, Nahan Tran, Larry Ouderkirk y Vinod Shah. FDA, CDER, Rockville, MD.

- 17) Analytical Profiles of drug substances. Florey, Klaus. New York Academic, 1975-1999.
- 18) Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
- 19) Probabilidad y Estadística para Ingeniería y Ciencias. William Mendenhall. Prentice-Hall Hispanoamericana S. A. México, 1997.pp 372-377.