

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**INFLUENCIA DE LA FORMULACIÓN SOBRE LA LIBERACIÓN  
DE FÁRMACOS EN FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA,  
EVALUADA MEDIANTE UN MODELO COMPARTIMENTAL  
SERIADO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:**

**ALEJANDRA JOSELYN GUERRERO GONZÁLEZ**

**ASESORES:**

**M. EN C. ELVIA ADRIANA MORALES HIPÓLITO  
Q.F.B. JOSÉ ANTONIO GARDUÑO ROSAS**

**Cuautitlán Izcalli, Estado de México 2010.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **Índice General**

Índice de figuras	5
Índice de tablas	9
Lista de abreviaturas	11
<b>1. Introducción</b>	<b>14</b>
<b>2. Objetivos</b>	<b>16</b>
<b>3. Marco Teórico</b>	<b>17</b>
<b>3.1 Comprimidos</b>	
<b>3.1.1 Fabricación del comprimido</b>	<b>18</b>
➤ Etapas de la formación del comprimido	19
➤ Producción de comprimidos por compresión directa	
<b>3.1.2 Excipientes de comprimidos</b>	<b>20</b>
a) Material de relleno (o diluyente)	
b) Disgregantes	21
c) Aglutinantes	
d) Deslizantes	
e) Lubricantes	23
f) Antiadherentes	
<b>3.1.3 Evaluaciones de los comprimidos</b>	<b>24</b>
➤ Uniformidad de peso	
➤ Diámetro y Espesor	
➤ Resistencia mecánica	
➤ Disolución	25
<b>3.2 Velocidad de disolución</b>	
➤ Ensayos de velocidad de disolución <i>in vitro</i>	26
➤ El proceso de disolución	27
a) Mecanismos de disolución	28
b) Ecuación de Noyes-Whitney	30
➤ Factores que afectan a la velocidad de disolución	31

<b>3.3 Modelos compartimentales</b>	32
3.3.1 Parámetros farmacocinéticos	33
a) Constante de velocidad de absorción	
➤ Determinación de la constante de absorción a partir de la concentración sanguínea.	
i. Método de los residuales	34
b) Constante de velocidad de eliminación	36
c) Tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ )	
d) Área bajo la curva	
i. Método gráfico o de los trapecios	
3.3.2 Análisis compartimental	37
a) Modelo abierto de un compartimiento	
3.3.3 Uso de la transformación de Laplace en la solución de ecuaciones diferenciales	38
<b>3.4 Validación</b>	39
<i>Parámetros de validación</i>	
➤ Exactitud	
➤ Precisión	
i. Repetibilidad	40
ii. Precisión intermedia	
iii. Reproducibilidad	
➤ Selectividad	
➤ Límite de detección	
➤ Límite de cuantificación	
➤ Linealidad	
➤ El rango	
➤ Especificidad	41
➤ La robustez	
➤ La tolerancia	
<b>3.5 Monografías de los Fármacos</b>	
3.5.1 Monografía de Clorhidrato de <i>Hidralazina</i>	42
3.5.2 Monografía de Clorhidrato de <i>Lisinopril</i>	43
3.5.3 Monografía de Clorhidrato de <i>Ranitidina</i>	44

3.5.4 Monografía de Clorhidrato de <i>Tramadol</i>	45
<b>4. Desarrollo experimental</b>	46
4.1 Material	
4.2 Equipo	47
4.3 Materia prima	
4.4 Reactivos	
4.5 Diagrama de flujo de las actividades desarrolladas	48
4.6 Método	
4.6.1 Fabricación de los comprimidos por compresión directa	49
4.6.2 Aparato de simulación de procesos cinéticos seriados	50
4.6.3 Modelo compartimental seriado	51
4.6.4 Ensayo de disolución	52
<b>5. Resultados y Discusión</b>	
5.1 Resultados de las pruebas de calidad de las tabletas	56
5.2 Resultados del método analítico desarrollado y validado para cada fármaco	58
5.3 Resultados de los ensayos de disolución, expresados en curvas de concentración de fármaco (mcg/mL) disuelto en función del tiempo (min)	60
5.4 Resultados de las constantes de velocidad de disolución aparente ( $\text{min}^{-1}$ ) de los estudios de disolución	65
<b>6. Conclusiones</b>	72
<b>7. Referencias</b>	73
<b>8. Anexos</b>	
➤ <i>Anexo 1</i> (PNO de Manufactura)	75
➤ <i>Anexo 2</i> (Ecuaciones diferenciales)	80
➤ <i>Anexo 3</i> (Barridos espectrofotométricos)	84
➤ <i>Anexo 4</i> (Curvas de calibración y validación de las diluciones propuestas)	87
➤ <i>Anexo 5</i> (Parámetros cinéticos)	93
➤ <i>Anexo 6</i> (Ensayos de disolución y Solver)	97
➤ <i>Anexo 7</i> (Análisis estadístico)	101
➤ <i>Anexo 8</i> (Monografías de los excipientes)	102

## Índice de figuras

### Parte No. 3: Marco teórico

Número	Nombre	Página
Figura No. 1	Esquema representativo del modelo compartimental seriado para describir el comportamiento de liberación del fármaco en los estudios de disolución, a través del montaje de simulación cinética.	15
Figura No. 2	Esquema de la secuencia de operaciones usadas en la producción de comprimidos por compresión directa.	19
Figura No. 3	Representación esquemática del proceso de liberación de un fármaco desde el comprimido por disgregación y disolución.	22
Figura No. 4	Diagrama de las capas limítrofes en el cambio de concentración alrededor de una partícula en proceso de disolución.	29
Figura No. 5	Factores que afectan a la velocidad de disolución.	31
Figura No. 6	Conjunto de procesos que intervienen en la distribución del fármaco en el cuerpo.	32
Figura No. 7	Obtención de la constante de velocidad de absorción de primer orden, de acuerdo con el método de los residuales.	35
Figura No. 8	Diagrama del modelo abierto de un compartimento.	37

### Parte No. 3.5: Monografías de los fármacos

Figura No. 9	Estructura química de <i>Hidralazina</i> .	42
Figura No. 10	Estructura química de <i>Lisinopril</i> .	43
Figura No. 11	Estructura química de <i>Ranitidina</i> .	44
Figura No. 12	Estructura química de <i>Tramadol</i> .	45

### Parte No. 4: Desarrollo experimental

Figura No. 13	Montaje del aparato de simulación de procesos cinéticos seriados.	51
Figura No. 14	Ejemplo de la tabla de datos para aplicar el complemento Solver de Excel utilizando la ecuación del modelo compartimental seriado.	53
Figura No. 15	Cuadro de mensaje para parámetros de Solver.	54

Figura No. 16 Cuadro de mensaje para resultados de solver. 54

**Parte No. 5: Resultados y Discusión**

Figura No. 17 Forma de las tabletas, fabricadas por compresión directa. 56

Figura No. 18 Tabletetas de *Ranitidina*. 57

Figura No. 19 Tabletetas de *Tramadol*. 57

Figura No. 20 Tabletetas de *Hidralazina*. 57

Figura No. 21 Tabletetas de *Lisinopril*. 57

Figura No. 22 Placebos. 57

Figura No. 23 Gráfico de resultados promedio de la Concentración de los ensayos de disolución de las tabletetas de *Tramadol* en los 3 medios de disolución. 61

Figura No. 24 Gráfico de resultados promedio de la Concentración de los ensayos de disolución de las tabletetas de *Ranitidina* en los 3 medios de disolución. 62

Figura No. 25 Gráfico de resultados promedio de la Concentración de los ensayos de disolución de las tabletetas de *Hidralazina* en los 3 medios de disolución. 63

Figura No. 26 Gráfico de resultados promedio de la Concentración de los ensayos de disolución de las tabletetas de *Lisinopril* en los 3 medios de disolución. 64

Figura No. 27 Gráfico de constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Ranitidina* en función de pH. 66

Figura No. 28 Intervalos de confianza de las constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Ranitidina*. 67

Figura No. 29 Gráfico de constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Tramadol* en función de pH. 67

Figura No. 30 Intervalos de confianza de las constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Tramadol*. 68

Figura No. 31 Gráfico de constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Hidralazina* en función de pH. 69

Figura No. 32 Intervalos de confianza de las constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Hidralazina*. 70



Figura No. 33 Gráfico de constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de <i>Lisinopril</i> en función de pH.	71
Figura No. 34 Intervalos de confianza de las constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de <i>Lisinopril</i> .	71

**Parte No. 8: Anexos**

Figura No. 35 Gráfico de barrido espectrofotométrico de <i>Ranitidina</i> .	84
Figura No. 36 Gráfico de barrido espectrofotométrico de <i>Tramadol</i> .	
Figura No. 37 Gráfico de barrido espectrofotométrico de <i>Hidralazina</i> .	85
Figura No. 38 Gráfico de barrido espectrofotométrico de <i>Lisinopril</i> .	
Figura No. 39 Gráfico de barrido espectrofotométrico de <i>Lisinopril</i> en HCl 0.2N.	86
Figura No. 40 Gráfico de barrido espectrofotométrico de los placebos analíticos.	
Figura No. 41 Gráfico de curva de calibración de <i>Tramadol</i> en búfer de acetatos pH= 4.5 a 276 nm.	87
Figura No. 42 Gráfico de curva de calibración de <i>Ranitidina</i> en HCl 0.1N pH= 1.5 a 243 nm.	88
Figura No. 43 Gráfico de validación de la dilución 3 en 25mL de <i>Ranitidina</i> en HCl 0.1N pH= 1.5 a 243 nm.	
Figura No. 44 Gráfico de validación de la dilución 4 en 50 mL de <i>Ranitidina</i> en HCl 0.1N pH= 1.5 a 243 nm.	89
Figura No. 45 Gráfico de curva de calibración de <i>Hidralazina</i> en HCl 0.1N pH= 1.5 a 302 nm.	90
Figura No. 46 Gráfico de validación de la dilución 3 en 25 mL de <i>Hidralazina</i> en HCl 0.1N pH= 1.5 a 302 nm.	
Figura No. 47 Gráfico de curva de calibración de <i>Lisinopril</i> en HCl 0.2N pH= 1.43 a 206 nm.	91
Figura No. 48 Gráfico de validación de la dilución 5 en 50 mL de <i>Lisinopril</i> en HCl 0.2N pH= 1.43 a 206 nm.	92
Figura No. 49 Gráfico de validación de la dilución 5 en 25 mL de <i>Lisinopril</i> en HCl 0.2N pH= 1.43 a 206 nm.	92

Figura No. 50	Resultados promedio del ensayo de liberación de <i>Tramadol</i> en HCL 0.1N pH= 1.5, comparándolo con los resultados teóricos.	97
Figura No. 51	Resultados promedio del ensayo de liberación de <i>Tramadol</i> en búfer de Acetatos pH= 4.5, comparándolo con los resultados teóricos.	97
Figura No. 52	Resultados promedio del ensayo de liberación de <i>Tramadol</i> en búfer de Fosfatos pH= 6.8, comparándolo con los resultados teóricos.	97
Figura No. 53	Resultados promedio del ensayo de liberación de <i>Ranitidina</i> en HCL 0.1N pH= 1.5, comparándolo con los resultados teóricos.	98
Figura No. 54	Resultados promedio del ensayo de liberación de <i>Ranitidina</i> en búfer de Acetatos pH= 4.5, comparándolo con los resultados teóricos.	98
Figura No. 55	Resultados promedio del ensayo de liberación de <i>Ranitidina</i> en búfer de Fosfatos pH= 6.8, comparándolo con los resultados teóricos.	98
Figura No. 56	Resultados promedio del ensayo de liberación de <i>Hidralazina</i> en HCL 0.1N pH= 1.5, comparándolo con los resultados teóricos.	99
Figura No. 57	Resultados promedio del ensayo de liberación de <i>Hidralazina</i> en búfer de Acetatos pH= 4.5, comparándolo con los resultados teóricos.	99
Figura No. 58	Resultados promedio del ensayo de liberación de <i>Hidralazina</i> en búfer de Fosfatos pH= 6.8, comparándolo con los resultados teóricos.	99
Figura No. 59	Resultados promedio del ensayo de liberación de <i>Lisinopril</i> en HCL 0.1N pH= 1.5, comparándolo con los resultados teóricos.	100
Figura No. 60	Resultados promedio del ensayo de liberación de <i>Lisinopril</i> en búfer de Acetatos pH= 4.5, comparándolo con los resultados teóricos.	
Figura No. 61	Resultados promedio del ensayo de liberación de <i>Lisinopril</i> en búfer de Fosfatos pH= 6.8, comparándolo con los resultados teóricos.	100
Figura No. 62	Estructura química de Celulosa microcristalina.	102
Figura No. 63	Microfotografía electrónica de barrido de Celulosa microcristalina.	103
Figura No. 64	Estructura química de Croscarmelosa Sódica.	105
Figura No. 65	Microfotografía electrónica de barrido de Croscarmelosa Sódica.	106
Figura No. 66	Microfotografía electrónica de barrido de Estearato de Magnesio.	108
Figura No. 67	Microfotografía electrónica de barrido de Talco.	111

## Índice de tablas

### Parte No. 3: Marco Teórico

Número	Nombre	Página
Tabla No. 1	Ejemplos de sustancias usadas como excipientes en la formulación de comprimidos.	23
Tabla No. 2	Parámetros de validación.	41
Tabla No. 3	Formulación base propuesta, para la fabricación de tabletas por compresión directa (CD).	49
Tabla No. 4	Resultados promedio de las pruebas de calidad de las tabletas de cada fármaco, fabricadas por compresión directa (0.5 Ton/ 5 Segundos).	56
Tabla No. 5	Longitudes de onda óptimas para cada fármaco, en los tres medios de disolución.	58
Tabla No. 6	Parámetros estadísticos de las Curvas de calibración y validación de diluciones de los diferentes fármacos.	59
Tabla No. 7	Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de <i>Tramadol</i> en los tres medios de disolución.	61
Tabla No. 8	Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de <i>Ranitidina</i> en los tres medios de disolución.	62
Tabla No. 9	Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de <i>Hidralazina</i> en los tres medios de disolución.	63
Tabla No. 10	Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de <i>Lisinopril</i> en los tres medios de disolución.	64
Tabla No. 11	Resultados de las constantes de velocidad de disolución aparente ( $\text{min}^{-1}$ )	65
Tabla No. 12	Resultados de la curva de calibración de <i>Tramadol</i> en B. Acetatos pH= 4.5 a 276 nm.	87
Tabla No. 13	Resultados de la curva de calibración de <i>Ranitidina</i> en HCl 0.1N pH= 1.5 a 243 nm.	88
Tabla No. 14	Resultados de la dilución 3 en 25 mL de <i>Ranitidina</i> en HCl 0.1N pH= 1.5 a 243 nm.	88

Tabla No. 15	Resultados de la dilución 4 en 50 mL de <i>Ranitidina</i> en HCl 0.1N pH= 1.5 a 243 nm.	89
Tabla No. 16	Resultados de la curva de calibración de <i>Hidralazina</i> en HCl 0.1N pH= 1.5 a 302 nm.	90
Tabla No. 17	Resultados de la dilución 3 en 25 de <i>Hidralazina</i> en HCl 0.1N pH= 1.5 a 302 nm.	90
Tabla No. 18	Resultados de la curva de calibración de <i>Lisinopril</i> en HCl 0.2N pH= 1.43 a 206 nm.	91
Tabla No. 19	Resultados de la validación de la dilución 5 en 50 mL de <i>Lisinopril</i> en HCl 0.2N pH= 1.43 a 206 nm.	92
Tabla No. 20	Resultados de la validación de la dilución 5 en 25 mL de <i>Lisinopril</i> en HCl 0.2N pH= 1.43 a 206 nm.	92
Tabla No. 21	Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de <i>Tramadol</i> en los tres medios de disolución.	93
Tabla No. 22	Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de <i>Ranitidina</i> en los tres medios de disolución.	94
Tabla No. 23	Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de <i>Hidralazina</i> en los tres medios de disolución.	95
Tabla No. 24	Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de <i>Lisinopril</i> en los tres medios de disolución.	96
Tabla No. 25	Usos de la Celulosa microcristalina.	103
Tabla No. 26	Usos de la Croscarmelosa Sódica.	105
Tabla No. 27	Usos del Talco.	110

## Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
Aa	Cantidad de fármaco que está en el sitio de absorción.
Abs.	Absorbancia.
ABC	Área bajo la curva.
Al	Cantidad de fármaco en el sitio de liberación.
ANADEVA	Análisis de variancia de un factor ó ANOVA.
Ap	Cantidad de fármaco presente en el organismo.
C	Concentración del fármaco a un tiempo t.
CAS	Chemical Abstract Service.
cm <sup>2</sup>	Centímetro cuadrado.
cm <sup>3</sup>	Centímetro cúbico.
Cp	Concentración plasmática.
Cp <sub>0</sub>	Concentración plasmática inicial.
Cp <sub>máx</sub>	Concentración plasmática máxima.
C.V.	Coefficiente de variación (%).
D	Dosis.
DESVEST	Desviación estándar.
FD	Fracción de la Dosis Libre.
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
Fig.	Figura.
g	Gramo (s).
H <sub>0</sub>	Hipótesis nula.
H <sub>1</sub>	Hipótesis alterna.
iv/iv	<i>in vitro / in vivo.</i>
k <sub>abs</sub>	Constante de velocidad de absorción.
k <sub>el</sub>	Constante de eliminación global.
kd o k <sub>L</sub>	Constante de velocidad de disolución aparente o de liberación.
Kp	Kilopound.



Log $P$	Coeficiente de partición.
Lt	Litro (s).
M	Concentración molar (mol/Lt.).
máx.	Máximo (a).
mg	Miligramo (s).
min	Minuto (s).
mL	Mililitro (s).
moL	Mol (es).
m <sup>2</sup>	Metro cuadrado.
N	Concentración Normal (equivalentes/Lt).
nm	Nanómetro (s).
o/w	Aceite en agua (en ingles <i>oil in water</i> ).
p.a.	Principio activo.
PE	Porcentaje de error.
pH	Logaritmo negativo de la concentración de ion hidrógeno.
$pK_a$	Logaritmo negativo de la constante de disociación.
PNO	Procedimiento normalizado de operación.
p-value	Valor estadístico de $p$ .
r	Coeficiente de correlación.
R <sup>2</sup>	Coeficiente de determinación.
$\bar{S}$	Operador de Laplace.
SCB	Sistema de clasificación biofarmacéutica.
t	Tiempo.
$t_{1/2}$	Tiempo de vida media.
$t_{máx}$	Tiempo máximo (requerido para alcanzar la $C_{p_{máx}}$ ).
Ton.	Tonelada.
$\mu\text{g}$ ó mcg	Microgramo (s).
$\mu\text{m}$	Micrómetro (s).
USP	<i>The United States Pharmacopeia.</i>
USPNF	<i>The United States Pharmacopeia National Formulary.</i>
UV/VIS	Ultravioleta/Visible.



V <sub>c</sub>	Volumen del compartimento central.
V <sub>d</sub>	Volumen de distribución cuando el fármaco alcanza el equilibrio con los tejidos altamente irrigados.
w/w	Peso en peso (en inglés <i>weight in weight</i> ).
≈	Aproximadamente.
≥	Mayor o igual que.
±	Más menos que.
λ	Longitud de onda.
α	Nivel de significancia.
ε	Coefficiente de extinción.
%	Porcentaje.
°C	Grados centígrados.

# 1. INTRODUCCIÓN

La absorción de fármacos en forma sólida después de la administración oral, depende de la liberación del fármaco desde el producto, cuyo proceso principal es la disolución del fármaco bajo condiciones fisiológicas, y de la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal.

Debido a la naturaleza crítica de estos pasos, la disolución *in vitro* es relevante para la predicción de la interpretación *in vivo*.

Basándose en esta consideración general los ensayos de disolución *in vitro* para formas farmacéuticas sólidas se utilizan:

- 1) Para evaluar la calidad de lote a lote del producto;
- 2) Para evaluar la estabilidad del producto,
- 3) Para asegurar la continuidad de calidad del producto y el rendimiento después de ciertos cambios, como cambios en la formulación, el proceso de manufactura, el sitio de manufactura, y el escalamiento del proceso de manufactura y
- 4) Para desarrollar nuevas formulaciones.

En el desarrollo de la formulación, el ensayo de disolución puede ayudar en la selección de los excipientes, ayuda a optimizar el proceso de manufactura, y permitir la coincidencia con la liberación del producto de referencia. (Shah, *et al* 1997. FDA, Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms)

Algunos de los factores que influyen en la disolución del fármaco son:

- (1) Propiedades fisicoquímicas del fármaco (ej., solubilidad, forma cristalina, tamaño de partícula, estructura molecular, difusión en el medio de disolución),
- (2) Características de la formulación (ej., aditivos, recubrimientos, parámetros de manufactura),
- (3) Método de disolución (ej., tipo de aparato; volumen, tensión superficial, fuerza iónica, viscosidad, y pH del medio; y condiciones hidrodinámicas). (Abdou, 1989)

Así pues, los comprimidos son la forma farmacéutica más utilizada; por lo que en el presente trabajo, se fabricaron formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata de 500 mg de los principios activos *Ranitidina*, *Tramadol*, *Hidralazina* y *Lisinopril* a una dosis de 250 mg, por compresión directa; ya que es un método de compresión con menor número de operaciones unitarias y con beneficio en tiempo y costos. Con el fin de describir el efecto de la formulación base en la evolución temporal del fármaco en el organismo.

Por consiguiente, se recurrió a un modelo *in vitro*, (ver figura No. 1) en el que se expresan matemáticamente las velocidades de los procesos de liberación, absorción, distribución y eliminación por medio de ecuaciones matemáticas, que permiten predecir las cantidades o concentraciones del fármaco en el cuerpo en función del tiempo. Por lo tanto se desarrollaron y validaron métodos analíticos cuantitativos, para estimar las concentraciones de cada fármaco disuelto, en los ensayos de disolución a efectuarse en diferentes medios de disolución que simulan el intervalo de pH fisiológico.

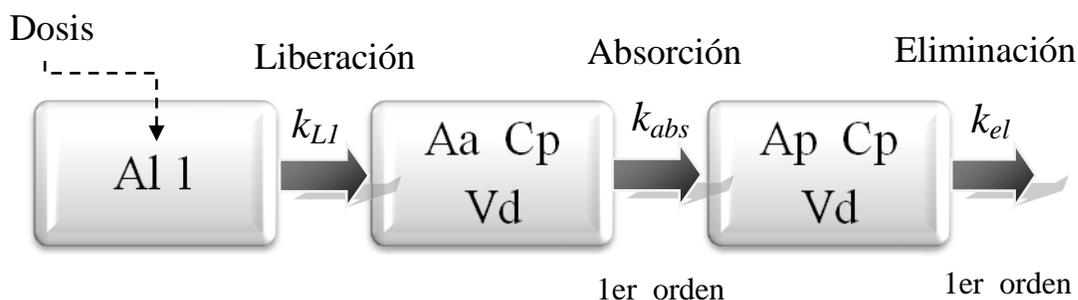


Figura No. 1 Esquema representativo del modelo compartimental seriado para describir el comportamiento de liberación del fármaco en los estudios de disolución, a través del montaje de simulación cinética.

Donde:

D: Dosis, cantidad administrada de fármaco.

$k_{LI}$ : Constante de liberación.

Al 1: Cantidad de fármaco en el sitio de liberación.

$k_{abs}$ : Constante de absorción.

Aa: Cantidad de fármaco en el sitio de absorción.

$k_{el}$ : Constante de eliminación global.

Ap: Cantidad de fármaco en el organismo o sitio de eliminación.

Cp: Concentración plasmática.

Vd: Volumen de distribución.

## 2. OBJETIVOS

### Objetivo General

- Realizar ensayos de disolución de fármacos contenidos en una forma farmacéutica sólida oral, en tres medios de disolución; utilizando un montaje de simulación de procesos cinéticos seriados, para estimar la constante de liberación y determinar el efecto de la formulación en la velocidad de disolución.

### Objetivos particulares

- Desarrollar y validar métodos analíticos cuantitativos para estimar las concentraciones de cada fármaco disuelto, en estudios de liberación, a efectuarse en diferentes medios de disolución.
- Fabricar comprimidos de liberación inmediata con 250 mg por tableta, por compresión directa (0.5 Ton/5 seg), utilizando una prensa hidráulica “Carver Press”, y una formulación base para todos los activos.
- Evaluar uniformidad de peso (mg.), diámetro (mm.), espesor (mm.), resistencia a la ruptura (kp.) y friabilidad (%) a las tabletas, como parámetros de calidad para su posterior uso en los ensayos de disolución.
- Efectuar ensayos de disolución; para estimar la constante de velocidad de disolución aparente ó constante de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de cada fármaco y obtener los parámetros cinéticos de los diferentes fármacos ( $C_{\text{máx}}$ ,  $t_{\text{máx}}$ , ABC,  $K_{\text{el}}$ ,  $K_{\text{abs}}$ ,  $t_{1/2}K_{\text{abs}}$  y  $t_{1/2}K_{\text{el}}$ ).
- Comparar las constantes de velocidad de disolución global, obtenidas de cada fármaco con las constantes de velocidad de disolución intrínseca.

## 3. MARCO TÉORICO

### 3.1 COMPRIMIDOS (Aulton M., 2004)

Un comprimido incluye uno o más fármacos (principios activos), además de otras sustancias que se usan en la formulación de un preparado completo. En la Farmacopea Europea (3ª edición, 1997) se definen los comprimidos como “preparados sólidos que contienen una dosis única de uno o más principios activos y que se obtienen por compresión de volúmenes uniformes de partículas”.

Hay varios tipos de comprimidos y los excipientes y la forma en la que se incorporan al comprimido varían en cada uno de ellos. Los comprimidos se usan para la liberación sistémica del fármaco, es decir, disolverse en los líquidos de la boca, el estómago o el intestino y después absorberse hacia la circulación sistémica, a través de la cual llega a su lugar de acción.

#### *Ventajas*

- La vía oral representa una forma cómoda y segura de administrar fármacos.
- Son más estables química y físicamente que las formas posológicas líquidas.
- El procedimiento de preparación permite una posología exacta del fármaco.
- Elegantes de una calidad homogénea y relativamente a un precio bajo.

#### *Desventajas*

- Su principal desventaja se refiere a la biodisponibilidad de fármacos poco hidrosolubles y poco absorbibles.
- Algunos fármacos pueden provocar efectos irritantes locales o dañar la mucosa gastrointestinal.

#### ➤ **Atributos de calidad de los comprimidos**

Los comprimidos deben cumplir varias especificaciones sobre sus propiedades químicas, físicas y biológicas. Las pruebas y especificaciones de algunas de estas propiedades se

encuentran en las farmacopeas. Las más importantes entre ellas son el contenido de la dosis y la uniformidad de la misma, la liberación del fármaco en relación con la disgregación del comprimido y la disolución del fármaco. Otra propiedad importante es la resistencia del comprimido frente al desgaste y la rotura.

Los atributos de calidad que debe cumplir el comprimido se pueden resumir como sigue:

1. El comprimido debe incluir la dosis correcta del fármaco.
2. El aspecto del comprimido debe ser elegante y su peso, tamaño y aspecto deben ser homogéneos.
3. El fármaco se debe liberar del comprimido de una forma controlada y reproducible.
4. El comprimido debe ser biocompatible, es decir, libre de excipientes, contaminantes y microorganismos que pudieran provocar daños a los pacientes.
5. El comprimido debe tener una resistencia mecánica suficiente para soportar la fractura y erosión durante su manipulación.
6. El comprimido debe ser física, química y microbiológicamente estable durante el período de validez del producto.
7. El comprimido debe formularse en un producto que sea aceptable para el paciente.
8. El comprimido debe envasarse de forma segura.

### **3.1.1 FABRICACIÓN DEL COMPRIMIDO**

Los comprimidos se preparan forzando a las partículas a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión del polvo, que permite que las partículas cohesionen en una muestra porosa sólida de una geometría definida. La compresión se produce en una matriz por la acción de dos punzones o troqueles, el inferior y el superior, a través de los cuales se aplica una fuerza compresiva. La compresión del polvo se define como la reducción del volumen de un polvo por la aplicación de una fuerza. Se forman enlaces entre las partículas que proporcionan la cohesión del polvo, es decir, se forma una estructura compacta. La compactación se define como la formación de una muestra porosa de una geometría definida mediante la compresión del polvo.

➤ **Etapas de la formación del comprimido**

El proceso de tableteado se puede dividir en tres etapas (ciclo de compactación).

- a) Llenado de la matriz
- b) Formación del comprimido
- c) Eyección del comprimido

➤ **Producción de comprimidos por compresión directa**

Implica sólo dos operaciones secuenciales, la mezcla del polvo y el tableteado (Figura No. 2). Se ha usado principalmente para dos tipo de fármacos, aquellos fármacos relativamente solubles que se pueden procesar como partículas groseras (para garantizar un buen deslizamiento) y fármacos relativamente potentes que se encuentran sólo en algunos miligramos en cada comprimido y que se pueden mezclar con partículas de excipientes relativamente gruesas.

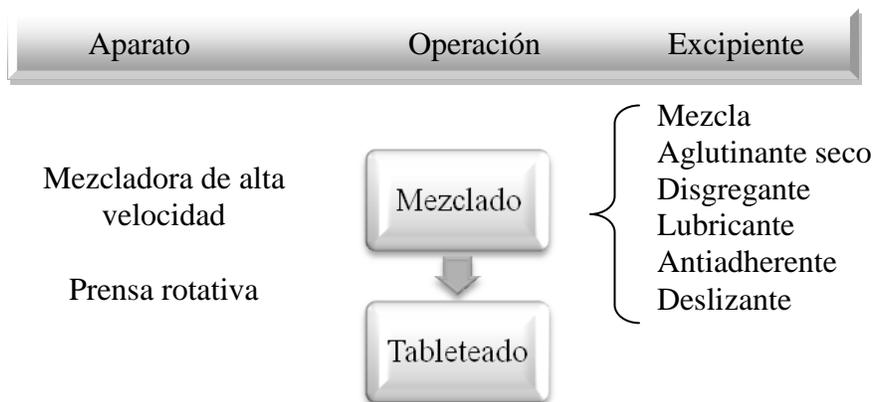


Figura No. 2 Esquema de la secuencia de operaciones usadas en la producción de comprimidos por compresión directa. (Aulton, M., 2004)

*Ventajas:*

- Reduce el tiempo de producción y costes.
- Mejora la estabilidad del producto (no se usa agua, ni calor).
- Disolución del fármaco más rápida (debido a la rápida disgregación).

*Desventajas:*

- Principalmente tecnológicas (deslizamiento y densidad aparente aceptables, mala compactibilidad del fármaco).

### **3.1.2 EXCIPIENTES DE COMPRIMIDOS** (Aulton M., 2004)

Además del principio activo o principios activos, en un comprimido se incluyen varios excipientes cuyo papel consiste en garantizar que la operación de tableteo puede efectuarse satisfactoriamente. Dependiendo de la función principal buscada, los excipientes que se van a usar en los comprimidos se subdividen en varios grupos (ver tabla No. 1) aunque un excipiente puede afectar a las propiedades del polvo o del comprimido de varias formas, y muchas de las sustancias usadas en la formulación de un comprimido se pueden describir como multifuncionales.

#### **a) Material de relleno (o diluyente)**

Para formar comprimidos de un tamaño adecuado que permita su manipulación, se debe cumplir un límite inferior de volumen y peso del polvo. Una dosis baja de fármaco por comprimido requiere la incorporación de sustancias en la formulación que aumenten el volumen aparente del polvo, y por tanto, el tamaño del comprimido. Este excipiente, se conoce como material de relleno o diluyente. Y debe cumplir con una serie de requisitos como son:

- Ser químicamente inerte
- No ser higroscópico
- Ser biocompatible
- Poseer unas buenas propiedades biofarmacéuticas (p. ej. Ser hidrosoluble o hidrofílico)
- Poseer buenas propiedades técnicas (como compactabilidad y capacidad de dilución)
- Tener un sabor aceptable y ser barato

Los materiales de relleno más usados son las celulosas en polvo de diferentes tipos. Las celulosas son biocompatibles, químicamente inertes y con unas buenas propiedades de tableteo y disgregación, se usan también como aglutinantes y disgregantes secos en los comprimidos. Son compatibles con muchos fármacos, pero debido a su alto comportamiento higroscópico, pueden ser incompatibles con fármacos que tienden a hidrolizarse en estado sólido.

#### **b) Disgregantes**

El disgregante se incluye en la formulación para garantizar que el comprimido se rompa en fragmentos pequeños cuando entre en contacto con un líquido, favoreciendo la disolución rápida del fármaco para obtener la mayor superficie eficaz posible durante la disolución.

El proceso de disgregación de un comprimido se produce en dos pasos. En primer lugar, el líquido humedece el sólido y penetra en los poros del comprimido para después fragmentar el comprimido en trozos más pequeños (Figura No. 3).

#### **c) Aglutinantes**

El aglutinante (denominado también adhesivo) se añade a la mezcla de fármaco-material de relleno para garantizar que los gránulos y los comprimidos se pueden formar sin añadir una gran fuerza mecánica. Se pueden añadir a los polvos de distintas formas:

- En forma de polvo seco que se mezcla con los demás componentes antes de la aglomeración húmeda.
- En forma de solución que se usa como líquido de aglomeración durante la aglomeración húmeda (**solución aglutinante**).
- En forma de polvo seco que se mezcla con los demás componentes antes de la compactación (golpeteo o tableado). El aglutinante se denomina **aglutinante seco**.

Tanto los aglutinantes en solución como en seco se añaden en la formulación en concentraciones habitualmente en un 2% - 10%. Ejemplos importantes de aglutinantes secos son celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada.

#### **d) Deslizantes**

El papel del deslizante es mejorar la capacidad de deslizamiento del polvo, lo que es especialmente importante durante la producción de comprimidos con velocidades altas y durante la compactación directa. Tradicionalmente se ha usado talco como deslizante en las formulaciones de comprimidos, en concentraciones al 1%-2% en peso. El estearato de magnesio, que se usa normalmente como lubricante, también puede mejorar el deslizamiento del polvo en concentraciones bajas (menos del 1% en peso).

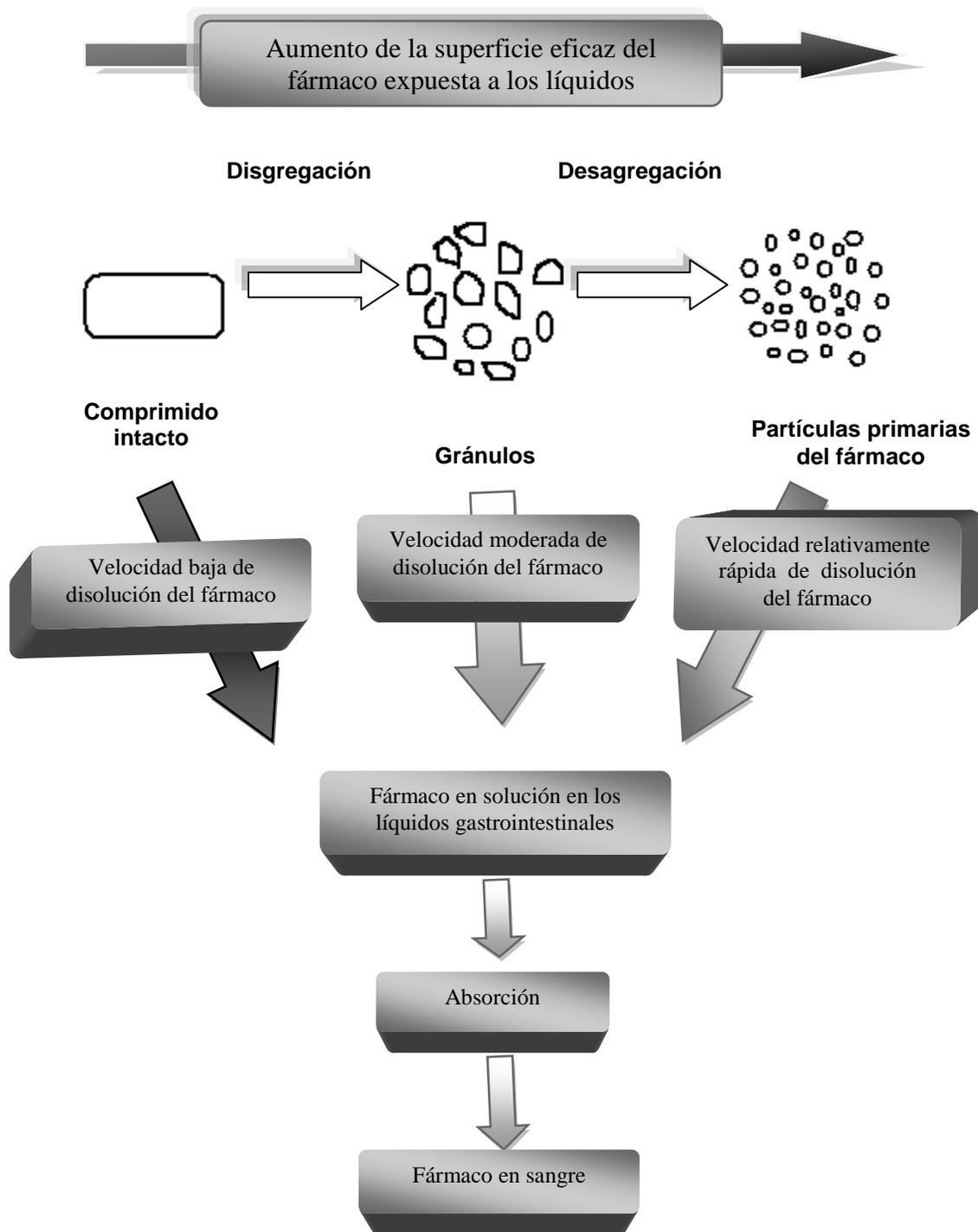


Figura No. 3 Representación esquemática del proceso de liberación de un fármaco desde el comprimido por disgregación y disolución. (Aulton, M., 2004)

**e) Lubricantes**

La función del lubricante consiste en garantizar que la formación y eyección del comprimido pueden producirse con una fricción baja entre el sólido y la pared de la matriz. La fricción alta durante el tableteo puede provocar una calidad inadecuada del comprimido (comprimidos decapados o fragmentados, arañazos verticales en los bordes). La lubricación se consigue principalmente por dos mecanismos: lubricación por fluidos y lubricación por contacto en la barrera. En la lubricación por fluidos se sitúa una capa de líquido entre las superficies en movimiento de los sólidos, separándolas entre sí, reduciendo la fricción. La lubricación por contacto en la barrera es un fenómeno de superficie, las superficies de deslizamiento están separadas por una película muy fina del lubricante. Los lubricantes de barrera más eficaces son el ácido esteárico o sus sales, principalmente el estearato de magnesio, y se usan normalmente en concentraciones bajas (menos del 1% en peso).

**f) Antiadherentes**

La función de un antiadherente es reducir la adhesión entre el polvo y las caras del punzón y prevenir que se adhieran las partículas a los punzones (*sticking o picking*). Muchos lubricantes como el estearato de magnesio, también tiene propiedades antiadherentes. No obstante, otras sustancias que tienen una capacidad escasa para reducir la fricción, como el talco y el almidón, también pueden actuar como antiadherentes.

Tabla No. 1 Ejemplos de sustancias usadas como excipientes en la formulación de comprimidos (Aulton, 2004).

<i>Tipo de excipiente</i>	<i>Ejemplos de sustancia</i>
<b>Material de relleno</b>	Lactosa, Sacarosa, Glucosa, Manitol, Sorbitol, Fosfato cálcico, Carbonato cálcico, Celulosa.
<b>Disgregante</b>	Almidón, Celulosa, Polivinilpirrolidona reticulada, Glicolato sódico de almidón, Carboximetilcelulosa sódica.
<b>Aglutinante en solución</b>	Gelatina, Polivinilpirrolidona, Derivados de celulosa (como hidroxipropilmetil celulosa), Polietilenglicol, Sacarosa, Almidón.
<b>Aglutinante en seco</b>	Celulosa, Metilcelulosa, Polivinilpirrolidona, Polietilenglicol, Sacarosa, Almidón.
<b>Deslizante</b>	Sílice, Estearato de magnesio, Talco
<b>Lubricante</b>	Estearato de magnesio, Ácido esteárico, Polietilenglicol, Laurilsulfato sódico, Estearilfumarato sódico, Parafina líquida.
<b>Antiadherente</b>	Estearato de magnesio, Talco, Almidón, Celulosa.

### 3.1.3 EVALUACIONES DE LOS COMPRIMIDOS

➤ **Uniformidad de peso** (FEUM, 2004)

La prueba de uniformidad del peso se realiza tomando una muestra de los comprimidos, normalmente 20, de un lote y determinando el peso de cada uno de ellos, se calcula la media del peso y la muestra cumple con el estándar si los pesos individuales no se desvían de la media más de lo permitido porcentualmente.

➤ **Diámetro y Espesor** (Mendoza Cárdelas, 2002)

El espesor de la tableta se controla en cada lote de producción. El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de granulación y en la presión aplicada en el proceso de manufactura así como en la velocidad de compactación.

Es una característica importante para contar las tabletas en las máquinas envasadoras, si las tabletas son más gruesas de lo especificado puede ser que una cantidad dada ya no quepa en el envase. Las máquinas cuentan las tabletas por su espesor uniforme, ya que miden la altura de una columna que tiene cierta cantidad de tabletas y el envasado se lleva a cabo dejando caer continuamente columnas de tabletas de la misma altura.

Respecto al diámetro no deben de existir variaciones entre lotes ni dentro de ellos. Al igual que el espesor, el diámetro debe ser uniforme para que no se atasquen las líneas alimentadoras de comprimidos. El diámetro debe ser de acuerdo al tipo de paciente al que va dirigido el comprimido y a la dosis del fármaco, ya que no se pueden administrar comprimidos de gran diámetro a niños o a personas con cierto tipo de enfermedades.

➤ **Resistencia mecánica** (Aulton M., 2004)

La resistencia mecánica de un comprimido se asocia con la resistencia de la muestra sólida frente a la rotura y el desgaste. Un comprimido aceptable debe mantenerse intacto durante su manipulación desde que se fabrica hasta que se consume. Determinar su resistencia mecánica es una parte importante de los procesos de formulación y producción de los comprimidos.

➤ **Disolución** (Gómez A., 2005)

La prueba de disolución es la forma más importante para estudiar *in vitro* la liberación de un fármaco desde una forma posológica sólida, por lo que representa una herramienta importante para evaluar los factores que afectan la biodisponibilidad de un fármaco desde el preparado sólido. Se estudia la cantidad acumulada del fármaco que va entrando en la solución en función del tiempo. Por lo tanto, describe la velocidad global de todos los procesos implicados en la liberación del fármaco hacia una forma biodisponible.

Los estudios de disolución se realizan por varias razones:

- Evaluar el efecto que tiene la formulación y las variables del proceso sobre la biodisponibilidad de un fármaco.
- Garantizar que los preparados cumplen con las especificaciones del producto.
- Predecir el comportamiento del preparado *in vivo*.

### **3.2 VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN** (Vila J., 1997)

La velocidad de disolución es un parámetro que expresa la mayor o menor rapidez con la que un soluto se disuelve en un disolvente en unas determinadas condiciones de agitación y temperatura, entre otros factores. Puede ser definida como “la cantidad de fármaco que esta en solución por unidad de tiempo en condiciones estandarizadas” (Abdou, 1989). Está íntimamente relacionada con la solubilidad; mientras que la solubilidad es un concepto estático, que se refiere a un estado de equilibrio termodinámico, la velocidad de disolución responde a un concepto dinámico del proceso.

Modificando la velocidad de disolución mediante factores tecnológicos y de formulación, es posible conseguir que el proceso se realice más o menos rápidamente, lo que tiene una gran importancia biofarmacéutica. La velocidad de disolución de las formas farmacéuticas sólidas, como comprimidos, cápsulas, suspensiones y polvos para inhalación por vía pulmonar, resulta crítica para su acción y es especialmente importante en el caso de compuestos muy poco solubles en agua. Para que los fármacos puedan absorberse, es preciso que se encuentren en solución en las proximidades del “lugar de absorción”. Si la velocidad de disolución es inferior a la de absorción, la disolución resulta un paso crítico y limitante que puede comprometer el aprovechamiento del medicamento por el organismo, es decir su biodisponibilidad.

➤ **Ensayos de velocidad de disolución *in vitro*** (Cárdenas R., 1996)

Es importante estandarizar las condiciones del estudio de disolución para que sirvan como método predictivo de las características biofarmacéuticas *in vivo* y posteriormente como medio de control rutinario de los lotes industriales a realizar cuando se comercialice el medicamento.

La disolución de un soluto al estado sólido está influenciada por diferentes propiedades fisicoquímicas, como la estructura cristalina, la forma y el tamaño de las partículas, la solubilidad y la humectabilidad de las partículas.

Las condiciones para realizar estos ensayos se encuentran normalizadas en las farmacopeas. Se regulan las siguientes condiciones que pueden influir en los ensayos de disolución:

- Tipo de recipiente (vaso)
- Medio de disolución
- Temperatura
- Tipo de agitador y velocidad de agitación.

El recipiente y sus medidas se encuentran descritos en la farmacopea; suelen ser de vidrio con fondo redondo, con una capacidad de 1,000 mL. El medio de disolución suele ser acuoso, ya que éste es el medio fisiológico normal en el que se debe producir la disolución del principio activo en el organismo. Generalmente se emplea un volumen de líquido de 900mL. Es muy frecuente utilizar soluciones amortiguadoras con distinto pH que varían entre pH 1 hasta pH neutro de 7.4. Estos son los valores de pH que presentan los fluidos con los que se van a encontrar los medicamentos que se ingieran por vía oral al atravesar las distintas partes del tracto digestivo. Los estudios a distintos pH pueden predecir si el principio activo se va a disolver en el estómago o en el intestino y a qué velocidad.

La temperatura de los ensayos suele ser de 37 °C, aunque existe la posibilidad de utilizar otras distintas. Existen varios dispositivos de agitación que simulan los movimientos peristálticos que existen en el tracto digestivo a los que van a estar expuestos los medicamentos administrados por vía oral. Normalmente se utilizan dos dispositivos de

rotación conocidos como “de cestillo” o “de palas”. Las velocidades de giro en ambos casos varían según el medicamento generalmente entre 25 y 150rpm.

Los métodos de farmacopea pueden variar, dependiendo del sistema de agitación y la colocación de la muestra que se vaya a estudiar. Los aparatos también pueden ser de flujo continuo, en los que, el líquido en que se estudia la disolución está pasando constantemente por el dispositivo donde se localiza el medicamento.

La *disolución* es el paso de las moléculas o iones del estado sólido a una solución. Es “el proceso por el cual un sólido se disuelve” (Abdou, 1989). Se denomina solubilidad del soluto en el disolvente a la magnitud de la disolución en una serie de condiciones experimentales determinadas. Por consiguiente, la *solubilidad* de una sustancia es la cantidad de la misma que pasa a la solución cuando se establece el equilibrio entre la solución y la sustancia en exceso (sin disolver).

➤ **El proceso de disolución** (Aulton M., 2004)

*El proceso de disolución* implica la recolocación de una moléculas de soluto que pasa de un medio en el que está rodeada por otras moléculas idénticas, y con las que experimenta atracciones intermoleculares, a una cavidad en el seno de un líquido, en donde esta rodeada por moléculas diferentes, con las que puede interactuar de modo distinto.

Para que el proceso se produzca espontáneamente a una presión constante, el cambio en la energía libre, o *energía libre de Gibbs* ( $\Delta G$ ), debe ser negativo. La energía libre ( $G$ ) es una medida de la energía disponible en el sistema para realizar un trabajo.

La energía libre viene definida por la ecuación termodinámica:

Ecuación No. 1

Donde  $\Delta H$ , parámetro conocido como el cambio en la *entalpía* del sistema, es la cantidad de calor absorbido o desarrollado al cambiar el sistema de estado termodinámico (cuando se produce la disolución),  $T$  es la *temperatura* termodinámica y  $\Delta S$  es el cambio en la *entropía*, que es una medida del grado de desorden o aleatoriedad en el sistema.

En cambio, en la entropía ( $\Delta S$ ) suele ser positivo en cualquier proceso, como la disolución, que implique la mezcla de dos o más componentes. En una *solución ideal* no se produce, ningún cambio neto en las fuerzas intermoleculares experimentadas por el soluto o el disolvente al producirse la disolución ( $\Delta H=0$ ), por consiguiente, el cambio en la energía libre  $\Delta G$  durante la formación de una solución ideal depende exclusivamente de  $T\Delta S$ .

La disolución se acompaña de un cambio en las fuerzas intermoleculares experimentadas por el soluto y el disolvente antes y después del proceso.

La ecuación No. 1 indica que la probabilidad de la disolución dependerá del signo de  $\Delta H$  y, si es positivo, del valor de  $\Delta H$  en relación con el de  $T\Delta S$ . Como  $T\Delta S$  suele ser positivo, la disolución se producirá si  $\Delta H$  es negativo, nulo o ligeramente positivo.

#### **a) Mecanismos de disolución**

La disolución de un sólido en un líquido consta de dos fases consecutivas.

1. Se produce una reacción superficial que da lugar a la liberación de moléculas de soluto de la fase sólida. Esto implica un cambio de fase, de manera que las moléculas del sólido se convierten en moléculas del soluto en el disolvente en el que se disuelve el cristal. La solución en contacto con el sólido se saturará. Su concentración será  $C_s$ , una solución saturada,
2. Las moléculas de soluto deben migrar a través de las capas limítrofes que rodean el cristal hacia la parte principal de la solución, su concentración será  $C$ . este paso implica el transporte de estas moléculas lejos de la superficie de unión sólido-líquido hacia la parte principal de la fase líquida por difusión o convección. Los estratos limítrofes son capas de líquido estáticas o de movimiento lento que rodean todas las superficies sólidas húmedas. Se produce una transferencia de masa más lenta a través de estas capas estáticas o de movimiento lento, que inhiben el movimiento de las moléculas de soluto desde la superficie del sólido a la parte principal de la solución. La concentración de la solución en las capas limítrofes varía, y pasa de la saturación ( $C_s$ ) en la superficie del cristal a la igualdad con la de la parte principal de la solución ( $C$ ) en su límite más externo.

La velocidad global de disolución dependerá del más lento de esos pasos (el paso que limita o determina la velocidad). En una disolución, el paso superficial es prácticamente instantáneo, de modo que la velocidad de disolución dependerá de la difusión del soluto disuelto a través de la capa limítrofe estática del líquido presente en la superficie de unión sólido-líquido.

La velocidad de disolución cumple la *ley de difusión de Fick*: la velocidad del cambio en la concentración del material disuelto a lo largo del tiempo es directamente proporcional a la diferencia de concentración entre ambos lados de la capa de difusión, es decir:

— Ecuación No. 2

— Ecuación No. 3

Donde la constante  $k$  es la constante de velocidad ( $s^{-1}$ ).

$\Delta C$  es la diferencia en la concentración de la solución en la superficie del sólido ( $C_1$ ) y en la parte principal de la solución ( $C_2$ ).

En equilibrio, la solución en contacto con el sólido ( $C_1$ ) estará saturada (concentración =  $C_s$ ). Si la concentración de la parte principal de la solución ( $C_2$ ) es superior, se dice que la solución está sobresaturada y las moléculas del sólido se moverán de la solución a la superficie (como sucede durante la cristalización), y si  $C_2$  es inferior a la concentración saturada, las moléculas se moverán del sólido a la parte principal de la solución (como sucede durante la disolución, Figura No. 4).

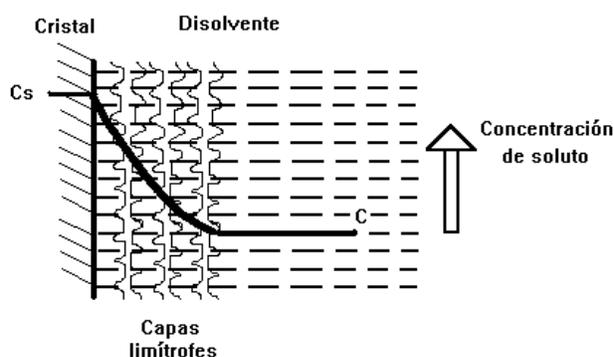


Figura No. 4 Diagrama de las capas limítrofes en el cambio de concentración alrededor de una partícula en proceso de disolución. (Aulton M., 2004)

**b) Ecuación de Noyes-Whitney** <sup>(Gómez A., 2005)</sup>

Se ha desarrollado una ecuación, conocida como ecuación de Noyes-Whitney, para definir la disolución de una única partícula esférica. La velocidad de transferencia de masa de moléculas o iones de soluto a través de una capa de difusión estática ( $dm/dt$ ) es directamente proporcional a la superficie disponible para la migración molecular o iónica ( $A$ ) y a la diferencia de concentración ( $\Delta C$ ) a través de la capa límite, e inversamente proporcional al espesor de dicha capa límite ( $h$ ). Esta relación se recoge en la ecuación No. 4.

— ————— Ecuación No. 4

o en una forma modificada de la ecuación:

— ————— Ecuación No. 5

Donde la constante  $kl$  es lo que se conoce como *coeficiente de difusión*,  $D$  y se expresa en  $m^2/s$ .

Si se elimina el soluto del medio de disolución mediante algún proceso a una velocidad superior a la de su paso a la solución, entonces el término  $(C_s - C)$  de la ecuación No. 5 equivale aproximadamente a  $C_s$ . Por otra parte, si el medio de disolución es tan voluminoso que  $C$  no puede superar el 10% de  $C_s$ , entonces se puede hacer la misma aproximación en particular. En ambas circunstancias se dice que la disolución se produce en condiciones sink <<sumergidas>>, y la ecuación No. 5 puede simplificarse a:

— ————— Ecuación No. 6

Esas *condiciones sink*, pueden producirse *in vivo* cuando se absorbe un fármaco a partir de su solución en los líquidos digestivos a mayor velocidad que la que se disuelve en esos líquidos a partir de un preparado sólido, como un comprimido.

Si se permite que el soluto se acumule en el medio de disolución hasta el punto de que deja de tener validez la aproximación precedente (cuando  $C > C_s/10$ ), entonces se dan unas *condiciones no sink* <<no sumergidas>>. Cuando  $C = C_s$ , se deduce de la ecuación No. 5 que la velocidad global de disolución será cero, ya que el medio de disolución está saturado de soluto.

➤ **Factores que afectan a la velocidad de disolución** (Vila, J. 1997)

Los factores que afectan a la velocidad de disolución de las sustancias sólidas pueden agruparse en dos categorías: factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco y factores dependientes de las condiciones en las que se realiza el estudio. Cuando el fármaco se encuentra dosificado en una forma farmacéutica, existe una tercera categoría que agrupa a los factores tecnológicos y de formulación, así como a las condiciones ambientales de fabricación y almacenamiento de la forma farmacéutica (Figura No.5). Para que una tableta se disuelva, primero debe desintegrarse y desagregarse en pequeñas partículas, debido al aumento de la superficie, libera el fármaco en el medio de disolución más efectivamente (Abdou, 1989).

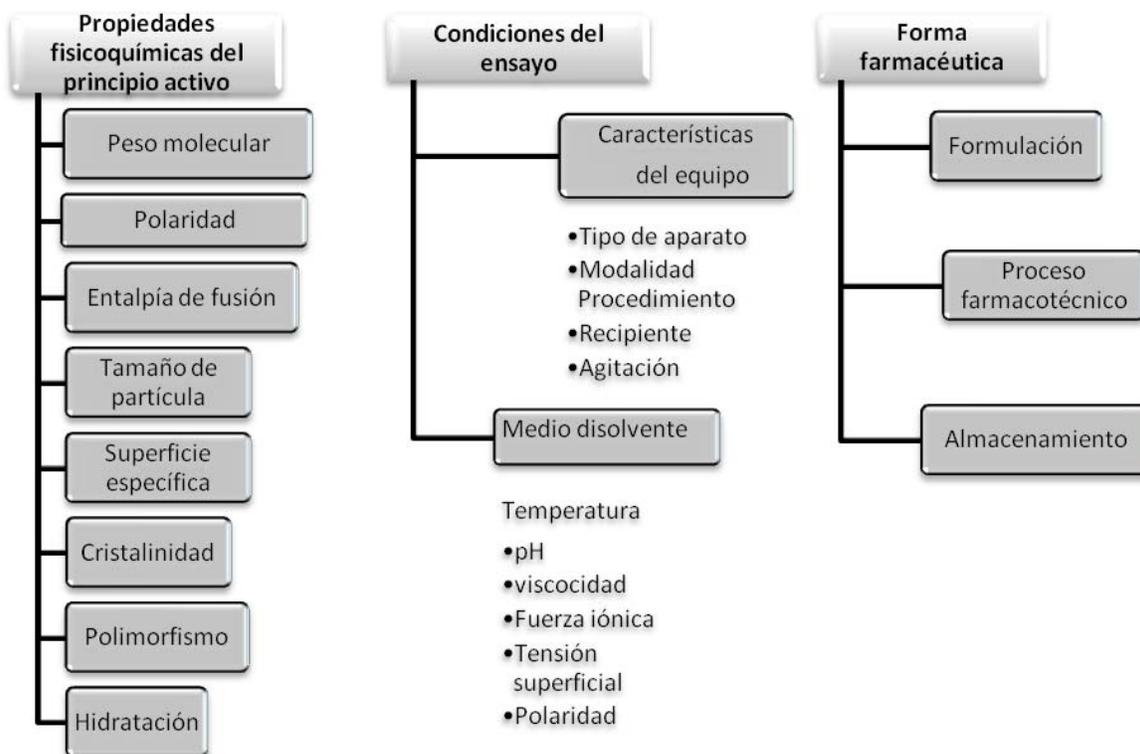


Figura No.5 Factores que afectan a la velocidad de disolución. (Vila, J. 1997)

### 3.3 MODELOS COMPARTIMENTALES <sup>(Gibaldi, 1982)</sup>

#### ➤ *Farmacocinética*

La **farmacocinética** describe los procesos de velocidad de cambio de las concentraciones de fármacos en el organismo humano o animal. Su *propósito* es el estudio de las velocidades de cambio de la concentración de fármacos y sus metabolitos en los fluidos biológicos, tejidos y excretas, así como también el de la respuesta farmacológica y la construcción de modelos adecuados para la interpretación de tales datos.

Se caracteriza por la construcción de modelos que representan un sistema de compartimientos en el organismo y en los cuales se supone que se distribuye el fármaco una vez ingresado a él: un **compartimiento** puede ser un grupo de tejidos con características fisiológicas y fisicoquímicas, similares, tales como flujo sanguíneo, afinidad por fármacos, etc. Después de su introducción al torrente sanguíneo, por un proceso de **absorción** o bien con una inyección intravenosa, el fármaco se distribuye en estos compartimientos. Este proceso de **distribución**, es por lo general, rápido y reversible (ver Figura No. 6). Así el fármaco presente en la sangre se encuentra en estado de equilibrio con el fármaco en otros tejidos líquidos, tejidos u órganos de distribución. Como consecuencia, los cambios de concentración del fármaco en la sangre indican cambios de concentración en otros compartimientos. En cambio la transferencia de fármacos de la sangre a la orina o a otros compartimientos de excreción, así como los procesos de **biotransformación** de los fármacos en el plasma o tejidos a productos metabólicos, la mayoría de las veces inactivos, suelen ser irreversibles dando lugar al proceso denominado **eliminación**, que comprende la *eliminación* del fármaco desde el organismo ya sea por excreción urinaria, metabolismo o eliminación por otras vías (pulmones, sudor, etc).

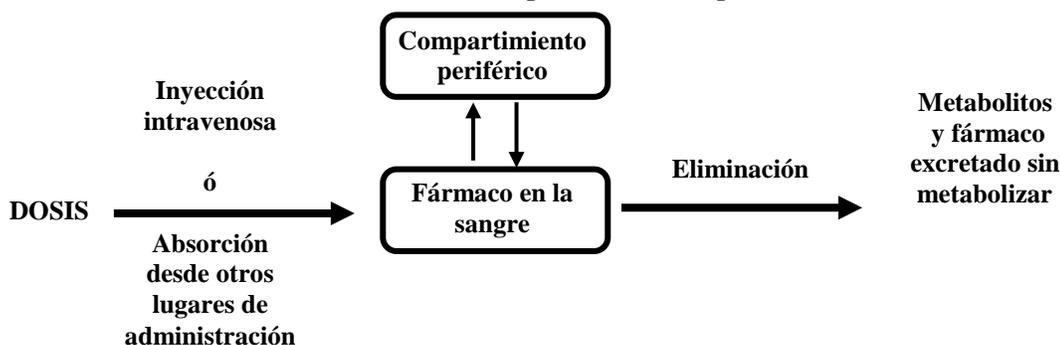


Figura No. 6 Conjunto de procesos que intervienen en la distribución del fármaco en el cuerpo. <sup>(Gibaldi, 1982)</sup>

Esta serie de procesos que se suceden tras la administración de un fármaco a un individuo: absorción, distribución, metabolización y eliminación ha recibido el nombre de sistema ADME. Y para enfatizar que el proceso de **liberación** del fármaco, desde un producto medicamentoso que se administra por vía extravascular, es el que determina la absorción y, por lo tanto, los pasos subsiguientes (distribución, metabolismo y eliminación) se emplea la expresión “sistema LADME”.

### **3.3.1 Parámetros farmacocinéticos** (Gibaldi, 1982)

La elaboración de modelos farmacocinéticos presenta la ventaja de poder usar el razonamiento matemático, lo que permite definir un cierto número de parámetros a los cuales se les puede atribuir diferentes valores numéricos con el objeto de aproximarse al máximo a los hechos biológicos.

Según la definición de farmacocinética, en cualquier momento deben existir relaciones de proporcionalidad entre las cantidades de fármaco presente en los diferentes compartimientos. Sobre este postulado se funda la elaboración de constantes biológicas de los fármacos.

En farmacocinética las *constantes de velocidad* son factores que caracterizan la velocidad de cambio de la concentración del fármaco en un compartimiento dado. Representan la velocidad a la cual el fármaco entra a un compartimiento, se distribuye y se elimina (constantes de absorción, distribución y de eliminación).

#### **a) Constante de velocidad de absorción**

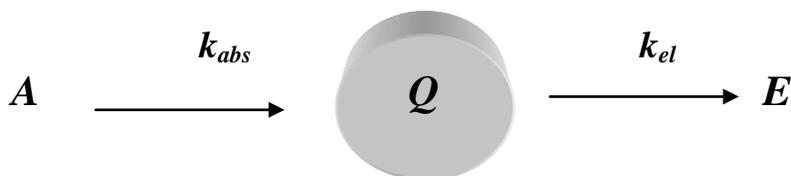
La velocidad de absorción, es un factor importante en farmacocinética con el objeto de determinar la biodisponibilidad de un fármaco en un preparado farmacéutico.

Excepción hecha, en donde la administración del fármaco se realiza directamente en el torrente sanguíneo mediante inyección intravenosa, en todas las otras formas de administración (oral, rectal percutánea, intramuscular, etc.) el principio activo ingresa al torrente circulatorio a una velocidad y en cantidad desconocidas.

➔ **Determinación de la constante de velocidad de absorción a partir de datos de concentración sanguínea**

**i. Método de los Residuales**

Cuando se administra un fármaco por vía oral u otra vía que no sea la intravenosa, cabe suponer que se realiza una transferencia de un compartimiento a otro por un proceso cinético de primer orden.



En el cual  $A$  representa el fármaco que está siendo absorbido desde el tracto gastrointestinal;  $Q$  la cantidad de fármaco que aparece en la sangre;  $k_{abs}$  la constante de velocidad de absorción de primer orden,  $E$  la cantidad total de fármaco eliminado por las diferentes rutas y  $k_{el}$ , la constante de velocidad de eliminación.

La velocidad con que desaparece el fármaco desde el tracto gastrointestinal puede ser descrita mediante una expresión de primer orden:

—

Ecuación No. 7

La dosis administrada disminuye con el tiempo en tanto que en la sangre va aumentando hasta llegar a un máximo para comenzar a decrecer en forma exponencial cuando toda la dosis es absorbida. El paso desde el tracto gastrointestinal a la sangre es irreversible, por lo que para  $t = \infty$ , el valor en el primero es nulo ya que la transferencia es virtualmente completa.

Como  $A_0$  corresponde a la dosis administrada, no toda ella puede ser absorbida, ya que existe la posibilidad de que una parte no se absorba y forme complejos con componentes normales del tracto gastrointestinal, con los alimentos, o que parte de ella sea inactivada por el jugo gástrico. Por esto, se emplea el término “fracción de la dosis absorbida”,  $FD$ . En una administración oral, esta fracción adquiere valores inferiores a 1 por las razones antes mencionadas.

La mayoría de las veces  $ka \gg kel$ , por lo que en un período de tiempo finito,  $e^{-ka t}$  adquiere un valor nulo y la ecuación No. 7 después de integrar y dividirla por el volumen de distribución se expresa en términos de concentración y se reduce a:

$$\text{_____} \quad \text{Ecuación No. 8}$$

Si a esta ecuación se le resta la ecuación No. 9, se obtiene la concentración residual, CR.

$$\text{_____} \quad \text{Ecuación No. 9}$$

Determinar la concentración residual implica conocer la concentración teórica en la recta de extrapolación hacia el eje de las ordenadas de la fase de decrecimiento exponencial una vez que la absorción cesa, a los mismos tiempos experimentales a los cuales se obtienen las concentraciones sanguíneas y calcular la diferencia entre las concentraciones extrapoladas y las experimentales. La diferencia Cr se lleva a un gráfico semilogarítmico, como se indica en la figura No. 7.

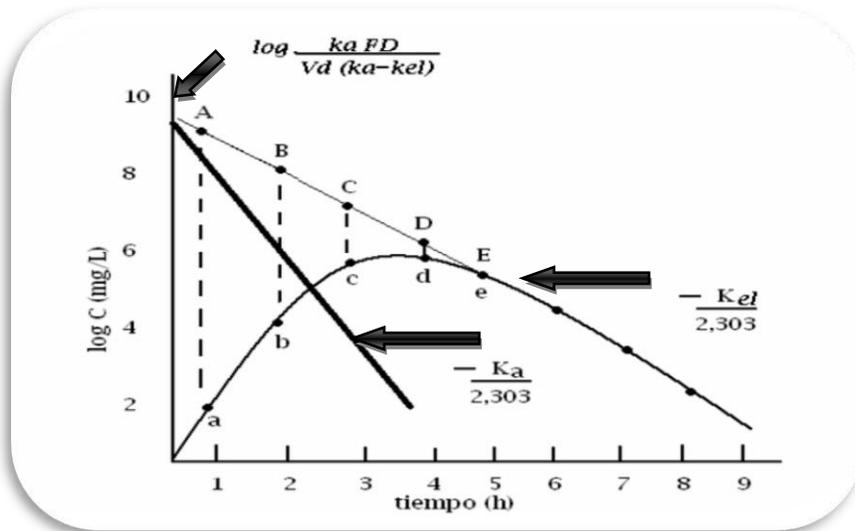


Figura No. 7 Obtención de la constante de velocidad de absorción de primer orden, de acuerdo con el método de los residuales. (Gibaldi, 1982)

### **$C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$**

En la figura No.7 que representa la evolución de la concentración plasmática de un fármaco absorbido por proceso de primer orden, se observa que existe un tiempo al cual se alcanza la concentración plasmática máxima medida en forma experimental. En estudios de biodisponibilidad, es preciso calcular el tiempo al cual se obtiene la  $C_{m\acute{a}x}$  como el  $t_{m\acute{a}x}$ .

**b) Constante de velocidad de eliminación**

Las constantes de velocidad son generalmente de primer orden, es decir, dependen de la concentración del fármaco en los diferentes fluidos o tejidos de distribución y se expresan en unidades de tiempo recíproco ( $\text{h}^{-1}$  o  $\text{min}^{-1}$ ). La **constante de velocidad de eliminación**,  $k_{el}$ , representa la eliminación total del fármaco desde el cuerpo. Incluye la eliminación por excreción urinaria, biliar, por biotransformación y todos los mecanismos posibles de remoción del fármaco desde el organismo.

**c) Tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ )**

Íntimamente relacionada con la constante de velocidad de eliminación se encuentra la vida media biológica, periodo de semieliminación o **tiempo medio de eliminación**,  $t_{1/2}$ , que representa el tiempo necesario para que la cantidad de fármaco presente en el cuerpo se reduzca a la mitad. La relación entre  $k_{el}$  y  $t_{1/2}$  es para un proceso cinético de primer orden:

————— Ecuación No. 10

**d) Área bajo la curva** (Doménech B., 2001)

Es el área delimitada por el gráfico obtenida al representar la concentración plasmática en función del tiempo. La relación del área bajo la curva de concentración sanguínea en función del tiempo, luego de una administración oral, y la que se obtiene después de una inyección intravenosa de la misma dosis del fármaco es una medida de la absorción del fármaco administrado.

**i. Método gráfico de los trapezoides**

Para la determinación del área bajo la curva puede utilizarse el método de la “regla trapezoidal” o de los trapezoides: la curva se divide en secciones que se aproximan a trapecios en su forma y se calcula el área de cada una de ellas mediante:

————— Ecuación No. 11

### 3.3.2 Análisis compartimental (Gibaldi M., 1982)

La interpretación de datos experimentales se realiza con la ayuda de modelos basados en compartimientos. La utilización de modelos en farmacocinética supone al organismo dividido en diferentes regiones, unidas entre sí, en las cuales el fármaco se distribuye después de su entrada al torrente circulatorio.

El modelo más simple es el llamado *modelo abierto de un compartimiento* (Figura No. 8). Supone al organismo como un todo homogéneo en el cual se distribuye el fármaco en forma semejante y casi instantánea cuando entra ya sea por un proceso de absorción o directamente por medio de una inyección intravenosa. Formado principalmente por el volumen sanguíneo y los tejidos altamente irrigados, tales como el hígado, los pulmones, los riñones, etc.

Por otra parte, también hay modelos de dos o más compartimientos, representados por tejidos u órganos en los cuales el intercambio es más lento. Constituyen los compartimientos periféricos (tejido adiposo, los tegumentos, los huesos, etc.), donde el intercambio de fármacos con la sangre no se realiza a la misma velocidad.

#### a) El modelo abierto de un compartimiento

Puede representarse por el diagrama siguiente:

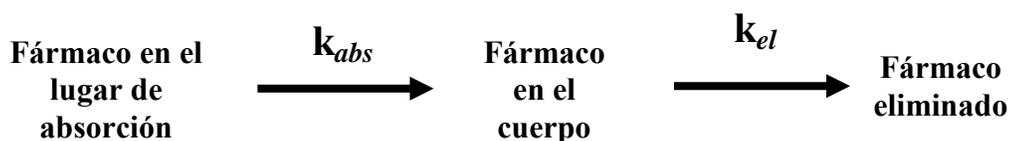


Figura No. 8 Diagrama del modelo abierto de un compartimiento. (Gibaldi, 1982)

El fármaco administrado representa cualquier sitio extravascular de administración. La eliminación constituye el conjunto de procesos mediante los cuales el fármaco es retirado de el organismo (excreción urinaria, metabolismo, etc.);  $k_{abs}$  es la constante de velocidad de absorción y  $k_{el}$ , la constante de velocidad de eliminación.

El cuerpo se encuentra representado por un compartimiento simple en el cual el fármaco se distribuye uniformemente conforme a un comportamiento cinético. El fármaco que entra al organismo desde el sitio de administración, es rápidamente equilibrado en los fluidos de distribución. Así, el paso de éste por el organismo puede representarse por un gráfico de concentración sanguínea en función del tiempo.

### **3.3.3 Uso de la transformación de Laplace en la solución de ecuaciones diferenciales**

Se ha visto que en los estudios farmacocinéticos intervienen numerosas ecuaciones matemáticas que describen la velocidad de cambio de concentración de un fármaco en un determinado compartimiento, que deben ser desarrolladas con el objeto de adecuarlas al tratamiento y a la interpretación de los resultados farmacocinéticos.

En la solución de ecuaciones diferenciales en farmacocinética es frecuente emplear la transformación de Laplace, que consiste en reemplazar la variable independiente (en cinética es el tiempo), por el llamado operador de Laplace,  $s$ . Permitiendo manipular una expresión de velocidad, compleja mediante técnicas algebraicas convencionales una vez que la variable tiempo ha sido reemplazada por el operador de Laplace y después de resuelta, volver a la expresión que incluye la variable mediante un tratamiento “anti-Laplace”.

El método mediante el cual la expresión se transforma implica el uso de la integral de Laplace,  $Lf(t)$ , que es igual a:

Donde  $f(t)$  es la función dependiente del tiempo. Esta función se multiplica por  $e^{-st}$  y el producto se evalúa por integración entre tiempos cero e infinito. Con estas funciones pueden construirse tablas apropiadas de transformación, se ubica en dicha tabla el valor integrado de la expresión deseada.

### **3.4 VALIDACIÓN** (NOM-059 y NOM-177)

La NOM-059-SSA1-1993, define **validación** como: “La evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

La validación de un método analítico es el proceso que establece., mediante estudios de laboratorio, que las características de desempeño del método cumplen los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas.

#### **Características analíticas utilizadas para la validación de métodos.** (Tabla No. 2)

- Exactitud
- Precisión
- Especificidad
- Límite de detección
- Límite de cuantificación
- Linealidad
- Intervalo
- Robustez

#### ***Parámetros de validación***

**La exactitud**, es la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se puede estimar de la siguiente forma:

Adicionando cantidades conocidas de un analito de referencia que este perfectamente caracterizado a la muestra y expresar la exactitud como la cantidad recuperada con respecto a la cantidad adicionada. (recobro). Esta concordancia se expresa como porcentaje de recobro: (González G., 2006)

---

**Precisión**, al grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea

del producto. Se expresa como la desviación estándar o la desviación estándar relativa (C.V.). La precisión se puede considerar en 3 niveles:

- i. **Repetibilidad:** es la precisión de determinaciones independientes bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo: analista, aparatos, equipos. Se utilizan placebos cargados.
- ii. **Precisión intermedia:** expresa la concordancia entre las determinaciones realizadas en un mismo laboratorio, por ejemplo, diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos.
- iii. **Reproducibilidad:** expresa la precisión del método analítico al llevar a cabo determinaciones independientes realizadas por diferentes laboratorios. Expresa la precisión entre laboratorios.

**Selectividad**, a la capacidad de un método analítico para cuantificar exacta y específicamente el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos que pudieran estar presentes en la muestra.

**Límite de detección**, a la mínima concentración de un compuesto en una muestra el cual puede ser detectado, pero no necesariamente cuantificado, bajo las condiciones de operación establecidas.

**Límite de cuantificación**, a la concentración más baja del compuesto que puede cuantificarse cumpliendo con la precisión y exactitud establecidas en el método. Es un parámetro del análisis cuantitativo para niveles bajos de compuestos en matrices de muestra y se usa particularmente para impurezas y productos de degradación. Se expresa como concentración del analito.

**Linealidad**, a la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del compuesto en la muestra.

El **rango** de un método analítico, es el intervalo entre la concentración más baja y la concentración más alta del analito dentro de los cuales el método puede considerarse validado ya que se demuestra que estos niveles de concentración son determinados con precisión y exactitud usando el método establecido.

**Especificidad**, es la habilidad de medir con exactitud únicamente al analito de interés en presencia de otros componentes que están presentes en la muestra o matriz. Mide el grado de interferencia de muchas sustancias como otros principios activos, excipientes, impurezas, productos de degradación, asegurándose que la respuesta analítica solo se deba al analito de interés.

La **robustez** de un método analítico es su capacidad de mantener su desempeño cuando se realizan desviaciones menores deliberadas en los parámetros normales de operación del método. Se evalúa al variar algunos parámetros del método como la proporción de solventes orgánicos, pH, concentración de iones, temperatura, etc., y determinar el efecto que tienen sobre los resultados con respecto al método llevado a cabo en condiciones normales.

La **tolerancia** de un método analítico es el grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos en el análisis de una muestra bajo diferentes condiciones normales de operación como diferentes laboratorios, analistas, instrumentos, diferentes lotes de reactivo, diferentes lapsos de tiempo en el análisis, etc. Se expresa como la falta de influencia de variables operacionales y ambientales en los resultados.

Tabla No. 2 Parámetros de validación. (González, G. (2006), Pineda A. ( 2001))

Característica analítica	Parámetro	Especificación
<b>Linealidad del sistema</b>	Intervalo de confianza para la pendiente	No debe incluir el cero
	Coefficiente de correlación (r)	$\geq 0.99$
	Coefficiente de determinación ( $r^2$ )	$\geq 0.98$
<b>Precisión del sistema</b>	Coefficiente de variación (c.v.)	$\leq 1.5$
<b>Linealidad del método</b>	Porcentaje de recuperación (% x)	97-103%
	Coefficiente de variación (c.v.)	$\leq 3\%$
	Pendiente (m)	$\approx 1$
	Ordenada al origen (b)	$\approx 0$
	Coefficiente de correlación (r)	$\geq 0.99$
	Coefficiente de determinación ( $r^2$ )	$\geq 0.98$
<b>Precisión del método</b>	Coefficiente de variación (c.v.)	$\leq 3\%$
<b>Repetibilidad</b>	Coefficiente de variación (c.v.)	$\leq 3\%$
<b>Exactitud</b>	Porcentaje de recuperación (% x)	97-103%
	Coefficiente de variación (c.v.)	$\leq 3\%$
	Prueba de t (student)	$T_{calculada} \leq t_{critica}$
<b>Especificidad</b>	Cuantificar la sustancia de interés	No exista interferencia de otras sustancias presentes.
<b>Tolerancia</b>	Coefficiente de variación (c.v.)	$\leq 3\%$

### 3.5 MONOGRAFÍAS DE LOS FÁRMACOS

#### 3.5.1 Monografía de Clorhidrato de *Hidralazina*

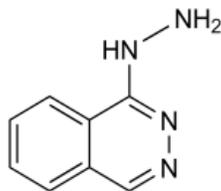


Figura No. 9 Estructura química de *Hidralazina*.<sup>(FEUM, 2004)</sup>

**Nombre Químico:** 1(2*H*)-Phthalazinone hydrazone

**Fórmula Empírica y Peso molecular:** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>=160.2 g/mol.

**Propiedades Físicas:** Cristales amarillos, punto de fusión 172 a 173°C, soluble en metanol caliente (1 en 12).

**CLORHIDRATO de *HIDRALAZINA*** <sup>(ECG Clarke, 1986)</sup>

**Sinónimo:** Apresinum, Alphapress; Apresolina; Apresolin(e); Cesoline; Hydrapres; Hyperphen; Novo-Hylazin; Nu-Hydral; Rolazine.

**Formula Empírica y Peso molecular:** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>.HCl=196.6g/mol

**Número de Registro:** CAS-[304-20-1]

**Propiedades Físicas:** Polvo blanco cristalino. Punto de fusión 273°C, con descomposición.

**Constante de disociación:** p*k*<sub>a</sub> 0.5, 7.1

**Coefficiente de partición:** Log *P* (octanol/agua), 1.0.

**Solubilidad:** Soluble en agua (1 en 25) y en etanol (1 en 500); muy poco soluble en éter, prácticamente insoluble en cloroformo

**Indicaciones Terapéuticas:** La *Hidralazina* es un fármaco antihipertensivo activo por vía oral y parenteral. Debido a sus propiedades vasodilatadoras periféricas, ha sido utilizada en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva. Es un fármaco tradicional utilizado en el manejo de la tensión arterial en las mujeres embarazadas con preeclampsia, que aún no ha sido superado en eficacia clínica por fármacos de más reciente aparición.

**Dosis:** 50 a 200 mg de clorhidrato de *Hidralazina* diario.

**Presentación:** Caja con 100 comprimidos de 10 mg para venta al público. Apresolina®

### 3.5.2 Monografía de Clorhidrato de *Lisinopril*

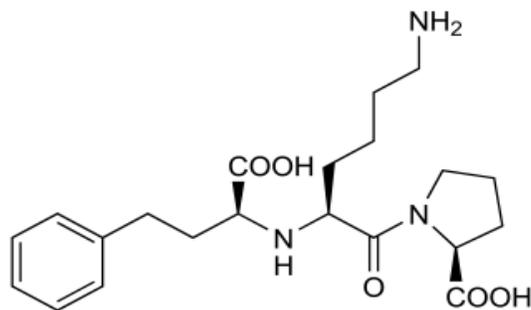


Figura No. 10 Estructura química de *Lisinopril*.<sup>(FEUM, 2004)</sup>

**Nombre Químico:** (S)-1-[N<sup>2</sup>-(1-Carboxy-3-phenylpropyl)-L-lysyl]-L-proline

**Fórmula Empírica y Peso molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>=405.5 g/mol

**Número de Registro:** CAS-[76547-98-3]

**Propiedades Físicas:** Polvo blanco a blancuzco cristalino.

**Constante de disociación:** p*k*<sub>a</sub> 2.5, 4.0, 6.7, 10.1 (25°).

**Coefficiente de partición:** Log *P* (octanol/agua), -1.22; Log *P* (búfer de fosfato (0.1 M, pH 7)/octanol), 10.2 ± 0.5 (temperatura ambiente).

**Solubilidad:** Es soluble en agua (1 en 10), en metil alcohol (1 en 70); prácticamente insoluble en alcohol, acetona, cloroformo y en éter.

**Indicaciones Terapéuticas:** Antihipertensivo. El *Lisinopril* está indicado en el manejo de la hipertensión media a severa. Se ha usado como monoterapia o en combinación con otra clase de agentes antihipertensivos. Es un derivado peptídico sintético inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) de acción prolongada activa por vía oral.

**Dosis:** 2.5 a 20 mg diariamente con un máximo de 40 mg diariamente.

**Presentación:** Caja con 30 y 100 tabletas de 10 mg. Alfaken®.

Caja con 28 tabletas de 5 mg en envase de burbuja calendarizado. Zestril®

Caja con 14 y 28 tabletas de 10 mg en envase de burbuja calendarizado.

Caja con 14 y 28 tabletas de 20 mg en envase de burbuja calendarizado.

### 3.5.3 Monografía de Clorhidrato de *Ranitidina*

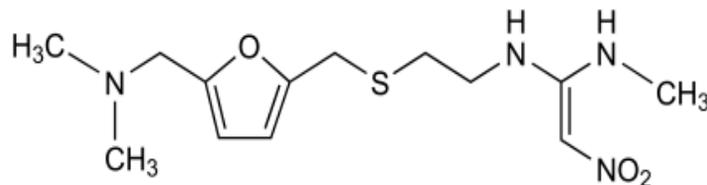


Figura No. 11 Estructura química de *Ranitidina*.<sup>(FEUM, 2004)</sup>

**Nombre Químico:** *N*-[2-[[[-5-[(Dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine

**Fórmula Empírica y Peso molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, HCl= 350.9 g/mol.

**Número de registro:** CAS-[66357-59-3]

**Propiedades Físicas:** Polvo amarillo-gris. Punto de fusión 133° a 134 °C.

**Constante de disociación:** p*k*<sub>a</sub> 2.3 y 8.2

**Coefficiente de partición:** Log *P* (octanol/agua), 0.3.

**Solubilidad:** Muy soluble en agua y ácido acético; soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol; prácticamente insoluble en cloroformo.

**Indicaciones Terapéuticas:** Tratamiento de la úlcera duodenal activa y en la prevención de la úlcera duodenal recurrente. Es un antagonista específico de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina. Inhibe la secreción basal y estimulada de ácido gástrico reduciendo el volumen y el contenido de ácido y pepsina.

**Dosis:** El equivalente de 150 a 600 mg de *Ranitidina* diariamente. *Ranitidina* citrato de bismuto es usado en un régimen de 7 días en terapia triple: 400 mg dos veces diariamente o 14 días terapia doble con claritromicina, amoxicilina y/o metronidazol.

**Presentación:** Caja con 10 tabletas de 300 mg. GenotidinaMR ®

Caja con 20 tabletas de 150 mg.

Frasco con 100 tabletas de 150 y 300 mg.

### 3.5.4 Monografía de Clorhidrato de *Tramadol*

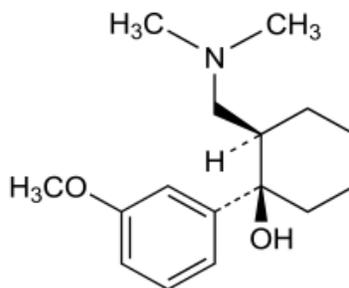


Figura No. 12 Estructura química de *Tramadol*.<sup>(FEUM, 2004)</sup>

**Nombre Químico:** (1*R*,2*R*)-*rel*-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3methoxyphenyl)cyclohexanol

**Fórmula Empírica y Peso molecular:** C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>, HCl =299.8 g/mol.

**Número de registro CAS-**[22204-88-2]

**Propiedades Físicas:** Polvo blanco cristalino, amargo, inodoro. Punto de fusión 180° a 181°C.

**Constante de disociación:** *p*<sub>k</sub> 8.3 ó 9.41.

**Coefficiente de partición:** Log *P* (octanol/agua), 3.01.

**Solubilidad:** Rápidamente soluble en agua y etanol.

**Indicaciones Terapéuticas:** Para el manejo del dolor de moderado a severo origen agudo o crónico de fracturas, luxaciones, infarto agudo del miocardio, cáncer etc.). *Tramadol* es un analgésico opioide que actúa centralmente. Es un agonista puro no selectivo en receptores  $\mu$  d y k de opioides con una mayor afinidad por el receptor  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y mejoramiento de la liberación de serotonina.

**Dosis:** Clorhidrato de *Tramadol* es dado en dosis de 50 a 100 mg oralmente, no más de 4hrs. (no más de 400 mg diariamente); inyección intramuscular o inyección intravenosa/infusión, 50 a 100 mg cada 4 a 6 hrs (para el dolor post-operatorio, 100 mg inicialmente seguido de 50 mg cada 10 a 20 min; como máximo, 250 mg en la primer hora, después como antes).

**Presentación:** Frasco con 10 tabletas de 50 mg. CITRA®.

## **4. DESARROLLO EXPERIMENTAL**

### **Material, Equipo, Materia Prima y Reactivos**

#### **4.1 Material**

- Barras magnéticas (2)
- Bolsa de difusión
- Botella de Mariotte
- Cronómetro
- Corcho de plástico
- Dispositivo de absorción de 30 mL
- Embudo de vidrio de 6cm de diámetro
- Espátula
- Gradilla
- Matraces aforados de 25, 50, 100,1000 y 2000 mL
- Matraz de bola con vástago de 250mL
- Pesamuestra
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 mL
- Piseta
- Probetas graduadas de 10, 25, 50, 100 y 250 mL
- Propipeta
- Soporte universal con pinzas de nuez (2)
- Termómetros de mercurio de 150 °C (2) y 50 °C (1)
- Tubos de ensaye de 10 mL
- Vasos de precipitado de 25, 50, 250 y 1000 mL
- Venoclisis

## **4.2 Equipo**

- Balanza Analítica “OHAUS” Modelo AP250D
- Parrilla eléctrica
- Agitador magnético plano “IKA” (2)
- Prensa hidráulica “Carver Press” Modelo 3912
- Matriz con punzones
- Fragilizador “Elecsa” Mod.FE.30-A
- Durómetro “Varian”
- Vernier “Mitutoyo”
- Bomba peristáltica “Masterflex”
- Potenciómetro “Mettler Toledo, Analytical CH-8603”
- Espectrofotómetro con celdas de cuarzo “Varian Cary 100”

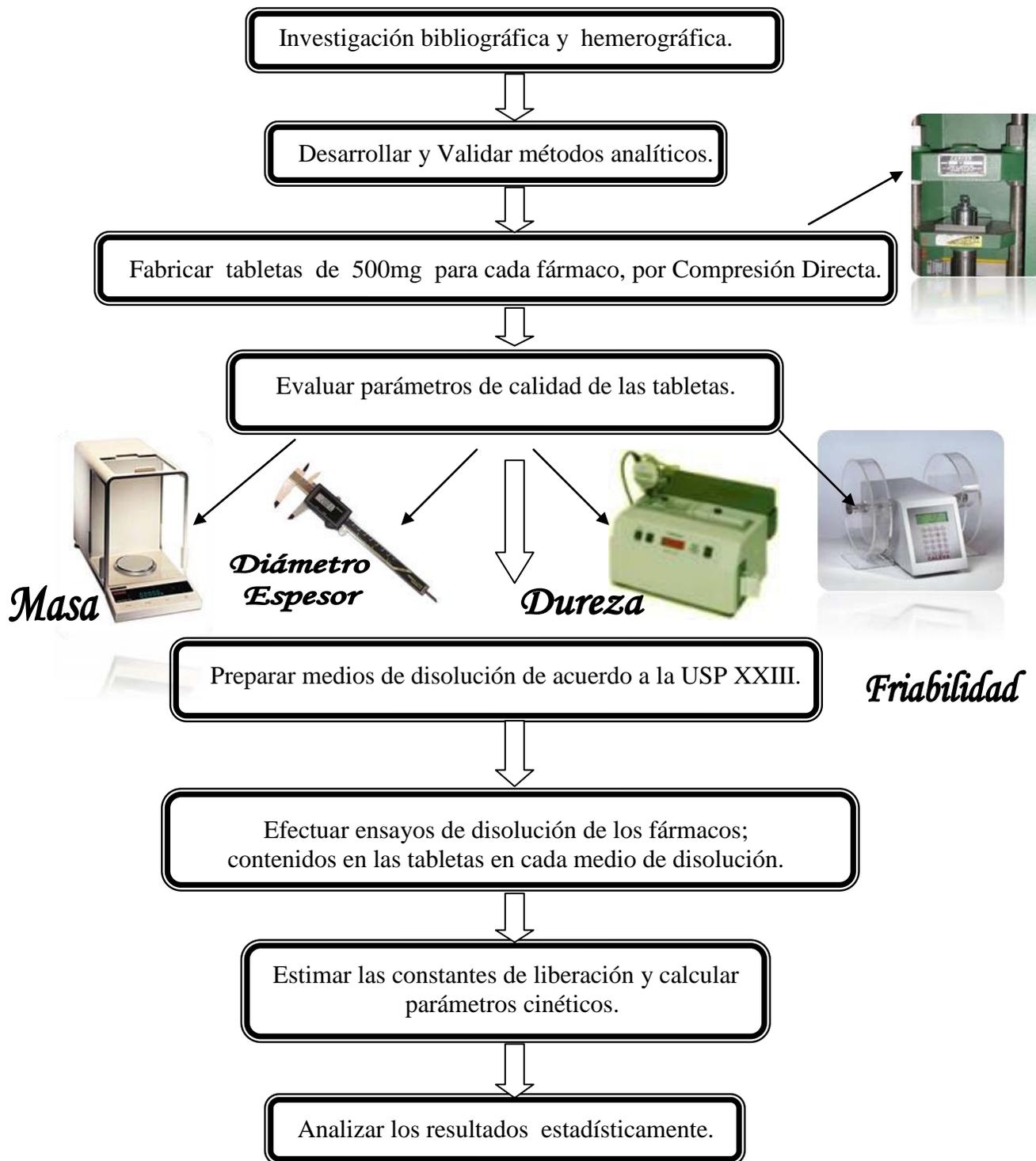
## **4.3 Materia prima**

- Clorhidrato de Hidralazina (QUIFA®, Lote 4-BH10607-10-001)
- Clorhidrato de Lisinopril (Laboratorio Kendrick®, Lote 3-11964)
- Clorhidrato de Ranitidina (QUIFA®, Lote M110366A)
- Clorhidrato de Tramadol (Farmacéuticos Rayere® S.A., Lote K-2426)
- Celulosa Microcristalina ( *AVICEL PH-101*), (FMC BioPolymer®, Lote 1422)
- Croscarmelosa Sódica (*Ac-Di-Sol*) (FMC BioPolymer®, Lote T416N)
- Estearato de Magnesio (PISA Agropecuaria®, Lote OKP1142)
- Talco (USP, CENTERQUIM®)

## **4.4 Reactivos**

- Fosfato monobásico de Potasio (Productos Químicos Monterrey®, Lote 003283)
- Hidróxido de Sodio (Productos Químicos Monterrey®, Lote 013310)
- Acetato de sodio trihidratado (J.T. Baker®, Lote 3460-05)
- Ácido acético glacial concentrado, 19.816 M. (J.T. Baker®, Lote E02A20)
- Ácido clorhídrico concentrado, 12.013 M.(Tecsiquim®, Lote ACR-09-CK-R)
- Agua destilada (Millipore, RiOs 5)

#### 4.5 Diagrama de flujo de las actividades desarrolladas



## 4.6 Método

### 4.6.1 Fabricación de los comprimidos por compresión directa

#### PROCEDIMIENTO

##### Fabricación de los comprimidos

- I. Fabricar 40 comprimidos de 500 mg de peso con un contenido de 250 mg de cada uno de los diferentes principios activos, utilizando una formulación base con las mismas proporciones (Tabla No. 3), por compresión directa en la prensa hidráulica “Carver Press”, manteniendo la fuerza y el tiempo de compresión constantes (0.5 Ton/5 seg). *Ver anexo 1* (PNO de Manufactura)

Tabla No. 3 Formulación base propuesta, para la fabricación de tabletas por compresión directa (CD).

<i>Componente</i>	<i>% (p/p)</i>	<i>mg/Tableta</i>	<i>g/Lote</i>	<i>Función</i>
Principio Activo**	50	250	10	Principio Activo
Celulosa Microcristalina PH 101	48.5	242.5	9.7	Diluyente-Aglutinante
Ac- Di-Sol	0.5	2.5	0.1	Desintegrante
Estearato de Magnesio	0.5	2.5	0.1	Deslizante, lubricante
Talco	0.5	2.5	0.1	Lubricante, antiadherente
<b>TOTAL</b>	<b>100%</b>	<b>500mg</b>	<b>20g</b>	

\*\*Nota: Sólo cambia el principio activo.

- II. Una vez fabricadas las tabletas, realizar las pruebas tecnológicas de uniformidad de peso (mg.), diámetro (mm.), espesor (mm.), resistencia a la ruptura (kp.), friabilidad (%) y aspecto; como parámetros de calidad. *Ver anexo 1* (PNO de Manufactura)

Posteriormente, realizar los ensayos de disolución de cada fármaco contenido en la forma farmacéutica sólida de liberación inmediata, utilizando el aparato de simulación de procesos cinéticos seriados, en medios de disolución dentro del intervalo fisiológico de pH de 1.5, 4.5 y 6.8.

#### 4.6.2 Aparato de simulación de procesos cinéticos seriados <sup>(Martínez, 2005)</sup>

##### PROCEDIMIENTO

Descripción del montaje del aparato de simulación de procesos cinéticos seriados, mostrado en la Figura No. 13.

- I. En un soporte universal se coloca sobre la base un agitador magnético, sobre él un matraz de bola con vástago de 250 mL (lleno hasta el nivel del vástago con el medio de disolución y una barra magnética dentro), éste se sujeta con una pinza de tres dedos y una “nuez” al soporte universal. En la boca del matraz se coloca un embudo de vidrio de talle largo, con un espacio de 2 cm desde el fondo del matraz.

##### **Dispositivo B**

- II. En un segundo soporte universal se coloca sobre la base un agitador magnético, se sujeta con una pinza de tres dedos y una “nuez” al soporte universal el dispositivo de absorción, con una barra magnética dentro y se tapa con un corcho de plástico, él cual tendrá dos orificios y en uno se coloca un termómetro. **Dispositivo A**
- III. Se conecta la manguera a la bomba peristáltica y se procede a ajustar el flujo requerido **5 mL/min** con el medio de disolución. El medio de disolución debe estar en una parrilla a una temperatura  $43 \pm 2$  °C. Una vez ajustado el flujo la punta de la manguera se conecta al interior del Dispositivo A (utilizando el otro orificio del corcho).
- IV. Con la botella de Mariotte (llena con el medio de disolución), se procede a ajustar otro flujo: **8 mL/min** con la venoclisis. Una vez establecido el flujo se conecta la punta de la manguera en el interior del Dispositivo B.
- V. Finalmente se mide el flujo total 13 mL/min en el Dispositivo B, proveniente del vástago del matraz de bola de 250 mL.

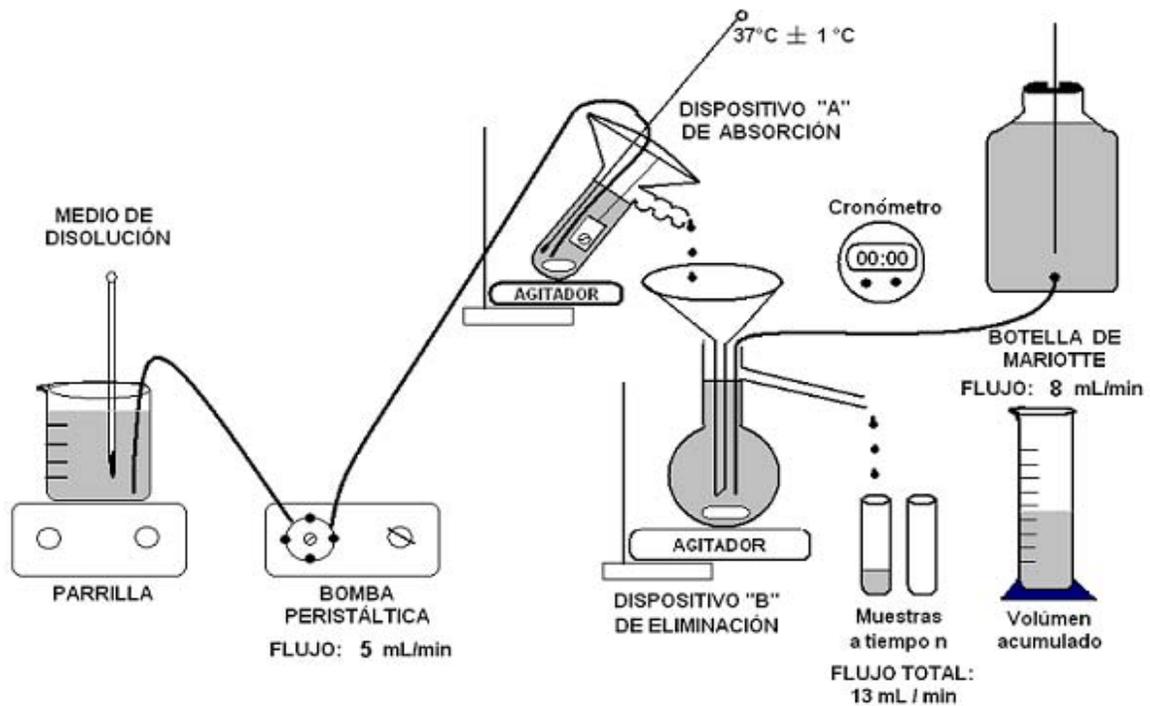


Figura No. 13 Montaje del aparato de simulación de procesos cinéticos seriados.

#### 4.6.3 Modelo compartimental seriado

Una vez propuesto el modelo y después de transformar las ecuaciones por el método de las transformadas de Laplace se obtiene la siguiente ecuación No. 18:

---

---

---

---

---

Ecuación No. 18

En consecuencia, la ecuación matemática para describir y predecir por medio de Solver; el comportamiento de liberación del fármaco en los ensayos de velocidad de disolución, utilizando el modelo compartimental seriado. *Ver anexo No 3* (Ecuaciones diferenciales).

#### **4.6.4 Ensayo de disolución**

##### **PROCEDIMIENTO**

###### Descripción del ensayo de disolución para los diferentes principios activos.

- I. Una vez ajustados los flujos en ambos dispositivos y la temperatura  $37 \pm 2$  °C en el Dispositivo A, se procede a colocar una tableta del principio activo dentro de la bolsa de difusión; la cual se colocará al interior del dispositivo.
- II. Se coloca la bolsa de difusión en el dispositivo A y al mismo tiempo cronometrar el tiempo.
- III. Tomar en tubos de ensaye muestras a diferentes tiempos (2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180 min, así sucesivamente hasta llegar al 10% de la concentración de fármaco disuelto) provenientes del vástago del matraz de bola de 250 mL.
- IV. Se mide en una probeta de 100 mL y/o 250 mL, el volumen acumulado entre cada tiempo de muestreo.
- V. Se leen las muestras en el espectrofotómetro con las celdas de cuarzo (Varian Cary 100) a una longitud de onda (nm) óptima, ajustando a cero con un blanco del mismo medio de disolución que se utilizó.
- VI. La concentración de fármaco disuelto se obtiene por medio de los métodos analíticos cuantitativos previamente validados. Posteriormente, se construyen los perfiles de concentración de fármaco disuelto- tiempo, calculando la constante  $k_{abs}$  por el método gráfico de los residuales, así como los parámetros cinéticos  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{m\acute{a}x}$ ,  $k_{el}$ ,  $t_{1/2}$   $k_{abs}$ ,  $t_{1/2}$   $k_{el}$  y  $ABC$  (método de los trapezoides).
- VII. Una vez calculados los valores experimentales, se tabulan, se obtienen promedios y gráficos. Posteriormente, con las constantes obtenidas se estima el perfil de concentración de los valores teóricos; simulando el proceso de liberación por medio del modelo compartimental seriado, utilizando el programa Microsoft Excel 2007 y la herramienta de análisis Solver.

Solver forma parte de una serie de comandos a veces denominados herramientas de Análisis “Y si”. Con Solver, puede buscarse el valor óptimo para una fórmula de una

celda, denominada celda objetivo, en una hoja de cálculo. Solver trabaja con el grupo de celdas que estén relacionadas, directa o indirectamente, con la fórmula de la celda objetivo y ajusta iterativamente los valores de las celdas variables que se especifiquen, denominadas celdas ajustables, para obtener el resultado especificado en la fórmula de la celda objetivo. Pueden aplicarse restricciones para restringir los valores que puede utilizar Solver en el modelo y las restricciones pueden hacer referencia a otras celdas a las que afecte la fórmula de la celda objetivo.

- a. Primero, se diseñó una plantilla o tabla de datos en el programa de Microsoft Office Excel 2007, utilizando los valores experimentales de las constantes de absorción y eliminación, así como la dosis y el volumen de distribución, y poder sustituirlos en la ecuación del modelo compartimental de procesos cinéticos seriados. En el programa se utiliza la ficha Datos, en el grupo Análisis, y se da clic en Solver.

23							
24							
25							
26	vd	264	mL				
27	ka	0.27778	min-1				
28	kel	0.04924	min-1				
29	D1	250000	mcg				
30	F	1	mcg				
31	kl1	0.01846	min-1				
32							
33	A	160611					
34	B	21632.7					
35	C	-182244					
36							
37							
38							
39							
40							
41	Tiempo	CONC. EXP.	Ap	CONC. ESTIM.	ERROR	ERROR <sup>2</sup>	ABC
42	(min)		MODELO	mcg/ml			
43	2	4.88799546	2049.93592	7.76490878	2.876913321	8.276630254	4.88799546
44	4	19.2014483	6638.12659	25.1444189	5.942970612	35.31889969	24.0894438
45	6	41.7524393	12231.9817	46.333264	4.580824751	20.9839554	60.9538876
46	8	67.0298023	17999.1767	68.1786996	1.148897312	1.319965035	108.782242
47	10	90.1065936	23504.5866	89.0325249	-1.074068674	1.153623518	157.136396
48	15	137.253355	35027.894	132.681417	-4.571937831	20.90261553	568.39987
49	20	170.047714	43042.3645	163.039259	-7.008455081	49.11844263	768.252673
50	25	190.80709	48045.3098	181.98981	-8.817279832	77.74442364	902.13701

**Ap= Cantidad de fármaco**

**A= ( ka\*kl1FD1)/((-kl1+ ka) (-kl1 + kel))**

**B= (ka\* kl1FD1)/((-ka+ kl1) (-ka + kel))**

**C= (ka\*kl1FD1)/((-kel + kl1) (-kel+ ka))**

**Ap= A\*exp(-kl1\*t) + B\*exp(-ka\*t) + C\*exp(-kel\*t)**

Figura No. 14 Ejemplo de la tabla de datos para aplicar el complemento Solver de Excel utilizando la ecuación del modelo compartimental seriado.



Figura No. 15 Cuadro de mensaje para parámetros de Solver.

- b. Posteriormente; en el cuadro *Sujeto a restricciones* se especificó que la Fracción de la dosis fuera menor ó igual a menos 1. Se da clic en *Resolver* y para mantener los valores de la solución en la plantilla, se da clic en *Utilizar solución de Solver* en el cuadro de diálogo *Resultados de Solver*.

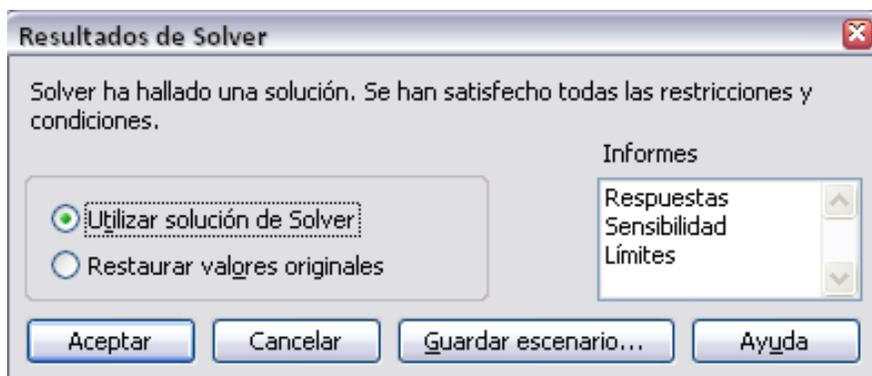


Figura No.16 Cuadro de mensaje para resultados de Solver.

- c. Finalmente, se da clic en aceptar y se obtienen los valores de la constante de velocidad de disolución global o de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ). Así como los valores de la concentración teórica al dividir la cantidad de fármaco en el sitio de eliminación ( $A_p$ ) entre el volumen de distribución ( $V_d$ ).

Ecuación No. 19

- VIII. Calcular los valores teóricos de las constantes  $kl$  y  $FD$ , y comparar con los valores experimentales obtenidos para su análisis.
- IX. Realizar el ensayo de disolución para cada principio activo contenido en la forma farmacéutica sólida por triplicado, en cada medio de disolución (HCl 0.1N pH= 1.5, búfer de Acetatos pH= 4.5 y búfer de Fosfatos pH= 6.8).

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 Resultados de las pruebas de calidad de las tabletas

La calidad de las tabletas fabricadas durante este estudio fue evaluada, mediante pruebas tecnológicas como son: uniformidad de peso (masa), diámetro, espesor, dureza y friabilidad comparada con las especificaciones farmacopeicas; para poder utilizarlas en los ensayos de disolución, a continuación en la tabla No. 4 se resumen los resultados obtenidos.

Tabla No. 4 Resultados promedio de las pruebas de calidad de las tabletas de cada fármaco, fabricadas por compresión directa (0.5 Ton/ 5 Seg).

<i>Tableta</i>	<i>Masa (g)</i>	<i>Diámetro (mm)</i>	<i>Espesor (mm)</i>	<i>Dureza (kp)</i>	<i>Friabilidad (%)</i>
<b>Criterio de aceptación</b>	<b>0.500 (±5%)</b>	<b>11 (±5%)</b>	<b>4-5 (±5%)</b>	<b>8-13kp</b>	<b>&lt; 1%</b>
<i>Tramadol</i>	0.5010	11.05	4.93	11.04	1.62
DESVEST	0.01	0.01	0.03	0.82	----
% C.V.	1.18	0.08	0.64	7.44	----
<i>Ranitidina</i>	0.5056	11.07	4.67	8.82	0.29
DESVEST	0.01	0.02	0.07	0.63	----
% C.V.	1.24	0.14	1.51	7.13	----
<i>Hidralazina</i>	0.4975	11.04	4.11	13.61	0.35
DESVEST	0.00	0.01	0.07	1.70	----
% C.V.	0.83	0.07	1.65	12.50	----
<i>Lisinopril</i>	0.4975	11.06	4.76	11.38	0.44
DESVEST	0.00	0.01	0.12	1.74	----
% C.V.	0.20	0.07	2.54	15.26	----

También, se evaluó el aspecto de las tabletas como otro parámetro de calidad:

La forma general de las tabletas, es de cara plana con bisel en el borde.

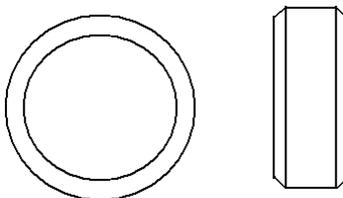


Figura No. 17 Forma de las tabletas, fabricadas por compresión directa.

Tabletas de Ranitidina: Color amarillo, moteadas con puntos amarillo-café, brillosas, lisas.

Tabletas de Tramadol: Color blanco, brillosas, lisas.

Tabletas de Hidralazina: Color crema y moteadas con puntos gris, brillosas y lisas.

Tabletas de Lisinopril: Color blanco, brillosas, lisas, cóncavas y con rayaduras de color gris con café en los bordes.

Placebos analíticos: Color blanco, con brillo y lisas.



Figura No. 18 Tabletas de *Ranitidina*.



Figura No. 19 Tabletas de *Tramadol*.



Figura No. 20 Tabletas de *Hidralazina*.



Figura No. 21 Tabletas de *Lisinopril*.



Figura No. 22 Tabletas de placebos.

## 5.2 Resultados del método analítico desarrollado y validado para cada fármaco

Una vez fabricadas las tabletas por compresión directa, se determinaron las longitudes de onda óptimas para cada fármaco en los tres medios de disolución (ver Tabla No. 5), por medio de un barrido espectrofotométrico; las cuáles se utilizaron para la cuantificación de las muestras en los ensayos de disolución.

Tabla No. 5 Longitudes de onda óptimas para cada fármaco, en los tres medios de disolución.

<i>Fármaco</i>	<i>Longitud de onda óptima</i>	<i>HCL 0.1N</i>	<i>Bufer Acetatos</i>	<i>Bufer Fosfatos</i>	<i>HCl 0.2N</i>
	( $\lambda$ )nm	pH= 1.5	pH=4.5	pH=6.8	pH=1.44
		Absorbancia			
<i>Tramadol (60 mcg/mL)</i>	276	0.3113	0.3164	0.3509	-----
<i>Ranitidina (50 mcg/mL)</i>	243	1.2850	1.2772	1.2849	-----
<i>Hidralazina (50 mcg/mL)</i>	302	0.4760	0.4756	0.4832	-----
<i>Lisinopril (50 mcg/mL)</i>	206	1.9026	0.2822	1.8970	1.8809

Por consiguiente, se caracterizaron las longitudes de isoabsorción ( $\lambda_i$ ), longitud en la cual el analito presenta la misma absorptividad; presentes en los espectros de absorción de cada fármaco (*Ver anexo No.4* Barridos espectrofotométricos). Sin embargo, se determino la longitud de onda óptima para *Lisinopril* en medio ácido de HCl 0.2N; debido a su naturaleza química por presentar características de anfolito.

Posteriormente, se desarrollaron y validaron los métodos analíticos para preparar curvas de calibración (ver tabla No. 6) y cuantificar con confiabilidad la concentración de cada fármaco disuelto en los ensayos de disolución.

Tabla No. 6 Parámetros estadísticos de las Curvas de calibración y Validación de diluciones de los diferentes fármacos.

<i>Parámetros</i>	<i>TRAMADOL</i>	<i>RANITIDINA</i>	<i>RANITIDINA</i>	<i>RANITIDINA</i>	<i>HIDRALAZINA</i>	<i>HIDRALAZINA</i>	<i>LISINOPRIL</i>	<i>LISINOPRIL</i>	<i>LISINOPRIL</i>
<i>estadísticos</i>	<i>Curva Calibración</i>	<i>Curva Calibración</i>	<i>Dilución 3/25mL</i>	<i>Dilución 4/50mL</i>	<i>Curva Calibración</i>	<i>Dilución 3/25mL</i>	<i>Curva Calibración</i>	<i>Dilución 5/50mL</i>	<i>Dilución 5/25mL</i>
<b>PROMEDIO (n=15) <math>\epsilon</math></b>	0,0054	0,0269	0,0258	0,0264	0,0238	0,0238	0,0339	0,0342	0,0321
<b>DESVEST</b>	0,0001	0,0004	0,0003	0,0003	0,0005	0,0004	0,0006	0,0004	0,0006
<b>% C.V.</b>	1,11%	1,63%	1,10%	0,97%	1,98%	1,74%	1,80%	1,05%	1,85%
<b>PENDIENTE</b>	0,0053	0,0261	0,0252	0,0258	0,0229	0,0230	0,0329	0,0346	0,0316
<b>INTERCEPTO</b>	0,0068	0,0223	0,0226	0,0232	0,0288	0,0363	0,0205	-0,0032	0,0079
<b>R</b>	0,9999	0,9999	0,9998	0,9998	0,9996	0,9995	0,9997	0,9999	0,9998
<b>R<sup>2</sup></b>	0,9999	0,9998	0,9997	0,9996	0,9993	0,9989	0,9994	0,9997	0,9995

El método analítico desarrollado para cada fármaco, presenta linealidad y cumple con los criterios de aceptación propuestos por Normas farmacopeicas y guías de validación. *Ver anexo No. 5* (Curvas de calibración y validación de las diluciones propuestas).

### **5.3 Resultados de los ensayos de disolución, expresados en curvas de concentración de fármaco (mcg/ml) disuelto en función del tiempo (min).**

Ya desarrollado y validado el método analítico para cada fármaco; se realizaron los ensayos de disolución por triplicado en cada uno de los medios, utilizando el aparato de simulación de procesos cinéticos seriados. A continuación, se muestran los gráficos de los perfiles de los ensayos de disolución promedio, expresados en concentración de fármaco disuelto (mcg/mL) en función del tiempo (min). Y se presentan los resultados promedio de los parámetros cinéticos estimados. *Ver anexo No. 6* (Parámetros cinéticos).

Posteriormente, se resume en la tabla No. 11 los resultados de los valores de la constante de velocidad de disolución aparente ( $\text{min}^{-1}$ ) en cada medio de disolución, así como las constantes de velocidad de disolución del fármaco en polvo ( $\text{min}^{-1}$ ) (Nazario López (2010)).

En la parte de *anexos No. 7* (Ensayos de disolución y Solver), se presentan los gráficos de los perfiles de disolución promedio experimentales en cada medio de disolución, comparándolos con los valores de concentración teóricos obtenidos por medio del complemento Solver de Excel, para predecir el comportamiento de liberación y poder estimar la constante de velocidad de disolución aparente ( $\text{min}^{-1}$ ); con los parámetros cinéticos experimentales ( $V_d$ ,  $k_{el}$  y  $k_{abs}$ ).

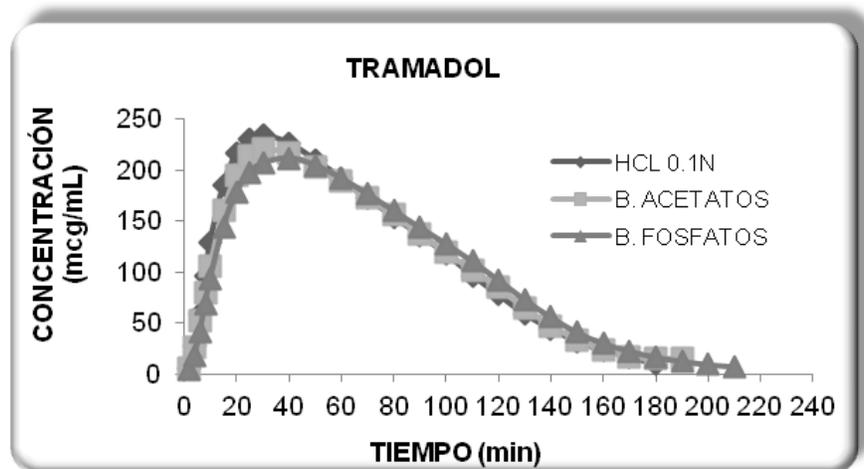


Figura No. 23 Gráfico de resultados promedio de la concentración de los ensayos de disolución de las tabletas de *Tramadol* en los 3 medios de disolución.

Tabla No. 7 Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de *Tramadol* en los tres medios de disolución.

<i>Parámetros</i>	<i>HCL 0.1N</i>	<i>B. ACETATOS</i>	<i>B. FOSFATOS</i>
<i>cinéticos</i>	<b>PROMEDIO</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>PROMEDIO</b>
$C_{m\acute{a}x}$ (mcg/mL)	234.4300	221.9777	211.7246
$t_{m\acute{a}x}$ (min.)	30	36.6667	36.6667
$k_{el}$ ( $\text{min}^{-1}$ )exp	0.03001	0.0345	0.0209
$k_{abs}$ ( $\text{min}^{-1}$ )exp	0.0436	0.0446	0.0524
$t_{1/2} k_{el}$ (min.)	23.3044	20.7986	42.4302
$t_{1/2} k_{abs}$ (min.)	15.97879	15.7424	14.3254
$k_{abs}$ ( $\text{min}^{-1}$ ) teo	0.2778	0.2680	0.2778
$k_{el}$ ( $\text{min}^{-1}$ ) teo	0.0490	0.0491	0.0491
<b>F</b>	1.0000	1.0000	1.0000
$k_{L1}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0244	0.0220	0.0199
<b>ABC</b>	21345.1297	21039.2361	21218.5402

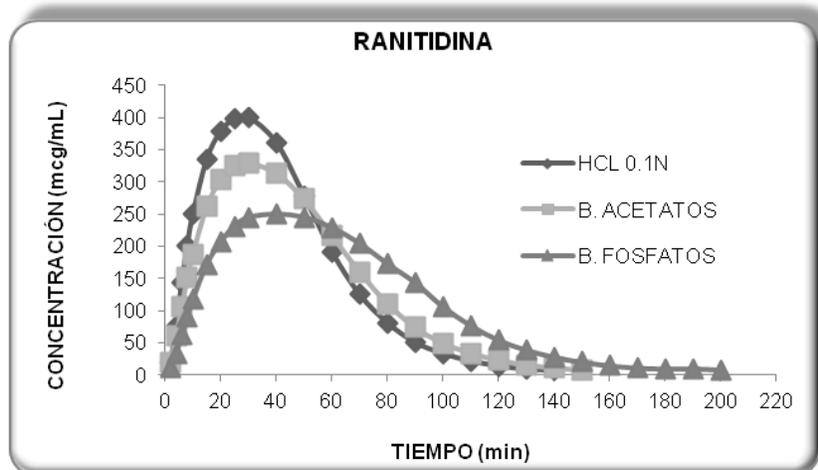


Figura No. 24 Gráfico de resultados promedio de la concentración de los ensayos de disolución de las tabletas de *Ranitidina* en los 3 medios de disolución

Tabla No. 8 Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de *Ranitidina* en los tres medios de disolución.

<i>Parámetros</i>	<i>HCL 0.1N</i>	<i>B. ACETATOS</i>	<i>B. FOSFATOS</i>
<i>cinéticos</i>	<b>PROMEDIO</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>PROMEDIO</b>
<b>C<sub>máx</sub> (mcg/mL)</b>	401.3153	330.1500	252.9241
<b>t<sub>máx</sub> (min.)</b>	28.3333	30.0000	40.0000
<b>k<sub>el</sub> (min<sup>-1</sup>) exp.</b>	0.0430	0.0387	0.0319
<b>k<sub>abs</sub> (min<sup>-1</sup>) exp.</b>	0.0756	0.0592	0.0475
<b>t<sub>1/2</sub> k<sub>el</sub> (min.)</b>	16.1219	17.9495	21.9305
<b>t<sub>1/2</sub> k<sub>abs</sub> (min.)</b>	9.2533	11.7959	14.5982
<b>k<sub>abs</sub> (min<sup>-1</sup>) teo.</b>	0.2948	0.3009	0.2887
<b>k<sub>el</sub> (min<sup>-1</sup>) teo.</b>	0.0492	0.0492	0.0489
<b>F</b>	1.0000	1.0000	1.0000
<b>k<sub>L1</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	0.06006	0.0422	0.0257
<b>ABC</b>	22035.0495	21119.8155	21320.3931

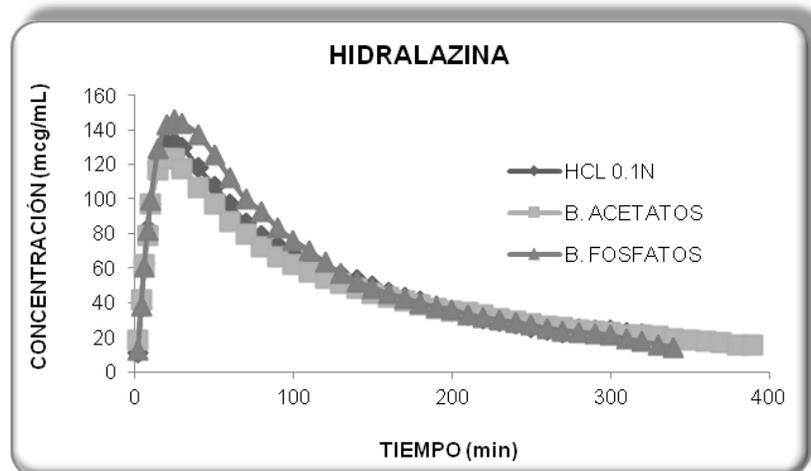


Figura No. 25 Gráfico de resultados promedio de la concentración de los ensayos de disolución de las tabletas de *Hidralazina* en los 3 medios de disolución.

Tabla No. 9 Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de *Hidralazina* en los tres medios de disolución.

<i>Parámetros</i>	<i>HCL 0.1N</i>	<i>B. ACETATOS</i>	<i>B. FOSFATOS</i>
<i>cinéticos</i>	<b>PROMEDIO</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>PROMEDIO</b>
<b>C<sub>máx</sub> (mcg/mL)</b>	134.0618	124.0155	149.1719
<b>t<sub>máx</sub> (min.)</b>	23.3333	21.6667	26.6667
<b>k<sub>el</sub> (min<sup>-1</sup>)exp.</b>	0.0069	0.0049	0.0060
<b>k<sub>abs</sub> (min<sup>-1</sup>)exp.</b>	0.1486	0.2378	0.2101
<b>t<sub>1/2</sub> k<sub>el</sub> (min.)</b>	106.5721	141.7893	118.6331
<b>t<sub>1/2</sub> k<sub>abs</sub> (min.)</b>	4.8647	2.9192	3.5765
<b>k<sub>abs</sub> (min<sup>-1</sup>)teo.</b>	0.3264	0.3413	0.3002
<b>k<sub>el</sub> (min<sup>-1</sup>)teo.</b>	0.0494	0.0492	0.0492
<b>F</b>	0.8729	0.8158	0.9222
<b>k<sub>L1</sub> (min<sup>-1</sup>)</b>	0.0139	0.0121	0.0140
<b>ABC</b>	17361.3057	18083.3685	19264.0782

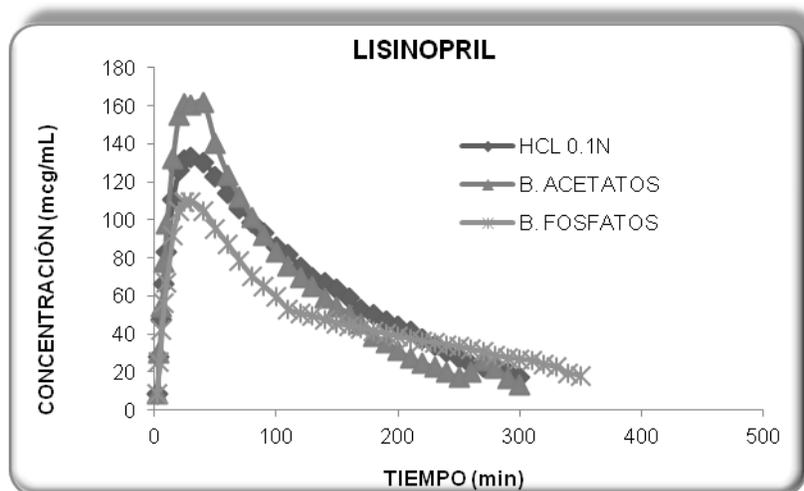


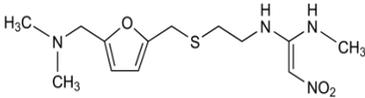
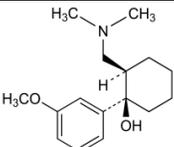
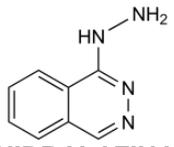
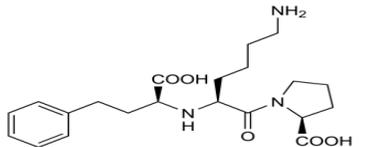
Figura No. 26 Gráfico de resultados promedio de la concentración de los ensayos de disolución de las tabletas de *Lisinopril* en los 3 medios de disolución.

Tabla No. 10 Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de *Lisinopril* en los tres medios de disolución.

<i>Parámetros</i>	<i>HCL 0.1N</i>	<i>B. ACETATOS</i>	<i>B. FOSFATOS</i>
<i>cinéticos</i>	PROMEDIO	PROMEDIO	PROMEDIO
$C_{m\acute{a}x}$ (mcg/mL)	130.8952	161.5590	113.5422
$t_{m\acute{a}x}$ (min.)	30.0000	27.5000	31.2500
$k_{el}$ ( $\text{min}^{-1}$ ) exp.	0.0071	0.0089	0.0038
$k_{abs}$ ( $\text{min}^{-1}$ ) exp.	0.0912	0.1052	0.2063
$t_{1/2} k_{el}$ (min.)	100.4607	88.5797	188.3008
$t_{1/2} k_{abs}$ (min.)	7.7578	7.2216	3.9570
$k_{abs}$ ( $\text{min}^{-1}$ ) teo.	0.3125	0.3177	0.3177
$k_{el}$ ( $\text{min}^{-1}$ ) teo.	0.0496	0.0496	0.0496
F	0.9649	0.9399	0.8819
$k_{L1}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0111	0.0149	0.0093
ABC	18289.9612	18513.4857	16893.3944

#### 5.4 Resultados de las constantes de velocidad de disolución aparente ( $\text{min}^{-1}$ ) de los estudios de disolución.

Tabla No. 11 Resultados de las constantes de velocidad de disolución aparente ( $\text{min}^{-1}$ )

Fármaco y Estructura	pka	(LogP)	SCB	Solubilidad mg/mL	Medio de disolución	Kd del Fármaco polvo	Kd Formulación
						$\text{min}^{-1}$	$\text{min}^{-1}$
 <b>RANITIDINA</b>	2.3 8.2	0.3	I	1000	HCL 0.1N pH= 1.5	0.4005	0.0601
					B. Acetatos pH=4.5	0.3027	0.0422
					B. Fosfatos pH=6.8	0.3074	0.0257
 <b>TRAMADOL</b>	9.41	3.01	III	33	HCL 0.1N pH= 1.5	0.4097	0.0244
					B. Acetatos pH=4.5	0.3528	0.0220
					B. Fosfatos pH=6.8	0.3157	0.0199
 <b>HIDRALAZINA</b>	0.5 7.1	1	III	40	HCL 0.1N pH= 1.5	0.0501	0.0139
					B. Acetatos pH=4.5	0.0522	0.0121
					B. Fosfatos pH=6.8	0.0705	0.0140
 <b>LISINOPRIL</b>	2.5 4.0 6.7 10.1	-1.22	III	87	HCL 0.1N pH= 1.5	0.1486	0.0111
					B. Acetatos pH=4.5	0.1177	0.0149
					B. Fosfatos pH=6.8	0.1005	0.0093

Se utilizaron fármacos que pertenecen a la clase III (*Hidralazina, Lisinopril y Ranitidina*), son los que se disuelven rápidamente, pero son poco permeables y de clase I que son de alta solubilidad y alta permeabilidad (*Tramadol*) del sistema de clasificación biofarmacéutica. Es importante que las formas farmacéuticas que contengan fármacos de clase III los liberen con rapidez, para que estos fármacos, que atraviesan lentamente el epitelio gastrointestinal, pasen el mayor tiempo posible en contacto con él. (Aulton M.,2004)

## RANITIDINA

La *Ranitidina* al ser el fármaco de mayor solubilidad, presenta los mayores valores de las constantes de velocidad de disolución aparente ( $\text{min}^{-1}$ ), además; al tener una naturaleza básica se observa que las constantes de velocidad de disolución aparente disminuyen conforme aumenta el valor de pH (ver figura No. 27), presentando un comportamiento dibásico.

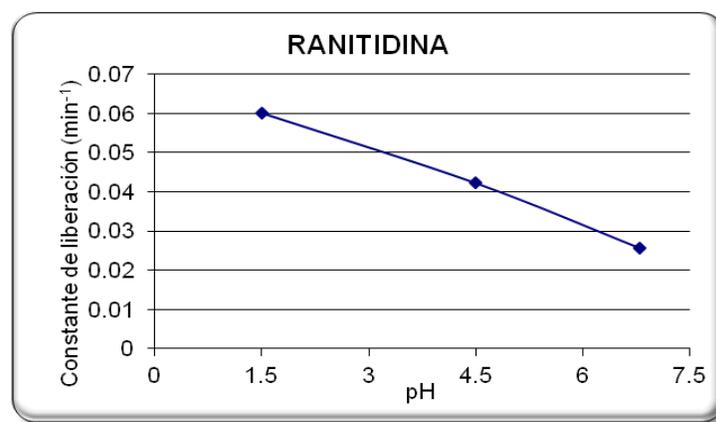


Figura No. 27 Gráfico de constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Ranitidina* en función de pH.

Sin embargo, los valores de la constante de disolución del fármaco en polvo se mantienen sin cambio conforme aumenta el valor de pH. (Nazario, 2010)

La relación de valores en la constante de velocidad de disolución aparente con respecto al fármaco en polvo, es siete veces menor a  $\text{pH}=1.5$  y  $\text{pH}=4.5$ , y 12 veces menor a  $\text{pH}=6.8$ , observándose un cambio en ésta; cuando aumenta el pH, por lo que los excipientes influyen en la liberación del fármaco, es decir, a mayor valor de la  $k_d$  menor influencia de los excipientes.

Por lo tanto, al hacer el análisis estadístico en Statgraphics Plus 5.0, (Ver anexo No. 8 Análisis estadístico), las constantes de liberación para *Ranitidina* muestran diferencia

estadísticamente significativa ( $p= 0.0011$ ) con respecto al cambio de pH con un intervalo de confianza del 95% (ver figura No. 43).

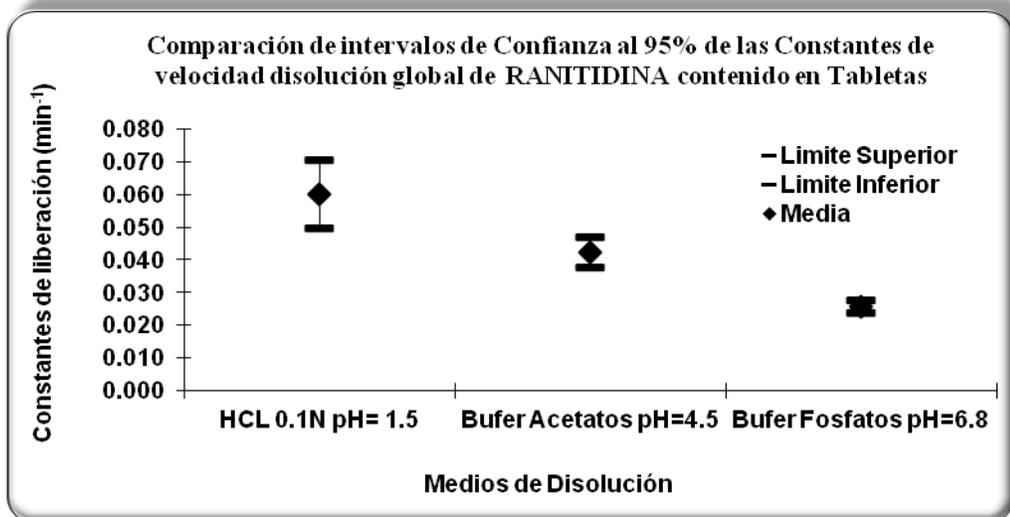


Figura No. 28 Intervalos de confianza de las constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Ranitidina*.

En cuanto a los parámetros cinéticos, la mayor  $C_{\text{máx}}$  es en medio ácido con el menor  $t_{\text{máx}}$ .

## TRAMADOL

Los resultados obtenidos muestran que las constantes de velocidad de disolución en la formulación aumentan (ver Figura No. 29) conforme disminuye el rango de pH, esto debido al comportamiento químico que presentan los fármacos de naturaleza básica.

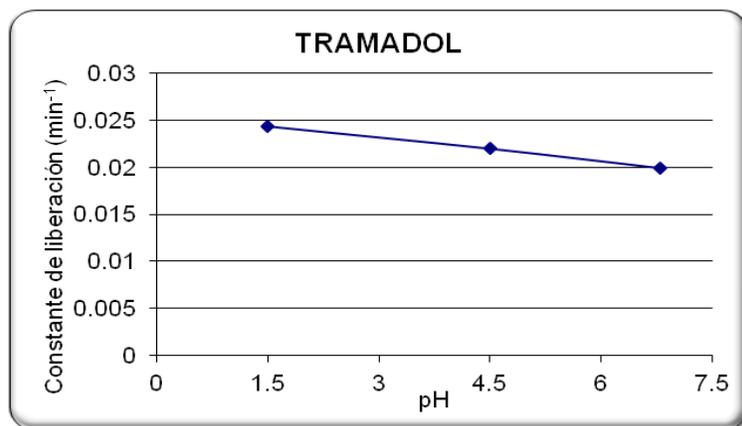


Figura No. 29 Gráfico de constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Tramadol* en función de pH. También, se observa que es el de menor solubilidad con respecto a *Hidralazina* y *Lisinopril*; que pertenecen a la misma clase (III) del sistema de clasificación biofarmacéutica y sin embargo; presenta valores mayores de la constante de liberación, en consecuencia se puede establecer que su naturaleza química es un factor que influye más que su solubilidad, esto se puede confirmar al comparar las constantes de velocidad de disolución aparente ( $\text{min}^{-1}$ ) de todos los fármacos, siendo éste el que más se aproxima a los valores obtenidos para la *Ranitidina*; la cual presenta la mayor solubilidad.

En cuanto a los parámetros cinéticos, se alcanza la mayor concentración ( $C_{\text{máx}}$ ) en el medio ácido (ver figura No 24) , siendo en éste medio más soluble por estar al 100% en su forma ionizada, alcanzando por consiguiente el menor  $t_{\text{máx}}$  (30 min.) y la mayor área bajo la curva. (Ver tabla No. 8 parámetros cinéticos).

Al realizar el análisis estadístico, se determino que las constantes de liberación, no muestran diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.3102$ ) con respecto al cambio de pH en un intervalo de confianza del 95%.

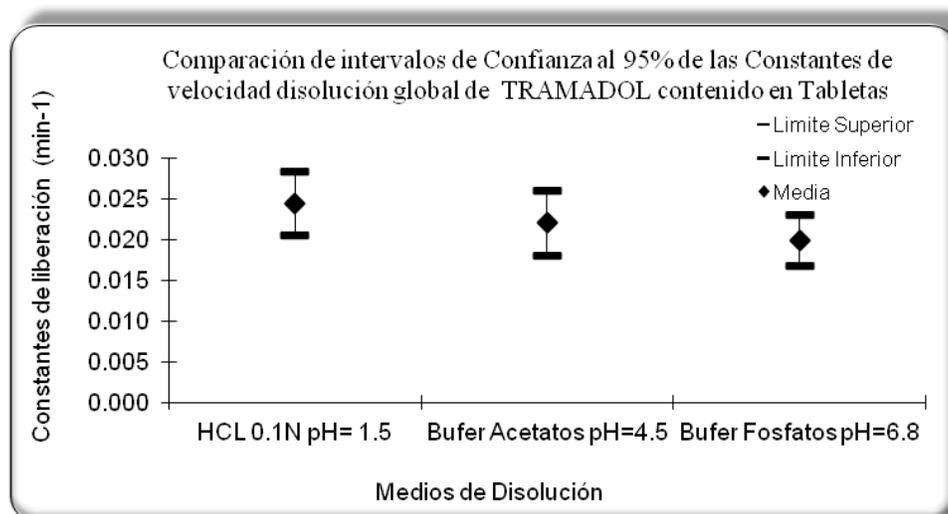


Figura No. 30 Intervalos de confianza de las constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Tramadol*.

Por lo tanto, los valores de la constante de velocidad de disolución aparente con respecto al polvo, son 16 veces menores en los tres medios de disolución. Y en comparación con los demás fármacos; se determina que los excipientes influyen más en el valor de la constante que el cambio de pH.

## **HIDRALAZINA**

Las constantes de velocidad de disolución aparente de *Hidralazina* son semejantes en los tres medios de disolución, (ver tabla No.11) a pesar de ser una dibase, los valores de la constante de liberación aparente presentan el comportamiento de un anfólito (ver figura No. 31).

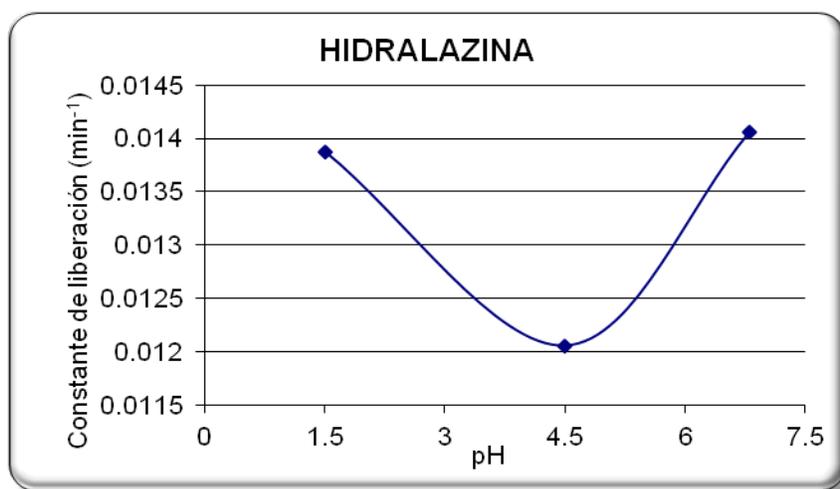


Figura No. 31 Gráfico de constantes de liberación (min<sup>-1</sup>) de *Hidralazina* en función de pH.

Sin embargo, las constantes de velocidad de disolución aparente de *Hidralazina*, no muestran diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.8265$ ) en cuanto al cambio de pH (ver figura No. 32) además, en comparación con *Tramadol* que presenta el menor valor de solubilidad tiene constantes de velocidad de disolución aparente mayores, lo que demuestra que las constantes de disolución aparente de *Hidralazina* se ven influenciadas por su naturaleza química.

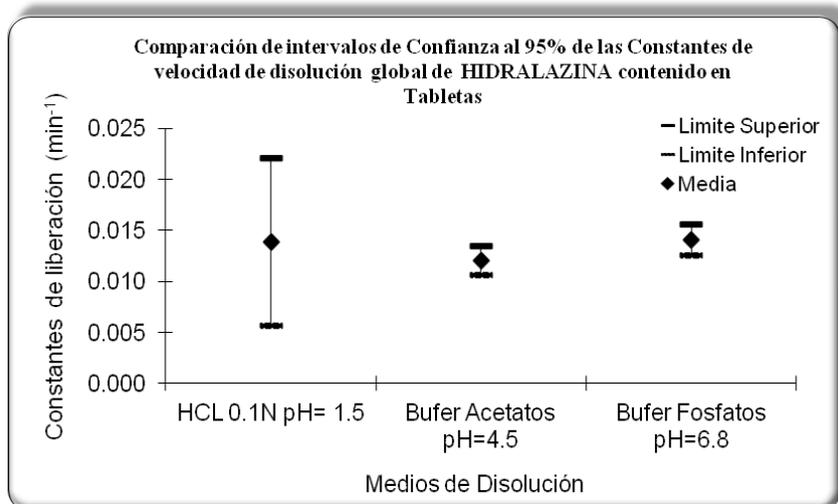


Figura No. 32 Intervalos de confianza de las constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Hidralazina*.

Los valores de la relación de las constantes de velocidad son 4 veces menores en los tres medios de disolución, con respecto a las constantes del fármaco en polvo el cual presenta diferencia en sus valores a pH 4.5 y 6.8. Por lo que; en este caso los excipientes mantienen constante la velocidad de disolución.

Cabe mencionar, que este fármaco presenta la menor relación entre las constantes de velocidad de disolución aparente con respecto al fármaco en polvo. Lo que indica una menor influencia por parte de la formulación.

La concentración máxima se alcanza en el medio de fosfatos.

## LISINOPRIL

Por su parte, el *Lisinopril*, a pesar de ser un anfótero, presentó una disminución en las constantes de liberación al aumentar el pH (ver figura No. 33), mostrando así su naturaleza básica sin mostrar su comportamiento ácido.

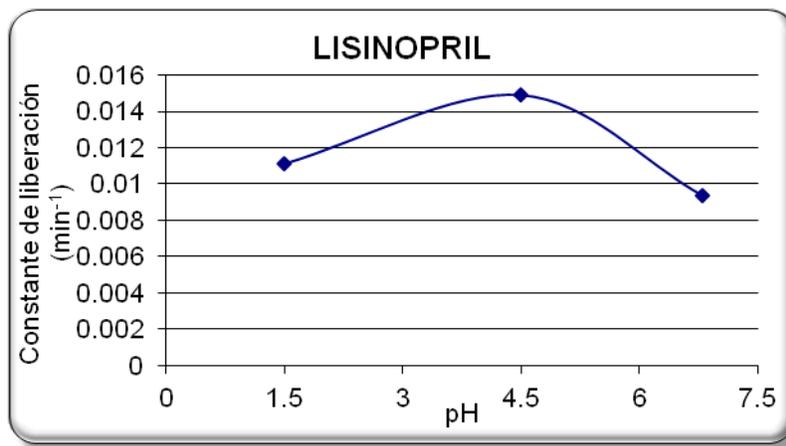


Figura No. 33 Gráfico de constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Lisinopril* en función de pH.

Los valores de sus constantes de liberación presentan una diferencia significativa ( $p=0.0341$ ) al cambio de pH.

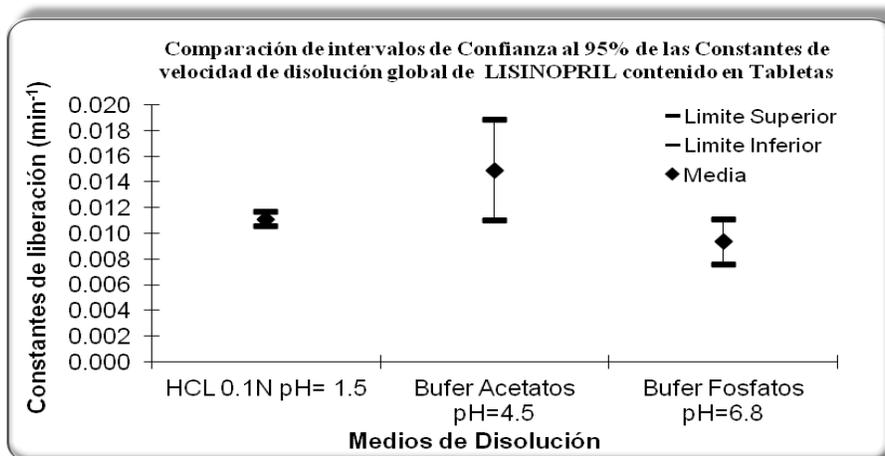


Figura No. 34 Intervalos de confianza de las constantes de liberación ( $\text{min}^{-1}$ ) de *Lisinopril*.

La relación de los valores de la constante de velocidad de disolución aparente con respecto a las constantes de velocidad intrínseca, tiene un mayor efecto de la formulación a pH 1.5, 6.8 y 4.5 respectivamente.

Con respecto a los parámetros cinéticos, se alcanza la mayor  $C_{\text{máx}}$  a pH 4.5 y con el menor tiempo  $t_{\text{máx}}$  (ver tabla No. 10 parámetros cinéticos).

## 6. CONCLUSIONES

- Se estimaron las constantes de liberación de los fármacos en HCl 0.1N, búfer de Acetatos y búfer de Fosfatos respectivamente:
  - *Tramadol*: 0.0244 min<sup>-1</sup>, 0.0220 min<sup>-1</sup>, 0.0199 min<sup>-1</sup>
  - *Ranitidina*: 0.0601 min<sup>-1</sup>, 0.0422 min<sup>-1</sup>, 0.0257 min<sup>-1</sup>
  - *Hidralazina*: 0.0139 min<sup>-1</sup>, 0.0121 min<sup>-1</sup>, 0.0140 min<sup>-1</sup>
  - *Lisinopril*: 0.0111 min<sup>-1</sup>, 0.0149 min<sup>-1</sup>, 0.0093 min<sup>-1</sup>
  
- El efecto de la formulación base fue mayor en *Tramadol* al obtener una relación mayor en sus constantes de velocidad de disolución (16 veces), con respecto al fármaco en polvo; y así mismo, menor en *Hidralazina* (4 veces).
  
- La *Ranitidina* presenta mayor efecto de la formulación a mayor valor de pH (6.8). Por el contrario, el lisinopril presenta mayor efecto de la formulación a menor valor de pH (1.5).
  
- El método analítico desarrollado para cada fármaco, presenta linealidad y cumple con los criterios de aceptación ( $R^2 = \leq 0.98$ , % C.V.  $\leq 2\%$ ), propuestos por normas farmacopeicas y guías de validación.
  
- Se fabricaron tabletas de 500 mg de cada uno de los fármacos utilizados en los ensayos de disolución, las cuales cumplen con las especificaciones farmacopeicas.
  
- La *Ranitidina* presenta la mayor  $C_{m\acute{a}x}$ , seguida de *Tramadol*, posteriormente *Lisinopril* y finalmente *Hidralazina*, el  $t_{m\acute{a}x}$  es semejante para todos los fármacos, así mismo el área bajo la curva presenta la misma tendencia que la  $C_{m\acute{a}x}$ .

## 7. REFERENCIAS

1. Abdou, Hamed M. (1989). *Dissolution, Bioavailability; and Bioequivalence*. Mack. Easton. Páginas 5, 45-50, 99.
2. Aulton Michael, E., (2004) *Farmacía. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Elsevier. España. Páginas 15,45-68,330-410.
3. C. Rowe, Raymond (2006). *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5<sup>th</sup> Ed. London, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. Páginas 130-135,210-214,276-278, 438.
4. Cárdenas Rodríguez, H., *et al.* (1996) *Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos*. UAM. México. Páginas 25-30.
5. Doménech Berrozpe, José. (2001). *Biofarmacia y Farmacocinética*. Volumen I y II. Síntesis. México. Páginas 38, 45-47.
6. ECG, Clarke. (1986). *Clarke's isolation and identification of drugs: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. 2<sup>nd</sup> Ed. Pharmaceutical Press. London. Páginas 1107, 1181, 1524 y 1656.
7. ECG, Clarke. (2004). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. Pharmaceutical Press. London. Páginas 1107, 1181, 1524 y 1656.
8. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. (2004). 8<sup>va</sup> edición. Volumen I y II. Secretaría de Salud. México. Páginas 1083, 1225-1305.
9. Food and Drug Administration (FDA), (1997). *Guidance for industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. Páginas 2- 5.
10. Gibaldi Milo (1974). *Introducción a la Biofarmacia*. Acribia. Zaragoza, España. Páginas 15-30.
11. Gibaldi Milo. (1982). *Farmacocinética*. Reverté. España. Páginas 5-8, 20-45, 65.
12. Gómez Almaraz, Liztli, *et al.* (2005). *Bioequivalencia*. 1<sup>a</sup> edición. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. Páginas 85-90.



13. González González, A. Lucero. (2006). *Desarrollo de un método analítico para la cuantificación de ketorolaco en tabletas*. Tesis de Licenciatura QFB, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. Páginas 15-19.
14. Martínez García, Mario (2005). *Aplicación de los procesos cinéticos seriados, como fundamento en el estudio de liberación de fármacos, en un aparato de simulación cinética, formas farmacéuticas sólidas*. Tesis de Licenciatura QFB, Facultad de de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. Páginas 65-78, 80-85.
15. Mendoza Cárdelas, Silvia (2002). *Manual básico para la caracterización de sólidos farmacéuticos*. Tesis de Licenciatura QFB. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. México. Páginas 23-38, 85-112.
16. Nazario López, Nora Nelly (2010). *Evaluación de la liberación de fármacos mediante un modelo compartimental seriado*. Tesis de Licenciatura, Facultad de de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. Páginas. 50-90.
17. 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.
18. Norma Oficial Mexicana NOM-59-SSA1-1993, Buenas practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
19. Pineda Alcántara, A. (2001). *Guía de validación de métodos analíticos*. Colegio Nacional de QFB. México. Páginas 15-45.
20. Vila Jato, J.L., et al. (1997). *Tecnología farmacéutica*. Tomo I. Síntesis, Madrid. Páginas 35,37, 147-152.

Paginas electrónicas

21. <http://www.tsrlinc.com/results3.cfm>



## 8. ANEXOS

### Anexo 1 (PNO de Manufactura)

#### UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN



<b>Forma Farmacéutica: Sólida Oral</b>		<b>Principio Activo:</b>		
<b>Compresión Directa</b>		<b>Dosis: 250mg</b>		
<b>No. Lote:</b>		<b>Fecha de Autorización:</b>		<b>PNO de Manufactura</b>
<b>Escrita por:</b>	<b>Revisada por:</b>	<b>Aprobada por:</b>	<b>PEO: ALE-T001</b>	<b>Pág 75 de 112 pág</b>
<b>A.J.G.G.</b>	<b>J.A.G.R.</b>	<b>E.A.M.H.</b>		<b>Fecha: dd/mm/aaaa</b>

### FORMULACIÓN BASE PARA COMPRESION DIRECTA

#### 1 OBJETIVOS

- ❖ Fabricar 40 tabletas de 500 mg por compresión directa, utilizando la misma formulación base para los diferentes principios activos.
- ❖ Evaluar la calidad de los comprimidos (masa, diámetro, espesor, dureza, friabilidad).
- ❖ Utilizar las tabletas en sesiones posteriores; para el ensayo de disolución *in vitro* por medio del aparato de simulación de procesos cinéticos seriados.

Tabla No. 1 Datos generales del Producto

<b>Forma Farmacéutica:</b> Sólida oral		<b>Principio Activo:</b>	
<b>Compresión directa</b>		<b>Dosis: 250mg</b>	
Peso promedio 1 Tableta: <b>500mg</b>	Fecha de Autorización:	No. De lote:	Cantidad teórica por lote: <b>20g</b>

Tabla No.2. Formulación Base propuesta, para la fabricación de tabletas por compresión directa (CD).

Componente	% (p/p)	mg/Tableta	g/Lote	Función
Principio Activo*	50	250	10	Principio Activo
Celulosa Microcristalina PH 101	48.5	242.5	9.7	Diluyente-Aglutinante
Ac- Di-Sol	0.5	2.5	0.1	Desintegrante
Estearato de Magnesio	0.5	2.5	0.1	Deslizante, lubricante
Talco	0.5	2.5	0.1	Lubricante
<b>TOTAL</b>	<b>100%</b>	<b>500mg</b>	<b>20g</b>	

\*\*Nota: sólo cambia el principio activo



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**



<b>Forma Farmacéutica: Sólida Oral</b>			<b>Principio Activo:</b>	
<b>Compresión Directa</b>			<b>Dosis: 250mg</b>	
<b>No. Lote:</b>		<b>Fecha de Autorización:</b>		<b>PNO de Manufactura</b>
<b>Escrita por:</b>	<b>Revisada por:</b>	<b>Aprobada por:</b>	<b>PEO: ALE-T001</b>	<b>Pág 76 de 112 pág</b>
<b>A.J.G.G.</b>	<b>J.A.G.R.</b>	<b>E.A.M.H.</b>		<b>Fecha: dd/mm/aaaa</b>

Principios activos\*\*:

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Clorhidrato de <i>Tramadol</i></li> <li>➤ Clorhidrato de <i>Hidralazina</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Clorhidrato de <i>Ranitidina</i></li> <li>➤ Clorhidrato de <i>Lisinopril</i></li> </ul> |
|---|--|

Fecha de inicio: _____	<b>HORA</b>	<b>FIRMA</b>
<b>1. Limpieza</b> Antes de iniciar la fabricación de tabletas verificar que el área, el material y el equipo de trabajo se encuentren limpios y en buen estado.		
<b>2. Seguridad</b> Portar bata blanca limpia, cofia, cubrebocas, guantes.		
<b>3. Identificación</b> Identificar el área de trabajo así mismo el equipo que se va a utilizar.		
<b>4. Procedimiento</b> <b>Dispensación de materias primas</b> A) Verificar el orden de limpieza del área de pesado. B) Verificar cada uno de los recipientes que contienen a las materias primas. C) Pesar una materia prima a la vez. D) Verificar la pesada de cada una de las materias primas. E) Etiquetar debidamente cada una de las materias primas pesadas. F) Trasladar las materias primas una vez que han sido identificadas al área de trabajo asignada. G) Verificar el orden y la limpieza del área de pesado una vez concluida la pesada	<b>HORA</b>	<b>FIRMA</b>
<b>Manufactura de las tabletas</b> a) Verificar identidad y peso de las materias primas	<b>HORA</b>	<b>FIRMA</b>
b) Preparar 20g de una mezcla que contenga: 10g del principio activo correspondiente, 9.7g del diluyente-aglutinante, 0.10g del desintegrante, 0.10g de estearato de magnesio y 0.10g de talco. Pesar aproximadamente exacto cada componente sobre el papel glicine en balanza analítica.		
c) Mezclar manualmente los componentes en una bolsa de plástico durante 5 minutos.		
d) Pesar en papel glicine, aproximadamente exacto 500mg de cada tableta; en balanza analítica. Empleando la técnica del cuarto		
<b>COMPRESIÓN</b> d) Fabricar 40 tabletas de 500mg a partir de la formulación base, empleando la Tableteadora hidráulica de laboratorio “Carver Press”, con una fuerza de compresión de <u>0.5</u> Toneladas aplicada por 5 segundos.	<b>HORA</b>	<b>FIRMA</b>



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**



<b>Forma Farmacéutica: Sólida Oral</b>			<b>Principio Activo:</b>	
<b>Compresión Directa</b>			<b>Dosis: 250mg</b>	
<b>No. Lote:</b>		<b>Fecha de Autorización:</b>		<b>PNO de Manufactura</b>
<b>Escrita por:</b>	<b>Revisada por:</b>	<b>Aprobada por:</b>	<b>PEO: ALE-T001</b>	<b>Pág 78 de 112</b>
<b>A.J.G.G.</b>	<b>J.A.G.R.</b>	<b>E.A.M.H.</b>		<b>pág</b>
				<b>Fecha:</b>
				<b>dd/mm/aaaa</b>

Componente	% (p/p)	mg/Tableta	g/Lote	g/Lote pesado
Principio Activo*	50	250	10	
Celulosa Microcristalina PH 101	48.5	242.5	9.7	
Ac- Di-Sol	0.5	2.5	0.1	
Estearato de Magnesio	0.5	2.5	0.1	
Talco	0.5	2.5	0.1	
<b>TOTAL</b>	<b>100%</b>	<b>500mg</b>	<b>20g</b>	

Realizó: \_\_\_\_\_.

Verifico: \_\_\_\_\_.

**Tabla 3. Datos obtenidos de las Evaluaciones de Calidad a las Tabletas de**

Tableta	Masa (g)	Diámetro (mm)	Espesor (mm)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Aspecto
<b>Criterio de aceptación</b>	<b>500mg</b>	<b>11</b>	<b>4.5</b>	<b>8-10kp</b>	<b>&lt; 1%</b>	
1					pi:	
2						
3						
4						
5					pf:	
6						
7						
8						
9						
10						
<b>PROMEDIO</b>						
<b>DESVEST</b>						
<b>C.V.</b>						

pi: peso inicial

pf: peso final



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**



<b>Forma Farmacéutica: Sólida Oral</b>			<b>Principio Activo:</b>	
<b>Compresión Directa</b>			<b>Dosis: 250mg</b>	
<b>No. Lote:</b>		<b>Fecha de Autorización:</b>		<b>PNO de Manufactura</b>
<b>Escrita por:</b>	<b>Revisada por:</b>	<b>Aprobada por:</b>		<b>PEO: ALE-T001</b>
<b>A.J.G.G.</b>	<b>J.A.G.R.</b>	<b>E.A.M.H.</b>		<b>Pág 79 de 112</b> <b>pág</b> <b>Fecha:</b> <b>dd/mm/aaaa</b>

## CÁLCULOS

Para fabricar 40 Tabletas con la Formulación Base

$$500\text{mg} * 40 \text{ Tab} = 20,000\text{mg} * 1\text{g}/1000\text{mg} = 20\text{g Total de mezcla}$$

$$\begin{array}{l} 20\text{g} \text{ -----} 100\% \\ x \text{ g} \text{ -----} 50\% \\ =10\text{g de P.A.} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} 20\text{g} \text{ -----} 100\% \\ x \text{ g} \text{ -----} 48.5\% \\ =9.7\text{g de AVICEL PH-101} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} 20\text{g} \text{ -----} 100\% \\ x \text{ g} \text{ -----} 0.5\% \\ =0.10\text{g de Ac-Di-Sol} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} 20\text{g} \text{ -----} 100\% \\ x \text{ g} \text{ -----} 0.5\% \\ =0.10\text{g de ESTEARATO DE Mg} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} 20\text{g} \text{ -----} 100\% \\ x \text{ g} \text{ -----} 0.5\% \\ =0.10\text{g de TALCO} \end{array}$$

### Referencias:

1. C. Rowe, Raymond (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5<sup>th</sup> Ed. London, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
2. Mendoza Cárdelas Silvia (2002). *Manual básico para la caracterización de sólidos farmacéuticos*. Tesis de Licenciatura QFB.



**Anexo 2 (Ecuaciones diferenciales)**

**VELOCIDAD DE LIBERACIÓN**

Eliminando la proporcionalidad

**Transformada de Laplace de una expresión derivada** —:

**Donde:**

$f(t)$ : Función dependiente del tiempo

$d f(t)$ : Derivada de la función (en una expresión de velocidad  $dc/dt$ ).

$f(0)$ : Valor de la función a tiempo cero (condición inicial).

**TRANSFORMANDO**

Factorizando el término



**VELOCIDAD DE ABSORCIÓN**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**TRANSFORMANDO**



\_\_\_\_\_

Sustituyendo en la ecuación No. (3)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Transformada



Función

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Eliminando signo negativo:

\_\_\_\_\_

Dividiendo entre Vd:

\_\_\_\_\_



**VELOCIDAD DE ELIMINACIÓN**

—

—

**TRANSFORMANDO**



Factorizando

Despejando

—

Sustituyendo en ecuación No.5

—  
—



**ANTITRANSFORMANDO**

—

1° Obtener las raíces del denominador g(s)

2° Encontrar el término exponencial para cada raíz

- a) Sustituir la raíz
- b) Multiplicar la raíz por el tiempo y elevarlo en e

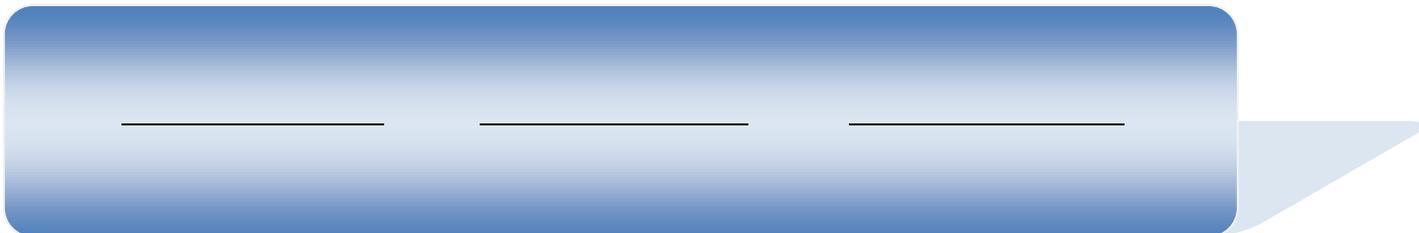


\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Aplicando a la ecuación No. 6, se obtiene la..... **Ecuación No. (7)**



**Anexo 3 (Barridos espectrofotométricos)**

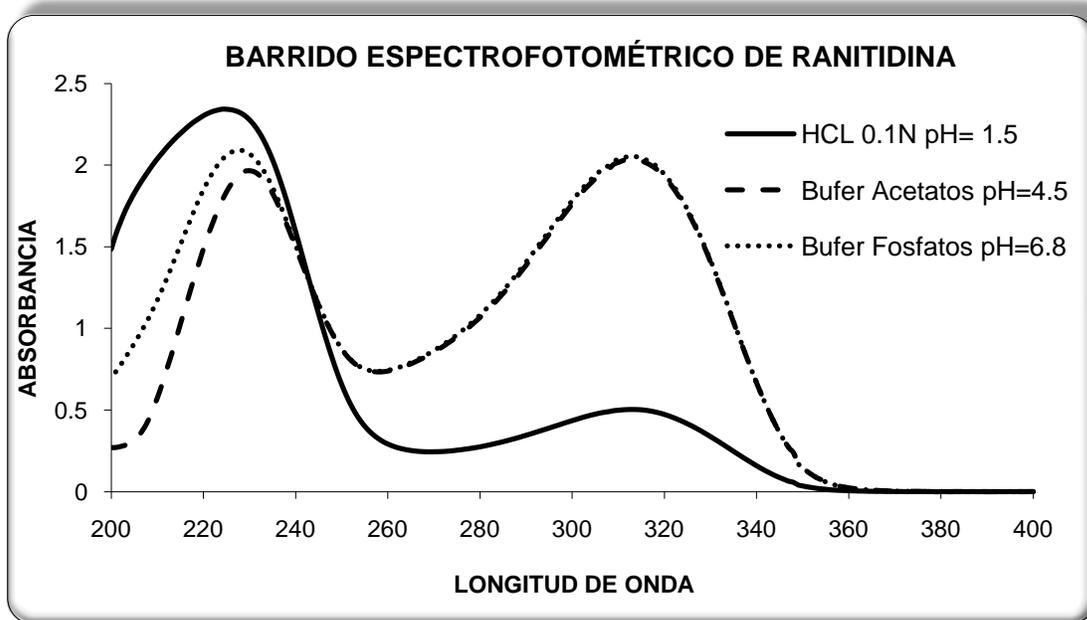


Figura No. 35 Gráfico de barrido espectrofotométrico de *Ranitidina*.

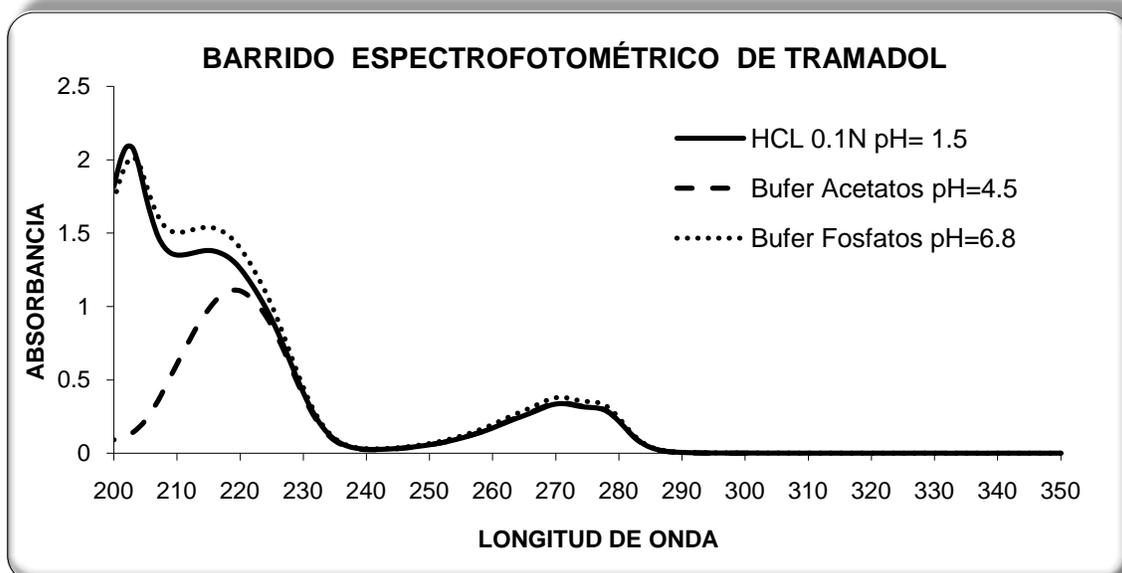


Figura No. 36 Gráfico de barrido espectrofotométrico de *Tramadol*.

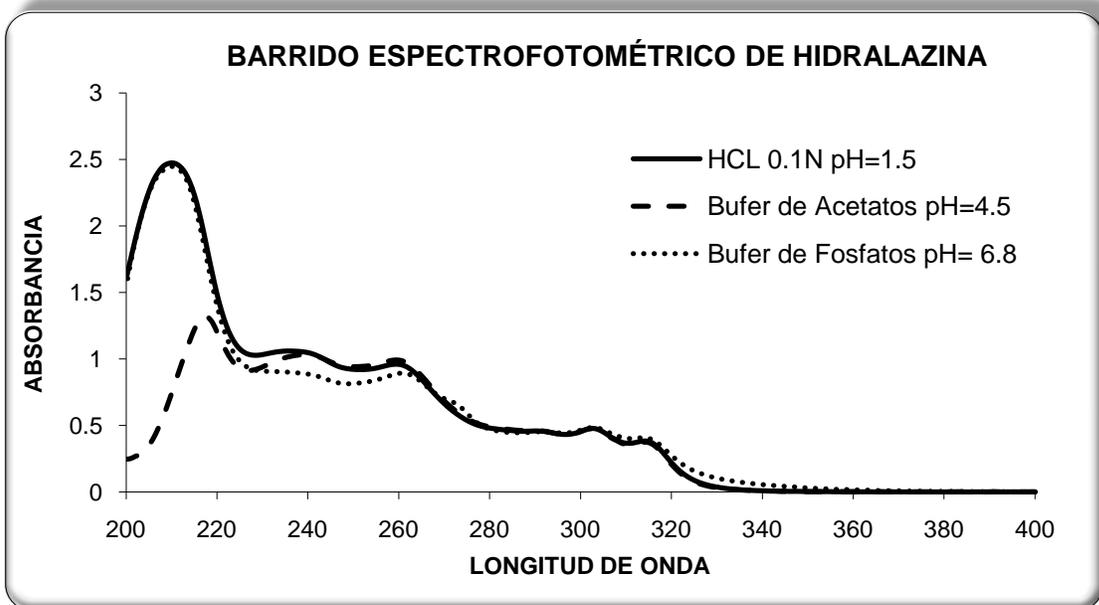


Figura No. 37 Gráfico de barrido espectrofotométrico de *Hidralazina*.

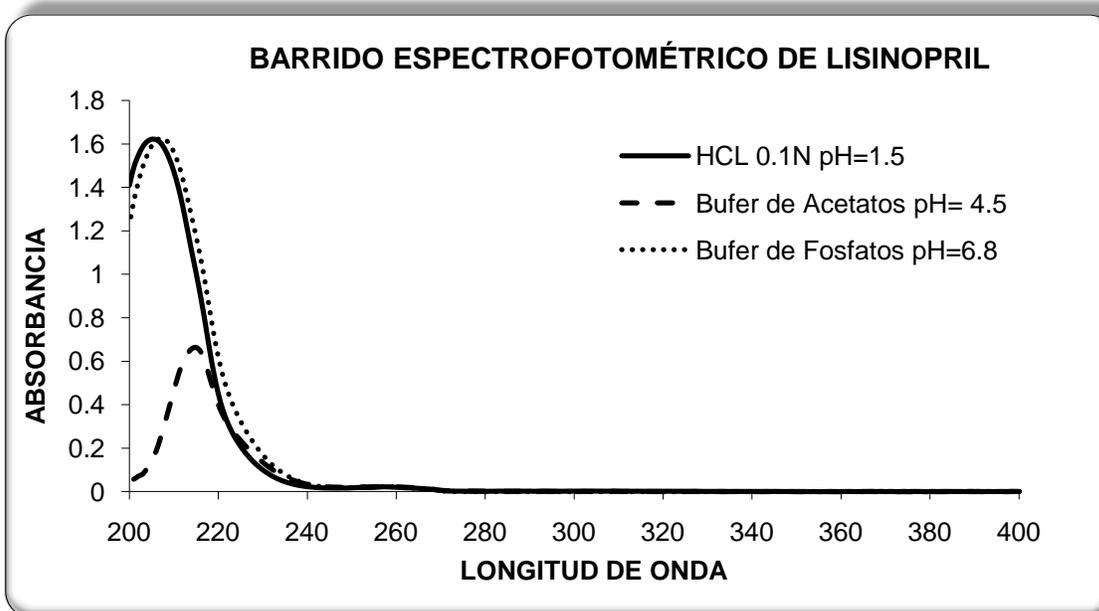


Figura No. 38 Gráfico de barrido espectrofotométrico de *Lisinopril*.

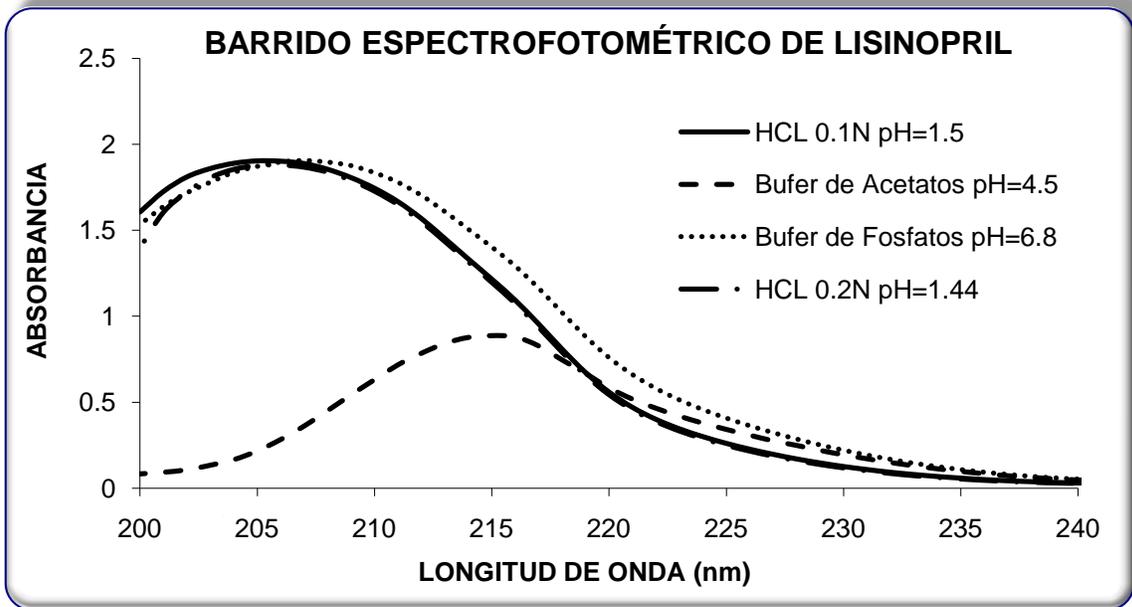


Figura No. 39 Gráfico de barrido espectrofotométrico de *Lisinopril* en HCL 0.2N.

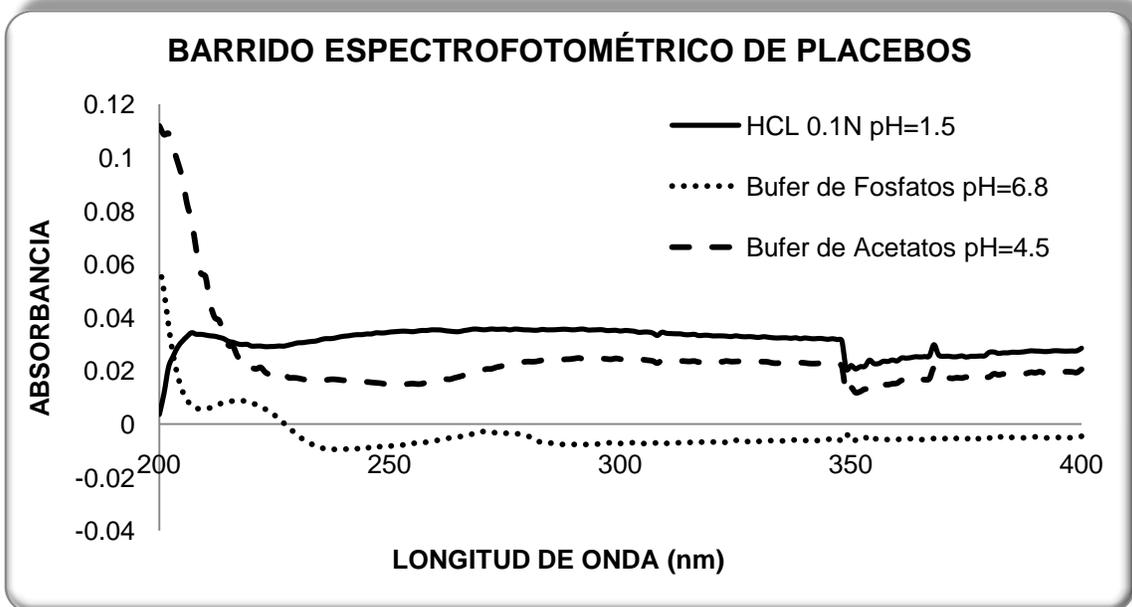


Figura No. 40 Gráfico de barrido espectrofotométrico de los placebos analíticos.

**Anexo 4 (Curvas de calibración y validación de las diluciones propuestas)**

Tabla No. 12 Resultados de la curva de calibración de *Tramadol* en B. Acetatos pH= 4.5 a 276 nm.

Conc. mcg/mL	Abs. 276 nm
16	0,0859
16	0,0869
16	0,0875
32	0,1721
32	0,1745
32	0,1723
48	0,2588
48	0,2595
48	0,2593
64	0,3408
64	0,3446
64	0,3434
80	0,4291
80	0,4282
80	0,4270
80	0,4381
80	0,4355
80	0,4340
160	0,8490
160	0,8503
160	0,8587
240	1,2648
240	1,2677
240	1,2648

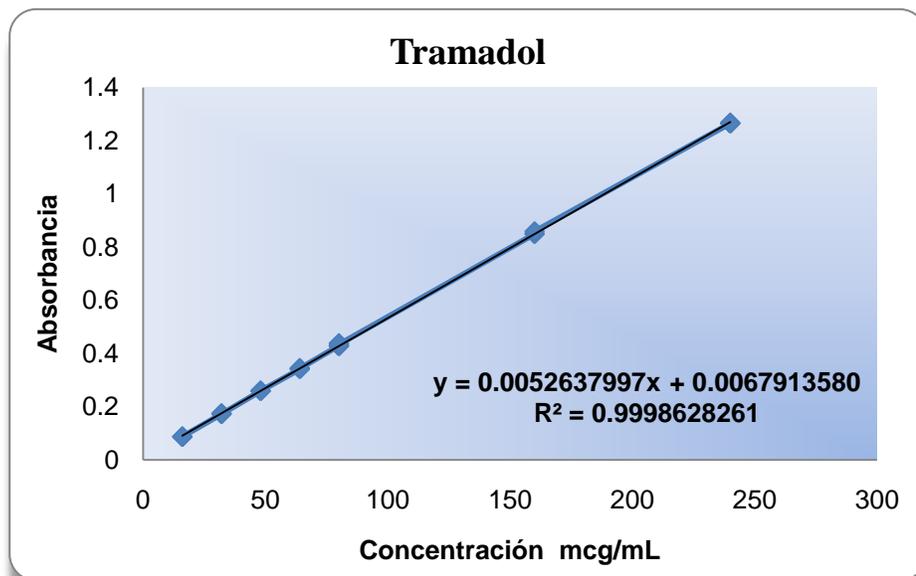


Figura No. 41 Gráfico de curva de calibración de *Tramadol* en búfer de acetatos pH= 4.5 a 276 nm.

Tabla No. 13 Resultados de la curva de calibración de *Ranitidina* en HCl 0.1N pH= 1.5 a 243 nm.

Conc. mcg/mL	Abs. 243 nm
10	0,2758
10	0,2733
10	0,2754
20	0,5458
20	0,5442
20	0,5444
30	0,8176
30	0,8186
30	0,8185
40	1,0678
40	1,0660
40	1,0680
50	1,3249
50	1,3230
50	1,3214
60	1,5807
60	1,5845
60	1,5881

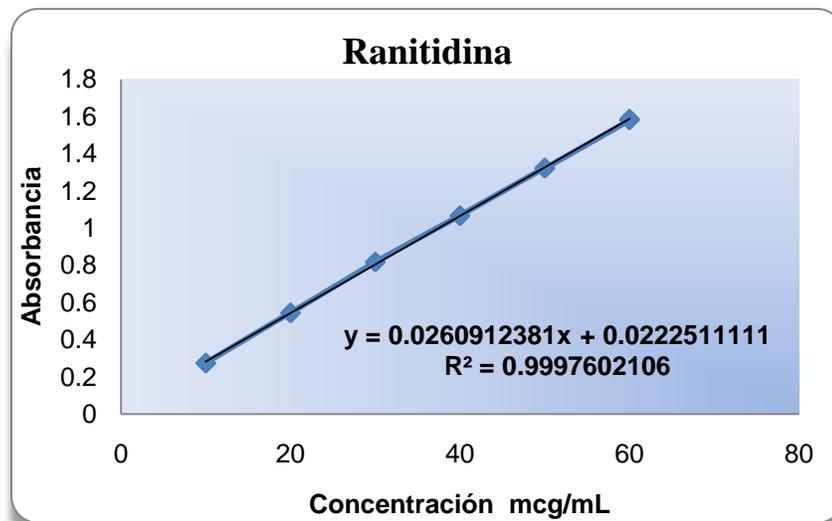


Figura No. 42 Gráfico de curva de calibración de *Ranitidina* en HCl 0.1N pH= 1.5 a 243 nm.

Tabla No. 14 Resultados de la dilución 3 en 25 mL de *Ranitidina* en HCl 0.1N pH= 1.5 a 243 nm.

Conc. mcg/mL	Abs. 243 nm
24	0,6262
24	0,6259
24	0,6234
24	0,6220
24	0,6246
24	0,6244
30	0,7870
30	0,7943
30	0,7957
42	1,0828
42	1,0761
42	1,0822
42	1,0792
42	1,0813
42	1,0785

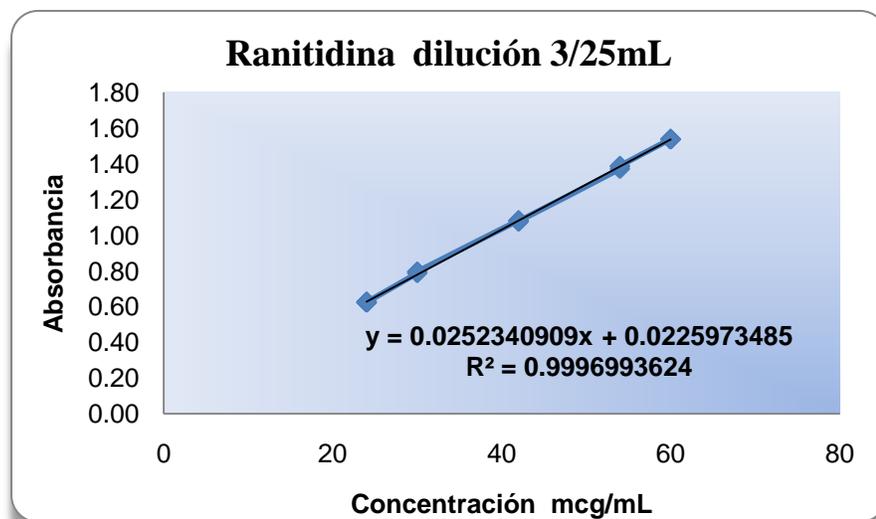


Figura No. 43 Gráfico de validación de la dilución 3 en 25mL de *Ranitidina* en HCl 0.1N pH= 1.5 a 243 nm.

54	1,3717
54	1,3853
54	1,3882
60	1,5387
60	1,5368
60	1,5375
60	1,5403
60	1,5386
60	1,5376

Tabla No. 15 Resultados de la dilución 4 en 50 mL de *Ranitidina* en HCl 0.1N pH= 1.5 a 243 nm.

Conc.	Abs.
mcg/mL	243 nm
20	0,5323
20	0,5330
20	0,5317
20	0,5334
20	0,5319
20	0,5334
30	0,7969
30	0,7973
30	0,7937
40	1,0662
40	1,0666
40	1,0655
40	1,0627
40	1,0634
40	1,0658
50	1,3130
50	1,3145
50	1,3129
60	1,5663
60	1,5608
60	1,5600
60	1,5608
60	1,5637
60	1,5638

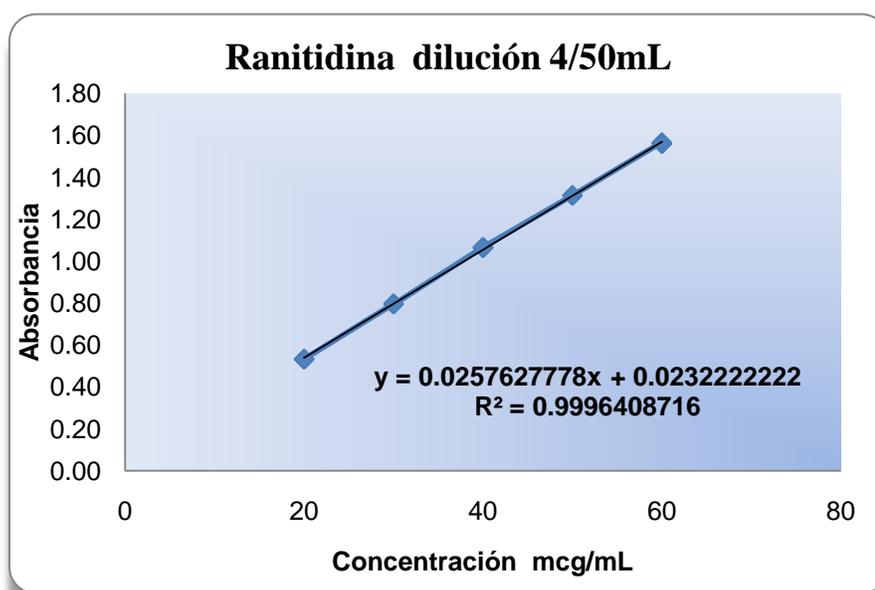


Figura No. 44 Gráfico de validación de la dilución 4 en 50 mL de *Ranitidina* en HCl 0.1N pH= 1.5 a 243 nm.

Tabla No. 16 Resultados de la curva de calibración de *Hidralazina* en HCl 0.1N pH= 1.5 a 302 nm.

Conc. mcg/mL	Abs. 302 nm
10	0,2400
10	0,2421
10	0,2438
20	0,4831
20	0,4843
20	0,4806
40	0,9634
40	0,9607
40	0,9626
60	1,4368
60	1,4255
60	1,4337
80	1,8654
80	1,8695
80	1,8675
90	2,0660
90	2,0746
90	2,0628

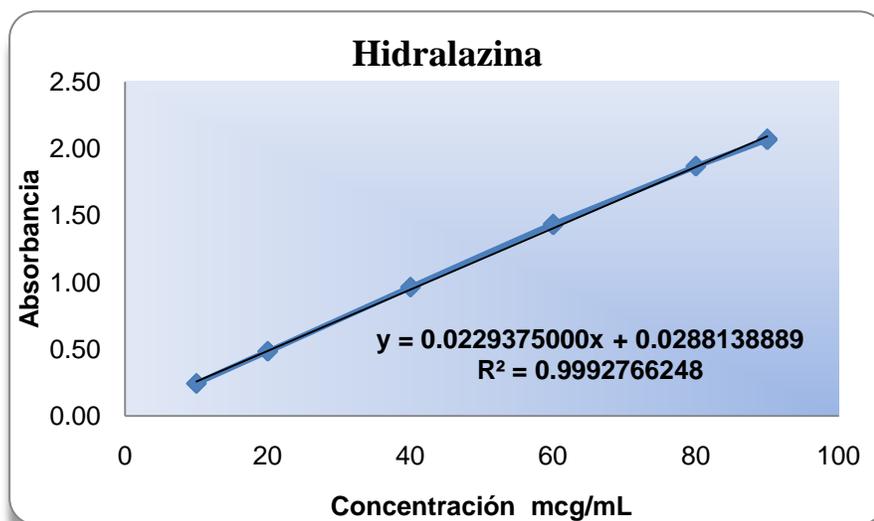


Figura No. 45 Gráfico de curva de calibración de *Hidralazina* en HCl 0.1N pH= 1.5 a 302 nm.

Tabla No. 17 Resultados de la dilución 3 en 25 de *Hidralazina* en HCl 0.1N pH= 1.5 a 302 nm.

Conc. mcg/mL	Abs. 302 nm
18,00192	0,4312
18,00192	0,4323
18,00192	0,4319
18,00192	0,4297
18,00192	0,4305
18,00192	0,4326
36,00384	0,8717
36,00384	0,8714
36,00384	0,8704
54,00576	1,3025
54,00576	1,2982
54,00576	1,3076
54,00576	1,3004
54,00576	1,3028

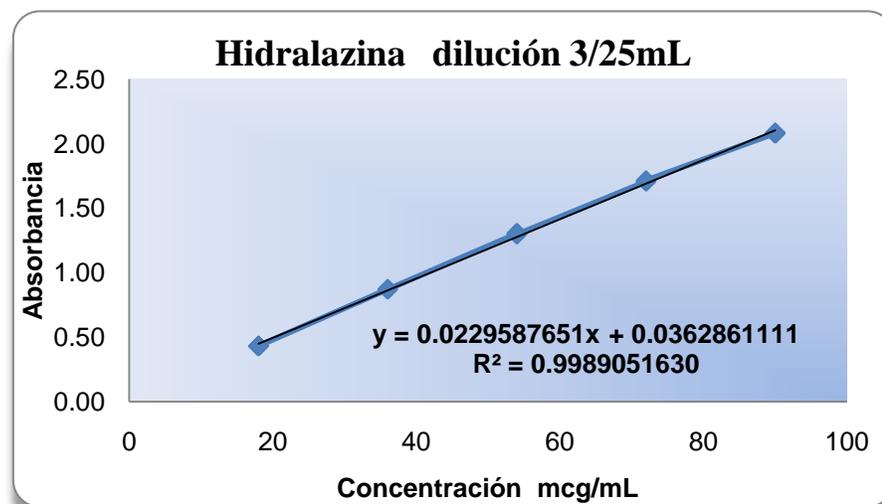


Figura No. 46 Gráfico de validación de la dilución 3 en 25 mL de *Hidralazina* en HCl 0.1N pH= 1.5 a 302 nm.

54,00576	1,2964
72,00768	1,706
72,00768	1,7085
72,00768	1,7153
90,0096	2,0808
90,0096	2,0833
90,0096	2,0802
90,0096	2,0839
90,0096	2,0778
90,0096	2,0832

Tabla No. 18 Resultados de la curva de calibración de *Lisinopril* en HCl 0.2N pH= 1.43 a 206 nm.

Conc. mcg/mL	Abs. 302 nm
5,008	0,1713
5,008	0,1732
5,008	0,1716
10,016	0,3400
10,016	0,3462
10,016	0,3457
20,032	0,6979
20,032	0,6859
20,032	0,6940
30,048	1,0272
30,048	1,0263
30,048	1,0246
40,064	1,3502
40,064	1,3485
40,064	1,3494
45,072	1,4956
45,072	1,5021
45,072	1,5004
50,08	1,6423
50,08	1,6492
50,08	1,6558

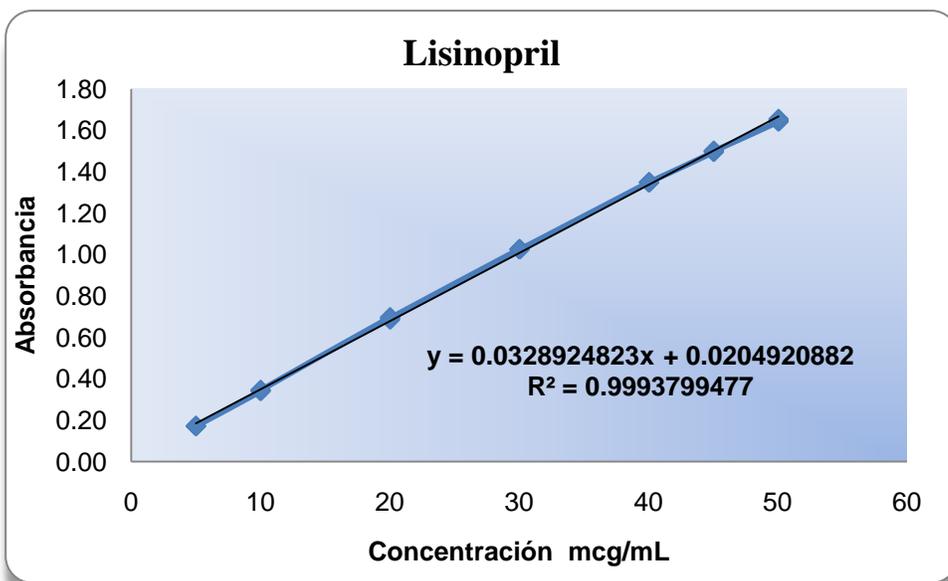


Figura No. 47 Gráfico de curva de calibración de *Lisinopril* en HCl 0.2N pH= 1.43 a 206 nm.

Tabla No. 19 Resultados de la validación de la dilución 5 en 50 mL de *Lisinopril* en HCl 0.2N pH= 1.43 a 206 nm.

Conc. mcg/mL	Abs. 302 nm
5	0,1692
5	0,1710
5	0,1667
5	0,1684
5	0,1736
5	0,1684
10	0,3427
10	0,3392
10	0,3453
10	0,3420
10	0,3413
10	0,3433
15	0,5118
15	0,5147
15	0,5168
15	0,5193
15	0,5168
15	0,5112

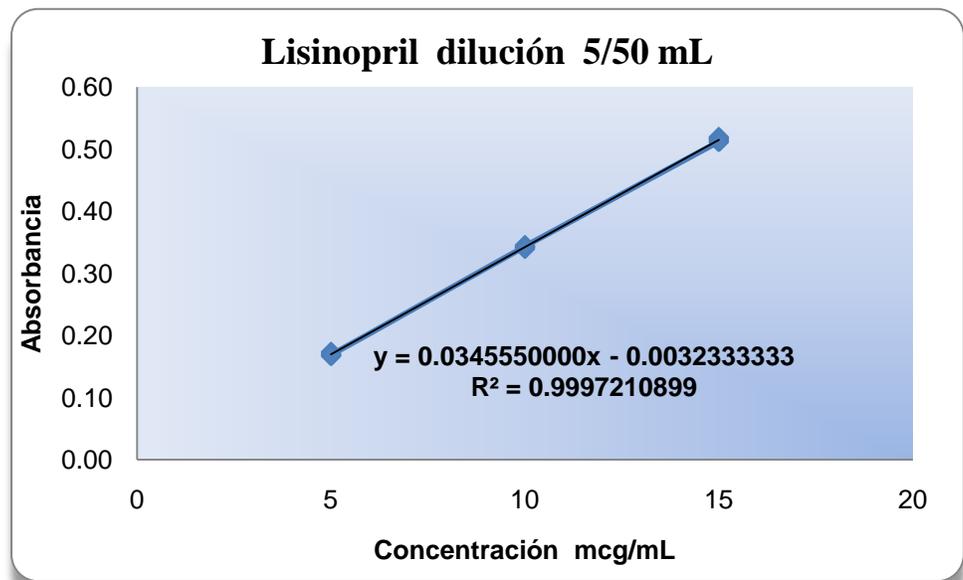


Figura No. 48 Gráfico de validación de la dilución 5 en 50 mL de *Lisinopril* en HCl 0.2N pH= 1.43 a 206 nm.

Tabla No. 20 Resultados de la validación de la dilución 5 en 25 mL de *Lisinopril* en HCl 0.2N pH= 1.43 a 206 nm.

Conc. mcg/mL	Abs. 302 nm
25,048	0,1572
25,048	0,1553
25,048	0,1654
50,096	0,3255
50,096	0,3315
50,096	0,3247
100,192	0,6413
100,192	0,6474
100,192	0,6431
150,288	0,9734
150,288	0,9717
150,288	0,9594
200,384	1,2549
200,384	1,2713
200,384	1,2699

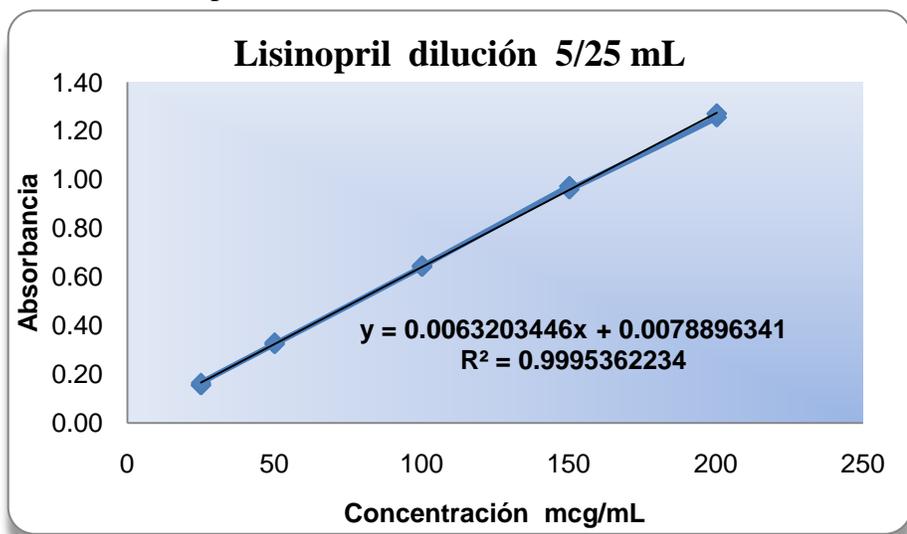


Figura No. 49 Gráfico de validación de la dilución 5 en 25 mL de *Lisinopril* en HCl 0.2N pH= 1.43 a 206 nm.

**Anexo 5 (Parámetros cinéticos)**

Tabla No. 21 Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de *Tramadol* en los tres medios de disolución.

Parámetros	TRAMADOL EN HCl 0.1N					
	1er ensayo	2do ensayo	3er ensayo	PROMEDIO	DESVEST	C.V
$C_{m\acute{a}x}$	210,1550	242,1276	251,0075	234,4300	21,4865	9,1654
$t_{m\acute{a}x}$	30	30	30	30,0000	0,0000	30
$k_{el\ exp.}$	0,0271	0,0346	0,0285	0,0301	0,0040	13,3312
$k_{abs\ exp.}$	0,0393	0,0473	0,0443	0,0436	0,0040	9,2329
$t_{1/2\ k_{el}}$	25,5688	20,0105	24,3338	23,3044	2,9186	12,5239
$t_{1/2\ k_{abs}}$	17,6240	14,6497	15,6626	15,9788	1,5121	9,4634
<b>ABC</b>	20466,4336	21396,0917	22172,8638	21345,1297	854,3558	4,0026
$k_{abs\ teo.}$	0,2778	0,2778	0,2778	0,2778	0,0000	0,0000
$k_{el\ teo.}$	0,0489	0,0489	0,0492	0,0490	0,0002	0,4363

Parámetros	TRAMADOL EN BUFER ACETATOS					
	1er ensayo	2do ensayo	3er ensayo	PROMEDIO	DESVEST	C.V
$C_{m\acute{a}x}$	204,0562	239,3034	222,5734	221,9777	17,6311	7,9427
$t_{m\acute{a}x}$	40	30	40	36,6667	5,7735	15,7459
$k_{el\ exp.}$	0,0278	0,0324	0,0432	0,0345	0,0079	22,9816
$k_{abs\ exp.}$	0,0379	0,0465	0,0495	0,0446	0,0060	13,5309
$t_{1/2\ k_{el}}$	24,9656	21,3853	16,0448	20,7986	4,4893	21,5845
$t_{1/2\ k_{abs}}$	18,3077	14,9146	14,0050	15,7424	2,2677	14,4048
<b>ABC</b>	21566,0110	20087,0225	21464,6749	21039,2361	826,1963	3,9269
$k_{abs\ teo.}$	0,2778	0,2632	0,2632	0,2680	0,0084	3,1492
$k_{el\ teo.}$	0,0489	0,0492	0,0491	0,0491	0,0002	0,3774

Parámetros	TRAMADOL EN BUFER FOSFATOS					
	1er ensayo	2do ensayo	3er ensayo	PROMEDIO	DESVEST	C.V
$C_{m\acute{a}x}$	211,1941	223,2798	200,6999	211,7246	11,2993	5,3368
$t_{m\acute{a}x}$	40	30	40	36,6667	5,7735	15,7459
$k_{el\ exp.}$	0,0281	0,0253	0,0092	0,0209	0,0102	48,8335
$k_{abs\ exp.}$	0,0403	0,0420	0,0750	0,0524	0,0196	37,3231
$t_{1/2\ k_{el}}$	24,6464	27,4421	75,2022	42,4302	28,4157	66,9705
$t_{1/2\ k_{abs}}$	17,2174	16,5119	9,2470	14,3254	4,4122	30,7997
<b>ABC</b>	21747,9281	20976,5110	20931,1815	21218,5402	459,0233	2,1633
$k_{abs\ teo.}$	0,2778	0,2778	0,2778	0,2778	0,0000	0,0000
$k_{el\ teo.}$	0,0489	0,0492	0,0492	0,0491	0,0002	0,4352

Tabla No. 22 Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de *Ranitidina* en los tres medios de disolución.

Parámetros	RANITIDINA EN HCl 0.1N					
	1er ensayo	2do ensayo	3er ensayo	PROMEDIO	DESVEST	C.V
$C_{m\acute{a}x}$	400,1575	428,9961	374,7921	401,3153	27,1206	6,7579
$t_{m\acute{a}x}$	30	25	30	28,3333	2,8868	10,1885
$k_{el\ exp.}$	0,0428	0,0440	0,0421	0,0430	0,0010	2,2275
$k_{abs\ exp.}$	0,0795	0,0815	0,0658	0,0756	0,0086	11,3219
$t_{1/2\ k_{el}}$	16,1778	15,7400	16,4478	16,1219	0,3572	2,2158
$t_{1/2\ k_{abs}}$	8,7182	8,5045	10,5372	9,2533	1,1170	12,0711
<b>ABC</b>	21461,7191	22447,1740	22196,2553	22035,0495	512,1238	2,3241
$k_{abs\ teo.}$	0,2941	0,2778	0,3125	0,2948	0,0174	5,8925
$k_{el\ teo.}$	0,0491	0,0491	0,0496	0,0492	0,0003	0,6586

Parámetros	RANITIDINA EN BUFER ACETATOS					
	1er ensayo	2do ensayo	3er ensayo	PROMEDIO	DESVEST	C.V
$C_{m\acute{a}x}$	304,9617	317,8163	367,6720	330,1500	33,1245	10,0332
$t_{m\acute{a}x}$	30	30	30	30,0000	0,0000	0,0000
$k_{el\ exp.}$	0,0370	0,0379	0,0413	0,0387	0,0023	5,8532
$k_{abs\ exp.}$	0,0524	0,0640	0,0612	0,0592	0,0060	10,2082
$t_{1/2\ k_{el}}$	18,7413	18,3117	16,7955	17,9495	1,0222	5,6950
$t_{1/2\ k_{abs}}$	13,2277	10,8349	11,3251	11,7959	1,2639	10,7150
<b>ABC</b>	21464,9691	21243,2469	20651,2305	21119,8155	420,6770	1,9919
$k_{abs\ teo.}$	0,2778	0,3125	0,3125	0,3009	0,0200	6,6617
$k_{el\ teo.}$	0,0489	0,0491	0,0496	0,0492	0,0004	0,7902

Parámetros	RANITIDINA EN BUFER FOSFATOS					
	1er ensayo	2do ensayo	3er ensayo	PROMEDIO	DESVEST	C.V
$C_{m\acute{a}x}$	233,1151	262,8576	262,7995	252,9241	17,1551	6,7827
$t_{m\acute{a}x}$	30	50	40	40,0000	10,0000	25,0000
$k_{el\ exp.}$	0,0344	0,0277	0,0336	0,0319	0,0037	11,5226
$k_{abs\ exp.}$	0,0494	0,0461	0,0470	0,0475	0,0017	3,5527
$t_{1/2\ k_{el}}$	20,1511	25,0367	20,6037	21,9305	2,6996	12,3096
$t_{1/2\ k_{abs}}$	14,0315	15,0258	14,7375	14,5982	0,5116	3,5045
<b>ABC</b>	19792,1994	24090,6041	20078,3758	21320,4	2403,3364	11,2724
$k_{abs\ teo.}$	0,2941	0,2941	0,2778	0,2887	0,0094	3,2680
$k_{el\ teo.}$	0,0491	0,0491	0,0487	0,0489	0,0002	0,4336

Tabla No. 23 Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de *Hidralazina* en los tres medios de disolución.

Parámetros	HIDRALAZINA EN HCl 0.1N					
	1er ensayo	2do ensayo	3er ensayo	PROMEDIO	DESVEST	C.V
$C_{m\acute{a}x}$	177,3383	114,7376	110,1096	134,0618	37,5499	28,0094
$t_{m\acute{a}x}$	20	25	25	23,3333	2,8868	12,3718
$k_{el}$ exp.	0,0093	0,0055	0,0058	0,0069	0,0021	30,9237
$k_{abs}$ exp.	0,1914	0,1168	0,1376	0,1486	0,0385	25,9186
$t_{1/2} k_{el}$	74,3096	125,8959	119,5108	106,5721	28,1219	26,3877
$t_{1/2} k_{abs}$	3,6213	5,9364	5,0365	4,8647	1,1671	23,9908
<b>ABC</b>	18589,0463	17676,2614	15818,6093	17361,3057	1411,8173	8,1320
$k_{abs}$ teo.	0,3333	0,3125	0,3333	0,3264	0,0120	3,6852
$k_{el}$ teo.	0,0492	0,0496	0,0492	0,0494	0,0002	0,4396

Parámetros	HIDRALAZINA EN BUFER ACETATOS					
	1er ensayo	2do ensayo	3er ensayo	PROMEDIO	DESVEST	C.V
$C_{m\acute{a}x}$	124,2259	118,4398	129,3806	124,0155	5,4734	4,4135
$t_{m\acute{a}x}$	20	20	25	21,6667	2,8868	13,3235
$k_{el}$ exp.	0,0048	0,0048	0,0051	0,0049	0,0002	4,2082
$k_{abs}$ exp.	0,2515	0,2325	0,2294	0,2378	0,0120	5,0335
$t_{1/2} k_{el}$	145,6421	144,6430	135,0828	141,7893	5,8295	4,1114
$t_{1/2} k_{abs}$	2,7556	2,9807	3,0213	2,9192	0,1431	4,9028
<b>ABC</b>	18865,0926	17708,5754	17676,4374	18083,3685	677,1837	3,7448
$k_{abs}$ teo.	0,3333	0,3333	0,3571	0,3413	0,0137	4,0280
$k_{el}$ teo.	0,0491	0,0492	0,0492	0,0492	0,0001	0,2181

Parámetros	HIDRALAZINA EN BUFER FOSFATOS					
	1er ensayo	2do ensayo	3er ensayo	PROMEDIO	DESVEST	C.V
$C_{m\acute{a}x}$	145,7457	159,2392	142,5307	149,1719	8,8655	5,9431
$t_{m\acute{a}x}$	20	20	40	26,6667	11,5470	43,3013
$k_{el}$ exp.	0,0054	0,0075	0,0051	0,0060	0,0013	21,3601
$k_{abs}$ exp.	0,3010	0,1683	0,1609	0,2101	0,0788	37,5295
$t_{1/2} k_{el}$	127,3847	92,7161	135,7984	118,6331	22,8356	19,2489
$t_{1/2} k_{abs}$	2,3029	4,1192	4,3075	3,5765	1,1070	30,9524
<b>ABC</b>	18115,3291	20590,8047	19086,1009	19264,0782	1247,2978	6,4747
$k_{abs}$ teo.	0,2941	0,2941	0,3125	0,3002	0,0106	3,5348
$k_{el}$ teo.	0,0492	0,0492	0,0492	0,0492	0,0000	0,0000

Tabla No. 24 Resumen de los resultados promedio de los parámetros cinéticos de  
*Lisinopril* en los tres medios de disolución.

Parámetros	LISINOPRIL EN HCl 0.1N						
	1er ensayo	2do ensayo	3er ensayo	4to ensayo	PROMEDIO	DESVEST	C.V
<b>C<sub>máx</sub></b>	121,1900	134,4219	132,4310	135,5378	130,8952	6,5965	5,0395
<b>t<sub>máx</sub></b>	30	30	30	30	30,0000	0,0000	0,0000
<b>K<sub>el exp.</sub></b>	0,0069	0,0054	0,0071	0,0090	0,0071	0,0015	20,7858
<b>k<sub>abs exp.</sub></b>	0,0943	0,1109	0,0847	0,0750	0,0912	0,0153	16,7908
<b>t<sub>1/2 k<sub>el</sub></sub></b>	100,3094	127,6146	97,2509	76,6678	100,4607	20,9266	20,8306
<b>t<sub>1/2 k<sub>abs</sub></sub></b>	7,3538	6,2489	8,1841	9,2443	7,7578	1,2690	16,3580
<b>ABC</b>	14511,8050	20420,4164	19384,2903	18843,3332	18289,9612	2602,3759	14,2284
<b>k<sub>abs teo.</sub></b>	0,3125	0,3125	0,3125	0,3125	0,3125	0,0000	0,0000
<b>K<sub>el teo.</sub></b>	0,0496	0,0496	0,0496	0,0496	0,0496	0,0000	0,0000

Parámetros	LISINOPRIL EN BUFER ACETATOS						
	1er ensayo	2do ensayo	3er ensayo	4to ensayo	PROMEDIO	DESVEST	C.V
<b>C<sub>máx</sub></b>	169,7625	159,6517	134,8615	181,9604	161,5590	19,9992	12,3789
<b>t<sub>máx</sub></b>	30	30	25	25,0000	27,5000	2,8868	10,4973
<b>K<sub>el exp.</sub></b>	0,0091	0,0119	0,0046	0,0102	0,0089	0,0031	35,1226
<b>k<sub>abs exp.</sub></b>	0,1127	0,0674	0,1536	0,0873	0,1052	0,0372	35,3135
<b>t<sub>1/2 k<sub>el</sub></sub></b>	75,8529	58,2249	152,1973	68,0436	88,5797	43,0206	48,5671
<b>t<sub>1/2 k<sub>abs</sub></sub></b>	6,1513	10,2817	4,5136	7,9399	7,2216	2,4738	34,2554
<b>ABC</b>	17848,4021	18322,0252	16670,5082	21213,0072	18513,4857	1928,9873	10,4194
<b>k<sub>abs teo.</sub></b>	0,3125	0,3125	0,3333	0,3125	0,3177	0,0104	3,2787
<b>K<sub>el teo.</sub></b>	0,0496	0,0496	0,0496	0,0496	0,0496	0,0000	0,0000

Parámetros	LISINOPRIL EN BUFER FOSFATOS						
	1er ensayo	2do ensayo	3er ensayo	4to ensayo	PROMEDIO	DESVEST	C.V
<b>C<sub>máx</sub></b>	110,0340	92,5449	130,4105	121,1794	113,5422	16,2897	14,3468
<b>t<sub>máx</sub></b>	30	30	25	40,0000	31,2500	6,2915	20,1329
<b>K<sub>el exp.</sub></b>	0,0035	0,0028	0,0048	0,0042	0,0038	0,0008	21,7270
<b>k<sub>abs exp.</sub></b>	0,2708	0,2292	0,2290	0,0960	0,2063	0,0761	36,8749
<b>t<sub>1/2 k<sub>el</sub></sub></b>	197,4680	243,6365	145,2016	166,8973	188,3008	42,6682	22,6596
<b>t<sub>1/2 k<sub>abs</sub></sub></b>	2,5600	3,0240	3,0266	7,2174	3,9570	2,1846	55,2094
<b>ABC</b>	15058,4500	15431,9258	18768,3236	18314,8782	16893,3944	1918,2359	11,3549
<b>k<sub>abs teo.</sub></b>	0,3125	0,3333	0,3125	0,3125	0,3177	0,0104	3,2787
<b>K<sub>el teo.</sub></b>	0,0496	0,0496	0,0496	0,0496	0,0496	0,0000	0,0000

Anexo 6 (Ensayos de disolución y Solver)

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS DE DISOLUCIÓN EXPERIMENTALES COMPARÁNDOLOS CON LOS TÉORICOS, EXPRESADOS EN CURVAS DE CONCENTRACIÓN DE FÁRMACO (mcg/mL) DISUELTO EN FUNCIÓN DEL TIEMPO (min).

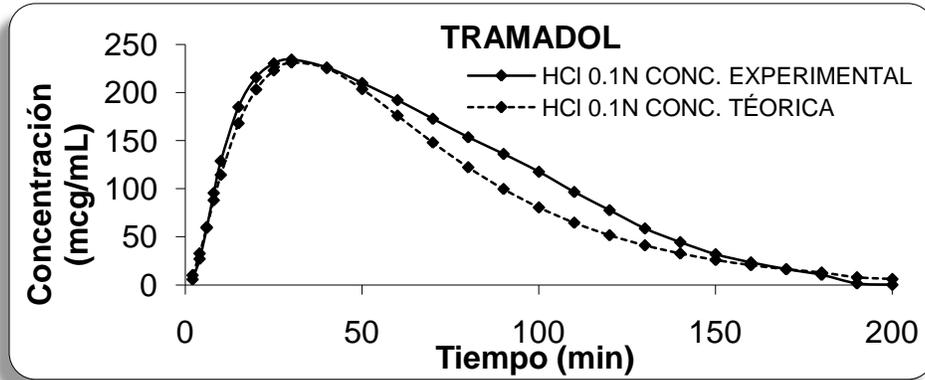


Figura No. 50 Resultados promedio del ensayo de liberación de *Tramadol* en HCL 0.1N pH= 1.5, comparándolo con los resultados teóricos.

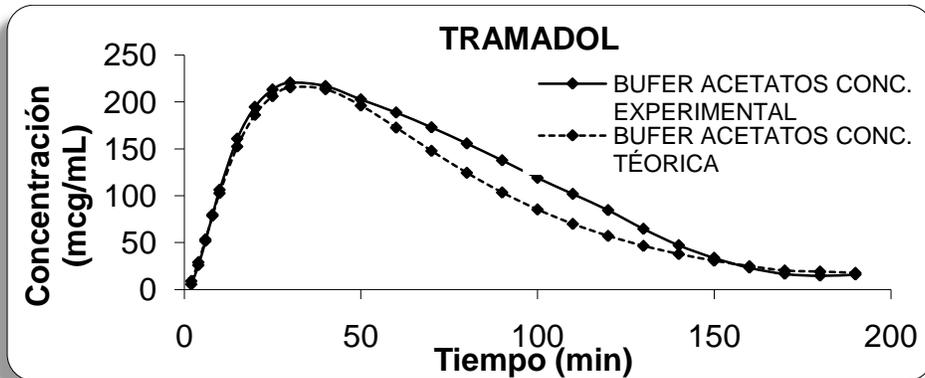


Figura No. 51 Resultados promedio del ensayo de liberación de *Tramadol* en búfer de Acetatos pH= 4.5, comparándolo con los resultados teóricos.

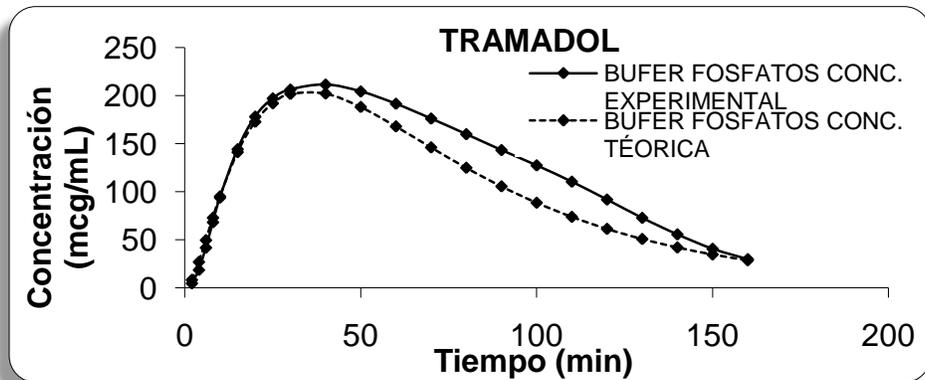


Figura No. 52 Resultados promedio del ensayo de liberación de *Tramadol* en búfer de Fosfatos pH= 6.8, comparándolo con los resultados teóricos.

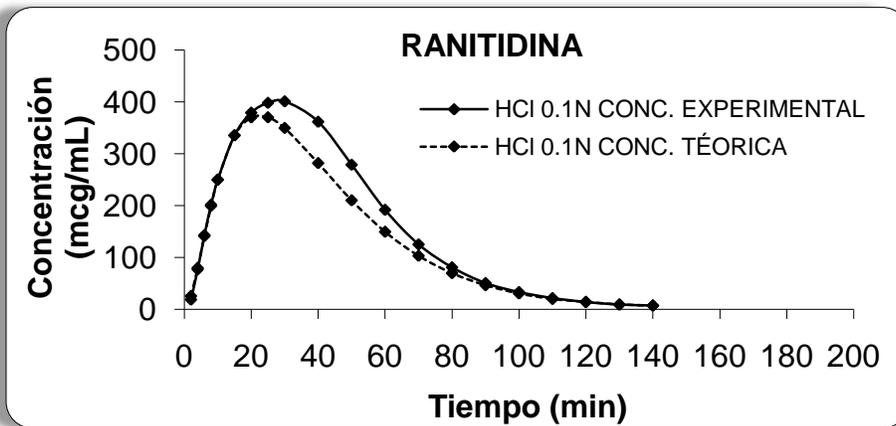


Figura No. 53 Resultados promedio del ensayo de liberación de *Ranitidina* en HCL 0.1N pH= 1.5, comparándolo con los resultados teóricos.

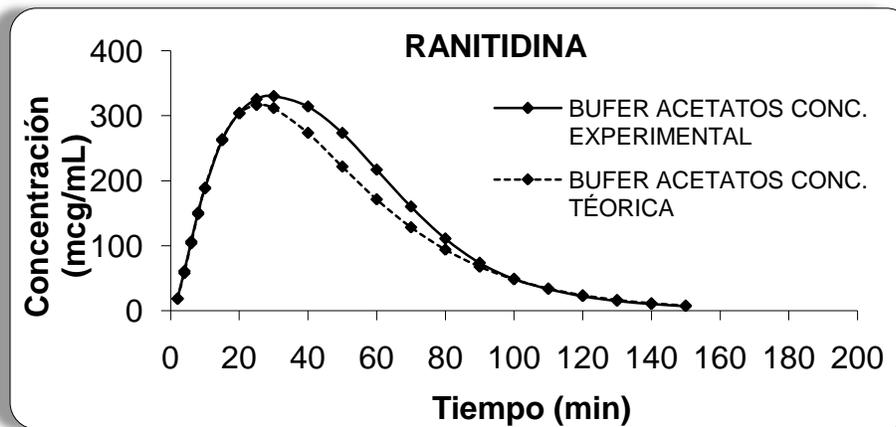


Figura No. 54 Resultados promedio del ensayo de liberación de *Ranitidina* en búfer de Acetatos pH= 4.5, comparándolo con los resultados teóricos.

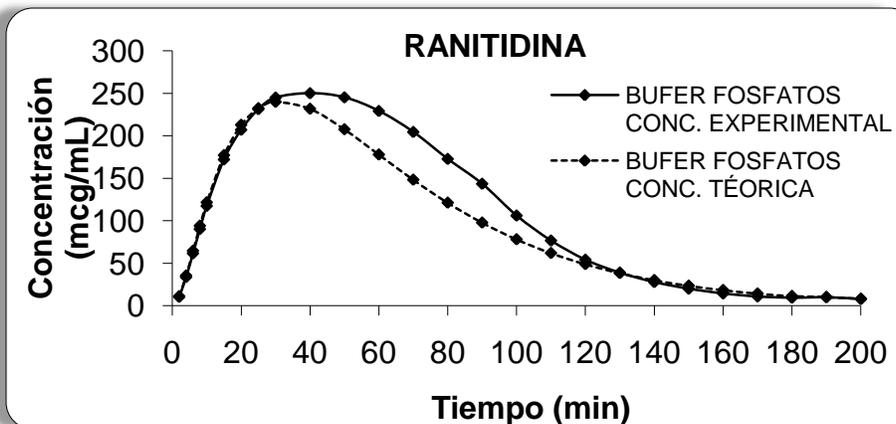


Figura No. 55 Resultados promedio del ensayo de liberación de *Ranitidina* en búfer de Fosfatos pH= 6.8, comparándolo con los resultados teóricos.

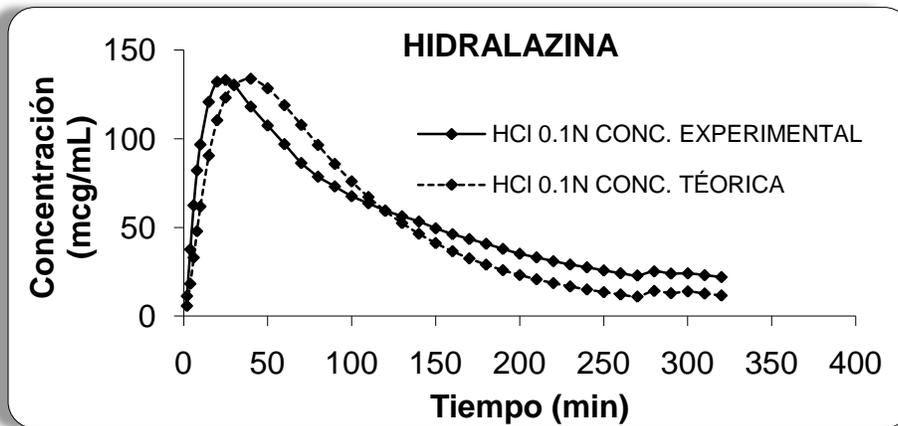


Figura No. 56 Resultados promedio del ensayo de liberación de *Hidralazina* en HCL 0.1N pH= 1.5, comparándolo con los resultados teóricos.

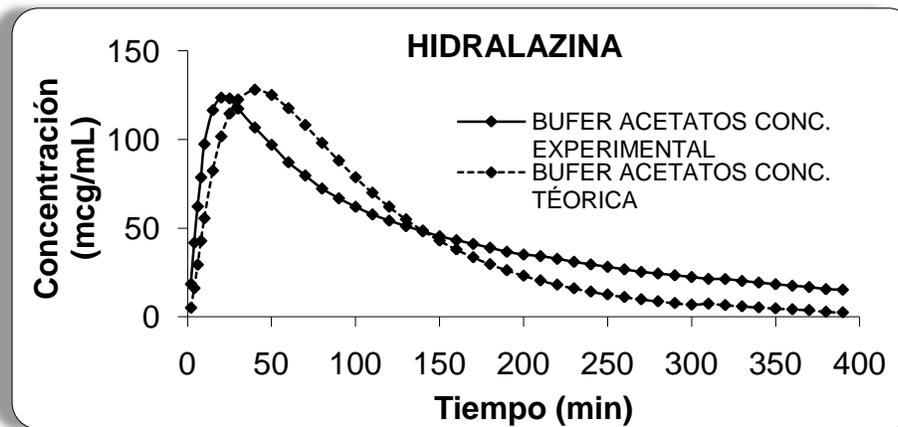


Figura No. 57 Resultados promedio del ensayo de liberación de *Hidralazina* en búfer de Acetatos pH= 4.5, comparándolo con los resultados teóricos.

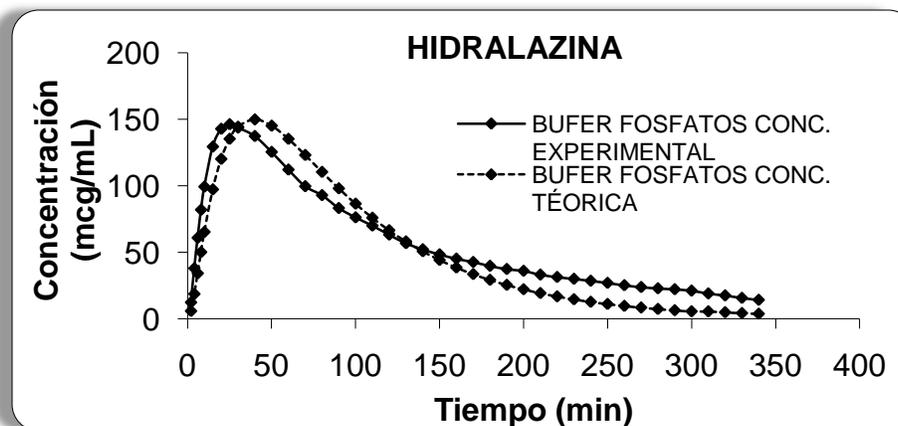


Figura No. 58 Resultados promedio del ensayo de liberación de *Hidralazina* en búfer de Fosfatos pH= 6.8, comparándolo con los resultados teóricos.

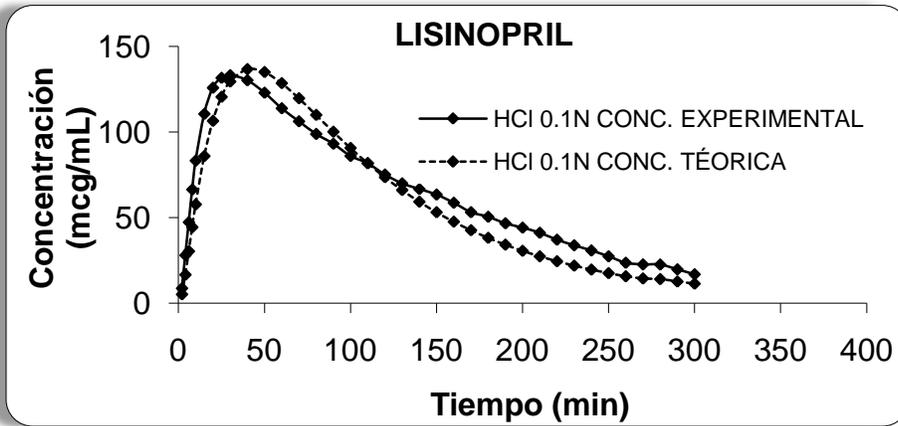


Figura No. 59 Resultados promedio del ensayo de liberación de *Lisinopril* en HCL 0.1N pH= 1.5, comparándolo con los resultados teóricos.

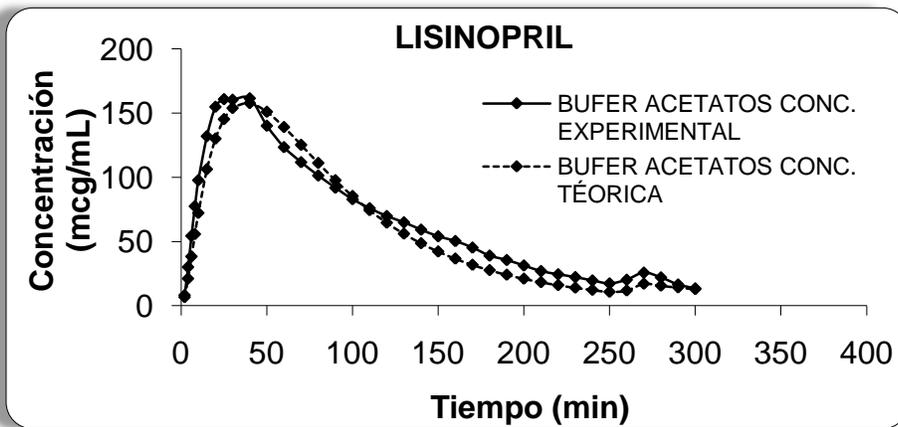


Figura No. 605 Resultados promedio del ensayo de liberación de *Lisinopril* en búfer de Acetatos pH= 4.5, comparándolo con los resultados teóricos.

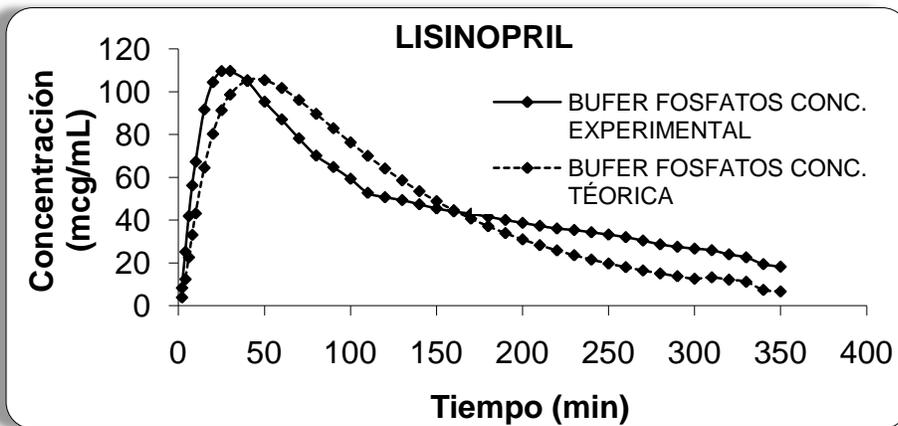


Figura No. 61 Resultados promedio del ensayo de liberación de *Lisinopril* en búfer de Fosfatos pH= 6.8, comparándolo con los resultados teóricos.

**Anexo 7 (Análisis estadístico)**

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

**VARIABLES IMPLICADAS EN EL PROBLEMA**

**Variable:** Medio de disolución.

**Niveles de la variable** = 3 niveles de pH (HCL pH= 1.5, ACETATOS pH= 4.5, FOSFATOS pH= 6.8)

**Variable de respuesta** = Constante de velocidad de disolución aparente ( $\text{min}^{-1}$ ).

**Hipótesis Estadística**

Constante de Velocidad de disolución global ( $\text{min}^{-1}$ ).

Nivel de significancia de la prueba es,  $\alpha= 0.05$

**H<sub>0</sub>:** la media de HCL 0.1N es igual a la media de B. Acetatos y es igual a la media de B. Fosfatos.

**H<sub>1</sub>:** al menos un par de medias es diferente.

*Modelo a utilizar:*

1. **ANADEVA;** Análisis de variancia de un factor.

## Anexo 8 (Monografías de los excipientes)

### 3.6.1 Monografía de Celulosa Microcristalina *Avicel PH-101*

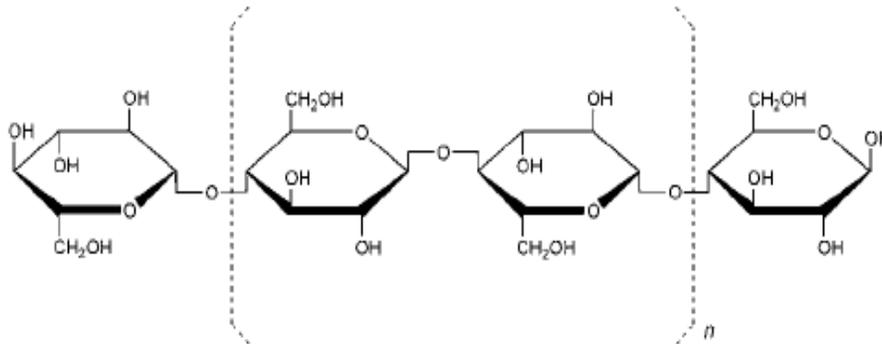


Figura No. 62 Estructura Química de Celulosa Microcristalina

**Nombre químico:** Celulosa

**Nombre común:** Celulosa microcristalina.

**Sinónimos:** *Avicel PH; Celex; celulosa gel; Celphere; Ceolus KG; celulosa cristalina, E460; Emcocel; Ethispheres; Fibrocel; Pharmacel; Tabulose; Vivapur.*

**Número de registro:** CAS-[9004-34-6]

**Fórmula empírica y peso molecular:**  $(C_6H_{10}O_5)_n \approx 36\ 000$  donde  $n \approx 220$ .

**Función:** Adsorbente, agente suspensor, diluyente para tabletas y cápsulas, desintegrante de tabletas.

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas y tecnología:** La celulosa microcristalina es ampliamente utilizada, como diluyente-aglutinante en formulaciones de tabletas orales y cápsulas en procesos de granulación húmeda y compresión directa. Tiene algunas propiedades como lubricante y desintegrante que la hacen útil en el tableteado. Tiene uso en productos cosméticos y alimenticios.

**Descripción:** Celulosa microcristalina, es un celulosa purificada parcialmente despolimerizada, blanca, inodora, sin sabor, polvo cristalino, compuesta de partículas porosas. Es comercialmente disponible en diferentes tamaños de partícula y grados de humedad que tienen diferentes propiedades y aplicaciones.

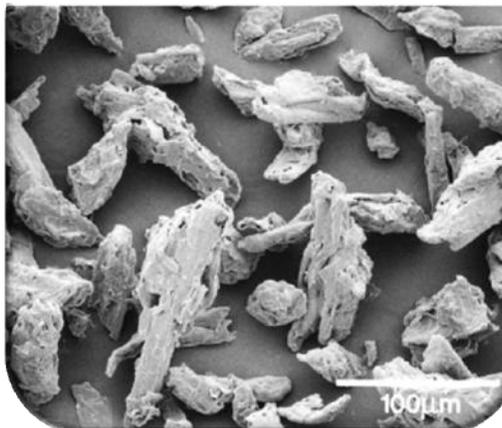


Figura No. 63 Microfotografía electrónica de barrido de Celulosa microcristalina, (C. Rowe, 2006)

Tabla No. 25 Usos de la celulosa microcristalina.

<i>Usos</i>	<i>Concentración (%)</i>
<b>Adsorbente</b>	20-90
<b>Antiadherente</b>	5-20
<b>Diluyente/aglutinante de cápsulas</b>	20-90
<b>Desintegrante de tabletas</b>	5-15
<b>Diluyente/aglutinante de tabletas</b>	20-90

**Propiedades típicas:**

Ángulo de reposo:

49° para *Celous KG*

34.4° para *Emcocel 90M*

Densidad (bulk):

0.32 g/cm<sup>3</sup> para *Avicel PH-101*

0.29 g/cm<sup>3</sup> para *Emcocel 90M*

Densidad (tapped):

0.45 g/cm<sup>3</sup> para *Avicel PH-101*

0.35 g/cm<sup>3</sup> para *Emcocel 90M*

Densidad (true): 1.512 – 1.668 g/cm<sup>3</sup>

**Velocidad de Flujo:** 1.41 g/s para *Emcocel 90M*

**Punto de fusión:** 260-270 °C.

**Contenido de humedad:** típicamente menos de 5% w/w. Sin embargo, diferentes grados pueden contener cantidades variables de agua

**Distribución de tamaño de partícula:** el tamaño de partícula medio es 20-200  $\mu\text{m}$ .

**Solubilidad:** ligeramente soluble en 5% peso/ volumen de solución de hidróxido de sodio; prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de solventes orgánicos.

**Superficie de área específica:**

1.06–1.12m<sup>2</sup>/g para *Avicel PH-101*;

1.21–1.30m<sup>2</sup>/g para *Avicel PH-102*;

0.78–1.18m<sup>2</sup>/g para *Avicel PH-200*.

**Estabilidad y condiciones de almacenamiento:** la celulosa microcristalina es estable, a pesar de ser un material higroscópico. Se debe almacenar en un contenedor bien cerrado en un lugar fresco y seco.

**Incompatibilidades:** la celulosa microcristalina es incompatible con agentes oxidantes fuertes.

**Método de manufactura:** es fabricada por hidrólisis controlada con soluciones de ácido mineral diluido de alfa-celulosa, obtenida de la pulpa de materiales fibrosos de plantas. Seguido de la hidrólisis, la hidrocélulosa es purificada por filtración.

**Seguridad:** es ampliamente utilizada en formulaciones farmacéuticas orales y productos alimenticios y es generalmente considerada como un material relativamente no tóxico y no irritante. La celulosa microcristalina no es absorbida sistemáticamente seguida de la administración oral y esto tiene un pequeño potencial tóxico. El consumo de largas cantidades de celulosa puede tener un efecto laxante, además este puede ser un problema cuando es utilizada como un excipiente en formulaciones farmacéuticas.

**Precauciones de manejo:** Puede ser irritante a los ojos.



### 3.6.2 Monografía de Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)

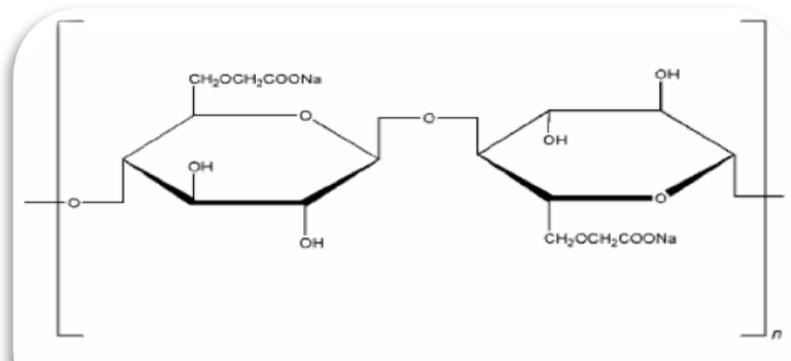


Figura No. 64 Estructura Química de croscarmelosa sódica

**Nombre químico:** Celulosa, Carboximetil éter, sal de sodio.

**Sinónimos:** *Ac-Di-Sol*, carboximetilcelulosa entrecruzada de sodio, *Explocel*; goma modificada de celulosa, *Nymcel ZSX*; *Pharmacel XL*; *Solutab*; *Vivasol*.

**Número de registro:** CAS-[74811-65-7]

**Formula empírica y peso molecular:**

Croscarmelosa sódica es un polímero de enlace cruzado de carboximetilcelulosa de sodio. Su peso molecular típico es 90 000- 700 000.

**Función:** Desintegrante en tabletas y cápsulas.

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas y tecnología:** En tabletas, puede ser utilizada en ambos procesos de compresión directa y granulación húmeda. Cuando se utiliza en granulación húmeda la croscarmelosa sódica debe ser adicionada intra y extragranularmente. En concentraciones arriba del 5% p/p puede ser utilizada como desintegrante de tabletas, además normalmente 2% p/p, es utilizado en tabletas fabricadas por compresión directa y 3% p/p en tabletas preparadas por el proceso de granulación húmeda.

Tabla No. 26 Usos de la croscarmelosa sódica.

<i>Usos</i>	<i>Concentración (%)</i>
Desintegrante en cápsulas	10-25
Desintegrante en tabletas	0.5-5.0

**Descripción:** polvo blanco o blanco grisáceo, inodoro.



Figura No. 65 Microfotografía electrónica de barrido de Croscarmelosa sódica, (C. Rowe, 2006)

**Solubilidad:** insoluble en agua, rápidamente se hincha de 4 a 8 veces de su volumen original en contacto con agua. Prácticamente insoluble en acetona, etanol y tolueno.

**Propiedades típicas:**

Acidez/alcalinidad: pH= 5.0-7.0, en dispersiones acuosas.

Densidad (bulk): 0.529 g/cm<sup>3</sup> para *Ac-Di-Sol*.

Densidad (tapped): 0.819 g/cm<sup>3</sup> para *Ac-Di-Sol*.

Densidad (true): 1.543 g/cm<sup>3</sup> para *Ac-Di-Sol*.

Distribución de tamaño de partícula: *Ac-Di-Sol*, no es retenida más del 2% en una malla de #200 (73.7µm) y no más del 10% es retenido en una malla de #325 (44.5µm).

Superficie de área específica: 0.81-0.83m<sup>2</sup>/g.

**pH:** 5 a 7 en dispersiones acuosas.

**Estabilidad y condiciones de almacenamiento:** Es un material higroscópico estable. No es compatible con ácidos fuertes o con sales solubles de hierro y algún otro metal como aluminio, mercurio, y zinc.

**Seguridad:** Croscarmelosa sódica es principalmente utilizada como desintegrante en formulaciones farmacéuticas y es generalmente considerada como un material esencialmente no tóxico y no irritante. Sin embargo, su consumo oral de largas cantidades de croscarmelosa sódica puede tener un efecto laxante.

**Incompatibilidades:** la eficacia de los desintegrantes, como la croscarmelosa sódica, puede ser ligeramente reducida en formulaciones de tabletas preparadas por procesos de granulación húmeda ó compresión directa que contienen excipientes higroscópicos; como sorbitol. No es compatible con ácidos fuertes o con sales solubles de hierro y algunos otros metales como: aluminio, mercurio y zinc.

**Método de manufactura:** la celulosa alcalina es preparada por pasos de la celulosa, obtenida de la pulpa de la madera o fibras de algodón, en solución de hidróxido de sodio. La celulosa alcalina se hace reaccionar con monocloroacetato de sodio obteniendo carboximetilcelulosa de sodio. Después de que la reacción de sustitución se completo y todo el hidróxido de sodio ha sido usado, el exceso de monocloroacetato de sodio lentamente hidroliza a ácido glicólico. El ácido glicólico cambia unos pocos grupos de carboximetil sodio a ácidos libres y cataliza la formación de enlaces cruzados para producir croscarmelosa sódica. La cual se extrae con alcohol y algún restante de cloruro de sodio o glicolato de sodio es removido. Se obtiene una pureza mayor a 99.5%.

### 3.6.3 Monografía de Estearato de Magnesio

**Sinónimos:** Octadecanoato de magnesio, ácido octadecanoico, sal de magnesio, ácido esteárico, sal de magnesio.

**Nombre químico:** Ácido octadecanoico sal de magnesio.

**Número de registro:** CAS-[557-04-0].

**Fórmula Empírica y peso molecular:**  $C_{36}H_{70}MgO_4 = 591.34$  g/mol

La USP NF 23, describe al estearato de magnesio como un compuesto de magnesio y una mezcla de ácidos orgánicos sólidos, que consiste en proporción variable de estearato de magnesio y palmitato de magnesio ( $C_{32}H_{62}MgO_4$ ).

**Fórmula Estructural:**  $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$

**Función:** lubricante de tabletas y cápsulas.

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas o tecnología:** el estearato de magnesio es ampliamente utilizado en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas. Es principalmente usado como lubricante en la manufactura de cápsulas y tabletas a concentraciones entre 0.25% y 5.0% w/w. Es también utilizado en cremas.

**Descripción:** es un polvo fino, ligeramente blanco, precipitado, polvo impalpable de baja densidad de bulto, teniendo un olor casi imperceptible de ácido esteárico y sabor característico. El polvo es graso al contacto y rápidamente se adhiere a la piel.

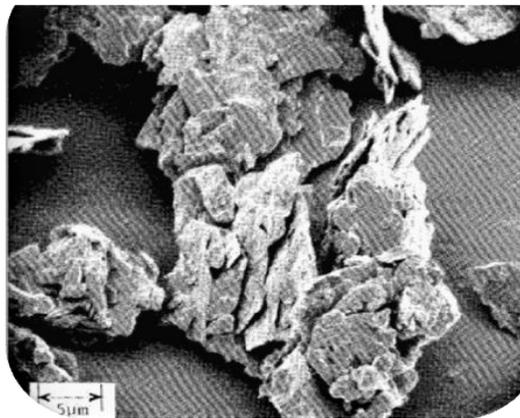


Figura No. 66 Microfotografía electrónica de barrido de Estearato de Magnesio, (C. Rowe, 2006)

**Propiedades típicas:**

Formas cristalinas: el estearato de magnesio de alta pureza ha sido separado como un trihidrato, dihidrato y en forma anhidra.

Densidad (bulk): 0.159 g/cm<sup>3</sup>

Densidad (tapped): 0.286 g/cm<sup>3</sup>

Densidad (true): 1.092 g/cm<sup>3</sup>

Punto de flama: 250°C

**Velocidad de flujo:** fluidez pobre, polvo cohesivo.

**Rango de fusión:**

117-150°C (muestras comerciales)

126-130°C (estearato de magnesio altamente puro).

**Solubilidad:** prácticamente insoluble en etanol, etanol (95%), éter y agua; ligeramente soluble en benceno caliente y etanol (95%) caliente.

**Superficie de área específica:** 1.6-14.8 m<sup>2</sup>/g.

**Estabilidad y condiciones de almacenamiento:** Es estable y debe ser almacenado en un contenedor bien cerrado, en un lugar fresco y seco.

**Incompatibilidades:** Es incompatible con ácidos, bases y sales de hierro. Evite mezclar con materiales oxidantes fuertes. El estearato de magnesio no puede ser usado en productos que contienen aspirina, algunas vitaminas y la mayoría de sales alcalinas.

**Método de manufactura:** el estearato de magnesio es preparado por la interacción de soluciones acuosas de cloruro de magnesio con estearato de sodio o por la interacción de óxido de magnesio, hidróxido, o carbonato con ácido esteárico a elevadas temperaturas.

**Seguridad:** es ampliamente utilizado como excipiente farmacéutico y es generalmente considerado como no tóxico en administraciones orales. Sin embargo, el consumo de largas cantidades puede producir un efecto laxante o irritación en la mucosa.

**Comentarios:** es hidrofóbico y puede retardar la disolución de un fármaco en una forma farmacéutica sólida; la concentración más baja posible es aún utilizada en dichas formulaciones (5-10%). Un incremento en el coeficiente de variación de mezclado y descenso en la velocidad de disolución han sido observados seguidos de la mezcla de estearato de magnesio con los gránulos de la tableta.



La velocidad de disolución de las tabletas y la fuerza de compresión disminuyen cuando el tiempo de mezclado incrementa; y el estearato de magnesio puede incrementar la friabilidad de las tabletas. Los tiempos de mezclado con estearato de magnesio deben ser cuidadosamente controlados. La existencia de varias formas cristalinas han sido establecidas (trihidratado, dihidratado y forma amorfa)

#### 5.4 Monografía de Talco

**Sinónimos:** *Altalco; E553, Luzenac Pharma, Magsil Star.*

**Nombre químico:** Talco

**Número de registro:** CAS-[14807-96-6]

**Fórmula Empírica y peso molecular:** = El talco es purificado del silicato de magnesio hidratado, la fórmula aproximada es  $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$  g/mol. Puede contener pequeñas cantidades de silicato de aluminio y hierro.

**Función:** Agente anticaking; deslizante, diluyente en cápsulas y tabletas, así como lubricante.

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas y tecnología:** ampliamente utilizado como lubricante y diluyente en formas farmacéuticas sólidas. Sin embargo, es ampliamente utilizado como retardador de la disolución en el desarrollo de productos de liberación controlada.

Tabla No. 27 Usos del Talco.

<i>Usos</i>	<i>Concentración (%)</i>
Polvo	90-99
Deslizante y lubricante en tabletas	1.0-10
Diluyente en cápsulas y tabletas	5.0-30

**Descripción:** el talco es un polvo muy fino, blanco a blanco grisáceo, inodoro, impalpable, untuoso, cristalino. Se adhiere rápidamente a la piel y es suave al contacto.

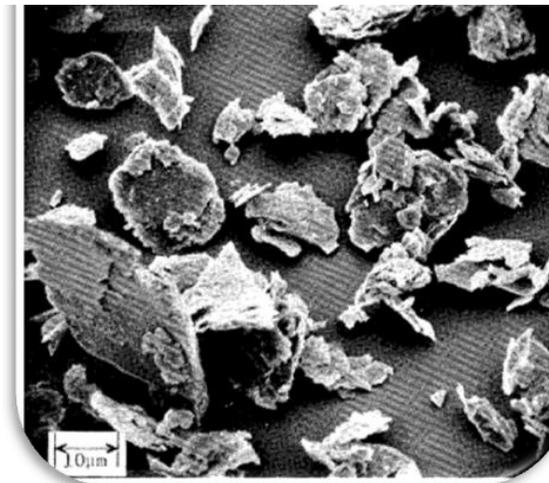


Figura No. 67 Microfotografía electrónica de barrido de Talco, (C. Rowe, 2006).

### **Propiedades típicas:**

Dureza (Mohs): 1.0- 1.5

Contenido de humedad: el talco absorbe cantidades insignificantes de agua a 25°C y humedades relativas arriba de 90%.

Distribución de tamaño de partícula: varía con la fuente y grado de material. Dos grados típicos son  $\geq 99\%$  a través 74µm (malla #200) o  $\geq 99\%$  a 44µm (malla #325).

Área específica: 2.41-2.42 m<sup>2</sup>/g

**Solubilidad:** prácticamente insoluble en ácidos diluidos y alcalinos, solventes orgánicos y agua.

**pH:** 7 a 10 para un 20% p/v en dispersión acuosa.

**Estabilidad y condiciones de almacenamiento:** el talco es un material estable y puede ser esterilizado por calor a 160 °C por no menos de una hora. Puede también ser esterilizado por la exposición de óxido de etileno o irradiación gamma. Debe almacenarse en un contenedor bien cerrado, en un lugar fresco y seco.

**Incompatibilidades:** incompatible con compuestos cuaternarios de amonio.

**Método de manufactura:** es naturalmente un mineral hidropolisilicato encontrado en muchas partes del mundo incluyendo, Australia, China, Italia, etc.

La pureza del talco varía dependiendo del país de origen. Es extraído y pulverizado antes de ser sujeto a proceso de flotación para remover varias impurezas tales como: asbestos (tremolita); carbón, dolomita, óxido de hierro y varios otros minerales de magnesio y carbonato. Seguido de este proceso, el talco es un polvo fino, tratado con ácido clorhídrico, lavado con agua y entonces secado.

**Seguridad:** el talco es principalmente utilizado en formulaciones de tabletas y cápsulas. No es absorbido sistemáticamente seguido de una administración oral y es considerado como un material no tóxico. Sin embargo, el abuso de productos intranasales o intravenosos que contienen talco puede causar granulomas en los tejidos del cuerpo, particularmente el pulmón. Tiene potencial carcinogénico.

**Precauciones de manejo:** el talco es irritante si se inhala y el prolongado exceso de exposición puede causar neumoconiosis.