



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

**“ESTUDIO DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE MEMANTINA EN TABLETAS  
MEDIANTE ELECTROFORESIS CAPILAR CON DETECCIÓN INDIRECTA”.**

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

**JUAN CARLOS CORTÉS ROSAS**

ASESORA: DRA. ALMA LUISA REVILLA VÁZQUEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN



DEPARTAMENTO DE

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

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

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

Estudio de los perfiles de disolución de memantina en  
tabletas mediante electroforesis capilar con detección  
indirecta.

que presenta el pasante: Juan Carlos Cortés Rosas  
con número de cuenta: 30015858-8 para obtener el título de:  
Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de febrero de 2011.

PRESIDENTE Dra. Eva María Molina Trinidad  
VOCAL Dra. Alma Luisa Revilla Vázquez  
SECRETARIO Dra. Gabriela Vargas Martínez  
PRIMER SUPLENTE MC Elvia Adriana Morales Hipólito  
SEGUNDO SUPLENTE OFB. Adriana Gil García

## **AGRADECIMIENTOS:**

### A la UNAM:

Por la oportunidad de poder desarrollarme académicamente y poder así cumplir un objetivo principal en mi vida.

### A la FES-Cuautitlán:

Por la formación en cuanto a conocimientos y valores que en esta facultad adquirí con el tiempo, también le agradezco por conocer a profesores y personas que cambiaron mi vida para bien y poder apoyarme en ellos en los momentos que solo no hubiera podido superar.

### A la Dra. Alma Luisa Revilla Vázquez:

Por la confianza que me ha dado, al poder trasmitirme sus conocimientos en el aspecto académico como humano, por sus consejos, por el apoyo que me ha brindado, al igual de tenerme paciencia y fe para que yo pudiera terminar esta tesis, a través de esfuerzo y compromiso. Espero que nunca cambie y siga así durante mucho tiempo.

### A mi madre María de Lourdes:

Por confiar en mí, por demostrarme que soy capaz de realizar muchas cosas, por enseñarme buenos valores, por siempre alentarme en esos momentos en los que trate de dejar todo, en consolarme en momentos tristes, por ser un ejemplo para mí, en ser mi guía en la vida, por escucharme, por tu cariño incondicional de madre, por dedicar tu vida para poder verme crecer, por esas y más cosas te dedico de corazón este trabajo, gracias mama te adoro.

### A mi padre Pedro:

Por la comprensión, por tu cariño como padre, por los consejos brindados, por tu educación, la paciencia que me brindaste y el apoyo para lograr este gran objetivo, Gracias papá.

### A mi hermano Marco Antonio:

Por los momentos de convivencia que tenemos como hermanos y tomarme como un ejemplo para tu vida personal, es por eso que te admiro y respeto por lo cual te dedico parte de este trabajo.

### A mis tíos Raúl y Agustín:

Por todo el apoyo que me han brindado y siguen dando, ya que los considero como mis segundos padres, a pesar de todo lo que hemos pasado juntos como familia me han dado ejemplos y herramientas para poder llegar lejos en mi vida y poder darles un poco de agradecimiento con este trabajo. Gracias tíos por confiar en mí.

A Sandra:

Gracias por enseñarme otro tipo de vida, estar a mi lado, apoyarme para poder superarme en mi vida, por tu ayuda, por tu cariño y paciencia gracias.

A mis amigos de vida:

Carlos, Emilio, Vivian, Roberto (pecha), Juan Carlos (cosa), por la convivencia y los ánimos que me daban para poder terminar la carrera y poder realizar este trabajo.

A mis amigos de la facultad:

Joel, Israel (Jimmy), Luis, Lourdes, Yunwe, Nayeli, Tannia, Julieta, Gladyz, Fernando, Daniel (pato), Daniel (bonito), Hiram, Ana (kiri), Roció Lara, Marisol, Ivonne, Laura, Genoveva, Jesús (vala), Hugo (bloques) y Maye, por todos los momentos buenos y malos que compartimos.

A mis amigos del laboratorio L401:

Carlos Martínez, Fabiola, Rogelio, Elva, Belén, Marisol, Karen (karne), Carlos Cuando y Monserrat, por enseñarme conocimientos nuevos, resolverme dudas y por la convivencia que pasamos durante mi estancia.

Un agradecimiento especial para:

La UNAM DGAPA por el apoyo otorgado al Proyecto PAPIME201310.

***Considero más valiente al que conquista sus deseos, que al que conquista a sus enemigos, ya que la victoria más dura es la victoria sobre uno mismo.***

**Aristóteles.**

## ÍNDICE GENERAL.

Índice de figuras.....	8
Índice de tablas. ....	9
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCCIÓN. ....</b>	<b>11</b>
<b>II. GENERALIDADES. ....</b>	<b>13</b>
<b>GENERALIDADES.....</b>	<b>14</b>
<b>1. CLORHIDRATO DE MEMANTINA. ....</b>	<b>14</b>
<b>1.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2. ANÁLISIS QUÍMICO.....</b>	<b>15</b>
<b>1.3. FARMACOCINÉTICA.....</b>	<b>15</b>
<b>1.3.1. ABSORCIÓN. ....</b>	<b>15</b>
<b>1.3.2. DISTRIBUCIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3.3. METABOLISMO.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3.4. MECANISMO DE ACCIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3.4.1. Efectos sobre la acción dopaminérgica.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3.4.2. Efectos sobre la transmisión glutamatérgica. ....</b>	<b>17</b>
<b>1.3.5. EXCRECIÓN. ....</b>	<b>17</b>
<b>2. DISOLUCIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>2.1. PRINCIPIOS BÁSICOS.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2. DEFINICIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3. HISTORIA.....</b>	<b>19</b>
<b>2.4. PERFILES DE DISOLUCIÓN. ....</b>	<b>21</b>
<b>2.5. ENFOQUE INDEPENDIENTE DE MODELO UTILIZANDO UN FACTOR DE SIMILITUD.....</b>	<b>22</b>
<b>2.6. ESTUDIO DE DISOLUCIÓN IN VITRO Y CORRELACIÓN <i>IN VITRO-IN VIVO</i>.         24</b>	
<b>2.6.1. CORRELACIÓN IN VITRO-IN VIVO .....</b>	<b>24</b>
<b>2.7. CONDICIONES PARA LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN. ....</b>	<b>24</b>
<b>2.7.1. Desarrollo de un nuevo método de disolución. ....</b>	<b>24</b>
<b>2.7.2. Descripción del aparato 2.....</b>	<b>25</b>

2.7.3.	<i>Medio de disolución</i> .....	27
2.7.4.	<i>Temperatura</i> .....	28
2.7.5.	<i>Agitación</i> .....	28
2.8.	<b>FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN</b> .....	28
2.8.1.	<i>Factores relacionados a las propiedades fisicoquímicas del fármaco</i> .....	29
2.8.2.	<i>Factores que se relacionan con la forma de dosificación sólida</i> .....	29
2.8.3.	<i>Factores relacionados a los aparatos de la prueba de disolución</i> .....	30
2.8.4.	<i>Factores relacionados a los parámetros de la prueba de disolución</i> .....	31
2.9.	<b>UTILIDAD Y APLICACIONES DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN PARA FORMAS SÓLIDAS</b> .....	31
3.	<b>ELECTROFORESIS CAPILAR</b> .....	33
3.1.	<b>CONCEPTOS DE ELECTROFORESIS Y ELECTROFORESIS CAPILAR</b> .....	33
3.2.	<b>TIPOS DE ELECTROFORESIS</b> .....	34
3.3.	<b>FLUJO ELECTROOSMÓTICO</b> .....	35
3.4.	<b>INSTRUMENTACIÓN EN ELECTROFORESIS CAPILAR</b> .....	38
3.5.	<b>INTRODUCCIÓN DE LA MUESTRA</b> .....	39
3.5.1.	<i>Inyección Electrocinética</i> .....	39
3.5.2.	<i>Inyección hidrodinámica</i> .....	40
3.5.	<b>DETECCIÓN</b> .....	40
3.6.	<b>DETECCIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA CON ARREGLO DE DIODOS. (DIODE ARRAY DETECTION (DAD))</b> .....	40
3.7.	<b>DETECCIÓN INDIRECTA</b> .....	41
III.	<b>OBJETIVOS</b> .....	42
	<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	43
	<b>OBJETIVOS PARTICULARES</b> .....	43
IV.	<b>METODOLOGÍA</b> .....	44
4.5.	<b>EQUIPO</b> .....	45
4.6.	<b>REACTIVOS</b> .....	45
4.7.	<b>MUESTRAS</b> .....	45
4.8.	<b>PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL</b> .....	46
4.8.1.	<b>Condiciones para la prueba de disolución en el Disolutor automatizado Vankel Modelo VK7000</b> .....	46

4.8.2.	Procedimiento para la prueba de disolución. ....	46
4.8.3.	Condiciones para el equipo de Electroforesis Capilar. ....	47
4.8.4.	Preparación del electrolito soporte (20 ml a 50 mM). ....	47
4.8.5.	Preparación del estándar de Clorhidrato de memantina. ....	48
4.8.6.	Procedimiento para realizar la curva de calibración. ....	48
4.8.7.	Procedimiento para el estudio de los perfiles de disolución. ....	48
4.8.8.	Análisis de Mauger. ....	50
<b>V.</b>	<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS. ....</b>	<b>51</b>
5.1.	LINEALIDAD DEL SISTEMA. ....	52
5.2.	PERFILES DE DISOLUCIÓN. ....	59
5.3.	MODELOS DE DISOLUCIÓN. ....	61
	<i>Cinética de orden cero. ....</i>	<i>61</i>
	<i>Cinética de primer orden. ....</i>	<i>63</i>
	<i>Modelo de Higuchi o modelo de la raíz cuadrada. ....</i>	<i>64</i>
	<i>Modelo de Korsmeyer-Peppas o Modelo de la potencia. ....</i>	<i>65</i>
	<i>Modelo de Hixson-Crowell. ....</i>	<i>67</i>
	<i>Modelo de Weibull. ....</i>	<i>69</i>
5.4.	ANÁLISIS DE MAUGER. ....	72
5.5.	RESUMEN DE RESULTADOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN. ....	73
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONES. ....</b>	<b>74</b>
<b>VII.</b>	<b>REFERENCIAS. ....</b>	<b>76</b>
	Trabajos citados. ....	77
<b>VIII.</b>	<b>ANEXOS. ....</b>	<b>80</b>

## Índice de figuras.

<b>Figura 1.</b> Molécula de Clorhidrato de Memantina.	<b>14</b>
<b>Figura 2.</b> Procesos que ocurren cuando una forma farmacéutica sólida es expuesta a fluidos en condiciones <i>in vivo-in vitro</i> .	<b>19</b>
<b>Figura 3.</b> Aparato 2 (paletas).	<b>26</b>
<b>Figura 4.</b> Distribución de cargas en la interfaz del capilar de sílice y flujo electroosmótico resultante.	<b>35</b>
<b>Figura 5.</b> Perfiles de flujo para los líquidos: (a) por presión electroosmótica, y (b) por presión hidrodinámica.	<b>36</b>
<b>Figura 6.</b> Velocidades desarrolladas en presencia del flujo electroosmótico. La longitud de la flecha junto al ion indica la magnitud de su velocidad, y el sentido de la flecha indica el sentido del movimiento. El electrodo negativo estaría situado a la derecha y el positivo a la izquierda para esta disolución.	<b>37</b>
<b>Figura 7.</b> Esquema general de un mecanismo de electroforesis capilar.	<b>38</b>
<b>Figura 8.</b> Esquema demostrativo de la detección indirecta. A) paso de un co-ion detectable a través del detector dando una señal continua. B) paso del analito en el detector rompiendo con la señal continua. C) una vez que pasa el analito se observa un pico invertido, el cual se interpreta como una señal indirecta.	<b>41</b>
<b>Figura 9.</b> Curva de calibración para Memantina en agua desionizada.	<b>53</b>
<b>Figura 11.</b> Gráfico del modelo ajustado para la curva de calibración.	<b>55</b>
<b>Figura 12.</b> Gráfico de valores predichos para la curva de calibración.	<b>56</b>
<b>Figura 13.</b> Gráfica de residuos para la curva de calibración.	<b>57</b>
<b>Figura 14.</b> Perfiles de disolución de tabletas de MPI Pharmaceutica en agua destilada.	<b>60</b>
<b>Figura 15.</b> Perfiles de disolución de tabletas de Ebixa en agua destilada.	<b>60</b>
<b>Figura 16.</b> Cinética de orden cero para los promedios de los datos de MPI Pharmaceutica.	<b>61</b>
<b>Figura 17.</b> Cinética de orden cero para los promedios de los datos de Ebixa.	<b>62</b>
<b>Figura 18.</b> Cinética de primer orden para los promedios de los datos de MPI Pharmaceutica.	<b>63</b>
<b>Figura 19.</b> Cinética de primer orden para los promedios de los datos de Ebixa.	<b>63</b>
<b>Figura 20.</b> Gráfico del modelo de Higuchi de los datos promedio obtenidos para MPI Pharmaceutica.	<b>64</b>
<b>Figura 21.</b> Gráfico del modelo de Higuchi de los datos promedio obtenidos para Ebixa.	<b>65</b>
<b>Figura 22.</b> Gráfico del modelo de la potencia con los datos promedio para MPI Pharmaceutica.	<b>66</b>
<b>Figura 23.</b> Gráfico del modelo de la potencia con los datos promedio para Ebixa.	<b>66</b>
<b>Figura 24.</b> Gráfico de los datos promedio para el modelo de Hixson-Crowell para MPI Pharmaceutica.	<b>68</b>
<b>Figura 25.</b> Gráfico de los datos promedio para el modelo de Hixson-Crowell para Ebixa.	<b>69</b>
<b>Figura 26.</b> Gráfico de los datos promedio obtenidos para el modelo de Weibull para MPI Pharmaceutica.	<b>70</b>
<b>Figura 27.</b> Gráfico de los datos promedio obtenidos para el modelo de Weibull para Ebixa.	<b>70</b>
<b>Figura 28.</b> Curva de calibración 2 de Memantina en agua desionizada.	<b>90</b>
<b>Figura 29.</b> Grafico del modelo ajustado para la curva de calibración 2.	<b>92</b>
<b>Figura 30.</b> Gráfico de valores predichos para la curva de calibración 2.	<b>93</b>
<b>Figura 31.</b> Gráfica de residuos para la curva de calibración 2.	<b>94</b>

## Índice de tablas.

<b>Tabla 1.</b> Propiedades fisicoquímicas de memantina HCl.	<b>15</b>
<b>Tabla 2.</b> Curva de calibración, en la cual se pesó una cantidad de 19.8 mg de principio activo estándar.	<b>52</b>
<b>Tabla 3.</b> Coeficientes de la curva de calibración.	<b>54</b>
<b>Tabla 4.</b> Análisis de varianza para la curva de calibración.	<b>54</b>
<b>Tabla 5.</b> Análisis de Varianza con Carencia de Ajuste para la curva de calibración.	<b>55</b>
<b>Tabla 6.</b> Valores Predichos para la curva de calibración.	<b>56</b>
<b>Tabla 7.</b> Residuos Atípicos de la curva de calibración.	<b>57</b>
<b>Tabla 8.</b> Puntos Influyentes de la curva de calibración.	<b>57</b>
<b>Tabla 9.</b> Parámetros estadísticos para la curva de calibración.	<b>58</b>
<b>Tabla 10.</b> Datos obtenidos durante la disolución de tabletas de MPI Pharmaceutica.	<b>59</b>
<b>Tabla 11.</b> Datos obtenidos durante la disolución de tabletas de Ebixa.	<b>59</b>
<b>Tabla 12.</b> Valores del exponente $n$ para la ley de la potencia.	<b>67</b>
<b>Tabla 13.</b> Constantes a y b para el modelo de Weibull.	<b>71</b>
<b>Tabla 14.</b> Valores del exponente b para el modelo de Weibull.	<b>71</b>
<b>Tabla 15.</b> Datos de la aplicación del análisis de Mauger para las formulaciones de MPI Pharmaceutica y Ebixa.	<b>72</b>
<b>Tabla 16.</b> Condensado de modelos de disolución para MPI Pharmaceutica y Ebixa.	<b>73</b>
<b>Tablas 17 y 18.</b> Resultados obtenidos durante la disolución para MPI Pharmaceutica.	<b>81</b>
<b>Tablas 19 y 20.</b> Resultados obtenidos durante la disolución para Ebixa.	<b>82</b>
<b>Tabla 21.</b> Datos obtenidos para las tabletas de MPI Pharmaceutica.	<b>83</b>
<b>Tabla 22.</b> Datos obtenidos para las tabletas de Ebixa.	<b>83</b>
<b>Tabla 23.</b> Datos obtenidos para las tabletas de MPI Pharmaceutica para la cinética de primer orden.	<b>84</b>
<b>Tabla 24.</b> Datos obtenidos para las tabletas de Ebixa para la cinética de primer orden.	<b>84</b>
<b>Tabla 25.</b> Datos obtenidos del modelo de la Raíz cuadrada para MPI Pharmaceutica.	<b>85</b>
<b>Tabla 26.</b> Datos obtenidos del modelo de la Raíz cuadrada para Ebixa.	<b>85</b>
<b>Tabla 27.</b> Datos obtenidos de la disolución y ajustados al modelo de la potencia de la potencia para MPI Pharmaceutica.	<b>86</b>
<b>Tabla 28.</b> Datos obtenidos de la disolución y ajustados al modelo de la potencia para Ebixa.	<b>86</b>
<b>Tabla 29.</b> Datos obtenidos por el modelo de Hixson-Crowell para la formulación de MPI Pharmaceutica.	<b>87</b>
<b>Tabla 30.</b> Datos obtenidos por el modelo de Hixson-Crowell para la formulación de Ebixa.	<b>87</b>
<b>Tabla 31.</b> Datos obtenidos para el modelo de Weibull para MPI Pharmaceutica.	<b>88</b>
<b>Tabla 32.</b> Datos obtenidos para el modelo de Weibull para Ebixa.	<b>88</b>
<b>Tabla 33.</b> Datos para el cálculo de F1 y F2 de Ebixa.	<b>89</b>
<b>Tabla 34.</b> Datos para el cálculo de F1 y F2 de MPI Pharmaceutica.	<b>89</b>
<b>Tabla 35.</b> Curva de calibración 2, en la cual se pesó una cantidad de 20.1 mg de principio activo estándar.	<b>90</b>
<b>Tabla 36.</b> Coeficientes de la curva de calibración 2.	<b>91</b>
<b>Tabla 37.</b> Análisis de Varianza de la curva de calibración 2.	<b>91</b>
<b>Tabla 38.</b> Análisis de Varianza con Carencia de Ajuste para la curva de calibración 2.	<b>92</b>
<b>Tabla 39.</b> Valores Predichos para la curva de calibración 2.	<b>93</b>
<b>Tabla 40.</b> Residuos Atípicos de la curva de calibración 2.	<b>94</b>
<b>Tabla 41.</b> Puntos Influyentes de la curva de calibración 2.	<b>95</b>

# **I. INTRODUCCIÓN.**

## INTRODUCCIÓN.

La memantina (figura 1), es un nuevo fármaco derivado de la amantadina que pertenece a la familia de los antagonistas de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Los resultados de las investigaciones realizadas con la memantina han puesto de manifiesto que este fármaco, previene el deterioro y la muerte de las neuronas asociadas a una serie de enfermedades nerviosas degenerativas. (1) (2) Un estudio básico fue el de Reiseberg, en el 2003, pues mostro una buena mejoría en la funcionalidad de los pacientes con demencia moderada y grave. En un meta de análisis reciente, se revisó la eficacia y seguridad de la memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y mixta. Los resultados mostraron cómo existía un beneficio en los estadios moderados a graves, tanto de la enfermedad de Alzheimer como de las demencias vasculares. En estadios leves los beneficios son referidos como marginales. En una publicación del 2006 se mostró en 400 sujetos una aceptable eficiencia y seguridad de la memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve y moderada. (3)

El desarrollo de nuevas formulaciones de medicamentos requiere la realización de estudios tanto *in vitro* como *in vivo* que pongan de manifiesto que estos son capaces de aportar la misma cantidad de principio activo que los ya establecidos. La biodisponibilidad puede variar de un laboratorio a otro e incluso en un mismo laboratorio pueden apreciarse diferencias relevantes entre los distintos lotes de fabricación. (4)

Dentro del mercado, se está evaluando la formulación de memantina por parte de los laboratorios Alpharma y dado que la prueba de desintegración no garantiza que la formulación libere el fármaco de la manera deseada es necesario realizar la prueba de disolución, ya que las tabletas deben primero disolverse en el tracto gastrointestinal para absorberse. Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco es determinada por la velocidad de disolución de las tabletas. (5)

Por otra parte la electroforesis capilar (CE) es una técnica de separación, junto con los procedimientos tradicionales de electroforesis. Esta técnica permite separar biomoléculas o fármacos de características básicas, donde la cromatografía líquida se muestra menos eficaz. (6)

La detección indirecta consiste en añadir al electrolito de separación una especie química que presente señal ante el detector que se está utilizando; una especie química que contenga cromóforos en el caso de la espectrofotometría UV-Visible. El paso del electrodo de separación y el cromóforo por el detector origina una señal de absorción constante proporcionando una línea paralela al eje de las abscisas; los analitos que son transparentes al detector al pasar por el mismo generan un pico negativo, con ayuda del software los electroferogramas mostrarán picos positivos como en el caso de la detección directa. (7) Siendo la memantina un compuesto que no presenta absorción en el intervalo que involucra UV/Vis, es necesario utilizar la detección indirecta para su determinación.

En el presente trabajo se llevó a cabo la adaptación de un método analítico para la determinación de clorhidrato de memantina para la realización de los estudios de disolución. Este método se desarrollo de una manera confiable, eficiente y rápida, empleando la técnica de electroforesis capilar con detección indirecta, aprovechando los estudios previos realizados en el laboratorio.

## **II. GENERALIDADES.**

## GENERALIDADES



Figura 1. Molécula de Clorhidrato de memantina.

### 1. CLORHIDRATO DE MEMANTINA.

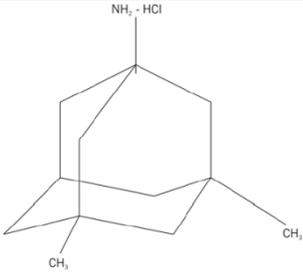
La memantina se usa para tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Funciona al reducir la excitación anormal en el cerebro. La memantina puede ayudar a las personas con la enfermedad de Alzheimer a pensar más claramente y realizar las actividades diarias más fácilmente, pero no es una curación y no detiene la progresión de la enfermedad. (8)

La memantina (1-amino-3,5-dimethyl-adamantane) fue aprobada en 2002/2003 para el tratamiento moderado o severo de la enfermedad del Alzheimer. Aunque diversos estudios han demostrado que la memantina antagoniza directamente algunos subtipos de receptores neuronales nicotínicos de acetil colina y el de tres tipos de receptores de la serotonina, que es predominantemente conocido como bloqueador con una afinidad moderada del canal abierto de la N-metil-D-aspartato (NMDA). (2) También es empleada para la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington y el dolor neuropático. (9)

#### 1.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.

Las propiedades fisicoquímicas de la molécula son parte importante para el desarrollo del método, ya que estas marcan la pauta para conocer el tipo de detector que se utilizará, pH del soporte o buffer, disolvente para formar la solución, entre otras. En la tabla 1 se muestran algunas de sus propiedades. (10)

**Tabla 1.** Propiedades fisicoquímicas de memantina HCl. (10)

Descripción.	Polvo blanco cristalino e inodoro.
CAS.	41100-52-1
Formula molecular.	$C_{12}H_{21}N-HCl$
Formula estructural (10)	
Peso molecular.	215.76 g/mol
Nombres empíricos.	Amino-3,5-dimetil-clorhidrato de adamantadina. 1-amino-3,5-dimethyl-adamantane. (2)
Solubilidad.	Muy soluble en agua.
pKa.	10.79

## 1.2. ANÁLISIS QUÍMICO.

No se logró encontrar métodos documentados en la FEUM, USP, o Farmacopea Británica para la determinación de clorhidrato de memantina en comprimidos o en alguna otra forma farmacéutica. Lo que da posibilidad de utilizar métodos ya existentes por electroforesis capilar de zona para otros análogos de la amantadina como lo es el clorhidrato de rimantadina utilizado actualmente.

## 1.3. FARMACOCINÉTICA.

### 1.3.1. ABSORCIÓN.

La memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. El tiempo empleado en alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ) está entre 3 y 8 horas. No hay indicios de la influencia de alimentos en la absorción de memantina. (11)

### **1.3.2. DISTRIBUCIÓN.**

En su distribución, tanto en órganos como en tejidos, la memantina presenta una afinidad diversa, sin que se acumulen cantidades residuales dignas de mención.

La memantina prácticamente no se fija a la albúmina humana (menos de 10%) ni tampoco a las proteínas del plasma fresco. (12)

Las dosis diarias de 20 mg producen concentraciones plasmáticas constantes de memantina que oscilan entre 70 y 150 ng/ml con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se obtuvo un índice medio LCR (líquido cefalorraquídeo)/suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Alrededor del 45% de memantina se encuentra unida a proteínas plasmáticas. (11)

### **1.3.3. METABOLISMO.**

En el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto original. Los principales metabolitos en humanos son N-3,5-dimetil-gludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado *in vitro* ningún metabolismo catalizado por citocromo P 450. En un estudio con <sup>14</sup>C-memantina administrado vía oral, se recuperó una media del 84% de la dosis dentro de los 20 días, excretándose más del 99% por vía renal. (11)

### **1.3.4. MECANISMO DE ACCIÓN.**

#### ***1.3.4.1.Efectos sobre la acción dopaminérgica.***

Estudios *in vitro* acerca del nivel de la dopamina y sus metabolitos en todo el cerebro en sus diferentes regiones han demostrado que después de la administración de la memantina se incrementa el recambio de dopamina. Los estudios realizados en cortes cerebrales, sinaptosomas o células han indicado que solamente altas concentraciones de memantina aumentan la liberación de dopamina basal estimulada eléctricamente; si bien la memantina

es dopamimética desde el punto de vista funcional, no actúa por influencia directa sobre la transmisión dopaminérgica. (12)

#### ***1.3.4.2.Efectos sobre la transmisión glutamatérgica.***

Los estudios realizados acerca de la LTP (Long Term Potentiation) indican una influencia de la memantina sobre la transmisión glutamatérgica. (12)

#### **1.3.5. EXCRECIÓN.**

La memantina se elimina de manera monoexponencial con una vida media ( $T_{1/2}$ ) terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, la depuración total asciende a 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y parte de la depuración total renal se logra por secreción tubular. La función renal también incluye la reabsorción tubular, probablemente mediada por proteínas transportadoras de cationes. El índice de eliminación renal de memantina bajo condiciones de orina alcalina puede reducirse en un factor entre 7 y 9. La alcalinización de la orina se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o por una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes.

Población de pacientes específica: En voluntarios ancianos con función renal normal y reducida (la depuración de creatinina es de 50 a 100 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), se observó una correlación significativa entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento renal total de memantina.

No se ha estudiado el efecto de los trastornos hepáticos en la farmacocinética de memantina. Como la memantina sólo se metaboliza en una proporción menor y en metabolitos sin actividad antagonista NMDA, no se prevén cambios clínicos relevantes en la farmacocinética de los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. (11)

## **2. DISOLUCIÓN.**

### **2.1. PRINCIPIOS BÁSICOS.**

Una solución puede definirse como una mezcla de dos o más componentes que forman una sola fase molecularmente homogénea. Se denomina disolvente al componente que determina la fase de la solución y normalmente constituye la mayor parte del sistema. Los demás componentes reciben el nombre de solutos y se dispersan en forma de moléculas o iones en el disolvente, es decir, se disuelven en el disolvente.

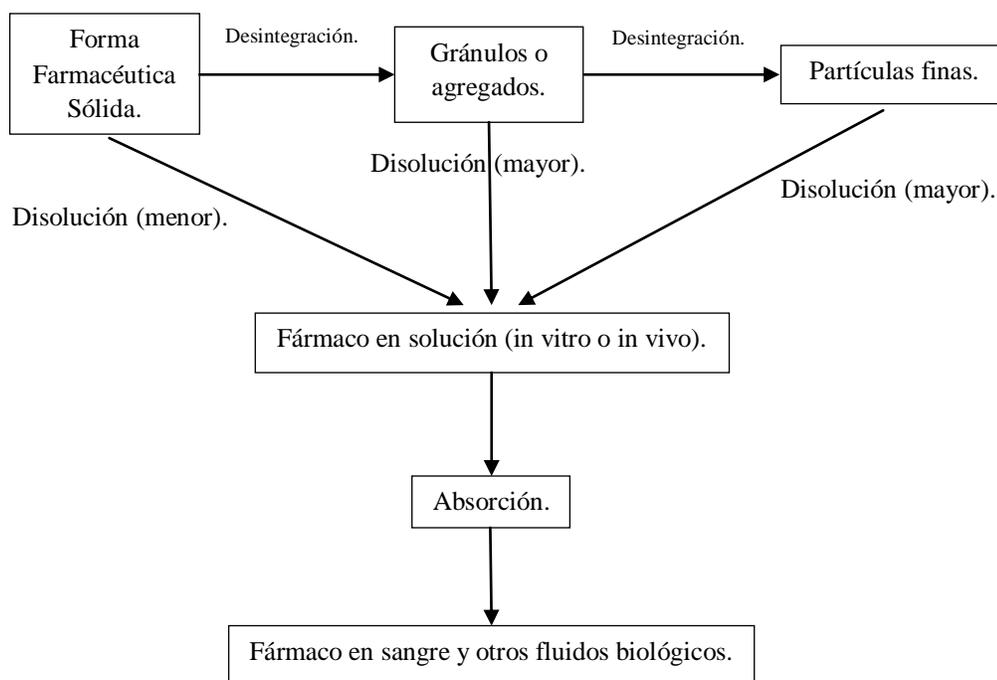
Se conoce como disolución al paso de las moléculas o iones del estado sólido a una solución. Se denomina solubilidad del soluto en el disolvente a la magnitud de la disolución en una serie de condiciones experimentales determinadas. Por consiguiente, la solubilidad de una sustancia es la cantidad de la misma que pasa a la solución cuando se establece el equilibrio entre la solución y la sustancia en exceso (sin disolver). (13)

### **2.2.DEFINICIÓN.**

Es el proceso mediante el cual una sustancia sólida interactúa con un disolvente para producir una solución, es decir, una dispersión molecular homogénea.

El proceso de absorción de un fármaco, después de la administración oral, depende entre otros factores, de la disolución en condiciones fisiológicas, por lo tanto, la evaluación de la velocidad de disolución *in vitro* podría ser una predicción del comportamiento *in vivo*. (figura 2)

Existen dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido. Uno de ellos es la disolución intrínseca, que se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante. El segundo término es la disolución aparente, que se refiere a la disolución de un fármaco contenido en una forma farmacéutica, sin considerar una superficie constante de sólido. (14)



**Figura 2.** Procesos que ocurren cuando una forma farmacéutica sólida es expuesta a fluidos en condiciones *in vivo-in vitro*. (15)

### 2.3. HISTORIA.

La administración de formulaciones orales sólidas ha sido la principal vía de administración en este siglo. Sin embargo fue hace algunos años atrás (mediados de los 50's) que los científicos dieron a conocer la importancia del proceso de disolución.

En 1897, Noyes y Whitney desarrollaron el primer experimento de disolución y lo publicaron bajo el nombre de "The rate of solution of solid substances in their own solutions". El experimento se llevó a cabo en cilindros de vidrio que eran sumergidos en vasos que contenían agua y una temperatura constante; los cilindros eran rotados a una velocidad constante. De este experimento los autores reportaron que la velocidad de disolución es proporcional a la diferencia entre la concentración instantánea (C) a un tiempo (t) y la solubilidad de saturación (Cs), de la cual se obtuvo la ecuación 1:

$$\frac{dC}{dt} = k(C_s - C) \quad \text{Ecuación (1)}$$

Noyes y Whitney atribuyeron el mecanismo de disolución a una delgada capa de difusión, la cual es formada alrededor de la superficie del sólido y a través de la cual las moléculas se difunden a la fase acuosa. (16)

Sin embargo, el trabajo de Noyes y Whitney, como así la mayor parte del trabajo que se llevó a cabo durante la primera parte de este siglo, se concentró en el estudio de los aspectos fisicoquímicos de la disolución como se aplica a las sustancias químicas. Los más importantes de estos estudios fueron la aplicación de la ley de difusión de Fick a la ecuación de Noyes y Whitney por parte de Nernst y Brunner en 1904 y el desarrollo de la famosa ley de la raíz cubica de disolución de Hixson y Crowell en 1931.

A mediados de siglo, el énfasis comenzó a desplazarse hacia el exámen de los efectos de la conducta de disolución de los farmacos sobre la actividad de los preparados farmacéuticos. Uno de los estudios preliminares con este propósito fue llevado a cabo por J. Edwards en 1951 en comprimidos de aspirina. Sobre la base de sus hallazgos informo que “debido a su escasa solubilidad, la acción analgésica de los comprimidos de aspirina estaría controlada por su velocidad de disolución en el estómago y en el intestino”. Sin embargo Edwards no llevo a cabo ningún estudio *in vivo* para evaluar su postulado.

Aproximadamente 8 años más tarde, Shenoy y Col demostraron la validez de la sugerencia de Edwards de la correlación *in vitro/in vivo* por medio de la demostración de una relación directa entre la biodisponibilidad de la anfetamina de comprimidos de liberación sostenida y su velocidad de disolución *in vitro*. Otros estudios, en especial los de Nelson, Levy y otros, confirmaron más allá de toda duda el efecto significativo de la conducta de disolución de los fármacos sobre sus actividades farmacológicas. Debido a la importancia de estos hallazgos, las pruebas de disolución comenzaron a surgir como un tema dominante tanto en el campo académico farmacéutico como en la industria farmacéutica.

A finales de la década de 1960 las pruebas de disolución se convirtieron en un requerimiento obligatorio para diversos preparados. Sin embargo, el papel de la disolución en la absorción de los fármacos está lejos de ser comprendido perfectamente. A pesar del éxito informado de diversos estudios de correlación *in vivo/in vitro*, la disolución no es un predictor de la eficacia terapéutica. Más bien es una herramienta cualitativa que puede

proporcionar información valiosa relacionada con la biodisponibilidad biológica de un fármaco así como de la uniformidad entre un lote y otro. Otra área de dificultad es el hecho de que la exactitud y la precisión del procedimiento de prueba dependen en gran medida del estricto cumplimiento de demasiados parámetros sutiles y de detallados controles operativos.

A pesar de estas desventajas, la disolución se considera hoy en día una de las pruebas de control de calidad más importantes realizadas en los preparados farmacéuticos. (17)

#### **2.4. PERFILES DE DISOLUCIÓN.**

La absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, tras la administración oral depende, de la liberación del principio activo del producto, la disolución en las condiciones fisiológicas y la permeabilidad en el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del proceso *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución en formas farmacéuticas sólidas.

Un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. En la literatura se ha demostrado que si una prueba comparativa de los perfiles de disolución entre el medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, equivalentes farmacéuticos que muestran comportamientos semejantes en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrán también una biodisponibilidad comparable.

Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el factor de similitud  $f_2$ , un valor puntual que proviene de un modelo matemático, que permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y de prueba. Esta aproximación es válida bajo las siguientes condiciones:

- Los tiempos de muestreo son idénticos para ambos productos.
- Se cuenta con al menos 3 o 4 tiempos de muestreo. La norma NOM-177-SSA1-1998 establece 5 tiempos de muestreo para lograr una mejor caracterización de la curva.
- Los perfiles se realizan en las mismas condiciones operacionales.
- El coeficiente de variación del porcentaje disuelto no es mayor del 20% para el primer tiempo y no es mayor que el 10% para los tiempos subsecuentes.
- La curva de disolución se evalúa en su parte ascendente y en su meseta.
- Si  $f_2 \geq 50$  (50-100) se considera que los perfiles son similares. (18)

## 2.5. ENFOQUE INDEPENDIENTE DE MODELO UTILIZANDO UN FACTOR DE SIMILITUD.

Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia ( $f_1$ ) y un factor de similitud ( $f_2$ ) para comparar los perfiles de disolución. El factor de diferencia ( $f_1$ ) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)}{\sum_{t=1}^n (R_t)} \times 100 \quad \text{Ecuación (2)}$$

Donde  $n$  es el número de puntos temporales,  $R_t$  es el valor de disolución de la tanda de referencia (anterior al cambio) en el tiempo  $t$ , y  $T_t$  es el valor de disolución de la tanda de prueba (posterior al cambio) en el tiempo  $t$ .

El factor de similitud ( $f_2$ ) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas.

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left( 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{-0.5} \times 100 \right\} \quad \text{Ecuación (3)}$$

A continuación hay un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud:

1. Determinar el perfil de disolución de dos productos de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).
2. Usando los valores de disolución medios de ambas curvas en cada intervalo temporal, calcular el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ) usando las ecuaciones que figuran arriba.
3. Para que las curvas se consideren similares, los valores de  $f_1$  deberán estar cerca de 0, y los valores de  $f_2$  deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de  $f_1$  de hasta 15 (0-15) y los valores de  $f_2$  mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).

Este método independiente de modelo es más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución cuando hay tres a cuatro o más puntos temporales de disolución disponibles. También deberá considerarse las siguientes recomendaciones como sugerencias adicionales para el enfoque general:

- Las mediciones de disolución de las tandas de prueba y referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones. Los puntos temporales de disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos. La tanda de referencia utilizada deberá ser el producto fabricado más recientemente antes del cambio.
- Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos.
- Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente porcentual de variación en los puntos temporales más tempranos no deberá ser más del 20%, y en otros puntos temporales no deberá ser más del 10%.
- Los valores de disolución medios de  $R_t$  pueden derivarse o de la última tanda anterior al cambio (de referencia) o las últimas dos tandas o más fabricadas consecutivamente antes del cambio. (19)

## **2.6. ESTUDIO DE DISOLUCIÓN IN VITRO Y CORRELACIÓN *IN VITRO-IN VIVO*.**

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas. Debido a la naturaleza de estos factores, la evaluación de la velocidad de disolución *in-vitro* puede ser una predicción del comportamiento *in vivo*, siempre y cuando el paso limitante para la absorción sea la disolución.

Los estudios de disolución *in-vitro* son importantes ya que permiten establecer el perfil de disolución del fármaco. (20)

### **2.6.1. CORRELACIÓN IN VITRO-IN VIVO**

Los estudios de perfil de disolución de fármacos a partir de un medicamento, han sido utilizados para relacionar los parámetros de disolución *in vitro* con los parámetros *in vivo*, lo cual ayuda a pronosticar como los cambios de formulación o de proceso de fabricación del medicamento, pudieran afectar la biodisponibilidad del principio activo.

Los estudio de correlación *in vitro* son importantes ya que permiten sustituir un estudio de bioequivalencia por un estudio *in vitro* que en este caso es un perfil de disolución. (20)

## **2.7. CONDICIONES PARA LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.**

### **2.7.1. *Desarrollo de un nuevo método de disolución.***

Los datos de disolución sobre la base de una prueba discriminatoria y bien desarrollada tienen un enorme valor en la selección de la formulación apropiada. La prueba de disolución también sirve como un mecanismo de control de rutina para asegurar la uniformidad de lotes de producción regulares. Una de las primeras decisiones que debe tomarse en el proceso del desarrollo de un nuevo método de disolución es la elección del aparato. Hay tres tipos principales de aparatos, algunos están en uso actual por parte de compañías farmacéuticas, universidades y otros órganos reguladores. Se aconseja que el

aparato sea científicamente realista, económicamente estable y tenga la capacidad de proporcionar una condición hidrodinámica eficaz. La temperatura del medio de disolución debe ser mantenida rigurosamente con vibraciones mínimas y sin puntos de calentamiento excesivos localizados.

El aparato debe servir para la pruebas de diversos tipos de formas farmacéuticas con una técnica de muestreo conveniente y reproducible que dé como resultado la mínima alteración del lecho de disolución de la formulación de la condición hidrodinámica del medio de disolución. Deben usarse métodos analíticos simples y rápidos, ya que muchos fármacos tienden a degradarse con rapidez en soluciones acuosas. Un aspecto importante es la determinación de la velocidad intrínseca por medio de ecuaciones que se acoplen al perfil de disolución.

Una vez que se ha establecido el patrón de disolución de la forma farmacéutica, puede llevarse a cabo un estudio *in vivo* para establecer la correlación *in vitro/in vivo*. Es aconsejable que estos estudios sean realizados en seres humanos y no en animales ya que el hombre va a ser el vehículo final para la disolución de los fármacos. (17)

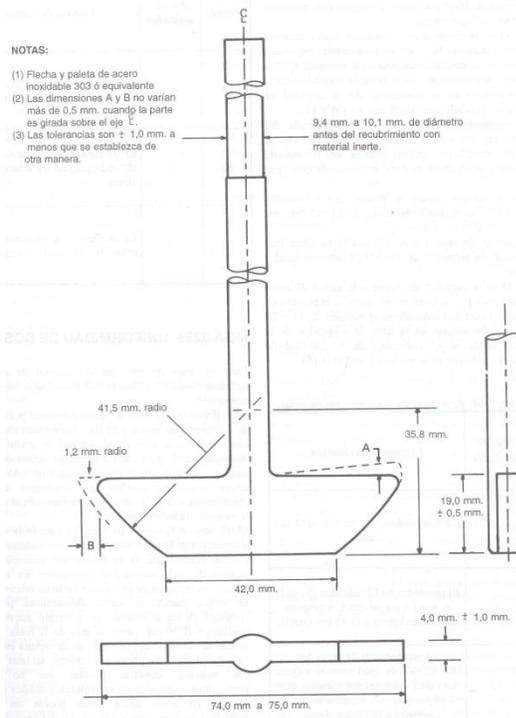
### **2.7.2. Descripción del aparato 2.**

Los equipos comerciales de disolución por lo general constan de un baño de agua y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- Un vaso cilíndrico con tapa.
- Un eje transmisor.
- Un regulador de velocidad de rotación.
- Una hélice.

El vaso cilíndrico debe ser de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 mm a 175 mm de alto y de 98 mm a 106 mm de diámetro interno con capacidad para 1 000 ml; la tapa debe estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de muestra. El eje transmisor mide 9.4 mm

a 10.1 mm de diámetro, debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente sin bombeo. Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede más de 2.0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso. El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo a lo indicado para cada producto (generalmente entre 25 rpm y 150 rpm) y con una variación de  $\pm 4.0$  por ciento. La hélice agitadora es una paleta de  $4 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$  de espesor y de  $19 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$  de alto, en forma de sección de un círculo de radio de  $45.5 \text{ mm} \pm 1.0 \text{ mm}$  y cuerdas paralelas subtendidas de  $42 \text{ mm} \pm 1.0 \text{ mm}$  y de  $74.5 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ , quedando la sección más pequeña hacia abajo. La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de  $35.8 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$ . La línea central de la cuchilla pasa a través del eje transmisor de tal manera que la sección de 42 mm de la misma quede perpendicular al eje transmisor al final del mango (figura 3) formando una unidad que puede estar recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte. Durante la prueba se debe mantener una distancia de  $25 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$  entre la cuchilla y el fondo del vaso. (21)



**Figura 3.** Aparato 2 (paletas). (21)

Para mantener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote, se puede utilizar una espiral de material no reactivo. (21)

### **2.7.3. Medio de disolución**

En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento *in vivo* del producto. Sin embargo, no hace falta una adherencia estricta al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas de la sustancia medicinal y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral.

Por lo general el volumen del medio de disolución es de 500, 900 ó 1000 ml. Es deseable pero no obligatorio tener condiciones de pila.

Se deberá realizar todas las pruebas de disolución para formas de dosificación de IR a  $37 \pm 0,5$  °C. Se puede utilizar el método de cesta y paleta para realizar las pruebas de disolución bajo condiciones de medios múltiples.

Para fármacos insolubles en agua o poco solubles en agua, se recomienda el uso de un surfactante como laurilsulfato sódico. Se deberá justificar la necesidad y cantidad del surfactante.

Ciertos productos y formulaciones medicinales son sensibles al aire disuelto en el medio de disolución y necesitarán desaireación. Por lo general, las formas de dosificación en cápsulas tienden a flotar durante las pruebas de disolución con el método de paleta. En tales casos, se recomienda utilizar varias vueltas de una hélice de alambre (USP) alrededor de la cápsula.

Se deberá realizar las pruebas de aptitud de los aparatos con un patrón de rendimiento (es decir, calibradores) por lo menos dos veces al año y después de cualquier cambio o movimiento significativo en el equipo. Sin embargo, es posible que un cambio de cesta a paleta o viceversa requiera recalibrado. Los equipos y la metodología de disolución deberán incluir las indicaciones de operación relacionadas con el producto como la desaireación del

medio disuelto y el uso de una hélice de alambres para las cápsulas. La validación de los procedimientos automatizados en comparación con los procedimientos manuales deberá estar bien documentada. (19)

#### **2.7.4. Temperatura.**

Dado que la solubilidad de los fármacos depende de la temperatura su control cuidadoso durante el proceso de disolución es muy importante y debe mantenerse dentro de un intervalo de 0.5 °C. En general siempre se mantiene una temperatura de 37 °C durante las determinaciones de disolución. El efecto de las variaciones de temperatura del medio de disolución depende principalmente de las curvas de temperatura/solubilidad del fármaco y de los excipientes del preparado. (17)

La temperatura del medio se mide en la distancia media entre la superficie del medio de disolución y el fondo de la paleta y a no menos de 1.0 cm de la pared del vaso. (18)

#### **2.7.5. Agitación**

Por lo general, se deberá mantener condiciones de agitación suave durante las pruebas de disolución para permitir un poder de discriminación máximo y para detectar productos con un pobre rendimiento *in vivo*. Utilizando el método de cesta, la agitación (o velocidad de mezcla) común es de 50-100 rpm; con el método de paleta, es de 50-75 rpm. Casi nunca se utilizan los Aparatos 3 y 4 para evaluar la disolución de productos medicinales de liberación inmediata. (19)

### **2.8. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN.**

En cuanto a la formulación del producto farmacéutico o en su proceso, los cambios durante el desarrollo, manufactura u optimización del producto puede influir directamente en su disolución y en su biodisponibilidad. Los datos de velocidad de disolución pueden ser significativos solo si los resultados de pruebas sucesivas en la misma forma de dosificación

son consistentes. Deben existir resultados reproducibles incluso cuando se desarrolla en diferentes laboratorios o por personal diferente. Para lograr una reproducibilidad alta, todas las variables que influyen la prueba deben ser claramente entendidas y posiblemente controladas.

La variedad de factores que pueden afectar la velocidad de disolución *in vitro* es considerable. Pueden clasificarse de la siguiente manera:

### ***2.8.1. Factores relacionados a las propiedades fisicoquímicas del fármaco.***

- Solubilidad: La solubilidad acuosa del fármaco es el principal factor que determina la velocidad de disolución.
- Tamaño de partícula: Existe una relación directa entre el área de superficie del fármaco y su velocidad de disolución. El área de superficie aumenta con la disminución del tamaño de partícula, pudiéndose lograr una velocidad de disolución mayor por medio de la reducción del tamaño de las partículas.
- Estado cristalino: Las características de la fase sólida de los fármacos, como la amorficidad, la cristalinidad, el estado de hidratación y la estructura polimórfica, tienen influencia significativa sobre la velocidad de disolución. La forma amorfa tiene una mayor solubilidad y mayor velocidad de disolución que la forma cristalina. Lo mismo ocurre con la forma anhidra y con la forma más estable del fármaco cuando existen polimorfos.

### ***2.8.2. Factores que se relacionan con la forma de dosificación sólida.***

- Formulación: La velocidad de disolución de un fármaco puro puede ser alterada en forma significativa cuando se mezcla con diversos adyuvantes (diluyentes, tinturas, fijadores, agentes de degradación, desintegrantes y lubricantes) durante el proceso de elaboración de preparados sólidos. Una mala formulación causa una marcada reducción de la biodisponibilidad y una alteración de la respuesta clínica.

- Diluyentes y desintegrantes: El tipo y en ocasiones cantidad de estos componentes tienen un efecto importante en la velocidad de disolución del fármaco, pues ayuda a una desintegración mejor y más completa de la forma farmacéutica.
- Aglutinantes y agentes de granulación: La diferencia en los aglutinantes utilizados para los comprimidos dan como resultado características de disolución variables. En general, la granulación húmeda mejora las velocidades de disolución de fármacos escasamente solubles por medio de la adjudicación de propiedades hidrófilas a la superficie de los gránulos.
- Lubricantes: Los lubricantes hidrófobos reducen el área de interface efectiva fármaco-solvente por modificación de las características de superficie de los comprimidos, dando como resultado una disminución de su capacidad de humidificación y la prolongación de su tiempo de desintegración. Lubricantes hidrosolubles, generalmente aumentan la humidificación y mejoran la penetración del solvente en los comprimidos y gránulos, lográndose así la disminución de la tensión interfacial entre la superficie sólida y el solvente.
- Factores de procesamiento: Muchos factores de procesamiento involucrados en la fabricación de los comprimidos influyen enormemente sobre la velocidad de disolución de los fármacos. El método de granulación, la densidad, el contenido de humedad y la edad de los gránulos así como la fuerza de compresión contribuyen a las características de la velocidad de disolución del producto final.

### ***2.8.3. Factores relacionados a los aparatos de la prueba de disolución.***

- Diseño de los equipos: Incluyen la geometría y la estructura del recipiente, el tipo y la intensidad de la agitación así como la composición y el volumen del medio de disolución. Estos factores a su vez afectan la velocidad de erosión del preparado sólido intacto sobre las partículas, la dispersión de las partículas desintegradas, la homogeneidad del líquido de disolución y finalmente la reproducibilidad del sistema de una corrida a otra.

#### **2.8.4. Factores relacionados a los parámetros de la prueba de disolución.**

- Agitación: La relación entre la intensidad de agitación y la velocidad de disolución varía de forma considerable con el tipo de agitación usado, el grado de flujo laminar y turbulento en el sistema, la forma y el diseño del agitador y las propiedades fisicoquímicas del sólido.
- Temperatura. Dado que la solubilidad de los fármacos depende de la temperatura su control cuidadoso durante el proceso de solución es muy importante y debe mantenerse dentro de un espectro de 0.5 grados.
- Medio de disolución: La elección del líquido apropiado para las pruebas de disolución depende ampliamente de la solubilidad del fármaco, así como de simples motivos económicos y prácticos. Es importante cuidar su pH, tensión superficial y viscosidad. (22)

### **2.9. UTILIDAD Y APLICACIONES DE LA PRUEBA DE DISOLUCIÓN PARA FORMAS SÓLIDAS.**

La prueba de disolución es un requerimiento clave para el desarrollo, registro y control de calidad de las formas farmacéuticas sólidas en la industria farmacéutica. La prueba de disolución es útil para:

- El desarrollo y optimización del proceso/formulación.

Con ella se puede determinar si existen interferencias de los excipientes o del proceso de manufactura y en su caso aplicar las medidas correctivas pertinentes.

- Vigilar el desempeño del proceso de manufactura.

La prueba de disolución es una parte muy importante en las pruebas de control de calidad, y las desviaciones en las especificaciones de disolución pueden emitir alertas de calidad para detectar el punto del proceso en donde se está presentando una desviación.

- Minimizar el riesgo de bioinequivalencia entre lote y lote.

Los perfiles de disolución obtenidos durante la etapa de desarrollo del medicamento son de gran utilidad para establecer una correlación de parámetros de disolución in vitro con resultados de biodisponibilidad, y en su caso para poder establecer la bioequivalencia entre lote y lote.

- Obtener la aprobación reglamentaria de formas sólidas orales.

La prueba de disolución es un indicador efectivo de las buenas prácticas manufactura, y en su momento, comprueba si el proceso o la materia prima presentan desviaciones con respecto a las especificaciones de disolución. Las pruebas de disolución farmacopeicas son claras con respecto al porcentaje de disolución a un tiempo dado para cada monografía. Con un control de calidad adecuado, un control en el desarrollo y manufactura de un medicamento, una optimización del proceso y los estudios de bioequivalencia correspondientes, se tienen elementos para poder obtener la aprobación reglamentaria en base a un control de calidad para suministrar y mantener en la forma farmacéutica, los rasgos deseados y las propiedades características de identidad, pureza, uniformidad estabilidad y biodisponibilidad, dentro de los lineamientos establecidos, de modo tal que todos los lotes de producción cumplan con las normas legales. (15)

### **3. ELECTROFORESIS CAPILAR.**

#### **3.1. CONCEPTOS DE ELECTROFORESIS Y ELECTROFORESIS CAPILAR.**

El término electroforesis entraña el movimiento de especies cargadas bajo la influencia de un campo eléctrico. La velocidad de migración de las moléculas cargadas es función de la carga, tamaño y forma, y puede servir como una técnica de análisis en forma similar a los Rf en cromatografía, aunque la naturaleza de la separación no es muy parecida. Al igual que en la cromatografía, deben fijarse las condiciones de la electroforesis en función de las variables para utilizar la movilidad iónica como una medida analítica. (23)

La electroforesis convencional ha sido y continúa siendo de gran utilidad; sin embargo este tipo de separación electroforética es lenta, laboriosa y difícil de automatizar, y además no proporciona resultados cuantitativos precisos. La investigación y la aplicación de la electroforesis llevada a cabo en capilares tuvo un crecimiento explosivo durante la segunda mitad de la década de los ochenta, ello unido a la aparición de varios instrumentos comerciales. La electroforesis capilar (CE) da lugar a separaciones con volúmenes de muestra extraordinariamente pequeños (de 0.1 a 10 nL, en contraste con la electroforesis convencional en la cual se emplean volúmenes de muestra de orden de  $\mu\text{L}$ ) y con una elevada resolución y rapidez. (24)

Por lo que la CE es una técnica de separación que se ha desarrollado gracias a los avances de la cromatografía líquida de alta eficiencia junto con los procedimientos más tradicionales de electroforesis. Esta técnica permite separar bastante bien biomoléculas, donde la cromatografía líquida se muestra menos eficaz, y compuestos de pequeña masa molecular, difíciles de estudiar por los procedimientos clásicos de electromigración en soporte. (6)

### **3.2. TIPOS DE ELECTROFORESIS.**

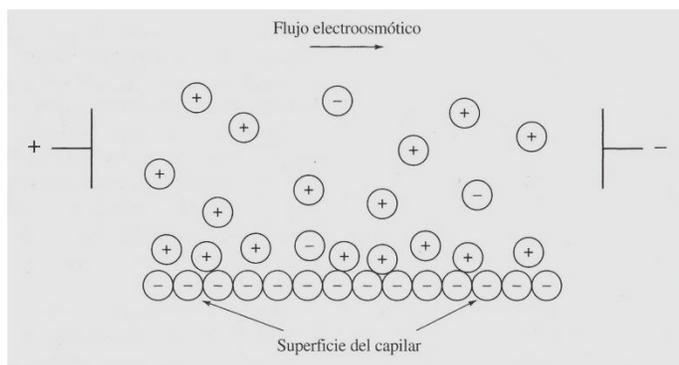
Las separaciones electroforéticas se llevan a cabo habitualmente en dos modalidades que difieren notablemente: electroforesis convencional y electroforesis capilar. La primera es la metodología clásica que ha sido utilizada durante muchos años para separar especies complejas, de elevado peso molecular, de interés biológico y bioquímico. Las separaciones convencionales se llevan a cabo sobre una capa delgada y plana o placa de un gel semisólido y poroso que contiene un tampón acuoso en el interior de sus poros.

Normalmente, esta placa tiene unas dimensiones de unos pocos centímetros de lado, y al igual que las placas de cromatografía en capa fina, es capaz de separar varias muestras simultáneamente. Las muestras se disponen como manchas o bandas sobre la placa, y se aplica el potencial de corriente continua, a través de la placa, durante un periodo de tiempo fijo. Cuando se juzga que las separaciones se han completado, se interrumpe el paso de la corriente, y las especies separadas se tiñen para visualizarse de modo similar a como se ha descrito para la cromatografía en capa fina.

La electroforesis convencional es, actualmente, la técnica de separación más ampliamente utilizada por biólogos y bioquímicos. Un examen detenido de monografías, libros de texto, o revistas de los campos de las ciencias de la vida, muestran cientos de fotografías de los desarrollos electroforéticos convencionales. La CE, es una versión instrumental de la electroforesis, ha sido desarrollada y utilizada desde la década de los 80's hasta nuestra fecha, llegando a ser una importante técnica de separación utilizada por químicos y científicos. En muchos casos, esta nueva modalidad de desarrollo de las separaciones electroforéticas es bastante satisfactorio en comparación de la electroforesis convencional, con diversas e importantes ventajas. (24)

### 3.3. FLUJO ELECTROSMÓTICO.

Cuando se aplica un potencial elevado a través de un capilar de sílice que contiene un tampón, se origina normalmente un flujo electroosmótico, gracias a la cual el disolvente migra hacia el cátodo o el ánodo. La velocidad de migración puede ser aplicable.

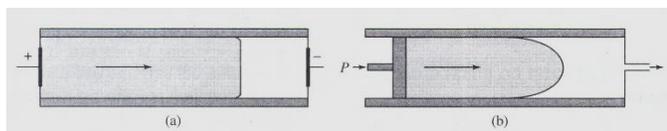


**Figura 4.** Distribución de cargas en la interfaz de capilar de sílice y flujo electroosmótico resultante. (24)

Como se indica en la figura 4, la causa del flujo electroosmótico es la doble capa eléctrica que se forma en la interface sílice/disolución. A valores de pH ácidos, la pared interna de un capilar de sílice presenta carga negativa debido a la ionización de los grupos silanol (Si-OH) de la superficie. Los cationes del tampón se agrupan sobre la superficie negativa del capilar de sílice para formar la doble capa eléctrica. Los cationes, situados en la capa exterior difusa de la doble capa, son atraídos hacia el cátodo o electrodo negativo, y que los cationes están solvatados arrastran al resto de la disolución con ellos, a lo largo del capilar.

Como se muestra en la figura 5, la electroósmosis conduce a un flujo en la disolución que tiene un perfil plano, perpendicular al capilar, a diferencia del perfil parabólico del flujo en cromatografía líquida, cuyo origen es la presión. Debido a este perfil esencialmente plano, el flujo electroosmótico no contribuye de manera significativa al ensanchamiento de banda del modo en que lo hace el flujo conducido por la presión en cromatografía. La velocidad del flujo electroosmótico es generalmente mayor a pH's altos, que las velocidades de migración electroforética de los iones individuales y llega a ser, en la práctica, el mecanismo de bombeo de la fase móvil en la electroforesis capilar de zona. Aunque los

analitos migran según sus cargas dentro del capilar, la velocidad de flujo electroosmótico es normalmente suficiente a pH's altos como para arrastrar a todas las especies, las cargadas positivamente, las neutras y las cargadas negativamente hacia el mismo extremo del capilar, de tal forma que todas ellas pueden detectarse al pasar por un punto común. El electroferograma resultante es similar a un cromatograma.



**Figura 5.** Perfiles de flujo para los líquidos: (a) por presión electroosmótica, y (b) por presión hidrodinámica. (24)

La velocidad de flujo electroosmótico  $v$  viene dada por una ecuación.

Esto es:

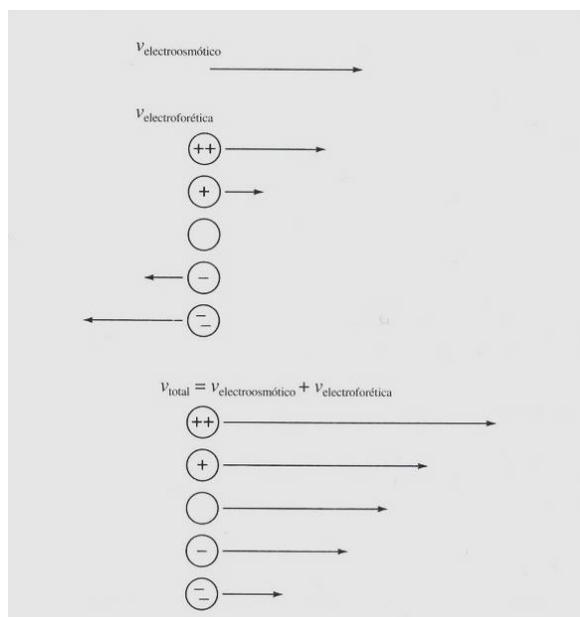
$$v = \mu_{eo} E \quad \text{Ecuación (4)}$$

En presencia de la electroósmosis, la velocidad de un ion es la suma de su velocidad de migración y de la velocidad del flujo electroosmótico. Así:

$$v = (\mu_e + \mu_{eo})E \quad \text{Ecuación (5)}$$

Obsérvese que  $\mu_e$ , en el caso de un anión, tendrá signo negativo.

Como consecuencia de la electroósmosis, el orden de elución en una separación por electroforesis capilar típica es: primero los cationes más rápidos, seguidos sucesivamente de los cationes más lentos, todas la especies neutras, en una única zona, y finalmente los aniones seguidos de los aniones más rápidos (véase figura 6). En pH's bajos la velocidad del flujo electroosmótico no es lo bastante grande como para superar la velocidad a la cual se mueven algunos aniones hacia el ánodo, en cuyo caso estas especies se desplazaran hacia el ánodo.



**Figura 6.** Velocidades desarrolladas en presencia de flujo electroosmótico. La longitud de la flecha junto al ion indica la magnitud de su velocidad, y el sentido de la flecha indica el sentido del movimiento. El electrodo negativo estaría situado a la derecha y el positivo a la izquierda para esta disolución. (24)

Es posible invertir el sentido del flujo electroosmótico normal por adición de un tensoactivo catiónico al tampón. El tensoactivo se adsorbe sobre la pared del capilar, y hace que ésta quede cargada positivamente. En esta nueva situación, los aniones del tampón se agrupan en las proximidades de la pared y son arrastrados hacia el cátodo, o electrodo negativo. Esta estrategia se utiliza a menudo para acelerar las separaciones de los aniones.

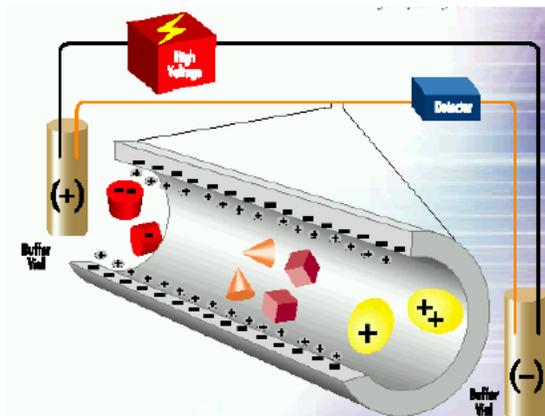
La electroósmosis es a menudo deseable en ciertos tipos de electroforesis capilar, pero no lo es en otros. Puede eliminarse el flujo electroosmótico por recubrimiento de la pared interna del capilar de sílice con un reactivo como el trimetilclorosilano, para disminuir los grupos silanol de la superficie. (24)

### 3.4. INSTRUMENTACIÓN EN ELECTROFORESIS CAPILAR.

Los componentes básicos de estos equipos son:

- a) Viales de entrada y salida.
- b) Medio electroforético o Buffer de corrida.
- c) Capilar.
- d) Fuente de poder de alto voltaje.
- e) Sistema de introducción de la muestra.
- f) Sistema de detección.
- g) Sistema de refrigeración.
- h) Sistema de registro. (10)

La instrumentación para la electroforesis capilar es sencilla (Véase figura 7). Un capilar de sílice fundida, que típicamente tiene de 10 a 100  $\mu\text{m}$  de diámetro interno y de 40 a 100 cm de longitud y que esta relleno de un tampón, conecta entre si dos recipientes que contienen el mismo tampón, que también contienen los electrodos de platino. (24) La diferencia de potencial aplicada puede llegar a los 600 V/cm, pero la intensidad no debe sobrepasar más de 300  $\mu\text{A}$ , con el fin de que la energía disipada se mantenga inferior a 3 W. para eliminar el calentamiento del capilar es preferible situarlo dentro de un recinto termostatzado. (6) La introducción de la muestra se lleva a cabo por uno de los extremos, y la detección en el otro extremo. El sentido de la polaridad de la fuente de alimentación de alto voltaje puede ser el indicado, o bien el contrario para lograr una rápida separación de los aniones.



**Figura 7.** Esquema general de un mecanismo de electroforesis capilar. (25)

Aunque la instrumentación es conceptualmente sencilla, hay dificultades significativas en la detección por ultravioleta (UV) en línea, debido a que los volúmenes implicados son muy pequeños. Puesto que el volumen de un capilar normal es de 4 a 5  $\mu\text{L}$ , los volúmenes de inyección y detección deben de ser del orden de unos pocos nanolitros, o menores. (24)

### **3.5. INTRODUCCIÓN DE LA MUESTRA.**

#### ***3.5.1. Inyección Electrocinética.***

Los métodos más corrientes de introducción de las muestras son la inyección electrocinética y la inyección por presión. El método de inyección electrocinética se retiran del depósito del tampón uno de los extremos del capilar y el correspondiente electrodo, y se colocan en un pequeño recipiente donde está situada la muestra. Se aplica entonces un potencial durante un tiempo determinado, lo que hace que la muestra penetre en el capilar debido a la actuación conjunta de los fenómenos de migración iónica y flujo electroosmótico. El extremo del capilar y el electrodo vuelven a introducirse en la disolución tampón, donde se mantienen durante el resto del proceso de separación. Esta técnica de inyección es discriminatoria al introducir mayor cantidad de los iones más móviles respecto a los más lentos.

El empleo de puntas de microinyección construidas a partir de capilares estrechados hasta diámetros muy pequeños permite la toma de muestras de entidades cuyo volumen es del orden de los picolitros, como sucede con las células aisladas y estructuras subcelulares en el interior de éstas. Esta técnica se ha empleado para estudiar aminoácidos y neurotransmisores procedentes de una sola célula. (24)

### **3.5.2. *Inyección hidrodinámica.***

En el método de inyección por presión, el extremo del capilar se coloca momentáneamente en un pequeño recipiente que contiene la muestra, y se utiliza una diferencia de presión para conducir la muestra al interior del capilar. Esta diferencia de presión proviene de aplicar vacío en el extremo del detector o de la aplicación de presión en el recipiente que contiene la muestra, o bien se consigue por elevación del extremo que contiene la muestra.

Tanto en el caso de la inyección electrocinética como en el de la inyección por presión, el volumen inyectado se controla por la duración de la inyección. Los volúmenes de inyección más habituales están comprendidos entre 5 y 50 nL, pero se han llegado a emplear volúmenes por debajo de 100 pL. Para un tampón de densidad y viscosidad similares a las del agua, una diferencia de altura de 5 cm durante 10 s inyecta aproximadamente 6 nL en un capilar cuyo diámetro interno es de 75  $\mu\text{m}$ . (24)

### **3.5. DETECCIÓN.**

Debido a que la mayoría de las modalidades de electroforesis capilar los analitos separados se desplazan pasando por un punto común, los detectores son semejantes en diseño y función a los de HPLC. Sin embargo, se encuentra una diferencia de comportamiento en los detectores, porque en la electroforesis capilar cada ion migra a una velocidad determinada por su movilidad electroforética. (24)

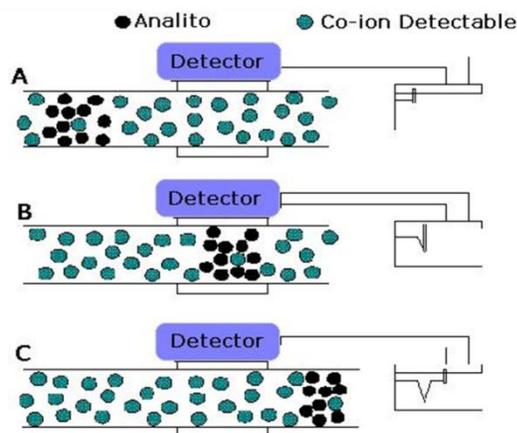
### **3.6. DETECCIÓN ESPECTROFOTOMÉTRICA CON ARREGLO DE DIODOS. (DIODE ARRAY DETECTION (DAD)).**

Consiste en un sistema con un lente acromático, un foco de luz en el capilar, donde el rayo de luz es dispersado por una rejilla de difracción, cada uno de los numerosos diodos que tiene el detector mide los picos estrechos del espectro. Una DAD puede monitorear una muestra a más de una longitud de onda. Es de gran utilidad cuando la longitud de onda máxima de los analitos es diferente; permite que la absorción de picos no relevantes pueda minimizarse.

El número de caídas de la longitud de onda en un fotodiodo es llamado anchura de pico. La detección por DAD puede producir límites de detección, sensibilidad y un intervalo de detección lineal igual o mayor a los detectores individuales o múltiples. La proporción de ruido en la señal espectral es independiente al número de longitudes de onda adquiridas, la anchura de pico individual no está predeterminada y la línea base del espectro está disponible a todos los tiempos. (26)

### 3.7. DETECCIÓN INDIRECTA.

Se ha utilizado el método de detección indirecta de absorbancia para lograr la detección de especies que, debido a su pequeña o nula absorptividad, resultan difíciles de detectar sin derivatización. Para ello, se incorpora un cromóforo iónico al electrolito soporte, lo que hace que el detector reciba una señal constante debida a la presencia de esta sustancia. El analito desplaza a algunos de los iones, de tal manera que la señal detectada desciende cuando una banda del analito atraviesa el detector. El analito se cuantifica por el descenso en el valor de la absorbancia. (24) En la figura 8 se puede observar el comportamiento de un analito con la detección indirecta.



**Figura 8.** Esquema demostrativo de la detección indirecta. A) paso de un co-ion detectable a través del detector dando una señal continua. B) paso del analito en el detector rompiendo con la señal continua. C) una vez que pasa el analito se observa un pico invertido, el cual se interpreta como una señal indirecta.

## **III.OBJETIVOS.**

## **OBJETIVO GENERAL.**

- Comprobar la aplicabilidad y confiabilidad de un método por electroforesis capilar con detección indirecta para estudiar los perfiles de disolución de memantina en tabletas.

## **OBJETIVOS PARTICULARES.**

- Adecuar el método desarrollado en caso de ser necesario por interferencias presentes en las formulaciones a estudiar.
- Estudiar los perfiles de disolución de Memantina en algunos productos farmacéuticos comerciales o en desarrollo.
- Comprobar la similitud o diferencia que pueda haber en los productos farmacéuticos bajo este estudio.

# **IV. METODOLOGÍA.**

## **4. METODOLOGÍA.**

### **4.5. EQUIPO.**

- Disolutor automatizado Vankel Modelo VK7000, Aparato Tipo II con bomba de calentamiento Vankel VK7500.
- Equipo de electroforesis capilar P/ACE MDQ, Beckman Coulter, con detector de arreglo de diodos DAD, acoplado a una computadora mediante el software 32 KARAT (Beckman Coulter, USA).
- Desionizador de agua tipo 1 (milliQ Plus Millipore ®).
- Potenciómetro HI 931401, Hanna Instruments.
- Agitador magnético (Thermolyne, MIRAKTM)
- Balanza Analítica (BOECO Alemania, 0.0001g de precisión)

### **4.6. REACTIVOS.**

- Ácido clorhídrico R.A. 36.5- 38% de pureza (J. T. Baker).
- Hidróxido de sodio (JT Baker, grado reactivo analítico).
- 4-metil-benzilamina (Sigma-Aldrich).
- Metanol grado HPLC pureza 99.98% (J. T. Baker).
- Agua desionizada 18.2  $\Omega$ cm MilliQ (Millipore, USA).
- Estándar de Clorhidrato de Memantina (Alpharma).

### **4.7. MUESTRAS.**

- Comprimidos de 20 mg de Clorhidrato de memantina (MPI Pharmaceutica).
- Comprimidos de 10 mg de Clorhidrato de memantina (Ebixa-Laboratorios Lundbeck).

## **4.8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

### **4.8.1. Condiciones para la prueba de disolución en el Disolutor automatizado Vankel Modelo VK7000.**

- Medio de disolución: agua destilada.
- Volumen de agua destilada del contenedor: 900 ml.
- Velocidad de agitación: 50 rpm.
- Temperatura:  $37 \pm 0.5$  °C.
- Tiempos de muestreo: 3, 6, 9, 15, 30, 60, 120 min.
- Tipo de aparato: Aparato 2 ( Paletas)
- Volumen de la alícuota: aproximadamente 3 ml con reposición de medio.

### **4.8.2. Procedimiento para la prueba de disolución.**

1. Llenar el recipiente contenedor con la cantidad exacta de 900 ml de agua destilada.
2. Colocarlo en el Disolutor
3. Verificar las condiciones de experimentación antes mencionadas.
4. Colocar la tableta o comprimido según sea el caso en el recipiente con el agua destilada.
5. Tomar el tiempo.
6. Tomar una muestra al tiempo de 3 min. Analizarla en electroforesis capilar.
7. Tomar una muestra al tiempo de 6 min. Analizarla en electroforesis capilar.
8. Tomar una muestra al tiempo de 9 min. Analizarla en electroforesis capilar.
9. Tomar una muestra al tiempo de 15 min. Analizarla en electroforesis capilar.
10. Tomar una muestra al tiempo de 30 min. Analizarla en electroforesis capilar.
11. Tomar una muestra al tiempo de 60 min. Analizarla en electroforesis capilar.
12. Tomar una muestra al tiempo de 120 min. Analizarla en electroforesis capilar.
13. Analizar los resultados obtenidos.

#### 4.8.3. Condiciones para el equipo de Electroforesis Capilar.

<b>Diámetro Interno del capilar</b>	75 $\mu$ m
<b>Longitud total del capilar</b>	43 cm
<b>Longitud efectiva al detector</b>	36.5 cm
<b>Voltaje de separación</b>	20 kV
<b>Electrolito soporte</b>	50 mM de 4-metilbencilamina en 1:4 metanol – agua, pH 9.0
<b>Tipo de inyección</b>	hidrodinámica
<b>Presión de inyección</b>	1.5 psi
<b>Tiempo de inyección</b>	5 s
<b>Detección (DAD)</b>	210 nm
<b>Temperatura</b>	20 °C

#### 4.8.4. Preparación del electrolito soporte (20 ml a 50 mM).

Medir 4 ml de metanol con la ayuda de una pipeta graduada, y colocarlo en un vaso de precipitado de 20 ml, al cual se le adicionara 13  $\mu$ l de 4-metilbencilamina homogenizar, adicionar 15 ml de agua desionizada y con la ayuda de una barra magnética, agitar y ajustar el pH a 9 con HCl 1.0 N y 0.1 N, trasferir a un matraz volumétrico de 20 ml y aforar con agua desionizada. La concentración a la que se prepara es de 50 mM.

*Nota:* La solución tiene una caducidad después de ser preparado de 4 días bajo refrigeración.

#### **4.8.5. Preparación del estándar de Clorhidrato de memantina.**

1. Pesar 20 mg de estándar de Clorhidrato de memantina y transferirlo en un matraz volumétrico de 50 ml, llevándolo a la marca de aforo con agua desionizada. (Solución A)
2. Tomar de la solución A 6 ml y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 ml, llevándolo a la marca de aforo con agua desionizada. (Solución B).

#### **4.8.6. Procedimiento para realizar la curva de calibración.**

1. Tomar 1 mililitro de la solución B, colocarlo en un matraz volumétrico de 10 ml y llevar a la marca de aforo con agua desionizada. [2.4  $\mu\text{g/ml}$ ].
2. Tomar 2 mililitros de la solución B, colocarlo en un matraz volumétrico de 10 ml y llevar a la marca de aforo con agua desionizada. [4.8  $\mu\text{g/ml}$ ].
3. Tomar 3 mililitros de la solución B, colocarlo en un matraz volumétrico de 10 ml y llevar a la marca de aforo con agua desionizada. [7.2  $\mu\text{g/ml}$ ].
4. Tomar 4 mililitros de la solución B, colocarlo en un matraz volumétrico de 10 ml y llevar a la marca de aforo con agua desionizada. [9.6  $\mu\text{g/ml}$ ].
5. Tomar 5 mililitros de la solución B, colocarlo en un matraz volumétrico de 10 ml y llevar a la marca de aforo con agua desionizada. [12  $\mu\text{g/ml}$ ].
6. Tomar 6 mililitros de la solución B, colocarlo en un matraz volumétrico de 10 ml y llevar a la marca de aforo con agua desionizada. [14.4  $\mu\text{g/ml}$ ].

Realizar por triplicado los pasos 1-6 con el fin de obtener 18 soluciones, los cuales se llevaran a una lectura en el equipo de Electroforesis Capilar a las condiciones antes ya mencionadas.

#### **4.8.7. Procedimiento para el estudio de los perfiles de disolución.**

Una vez obtenidos los perfiles de disolución mediante los resultados experimentales, se prosigue a conocer el comportamiento que tienen los mismos, esto se lograra a través de modelos matemáticos conocidos, los cuales se mencionarán a continuación con su respectiva ecuación.

- ***Cinética de disolución de orden cero.***

$$Q_t = Q_0 + Kt \quad \text{Ecuación (6)}$$

En donde:

$Q_0$  es la cantidad inicial o dosis de principio activo en la forma farmacéutica,  $Q_t$  es la cantidad de principio activo disuelto en la forma farmacéutica a un tiempo  $t$  de muestreo y  $K$  la constante de disolución de orden cero.

- ***Cinética de disolución de primer orden.***

$$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t \quad \text{Ecuación (7)}$$

En donde:

$Q_0$  es la cantidad inicial o dosis de principio activo en la forma farmacéutica,  $Q_t$  es la cantidad de principio activo remanente en la forma farmacéutica a un tiempo  $t$  de muestreo y  $K_1$  la constante de disolución de primer orden.

- ***Modelo de Higuchi.***

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_H t^{1/2} \quad \text{Ecuación (8)}$$

En donde:

$M_t$  es la cantidad de fármaco liberado,  $M_\infty$  es la cantidad de fármaco total,  $t$  tiempo de muestreo y  $K_H$  constante de Higuchi.

- ***Modelo de Korsmeyer-Peppas o modelo de la potencia.***

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_K t^n \quad \text{Ecuación (9)}$$

En donde:

$M_t/M_\infty$  es la fracción de fármaco liberado,  $t$  es el tiempo de muestreo y  $K_K$  es la constante del modelo de Korsmeyer-Peppas o modelo de la potencia.

- **Modelo de Hixson-Crowell.**

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t \quad \text{Ecuación (10)}$$

En donde:

$W_0$  es la cantidad inicial o dosis de principio activo en la forma farmacéutica,  $W_t$  es la cantidad de principio activo remanente en la forma farmacéutica a un tiempo  $t$  de muestreo y  $K_s$  la constante de disolución de Hixson y Crowell.

- **Modelo de Weibull.**

$$\text{Ln} \left[ -\text{Ln} \left( 1 - \left( \frac{M_t}{M_\infty} \right) \right) \right] = b \text{Ln}(t) - \text{Lna} \quad \text{Ecuación (11)}$$

En donde:

$M_t/M_\infty$  es la fracción de fármaco liberado,  $t$  es el tiempo de muestreo,  $a$  y  $b$  son las constantes de Weibull.

#### 4.8.8. Análisis de Mauger.

Con el fin de determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas formulaciones, se llevara a cabo el análisis de mauger, determinando el valor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ).

Los cuales se calcularan con las fórmulas siguientes:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n (Rt - Tt)}{\sum_{t=1}^n Rt} \times 1$$

No existe diferencia si el valor calculado se encuentra entre 0 y 15.

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left( 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right)^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Existe similitud si el valor calculado es mayor a 50.

# **V.RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.**

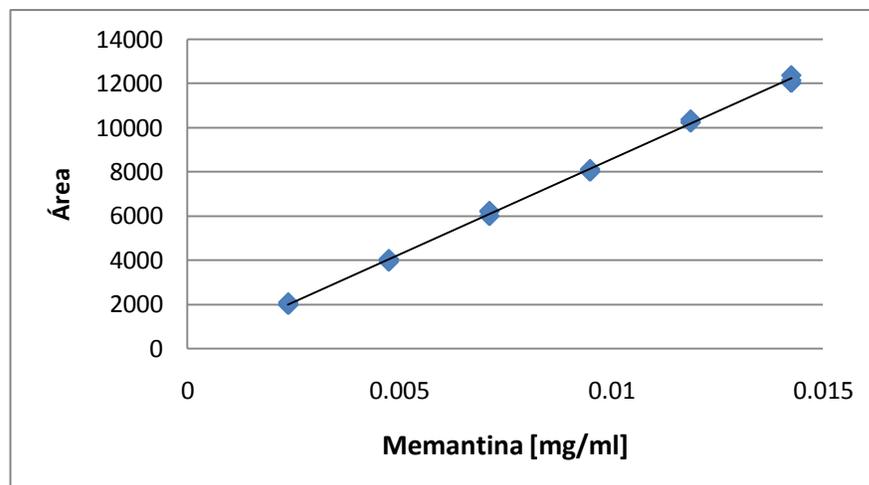
## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

### 5.1. LINEALIDAD DEL SISTEMA.

Los primeros resultados obtenidos son los de las curvas de calibración para el desarrollo del método, los cuales a continuación se muestran en las tabla 2 así como en las figura 9.

**Tabla 2.** Curva de calibración, en la cual se pesó una cantidad de 19.8 mg de principio activo estándar.

<b>Curva de calibración 1.</b>				
<b>Nivel (%)</b>	<b>[mg/ml]</b>	<b>Área</b>	<b>Tm</b>	<b>Área/[mg/ml]</b>
<b>25</b>	0.0024	1974	2.108	830808.0808
<b>25</b>	0.0024	1988	2.125	836700.3367
<b>25</b>	0.0024	2090	2.138	879629.6296
<b>50</b>	0.0048	4054	2.104	853114.4781
<b>50</b>	0.0048	4016	2.104	845117.8451
<b>50</b>	0.0048	3932	2.104	827441.0774
<b>75</b>	0.0071	6228	2.125	873737.3737
<b>75</b>	0.0071	5996	2.125	841189.6745
<b>75</b>	0.0071	6207	2.117	870791.2458
<b>100</b>	0.0095	8041	2.121	846064.8148
<b>100</b>	0.0095	8127	2.117	855113.6364
<b>100</b>	0.0095	8006	2.117	842382.1549
<b>125</b>	0.0119	10281	2.225	865404.0404
<b>125</b>	0.0119	10229	2.229	861026.9360
<b>125</b>	0.0119	10371	2.229	872979.7980
<b>150</b>	0.0143	12371	2.146	867774.9719
<b>150</b>	0.0143	12025	2.154	843504.4893
<b>150</b>	0.0143	12149	2.15	852202.5814
<b>DE</b>			<b>0.0426</b>	<b>15631.67</b>
<b>Prom.</b>			<b>2.141</b>	<b>853610.18</b>
<b>% RSD</b>			<b>1.99</b>	<b>1.83</b>



**Figura 9.** Curva de calibración para Memantina en agua desionizada.

La relación que guarda la concentración y la respuesta del analito expresada en cualquiera de sus formas o transformaciones matemáticas, no tiene una tendencia lineal dentro del intervalo de trabajo establecido, se dará lugar a una inexactitud del método analítico, por esta razón es muy importante verificar la linealidad bajo las condiciones que se encuentran en el laboratorio.

A este concepto se le denomina generalmente “curva de calibración” y es parte esencial de varios métodos analíticos existentes en las determinaciones cuantitativas del analito.

Por eso, es importante demostrar la confiabilidad de las curvas de calibración utilizadas para este método mediante la ayuda del análisis estadístico por medio del software Statgraphics.

**Los Resultados obtenidos por Statgraphics son los siguientes:**

**Regresión Simple para Área vs. Concentración de la Curva de Calibración.**

Variable dependiente: Área  
Variable independiente: [mg/ml]  
Selección de la Variable: Curva=1  
Lineal:  $Y = a + b \cdot X$

**Tabla 3.** Coeficientes de la curva de calibración.

	<i>Mínimos Cuadrados</i>	<i>Estándar</i>	<i>Estadístico</i>	
<i>Parámetro</i>	<i>Estimado</i>	<i>Error</i>	<i>T</i>	<i>Valor-P</i>
Intercepto	-45.6667	60.9321	-0.749468	0.4645
Pendiente	861171.	6584.98	130.778	0.0000

**Tabla 4.** Análisis de Varianza de la curva de calibración.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Modelo	2.19802E8	1	2.19802E8	17102.92	0.0000
Residuo	205627.	16	12851.7		
Total (Corr.)	2.20007E8	17			

Coeficiente de Correlación = 0.999533  
R-cuadrada = 99.9065 por ciento  
R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 99.9007 por ciento  
Error estándar del est. = 113.365  
Error absoluto medio = 90.2275  
Estadístico Durbin-Watson = 2.26685 (P=0.6242)  
Autocorrelación de residuos en retraso 1 = -0.151558

**Interpretación.**

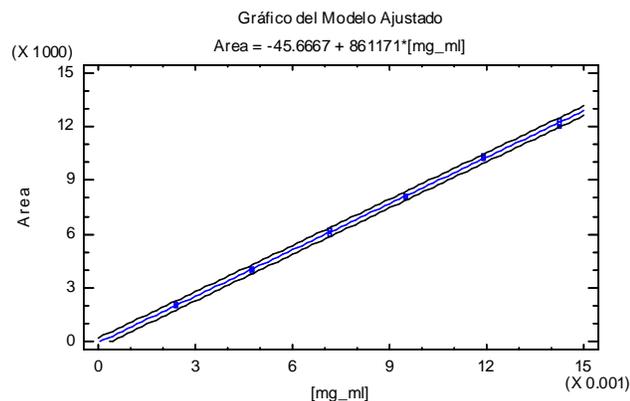
La salida muestra los resultados de ajustar un modelo lineal para describir la relación entre Área y la concentración. La ecuación del modelo ajustado es

$$\text{Área} = -45.6667 + 861171 \cdot [\text{mg/ml}]$$

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es menor que 0.05, existe una relación estadísticamente significativa entre Área y la concentración con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo ajustado explica 99.9065% de la variabilidad en Área. El coeficiente de correlación es igual a 0.999533, indicando una relación relativamente fuerte entre las variables. El error estándar del estimado indica que la desviación estándar de los residuos es 113.365

El error absoluto medio (MAE) de 90.2275 es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos. Puesto que el valor-P es mayor que 0.05, no hay indicación de una autocorrelación serial en los residuos con un nivel de confianza del 95.0%.



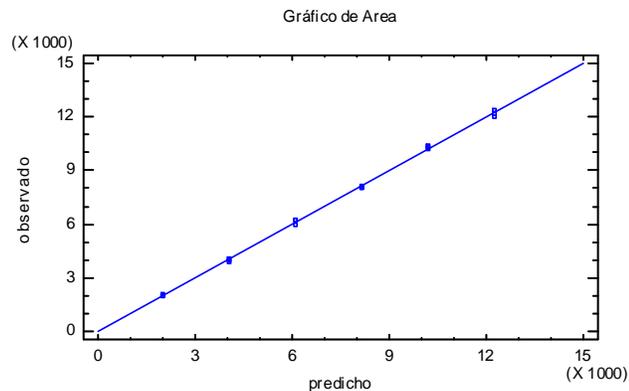
**Figura 11.** Gráfico del modelo ajustado para la curva de calibración.

**Tabla 5.** Análisis de Varianza con Carencia de Ajuste para la curva de calibración.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	2.19802E8	1	2.19802E8	17102.92	0.0000
Residuo	205627.	16	12851.7		
Carencia de Ajuste	77350.1	4	19337.5	1.81	0.1920
Error Puro	128277.	12	10689.8		
Total (Corr.)	2.20007E8	17			

## Interpretación.

La prueba de Falta de Ajuste está diseñada para determinar si el modelo seleccionado es adecuado para describir los datos observados, ó si se debería utilizar un modelo más complicado. La prueba se realiza comparando la variabilidad de los residuos del modelo actual con la variabilidad entre observaciones hechas en valores repetidos de la variable independiente X. Puesto que el valor-P para la carencia de ajuste en la tabla ANOVA es menor que 0.05, el modelo parece ser adecuado para los datos observados con un nivel de confianza del 95.0%.



**Figura 12.** Gráfico de valores predichos para la curva de calibración.

**Tabla 6.** Valores Predichos para la curva de calibración.

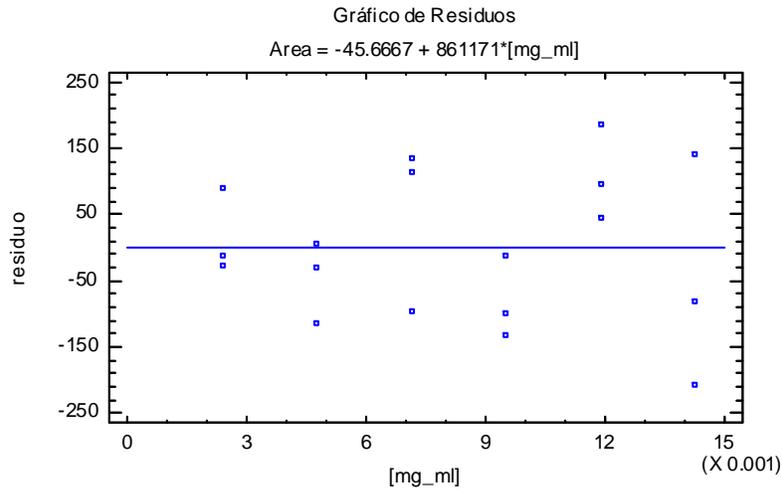
		95.00%		95.00%	
	Predicciones	Límite Inferior	Predicción Superior	Límite Inferior	Confianza Superior
X	Y				
0.002376	2000.48	1740.01	2260.94	1900.06	2100.9
0.014256	12231.2	11970.7	12491.7	12130.8	12331.6

## Interpretación.

Esta tabla muestra los valores predichos para Área usando el modelo ajustado. Además de las mejores predicciones, la tabla muestra:

- (1) intervalos de previsión del 95.0% para las nuevas observaciones
- (2) intervalos de confianza del 95.0% para la media de varias observaciones

Los intervalos de predicción y de confianza corresponden a las cotas internas y externas en la gráfica del modelo ajustado.



**Figura 13.** Gráfica de residuos para la curva de calibración.

**Tabla 7.** Residuos Atípicos de la curva de calibración.

			Predicciones		Residuos
Fila	X	Y	Y	Residuos	Studentizados
35	0.014256	12025.0	12231.2	-206.19	-2.24

### Interpretación.

La tabla de residuos atípicos enlista todas las observaciones que tienen residuos Estudentizados mayores a 2, en valor absoluto. Los residuos Estudentizados miden cuántas desviaciones estándar se desvía cada valor observado de Área del modelo ajustado, utilizando todos los datos excepto esa observación. En este caso, hay un residuo Estudentizado mayor que 2, pero ninguno mayor que 3.

**Tabla 8.** Puntos Influyentes de la curva de calibración.

			Predicciones	Residuos	
Row	X	Y	Y	Studentizados	Influencia

Influencia Media de un punto = 0.111111

### Interpretación.

La tabla de puntos influyentes enlista todas las observaciones que tienen valores de influencia mayores que 3 veces la de un punto promedio de los datos. Valor de Influencia es un estadístico que mide que tan influyente es cada observación en la determinación de los coeficientes del modelo estimado. En este caso, un punto promedio de los datos tendría un valor de influencia igual a 0.111111. No hay puntos con más de 3 veces el valor de influencia promedio.

En la siguiente tabla se muestran los parámetros estadísticos importantes para la curva de calibración 1.

**Tabla 9.** Parámetros estadísticos para la curva de calibración.

PARÁMETRO	RESULTADO	
<i>Pendiente</i>	861171.2362	
<i>Ordenada al origen (b<sub>0</sub>)</i>	-45.6667	No incluye el cero.
<i>Coefficiente de determinación</i>	0.9991	
<i>S<sub>y/x</sub></i>	113.3654	
<i>S<sub>b1</sub></i>	6584.9797	
<i>IC(β<sub>1</sub>)</i>	27920.3141	

## 5.2.PERFILES DE DISOLUCIÓN.

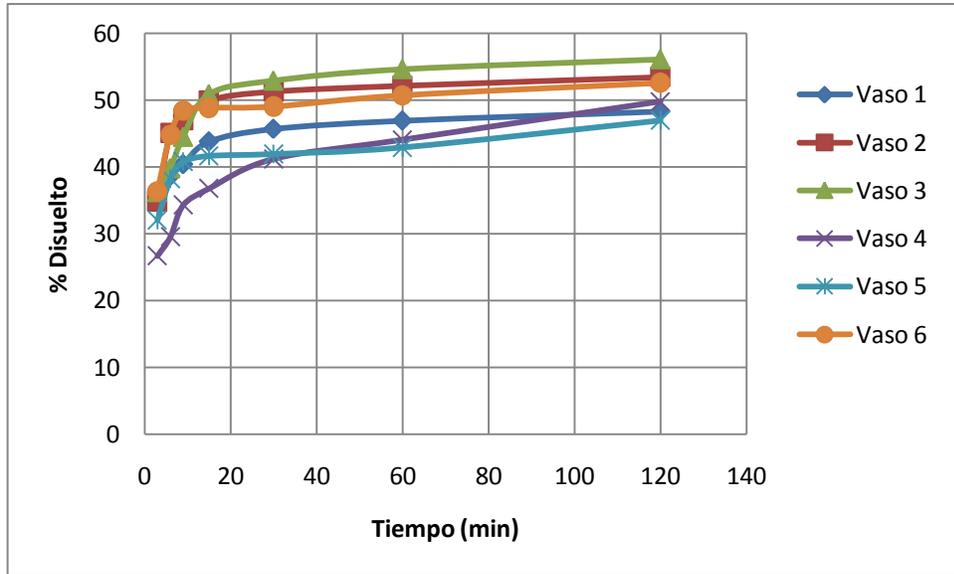
A continuación se muestran los perfiles de disolución que se obtuvieron para las muestras de MPI Pharmaceutica y Ebixa, las cuales se pueden observar en las tablas 10 y 11 y en las figuras 14 y 15 respectivamente.

**Tabla 10.** Datos obtenidos durante la disolución de tabletas de MPI Pharmaceutica.

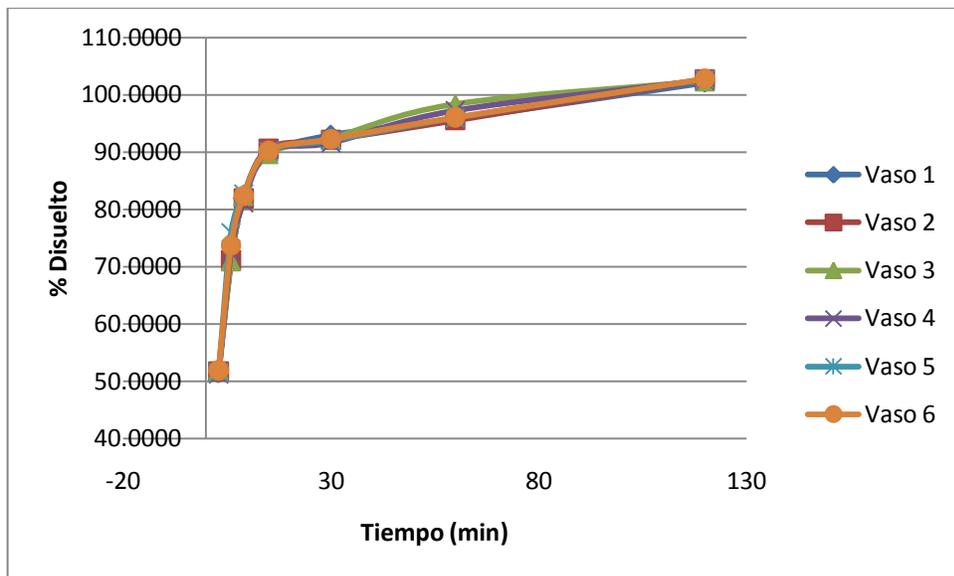
Tiempo	% Disuelto					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
<b>3</b>	34.6846	34.7536	36.2291	26.6862	31.9937	36.3353
<b>6</b>	38.5910	45.1086	39.8064	29.5257	38.1982	44.8114
<b>9</b>	40.3743	46.9503	44.5036	34.2813	40.7511	48.4364
<b>15</b>	43.7711	49.9650	50.8885	36.7546	41.6428	48.8398
<b>30</b>	45.6553	51.2813	52.9160	41.1811	41.9294	49.0203
<b>60</b>	46.8866	52.1464	54.6356	44.0471	42.9219	50.7027
<b>120</b>	48.2666	53.4414	56.1164	49.7633	46.9556	52.5657

**Tabla 11.** Datos obtenidos durante la disolución de tabletas de Ebixa.

Tiempo	% Disuelto					
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6
<b>3</b>	51.3343	51.7271	51.9712	51.2919	51.4723	51.8969
<b>6</b>	70.8023	71.1314	70.9722	72.4795	75.9082	73.7108
<b>9</b>	81.9481	81.9375	82.3939	81.1838	82.6381	82.3621
<b>15</b>	89.6440	90.5781	89.6971	90.1323	90.1854	90.1960
<b>30</b>	92.9984	92.1598	92.3509	91.5760	91.9899	92.2872
<b>60</b>	95.7901	95.5566	98.3377	97.2125	95.9175	96.0767
<b>120</b>	102.1379	102.6899	102.3715	102.4882	102.7005	102.7748



**Figura 14.** Perfiles de disolución de tabletas de MPI Pharmaceutica en agua destilada.



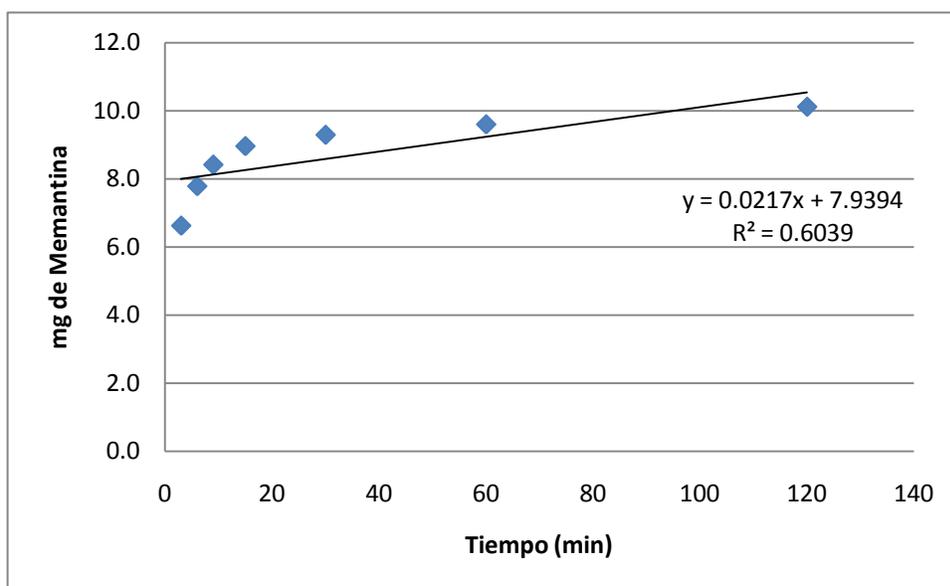
**Figura 15.** Perfiles de disolución de tabletas de Ebixa en agua destilada.

### 5.3. MODELOS DE DISOLUCIÓN.

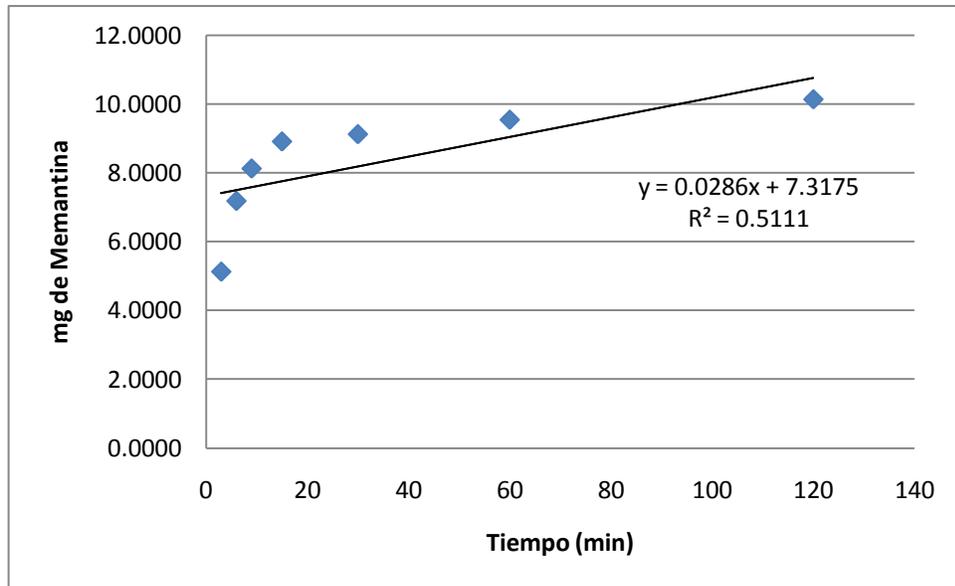
Una vez obtenido los perfiles de disolución, se procede a la determinación de la cinética de disolución con ayuda de diferentes modelos matemáticos que a continuación se muestran.

#### Cinética de orden cero.

Por medio de la ecuación de orden cero se obtuvieron los siguientes resultados para MPI Pharmaceutica y Ebixa respectivamente.



**Figura 16.** Cinética de orden cero para los promedios de los datos de MPI Pharmaceutica.



**Figura 17.** Cinética de orden cero para los promedios de los datos de Ebixa.

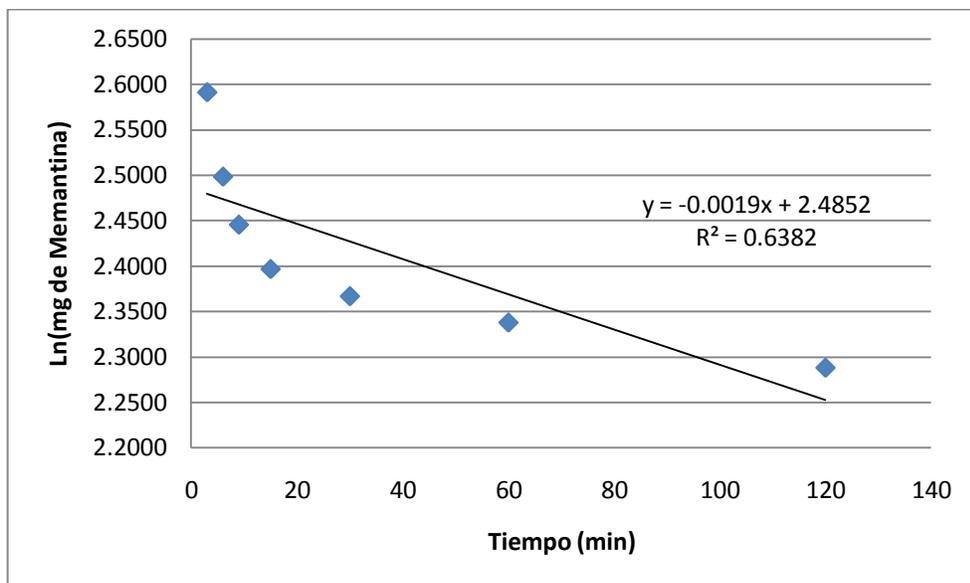
Generalmente este orden cinético se puede observar en los casos en que se procura disolver una pequeña cantidad de producto sólido en un gran volumen de disolvente. En un sistema así, la cantidad de principio activo es tan pequeña con relación al volumen total de líquido de disolución, que la influencia de la cantidad que se va disolviendo es despreciable y la relación puede considerarse como de pseudo orden cero. Esta situación se presenta cuando la cantidad no excede de un 10% de la solubilidad del producto en el disolvente.

También es posible observar este tipo de cinética en productos que se disuelven muy lentamente y en los cuales, si bien es sabido el orden total corresponde a un proceso de primer orden, la parte inicial de la curva de disolución corresponde a una cinética de pseudo orden cero.

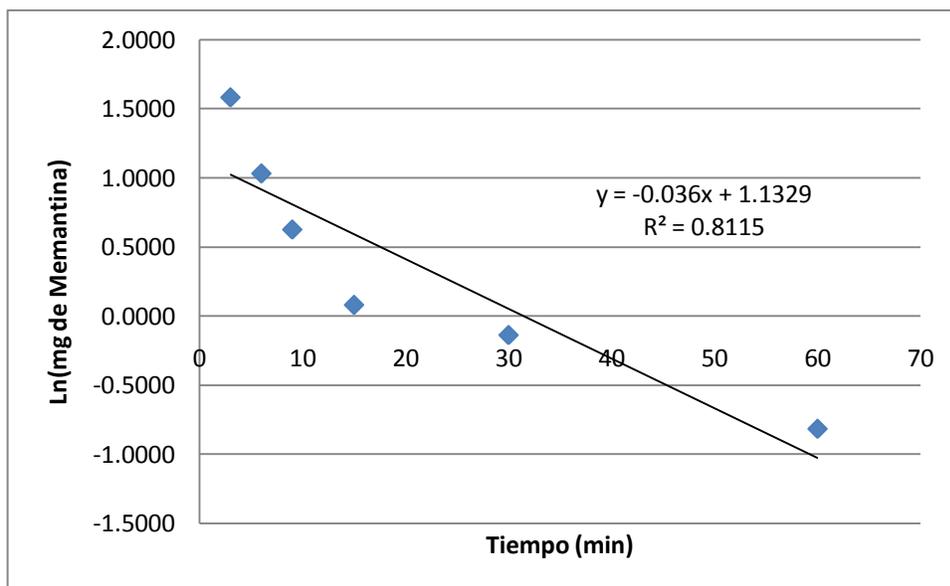
Como se muestra en las figuras 16 y 17 para cada uno de los fármacos no se ajustan a este tipo de modelo, ya que el coeficiente de correlación es muy lejano a la unidad, por lo antes mencionado no se aplica para este tipo de productos.

**Cinética de primer orden.**

Aplicando el modelo matemático de primer orden se obtuvieron los siguientes resultados para MPI Pharmaceutica y Ebixa respectivamente.



**Figura 18.** Cinética de primer orden para los promedios de los datos de MPI Pharmaceutica.



**Figura 19.** Cinética de primer orden para los promedios de los datos de Ebixa.

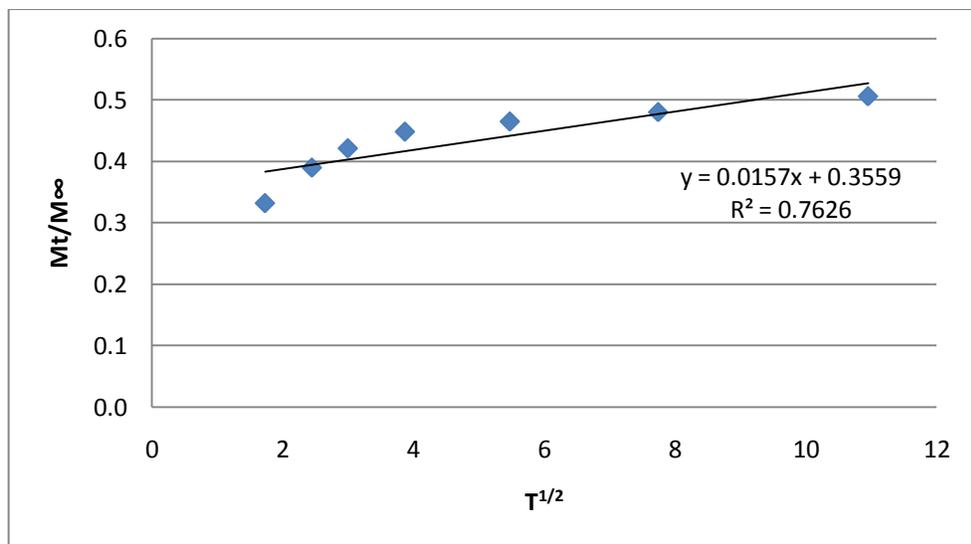
Este tipo de cinética es probablemente la más frecuente en los métodos llamados “no sink”. Por lo general, las curvas de disolución de productos que siguen estas cinéticas tienen la forma de tipo sigmoideo.

En estos modelos a medida que la cantidad de fármaco en estado sólido va disminuyendo, la solución se va enriqueciendo con el soluto. En la figura 18 se puede observar que este tipo de perfiles de disolución no se ajustan al modelo cinético de primer orden ya que el coeficiente de correlación para MPI Pharmaceutica ( $r^2=0.6382$ ) no son cercanos a la unidad o mayores a 0.9, esto quiere decir que no se crea, al ir aumentando la concentración de la solución, las condiciones para que el proceso aparezca como de primer orden en el cual la velocidad de disolución es función de la concentración del fármaco disuelto. Por otra parte lo que se muestra en la figura 19, se puede adaptar parcialmente a este modelo ya que el coeficiente de correlación para Ebixa ( $r^2=0.8115$ ) es cercano a 0.9 asíéndolo así más cercano a la unidad.

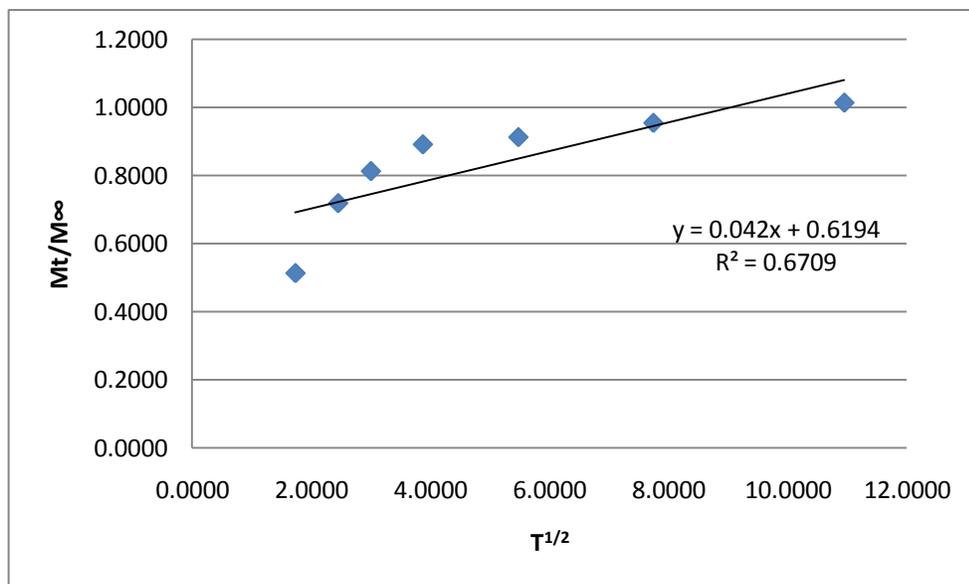
**Modelo de Higuchi o modelo de la raíz cuadrada.**

Higuchi desarrollo diversos modelos teóricos para el estudio de la liberación de fármacos solubles y poco solubles en agua incorporados a una matriz semisólida o sólida.

Este modelo describe la liberación del fármaco como un proceso de difusión basado en la primera ley de Fick.



**Figura 20.** Gráfico del modelo de Higuchi de los datos promedio obtenidos para MPI Pharmaceutica.

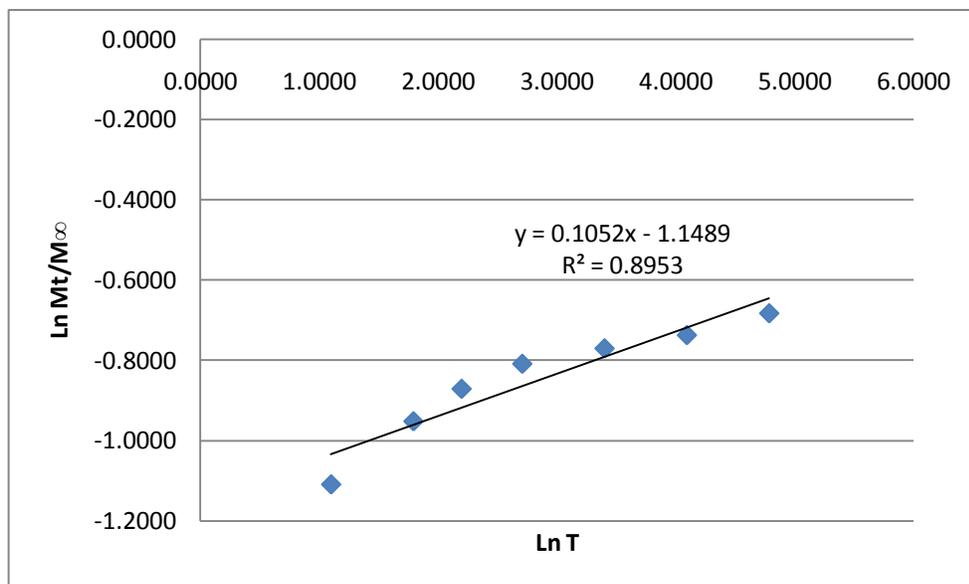


**Figura 21.** Gráfico del modelo de Higuchi de los datos promedio obtenidos para Ebixa.

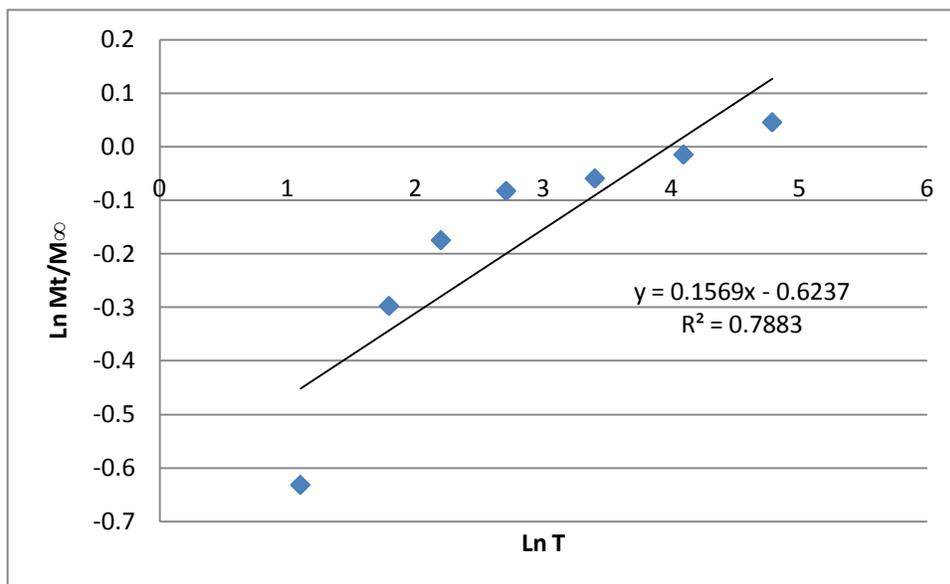
En los resultados obtenidos durante la experimentación nos permite observar que el modelo de Higuchi no describe el comportamiento de estos dos tipos de fármacos, en las figuras 20 y 21 podemos observar los coeficientes de correlación para MPI Pharmaceutica es de 0.7626 y el de Ebixa 0.6709, los cuales no son cercanos a 0.9 por lo que este método no se adapta para este tipo de perfiles de disolución.

**Modelo de Korsmeyer-Peppas o Modelo de la potencia.**

En situaciones experimentales, el mecanismo de difusión diverge con respecto a una liberación de tipo fickiana y sigue un comportamiento no fickiano o anómalo, para estas situaciones se desarrolló la ley de la potencia. Esta ley, es una ecuación semi-empírica que describe la liberación del principio activo desde un sistema polimérico.



**Figura 22.** Gráfico del modelo de la potencia con los datos promedio para MPI Pharmaceutica.



**Figura 23.** Gráfico del modelo de la potencia con los datos promedio para Ebixa.

En la figuras 22 y 23 se observa que uno de los perfiles se puede adaptar a este modelo, el perfil que se adapta más a este modelo es para la formulación de MPI Pharmaceutica, por

tener un coeficiente de determinación ( $r^2=0.8953$ ) cercano a 0.9, mientras que para Ebixa ( $r^2=0.7883$ ) es lo contrario, se aleja más de un coeficiente de correlación de 0.9.

Este modelo describe la liberación de fármaco cuando se considera un intervalo correspondiente a  $M_t/M_\infty < 0.6$ , por esta razón el perfil de la formulación de Ebixa no se comporta como el modelo lo describiría, ya que excede el 0.6 de la liberación del fármaco en la disolución, pero en cuanto al perfil de la formulación de MPI Pharmaceutica los datos son menores a 0.6, todo esto se puede observar en las tablas 25 y 26 donde están los datos de  $M_t/M_\infty$  que se emplean para el modelo de Higuchi.

Para Peppas el valor de  $n$  sirve para caracterizar diversos mecanismos de liberación de acuerdo a la forma geométrica del sistema, en la tabla 12 se exhiben los valores del exponente  $n$ .

**Tabla 12.** Valores del exponente  $n$  para la ley de la potencia. (27)

Valores del exponente “n”			
Laminar.	Cilíndrico.	Esfera.	Mecanismo de liberación.
0.5	0.45	0.43	Difusión Fickiana.
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n > 0.89$	$0.43 < n > 0.85$	Difusión anómala.
1.0	0.89	0.85	Transporte caso II.

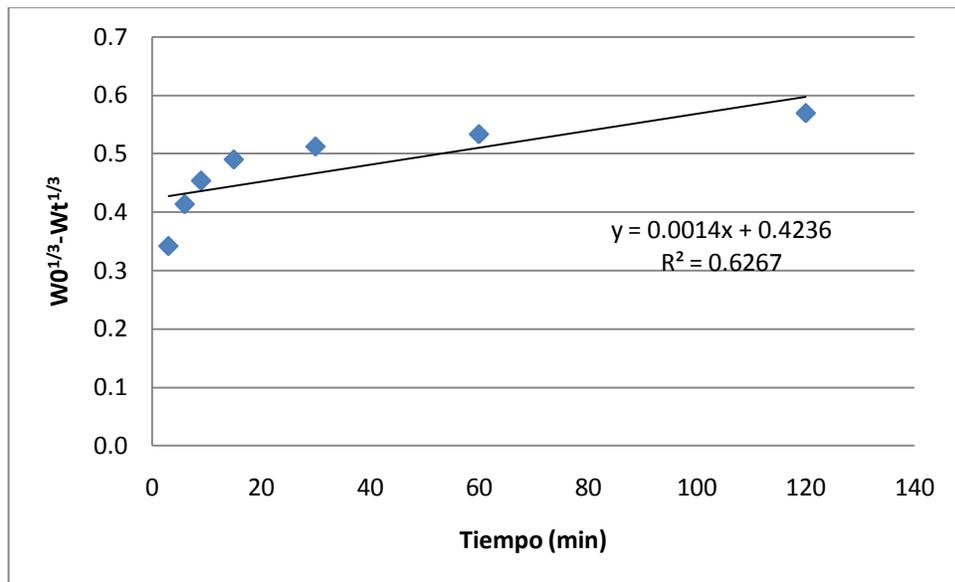
Por medio de la tabla 12 podemos decir que el comportamiento si se escogiera este perfil como el óptimo para describir el comportamiento de liberación para la formulación de MPI Pharmaceutica tendría un comportamiento de difusión anómala ya que su “n” calculada es de 0.1052.

### **Modelo de Hixson-Crowell.**

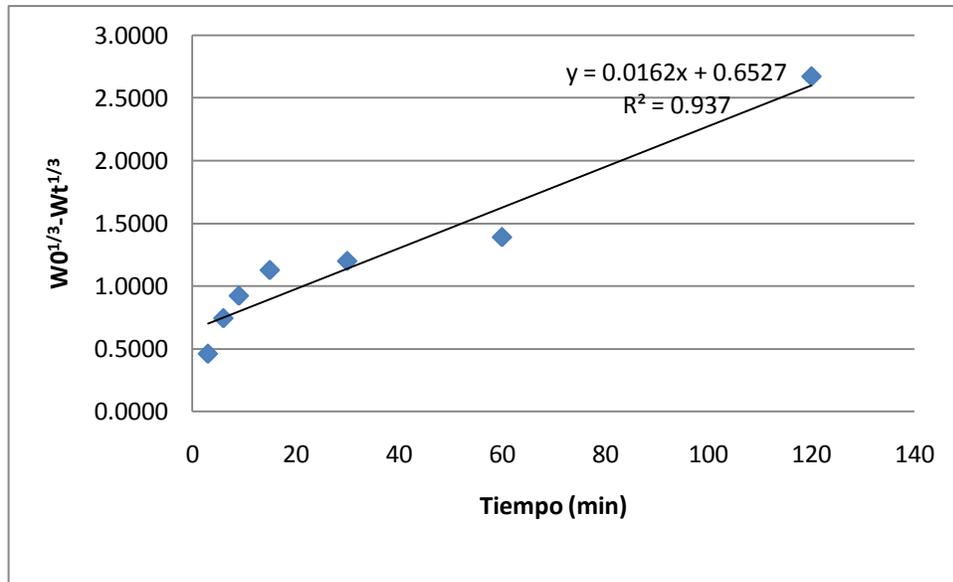
En 1931, Hixson y Crowell llevaron a cabo extensos estudios sobre la teoría de disolución de sólidos y dedujeron la expresión conocida como la raíz cubica, en la cual la velocidad de disolución de un sólido en un líquido se expresa en función del área superficial y de la concentración.

Los supuestos en los que se basa esta ley de la raíz cúbica son:

- El proceso de disolución se lleva a cabo en forma normal, con respecto a la superficie del sólido y el efecto de la agitación contra cualquier parte de la superficie es el mismo.
- Las diferencias en la velocidad de disolución en las diferentes caras de la partícula son significantes, puesto que todas las caras participan para proporcionar una velocidad promedio.
- La agitación en los alrededores de la partícula es tan intensa que el líquido no se retiene en esa región. La ley no es aplicable cuando no hay agitación.



**Figura 24.** Gráfico de los datos promedio para el modelo de Hixson-Crowell para MPI Pharmaceutica.



**Figura 25.** Gráfico de los datos promedio para el modelo de Hixson-Crowell para Ebixa.

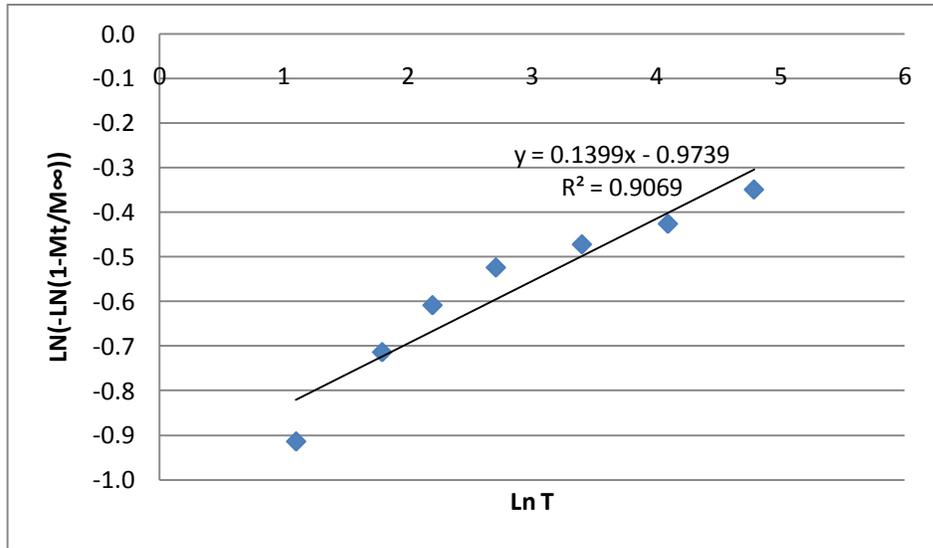
Como se puede observar en las figuras 24 y 25, sólo uno de los dos perfiles, se ajusta al modelo de Hixson y Crowell, este modelo que se acopla es por tener un coeficiente de correlación mayor de 0.9 que es el caso de la formulación de Ebixa ( $r^2=0.937$ ), por lo tanto este modelo se puede regir por los supuestos que tiene el modelo de Hixon y Crowell, por lo contrario se descarta que este modelo pueda aplicarse para la formulación de MPI Pharmaceutica ( $r^2=0.6267$ ) teniendo un coeficiente de correlación menor al de 0.9.

### Modelo de Weibull.

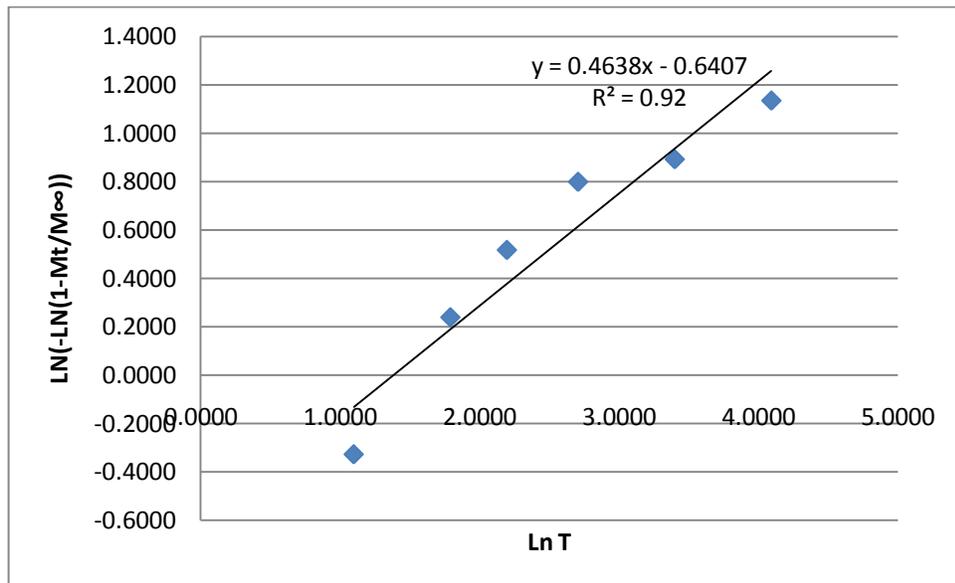
Otra alternativa para la descripción de los perfiles de liberación es la función de Weibull. Esta ecuación puede ser utilizada en casi todas las clases de curvas de disolución. Cuando es aplicada a la disolución o bien a la liberación de fármaco desde un sistema matricial, la ecuación de Weibull expresa la fracción liberada de fármaco  $M_t/M_\infty$  en solución a un determinado tiempo.

Donde a y b son constantes, a es el parámetro de escala, mientras que b es el parámetro de forma que caracteriza a la curva como exponencial ( $b=1$ ); como sigmoidea con una

curvatura ascendente seguida de un ligero giro ( $b > 1$ ); o bien puede ser parabólica, con una pendiente inicial mayor seguida por un comportamiento exponencial ( $b < 1$ ).



**Figura 26.** Gráfico de los datos promedio obtenidos para el modelo de Weibull para MPI Pharmaceutica.



**Figura 27.** Gráfico de los datos promedio obtenidos para el modelo de Weibull para Ebixa.

En las figuras 26 y 27 podemos observar que este modelo se ajusta para los dos perfiles de disolución ya que los coeficientes de correlación, tanto para las formulaciones de MPI Pharmaceutica ( $r^2=0.9069$ ) y Ebixa ( $r^2=0.92$ ) son mayores a 0.9, por lo que este modelo puede ser adecuado para comparar a estos dos perfiles del fármaco en cuestión. En la siguiente tabla se muestran las constantes a y b para las diferentes formulaciones de estudio.

**Tabla 13.** Constantes a y b para el modelo de Weibull.

Constantes de Weibull.	MPI Pharmaceutica	Ebixa
<b>a</b>	0.3776	0.5030
<b>b</b>	0.1399	0.5319

En la siguiente tabla se muestra la interpretación de la constante de b en el modelo de Weibull.

**Tabla 14.** Valores del exponente b para el modelo de Weibull. (27)

<b>b</b>	<b>Mecanismo de liberación.</b>
$b < 0.35$	No se ha encontrado en los procesos simulados ni en los resultados experimentales. Puede ocurrir en medios sumamente desordenados que no presenten agregados de percolación.
$b \approx 0.35 - 0.39$	Difusión en un sustrato fractal, morfológicamente similar a un agregado de percolación.
$0.39 < b < 0.69$	Difusión en un medio fractal o con sustrato desordenado diferente de un agregado de percolación.
$b \approx 0.69 - 0.75$	Difusión Eucladiana normal.
$0.75 < b < 1$	Difusión en un sistema eucladiano normal con contribución de otro mecanismo de liberación.
$b=1$	Es una cinética de liberación de primer orden, que obedece la primera ley de Fick. Mientras que a sugiere controla la cinética de liberación.
$b>1$	Curva sigmoidea indicativa de un mecanismo de liberación complejo.

#### 5.4. ANÁLISIS DE MAUGER.

Se realizaron las pruebas de  $f_1$  y  $f_2$  las cuales se presentan en la tabla 15, en donde los resultados que entre el producto de MPI Pharmaceutica y el producto de Ebixa hay una diferencia entre estas dos formulaciones, pero existe una similitud entre los dos perfiles de disolución.

**Tabla 15.** Datos de la aplicación del análisis de Mauger para las formulaciones de MPI Pharmaceutica y Ebixa.

Tiempo	Rt	Tt	Rt-Tt	$(Rt-Tt)^2$	Rt+Tt
3	51.6156	33.4471	18.1685	330.0954	85.0627
6	72.5007	39.3402	33.1605	1099.6190	111.8410
9	82.0773	42.5495	39.5278	1562.4437	124.6268
15	90.0722	45.3103	44.7619	2003.6240	135.3825
30	92.2270	46.9972	45.2298	2045.7353	139.2242
60	96.4819	48.5567	47.9251	2296.8191	145.0386
120	102.5271	51.1848	51.3423	2636.0317	153.7120
$\Sigma$	<b>587.5018</b>		<b>280.1159</b>	<b>11974.3681</b>	<b>894.8878</b>
		<b>Factor</b>			
	Diferencia	$f_1$	47.6792	Son Diferentes.	
	Similitud	$f_2$	19.1648	No son similares	

### 5.5. RESUMEN DE RESULTADOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN.

En la siguiente tabla se muestra el condensado de todos los datos obtenidos de los perfiles de disolución que se realizaron.

**Tabla 16.** Condensado de modelos de disolución para MPI Pharmaceutica y Ebixa.

		<b>Modelos de disolución.</b>					
Parámetro.		Cinetica de orden cero.	Cinetica de primer orden	Modelo de Higuchi.	Modelo de la potencia.	Modelo de Hixson y Crowell.	Modelo de Weibull.
<b>MPI Pharmaceutica</b>	$r^2$	0.6039	0.6382	0.7626	0.8953	0.6267	0.9069
	K	0.0217	0.0019	0.0157	0.3169	0.0014	
<b>Ebixa</b>	$r^2$	0.5111	0.888	0.6709	0.7883	0.9585	0.9482
	K	0.0323	0.0514	0.0432	0.5359	0.0191	

# **VI. CONCLUSIONES.**

## 6. CONCLUSIONES.

Para este trabajo se puede concluir que:

Ante el estudio de los datos obtenidos para este tipo de perfiles de disolución, se pudo comprobar la aplicabilidad y confiabilidad que tiene el método de electroforesis capilar con detección indirecta para este tipo de muestras u otras que en algún futuro se quiera realizar, las cuales contengan como principio activo a la Memantina.

También se adaptó el método analítico desarrollado para el retiro de las interferencias que se pudieran tener, con la ayuda de acrodiscos de filtrado con un diámetro de poro de 0.45  $\mu\text{m}$ .

Con los resultados obtenidos se realizó un estudio de los diferentes modelos de disolución llegando a la conclusión que el mejor modelo al cual se adapta este tipo de perfiles es el de Weibull.

En cuanto a la similitud o diferencia que existe entre estos dos productos, se pudo observar experimentalmente, que hay una gran diferencia en los comportamientos que tienen en su forma de liberación, ya que para las dos formas farmacéuticas de Memantina se encuentra que son diferentes por medio de la prueba de F1 y una no similitud comprobada con la prueba de F2 por lo cual se recomienda realizar un análisis de bioequivalencia para poder ver si puede ser un producto de intercambiabilidad.

## **VII. REFERENCIAS.**

## Trabajos citados

1. *Validation of a Capillary Zone Electrophoresis Method for Determination of Rimantadina Hydrochloride in Rimantadin100 Tablets and the Method Application to Dissolution Test Monitoring.* **Pazourek, J., y otros.** 2004, Drug Development And Industrial Pharmacy, Vol. 30 [2], págs. 125-134.
2. *Memantine does not show intracellular block of the NMDA receptor channel.* **Parsons, Chris G., Gilling, Kate E. y Jatzke, Claudia.** Frankfurt, Germany : European Journal of Pharmacology, 2008, Vol. 587, págs. 99–103.
3. *Tratamiento de las demencias.* **Cano Gutiérrez, Carlos Alberto.** Suplemento No. 1, Colombia : s.n., 2007, Rev. Colomb. Psiquiat., Vol. XXXVI, págs. 157S-174S.
4. *Evaluacion Comparativa de la liberacion in vitro de una formulacion de Metformina 500 mg producida en Cuba contra Glucophage.* **García Peña, Caridad M., y otros.** s.l. : Lat. Am. J. Pharm., 19 de Marzo de 2009, Latin American Journal of Pharmacy, Vol. 28 (4), págs. 585-588.
5. **Antioquia., Universidad de.** Farmacotecnia I. [En línea] Universidad de Antioquia. Vicerrectoria de Docencia, 2004. [Citado el: 15 de Agosto de 2010.] <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/parametros.html>.
6. **Rouessac, Francis y Rouessac, Annick.** *Análisis Químico. Métodos y Técnicas Instrumentales Modernas.* Madrid, España : McGraw Hill, 2003.
7. **Fernández Gutierrez, Alberto y Segura Carretero, Antonio.** *Electroforesis Capilar: Aproximación según la tecnica de detección.* Granada. : Universidad de Granada, 2005.
8. **Plus, Medline.** *MedlinePlus Información de salud para usted.* [En línea] 01 de 04 de 2004. [Citado el: 16 de 07 de 2010.] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a604006-es.html>.
9. *Vedemecum.* [En línea] [Citado el: 22 de 07 de 2010.] <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m071.htm>.
10. **Reyes García, Luis Gerardo.** *Optimización y validación de un metodo analítico para la determinación de clorhidrato de memantina por electroforesis capilar mediante detección indirecta.* Estado de México. : Tesis de Licenciatura, FES-Cuautitlán-UNAM, 2009.
11. **de la Vega Cotarelo, Ricardo.** *La Circunvalación del hipocampo.* Web. [En línea] 17 de Julio de 2010. [Citado el: 22 de 07 de 2010.] <http://www.hipocampo.org/memantina.asp>.
12. **Wyeth.** PLM. *Diccionario de especialidades farmacéuticas.* [En línea] 2008. [Citado el: 20 de 07 de 2010.] <http://plm.wyeth.com.mx/>.

13. **Aulton, M. E.** *FARMACIA. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.* 2° Edición. Madrid, España. : ELSEVIER y CHURCHILL LIVINGSTONE, 2004.
14. **Ávila Valdés, Ileana Cecilia.** *Estudio comparativo de perfiles de disolución de productos contenido clorhidrato de sertralina de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutico.* México, D.F. : Tesis de Licenciatura, Facultad de Química-UNAM, 2009.
15. **de León Camacho, Rafael.** *Evaluación del perfil de disolución de distintas formas farmacéuticas utilizando diferentes métodos de muestreo.* México, D.F. : Tesis de Licenciatura, Facultad de Química-UNAM, 1999.
16. **García Valencia, Liliana Elizabeth.** *Comparación de perfiles de disolución de productos comerciales de omeprazol en cápsulas con gránulos de capa entérica de 20 mg.* México, D.F. : Tesis de Licenciatura, Facultad de Química-UNAM, 2008.
17. **Gennaro, Alfonso R.** *Remington FARMACIA.* 19 Edición. Madrid, España : Editorial Medica Panamericana, 1995. Vol. 1.
18. **Soriano Razo, Claudia Marisol.** *Evaluación de perfiles de disolución de productos comerciales contenido amlodipino a 3 pH's.* México, D.F. : Tesis de Licenciatura, Facultad de Química-UNAM, 2009.
19. **FDA U.S. Food and Drug Administration.** Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [En línea] 24 de 02 de 2010. [Citado el: 05 de 08 de 2010.]  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>.
20. **Rojas Romero, Laura.** *Estudio in vitro de disolución de productos comerciales contenido metronidazol.* México, D.F. : Tesis de Licenciatura, Facultad de Química-UNAM, 2006.
21. **Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.** *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).* Octava edición. México : Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2004. Vol. II.
22. **Sánchez Gutiérrez, María del Mar.** *Perfiles de disolución de productos comerciales de metoclopramida como parte de la propuesta del trabajo en el laboratorio de biofarmacia.* México, D.F. : Tesis de Licenciatura, Facultad de Química-UNAM, 2008.
23. **Barnard, J. A., Chayen, R. y Romero Rossi, F.** *Métodos Modernos de Análisis Químico.* España : Ediciones URMO, 1970.
24. **Skoog, Douglas A., Holler, F. James y Nieman, Timothy A.** *Principios de Análisis instrumental.* Quinta Edición. Madrid : McGrawHill, 2001.

25. **Rodríguez Páez, José Luis.** *Desarrollo y validación de una técnica analítica por electroforesis capilar para tabletas efervescentes con multiactivos.* México, D.F. : Tesis de Licenciatura, FES-Zaragoza-UNAM, 2007.
26. **Martínez Mendoza, Diana Lucia.** *Optimización y validación de un método analítico para la cuantificación de ampicilina y bromhexina en polvo para suspensión oral por electroforesis capilar.* Cuautitlan Izcalli, Estado de México : Tesis de Licenciatura, FES-Cuautitlan-UNAM, 2009.
27. **Martínez Heredia, Lizbeth Araceli.** *Aplicación de la teoría de percolación al estudio de disolución a partir de sistemas matriciales cilíndricos nucleados.* Cuautitlan Izcalli, Estado de Mexico : Tesis de Licenciatura, FES-Cuautitlan-UNAM, 2007.
28. **Costa, Paulo y Sousa Lobo, José Manuel.** *Modeling and comparison of dissolution profiles.* Portugal : Pharmaceutical Sciences, 2001. págs. 123-133. Vol. 13.

# **VIII. ANEXOS.**

Perfiles de disolución.

**Tablas 17 y 18.** Resultados obtenidos durante la disolución para MPI Pharmaceutica.

Vaso 1				Vaso 2				Vaso 3			
Tiempo (min)	Área	Tm	Conc.	Tiempo (min)	Area	Tm	Conc.	Tiempo (min)	Área	Tm	Conc.
<b>3</b>	6535	2.337	0.0076	<b>3</b>	6548	2.321	0.0076	<b>3</b>	6826	2.354	0.0080
<b>6</b>	7271	2.3	0.0085	<b>6</b>	8499	2.317	0.0099	<b>6</b>	7500	2.342	0.0088
<b>9</b>	7607	2.304	0.0089	<b>9</b>	8846	2.321	0.0103	<b>9</b>	8385	2.364	0.0098
<b>15</b>	8247	2.3	0.0096	<b>15</b>	9414	2.321	0.0110	<b>15</b>	9588	2.35	0.0112
<b>30</b>	8602	2.296	0.0100	<b>30</b>	9662	2.321	0.0113	<b>30</b>	9970	2.346	0.0116
<b>60</b>	8834	2.329	0.0103	<b>60</b>	9825	2.354	0.0115	<b>60</b>	10294	2.346	0.0120
<b>120</b>	9094	2.308	0.0106	<b>120</b>	10069	2.121	0.0117	<b>120</b>	10573	2.337	0.0123

Vaso 4				Vaso 5				Vaso 6			
Tiempo (mn)	Área	Tm	Conc.	Tiempo (min)	Área	Tm	Conc.	Tiempo (min)	Área	Tm	Conc.
<b>3</b>	5028	2.087	0.0059	<b>3</b>	6028	2.221	0.0071	<b>3</b>	6846	2.288	0.0080
<b>6</b>	5563	2.071	0.0065	<b>6</b>	7197	2.254	0.0084	<b>6</b>	8443	2.296	0.0099
<b>9</b>	6459	2.083	0.0076	<b>9</b>	7678	2.242	0.0090	<b>9</b>	9126	2.283	0.0107
<b>15</b>	6925	2.071	0.0081	<b>15</b>	7846	2.233	0.0092	<b>15</b>	9202	2.292	0.0107
<b>30</b>	7759	2.087	0.0091	<b>30</b>	7900	2.258	0.0092	<b>30</b>	9236	2.304	0.0108
<b>60</b>	8299	2.083	0.0097	<b>60</b>	8087	2.271	0.0094	<b>60</b>	9553	2.304	0.0111
<b>120</b>	9376	2.096	0.0109	<b>120</b>	8847	2.3	0.0103	<b>120</b>	9904	2.308	0.0116

**Tablas 19 y 20.** Resultados obtenidos durante la disolución para Ebixa.

<b>Vaso 1</b>				<b>Vaso 2</b>				<b>Vaso 3</b>			
<b>Tiempo (min)</b>	<b>Tm</b>	<b>Área</b>	<b>Conc.</b>	<b>Tiempo (min)</b>	<b>Tm</b>	<b>Área</b>	<b>Conc.</b>	<b>Tiempo (min)</b>	<b>Tm</b>	<b>Área</b>	<b>Conc.</b>
<b>3</b>	2.321	4836	0.0057	<b>3</b>	2.321	4873	0.0057	<b>3</b>	2.317	4896	0.0057
<b>6</b>	2.288	6670	0.0078	<b>6</b>	2.288	6701	0.0078	<b>6</b>	2.288	6686	0.0078
<b>9</b>	2.292	7720	0.0090	<b>9</b>	2.304	7719	0.0090	<b>9</b>	2.292	7762	0.0091
<b>15</b>	2.275	8445	0.0099	<b>15</b>	2.275	8533	0.0100	<b>15</b>	2.279	8450	0.0099
<b>30</b>	2.275	8761	0.0102	<b>30</b>	2.296	8682	0.0101	<b>30</b>	2.296	8700	0.0102
<b>60</b>	2.279	9024	0.0105	<b>60</b>	2.283	9002	0.0105	<b>60</b>	2.279	9264	0.0108
<b>120</b>	2.283	9622	0.0112	<b>120</b>	2.271	9674	0.0113	<b>120</b>	2.271	9644	0.0112

<b>Vaso 4</b>				<b>Vaso 5</b>				<b>Vaso 6</b>			
<b>Tiempo (min)</b>	<b>Tm</b>	<b>Área</b>	<b>Conc.</b>	<b>Tiempo (min)</b>	<b>Tm</b>	<b>Área</b>	<b>Conc.</b>	<b>Tiempo (min)</b>	<b>Tm</b>	<b>Área</b>	<b>Conc.</b>
<b>3</b>	2.342	4832	0.0057	<b>3</b>	2.317	4849	0.0057	<b>3</b>	2.308	4889	0.0057
<b>6</b>	2.283	6828	0.0080	<b>6</b>	2.283	7151	0.0084	<b>6</b>	2.296	6944	0.0081
<b>9</b>	2.283	7648	0.0089	<b>9</b>	2.288	7785	0.0091	<b>9</b>	2.283	7759	0.0091
<b>15</b>	2.279	8491	0.0099	<b>15</b>	2.275	8496	0.0099	<b>15</b>	2.271	8497	0.0099
<b>30</b>	2.279	8627	0.0101	<b>30</b>	2.275	8666	0.0101	<b>30</b>	2.283	8694	0.0101
<b>60</b>	2.288	9158	0.0107	<b>60</b>	2.275	9036	0.0105	<b>60</b>	2.271	9051	0.0106
<b>120</b>	2.279	9655	0.0113	<b>120</b>	2.271	9675	0.0113	<b>120</b>	2.271	9682	0.0113

Cinética de orden cero

**Tabla 21.** Datos obtenidos para las tabletas de MPI Pharmaceutica.

Tiempo (min)	mg de Memantina						Promedio
	Vaso1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	
3	6.8779	6.8915	7.1818	5.3045	6.3486	7.2027	6.6345
6	7.6464	8.9286	7.8855	5.8631	7.5691	8.8701	7.7938
9	7.9972	9.2909	8.8096	6.7986	8.0714	9.5832	8.4251
15	8.6655	9.8839	10.0656	7.2851	8.2468	9.6626	8.9683
30	9.0361	10.1429	10.4645	8.1559	8.3032	9.6981	9.3001
60	9.2784	10.3131	10.8028	8.7198	8.4984	10.0291	9.6069
120	9.5498	10.5678	11.0941	9.8443	9.2919	10.3956	10.1239

**Tabla 22.** Datos obtenidos para las tabletas de Ebixa.

Tiempo (min)	mg de Memantina						Promedio
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	
3	5.1040	5.1426	5.1666	5.0998	5.1176	5.1593	5.1317
6	7.0189	7.0513	7.0356	7.1839	7.5211	7.3050	7.1860
9	8.1152	8.1142	8.1591	8.0400	8.1831	8.1559	8.1279
15	8.8722	8.9641	8.8774	8.9202	8.9254	8.9265	8.9143
30	9.2021	9.1197	9.1384	9.0622	9.1029	9.1322	9.1263
60	9.4767	9.4538	9.7273	9.6166	9.4893	9.5049	9.5448
120	10.1011	10.1554	10.1241	10.1356	10.1565	10.1638	10.1394

*Cinética de primer orden.*

**Tabla 23.** Datos obtenidos para las tabletas de MPI Pharmaceutica para la cinética de primer orden.

Tiempo (min)	Ln(mg de Memantina remanente)						Promedio
	Vaso1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	
3	2.5743	2.5733	2.5509	2.6875	2.6138	2.5492	2.5915
6	2.5139	2.4044	2.4944	2.6488	2.5202	2.4096	2.4986
9	2.4851	2.3711	2.4151	2.5803	2.4789	2.3434	2.4457
15	2.4279	2.3141	2.2960	2.5428	2.4641	2.3358	2.3968
30	2.3946	2.2882	2.2550	2.4718	2.4593	2.3323	2.3669
60	2.3723	2.2708	2.2189	2.4231	2.4425	2.2997	2.3379
120	2.3466	2.2441	2.1867	2.3180	2.3710	2.2622	2.2881

**Tabla 24.** Datos obtenidos para las tabletas de Ebixa para la cinética de primer orden.

Tiempo (min)	Ln(mg de Memantina remanente)						Promedio
	Vaso1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	
3	1.5884	1.5805	1.5755	1.5893	1.5856	1.5771	1.5827
6	1.0923	1.0814	1.0867	1.0354	0.9078	0.9914	1.0325
9	0.6338	0.6344	0.6103	0.6729	0.5971	0.6120	0.6267
15	0.1203	0.0353	0.1156	0.0768	0.0719	0.0709	0.0818
30	-0.2258	-0.1274	-0.1490	-0.0642	-0.1086	-0.1418	-0.1362
60	-0.6477	-0.6047	-1.2995	-0.9588	-0.6719	-0.7031	-0.8143

**Modelo de Higuchi o modelo de la raíz cuadrada.**

**Tabla 25.** Datos obtenidos del modelo de la Raíz cuadrada para MPI Pharmaceutica.

Tiempo (min)	$M_t/M_\infty$						$T^{1/2}$	Promedio
	Vaso1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6		
<b>3</b>	0.3439	0.3446	0.3591	0.2652	0.3174	0.3601	1.7321	0.3317
<b>6</b>	0.3823	0.4464	0.3943	0.2932	0.3785	0.4435	2.4495	0.3897
<b>9</b>	0.3999	0.4645	0.4405	0.3399	0.4036	0.4792	3.0000	0.4213
<b>15</b>	0.4333	0.4942	0.5033	0.3643	0.4123	0.4831	3.8730	0.4484
<b>30</b>	0.4518	0.5071	0.5232	0.4078	0.4152	0.4849	5.4772	0.4650
<b>60</b>	0.4639	0.5157	0.5401	0.4360	0.4249	0.5015	7.7460	0.4803
<b>120</b>	0.4775	0.5284	0.5547	0.4922	0.4646	0.5198	10.9545	0.5062

**Tabla 26.** Datos obtenidos del modelo de la Raíz cuadrada para Ebixa.

Tiempo (min)	$M_t/M_\infty$						$T^{1/2}$	Promedio
	Vaso1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6		
<b>3</b>	0.5104	0.5143	0.5167	0.5100	0.5118	0.5159	1.7321	0.5132
<b>6</b>	0.7019	0.7051	0.7036	0.7184	0.7521	0.7305	2.4495	0.7186
<b>9</b>	0.8115	0.8114	0.8159	0.8040	0.8183	0.8156	3.0000	0.8128
<b>15</b>	0.8872	0.8964	0.8877	0.8920	0.8925	0.8926	3.8730	0.8914
<b>30</b>	0.9202	0.9120	0.9138	0.9062	0.9103	0.9132	5.4772	0.9126
<b>60</b>	0.9477	0.9454	0.9727	0.9617	0.9489	0.9505	7.7460	0.9545
<b>120</b>	1.0101	1.0155	1.0124	1.0136	1.0156	1.0164	10.9545	1.0139

**Modelo de Korsmeyer-Peppas o Modelo de la potencia.**

**Tabla 27.** Datos obtenidos de la disolución y ajustados al modelo de la potencia de la potencia para MPI Pharmaceutica.

Tiempo (min)	Ln $M_t/M_\infty$						ln T	Promedio
	Vaso1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6		
3	-1.0674	-1.0654	-1.0242	-1.3272	-1.1475	-1.0213	1.0986	-1.1088
6	-0.9615	-0.8065	-0.9307	-1.2271	-0.9717	-0.8130	1.7918	-0.9517
9	-0.9166	-0.7667	-0.8199	-1.0790	-0.9074	-0.7357	2.1972	-0.8709
15	-0.8364	-0.7048	-0.6866	-1.0099	-0.8859	-0.7275	2.7081	-0.8085
30	-0.7945	-0.6790	-0.6477	-0.8970	-0.8791	-0.7238	3.4012	-0.7702
60	-0.7680	-0.6623	-0.6159	-0.8301	-0.8559	-0.6902	4.0943	-0.7371
120	-0.7392	-0.6379	-0.5893	-0.7088	-0.7666	-0.6544	4.7875	-0.6827

**Tabla 28.** Datos obtenidos de la disolución y ajustados al modelo de la potencia para Ebixa.

Tiempo (min)	Ln $M_t/M_\infty$						ln T	Promedio
	Vaso1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6		
3	-0.6726	-0.6650	-0.6604	-0.6734	-0.6699	-0.6618	1.0986	-0.6672
6	-0.3540	-0.3494	-0.3516	-0.3307	-0.2849	-0.3140	1.7918	-0.3308
9	-0.2088	-0.2090	-0.2035	-0.2182	-0.2005	-0.2038	2.1972	-0.2073
15	-0.1197	-0.1094	-0.1191	-0.1143	-0.1137	-0.1136	2.7081	-0.1149
30	-0.0831	-0.0922	-0.0901	-0.0985	-0.0940	-0.0908	3.4012	-0.0914
60	-0.0537	-0.0562	-0.0276	-0.0391	-0.0524	-0.0508	4.0943	-0.0466
120	0.0101	0.0154	0.0123	0.0135	0.0155	0.0162	4.7875	0.0138

Modelo de Hixson-Crowell.

**Tabla 29.** Datos obtenidos por el modelo de Hixson-Crowell para la formulación de MPI Pharmaceutica.

Tiempo (min)	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3}$						Promedio
	Vaso1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	
3	0.3557	0.3566	0.3741	0.2650	0.3244	0.3754	0.3419
6	0.4027	0.4856	0.4177	0.2964	0.3979	0.4817	0.4137
9	0.4248	0.5102	0.4777	0.3510	0.4295	0.5305	0.4540
15	0.4681	0.5517	0.5647	0.3804	0.4408	0.5360	0.4903
30	0.4929	0.5703	0.5939	0.4349	0.4444	0.5385	0.5125
60	0.5094	0.5827	0.6192	0.4717	0.4571	0.5621	0.5337
120	0.5281	0.6016	0.6416	0.5489	0.5103	0.5888	0.5699

**Tabla 30.** Datos obtenidos por el modelo de Hixson-Crowell para la formulación de Ebixa.

Tiempo (min)	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3}$						Promedio
	Vaso1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	
3	0.4564	0.4609	0.4637	0.4559	0.4580	0.4628	0.4596
6	0.7152	0.7204	0.7179	0.7423	0.8011	0.7628	0.7433
9	0.9192	0.9190	0.9288	0.9030	0.9342	0.9281	0.9221
15	1.1135	1.1426	1.1151	1.1285	1.1302	1.1305	1.1267
30	1.2269	1.1960	1.2029	1.1756	1.1900	1.2006	1.1987
60	1.3486	1.3370	1.5060	1.4280	1.3551	1.3634	1.3897
120	2.6203	2.6921	2.6532	2.6682	2.6933	2.7015	2.6714

Modelo de Weibull.

**Tabla 31.** Datos obtenidos para el modelo de Weibull para MPI Pharmaceutica.

Tiempo (min)	LN(-LN(1-Mt/M $\infty$ ))						Ln T	Promedio
	Vaso1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6		
3	-0.8641	-0.8616	-0.8100	-1.1770	-0.9626	-0.8063	1.0986	-0.9136
6	-0.7303	-0.5253	-0.6905	-1.0586	-0.7433	-0.5343	1.7918	-0.7137
9	-0.6722	-0.4706	-0.5436	-0.8785	-0.6601	-0.4272	2.1972	-0.6087
15	-0.5658	-0.3833	-0.3571	-0.7919	-0.6319	-0.4156	2.7081	-0.5243
30	-0.5090	-0.3460	-0.3001	-0.6464	-0.6229	-0.4104	3.4012	-0.4725
60	-0.4725	-0.3216	-0.2525	-0.5574	-0.5920	-0.3623	4.0943	-0.4264
120	-0.4321	-0.2855	-0.2119	-0.3891	-0.4704	-0.3099	4.7875	-0.3498

**Tabla 32.** Datos obtenidos para el modelo de Weibull para Ebixa.

Tiempo (min)	LN(-LN(1-Mt/M $\infty$ ))						Ln T	Promedio
	Vaso1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6		
3	-0.3366	-0.3256	-0.3188	-0.3378	-0.3328	-0.3208	1.0986	-0.3287
6	0.1909	0.1998	0.1955	0.2368	0.3327	0.2709	1.7918	0.2378
9	0.5121	0.5118	0.5261	0.4884	0.5338	0.5251	2.1972	0.5162
15	0.7804	0.8186	0.7825	0.8001	0.8023	0.8027	2.7081	0.7978
30	0.9276	0.8879	0.8967	0.8616	0.8801	0.8938	3.4012	0.8913
60	1.0819	1.0672	1.2815	1.1822	1.0901	1.1005	4.0943	1.1339

Análisis de Mauger.

**Tabla 33.** Datos para el cálculo de F1 y F2 de Ebixa.

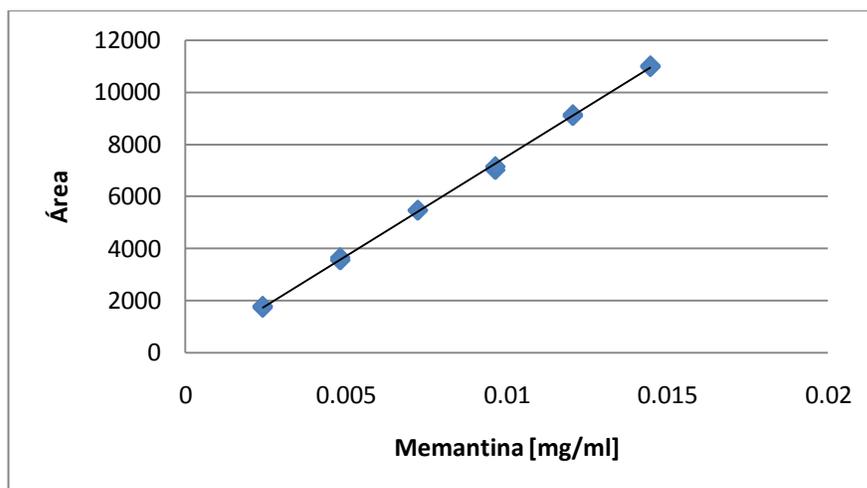
Tiempo (min)	Concentración (% disuelto)						Promedio	DE	CV
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
3	59.0881	59.5402	59.8212	59.0392	59.2470	59.7357	59.4119	0.3346	0.5632
6	81.4966	81.8754	81.6921	83.4271	87.3737	84.8445	83.4516	2.3119	2.7704
9	94.3259	94.3137	94.8391	93.4462	95.1201	94.8025	94.4746	0.5937	0.6285
15	103.1843	104.2595	103.2454	103.7463	103.8074	103.8196	103.6771	0.4026	0.3883
30	107.0453	106.0800	106.3000	105.4080	105.8845	106.2267	106.1574	0.5395	0.5082
60	110.2587	109.9899	113.1911	111.8960	110.4053	110.5886	111.0550	1.2392	1.1159
120	117.5653	118.2007	117.8341	117.9685	118.2129	118.2984	118.0133	0.2797	0.2370

**Tabla 34.** Datos para el cálculo de F1 y F2 de MPI Pharmaceutica.

Tiempo (min)	Concentración (% disuelto)						Promedio	DE	CV
	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6			
3	34.6846	34.7536	36.2291	26.6862	31.9937	36.3353	33.4471	3.6645	10.9560
6	38.5910	45.1086	39.8064	29.5257	38.1982	44.8114	39.3402	5.6853	14.4517
9	40.3743	46.9503	44.5036	34.2813	40.7511	48.4364	42.5495	5.1802	12.1744
15	43.7711	49.9650	50.8885	36.7546	41.6428	48.8398	45.3103	5.5545	12.2587
30	45.6553	51.2813	52.9160	41.1811	41.9294	49.0203	46.9972	4.8742	10.3712
60	46.8866	52.1464	54.6356	44.0471	42.9219	50.7027	48.5567	4.6759	9.6298
120	48.2666	53.4414	56.1164	49.7633	46.9556	52.5657	51.1848	3.4567	6.7533

**Tabla 35.** Curva de calibración 2, en la cual se pesó una cantidad de 20.1 mg de principio activo estándar.

<b>Curva de calibración 2.</b>				
<b>Nivel (%)</b>	<b>[mg/ml]</b>	<b>Área</b>	<b>Tm</b>	<b>Área/[mg/ml]</b>
25	0.0024	1730	2.333	717247.0978
25	0.0024	1798	2.308	745439.4693
25	0.0024	1793	2.296	743366.5008
50	0.0048	3666	2.3	759950.2488
50	0.0048	3549	2.3	735696.5174
50	0.0048	3573	2.304	740671.6418
75	0.0072	5453	2.288	753593.1454
75	0.0072	5482	2.304	757600.8845
75	0.0072	5487	2.267	758291.8740
100	0.0096	7018	2.317	727404.6434
100	0.0096	7140	2.271	740049.7512
100	0.0096	7162	2.292	742330.0166
125	0.0121	9096	2.229	754228.8557
125	0.0121	9157	2.242	759286.8988
125	0.0121	9095	2.242	754145.9370
150	0.0145	10996	2.233	759812.0509
150	0.0145	11031	2.197	762230.5141
150	0.0145	10968	2.246	757877.2803
<b>DE</b>			<b>0.037</b>	<b>12.63</b>
<b>Prom.</b>			<b>2.28</b>	<b>748.29</b>
<b>% CV</b>			<b>1.62</b>	<b>1.69</b>



**Figura 28.** Curva de calibración 2 de Memantina en agua desionizada.

## Regresión Simple para Área vs. Concentración de la Curva de Calibración 2.

Variable dependiente: Área

Variable independiente: [mg/ml]

Selección de la Variable: Curva=2

Lineal:  $Y = a + b \cdot X$

**Tabla 36.** Coeficientes de la curva de calibración 2.

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	-87.4889	46.8478	-1.86751	0.0803
Pendiente	761857.	4987.31	152.759	0.0000

**Tabla 37.** Análisis de Varianza de la curva de calibración 2.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	1.77281E8	1	1.77281E8	23335.34	0.0000
Residuo	121553.	16	7597.09		
Total (Corr.)	1.77402E8	17			

Coefficiente de Correlación = 0.999657

R-cuadrada = 99.9315 por ciento

R-cuadrado (ajustado para g.l.) = 99.9272 por ciento

Error estándar del est. = 87.1613

Error absoluto medio = 61.3654

Estadístico Durbin-Watson = 1.30209 (P=0.0322)

Autocorrelación de residuos en retraso 1 = 0.343614

### Interpretación.

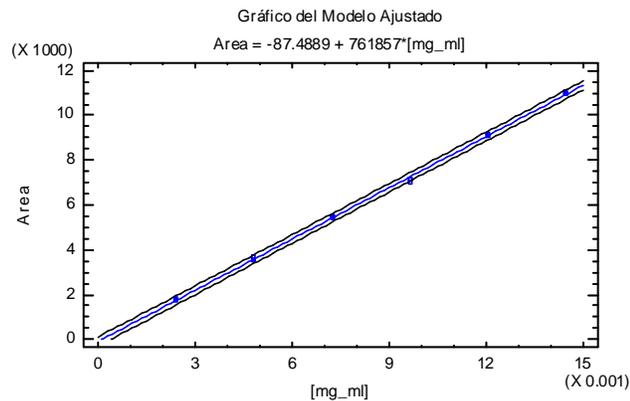
La salida muestra los resultados de ajustar un modelo lineal para describir la relación entre Área y la concentración. La ecuación del modelo ajustado es:

$$\text{Área} = -87.4889 + 761857 \cdot [\text{mg/ml}]$$

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es menor que 0.05, existe una relación estadísticamente significativa entre Área y la concentración con un nivel de confianza del 95.0%.

El estadístico R-Cuadrada indica que el modelo ajustado explica 99.9315% de la variabilidad en Área. El coeficiente de correlación es igual a 0.999657, indicando una relación relativamente fuerte entre las variables. El error estándar del estimado indica que la desviación estándar de los residuos es 87.1613.

El error absoluto medio (MAE) de 61.3654 es el valor promedio de los residuos. El estadístico de Durbin-Watson (DW) examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos. Puesto que el valor-P es menor que 0.05, hay indicación de una posible correlación serial con un nivel de confianza del 95.0%.



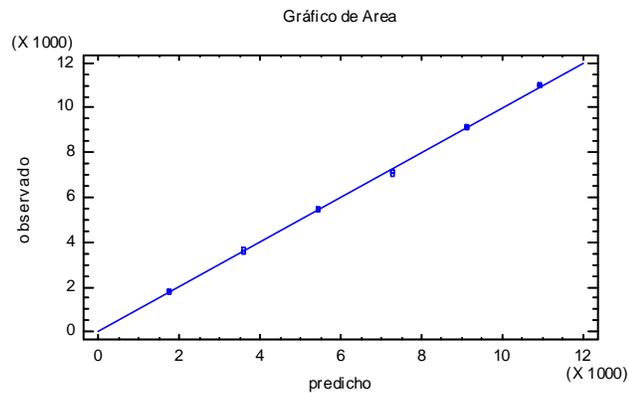
**Figura 29.** Grafico del modelo ajustado para la curva de calibración 2.

**Tabla 38.** Análisis de Varianza con Carencia de Ajuste para la curva de calibración 2.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	1.77281E8	1	1.77281E8	23335.34	0.0000
Residuo	121553.	16	7597.09		
Carencia de Ajuste	93819.4	4	23454.8	10.15	0.0008
Error Puro	27734.0	12	2311.17		
Total (Corr.)	1.77402E8	17			

### Interpretación.

La prueba de Falta de Ajuste está diseñada para determinar si el modelo seleccionado es adecuado para describir los datos observados, ó si se debería utilizar un modelo más complicado. La prueba se realiza comparando la variabilidad de los residuos del modelo actual con la variabilidad entre observaciones hechas en valores repetidos de la variable independiente X. Puesto que el valor-P para la carencia de ajuste en la tabla ANOVA es menor que 0.05, existe una carencia de ajuste estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95.0%.



**Figura 30.** Gráfico de valores predichos para la curva de calibración 2.

**Tabla 39.** Valores Predichos para la curva de calibración 2.

		95.00%		95.00%	
	<i>Predicciones</i>	<i>Límite</i>	<i>Predicción</i>	<i>Límite</i>	<i>Confianza</i>
<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>	<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
0.002376	1722.68	1522.31	1923.06	1645.16	1800.21
0.014256	10773.5	10574.0	10973.1	10698.2	10848.9

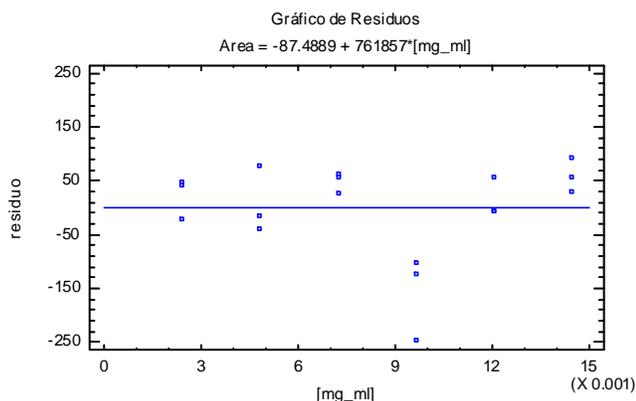
### Interpretación.

Esta tabla muestra los valores predichos para Área usando el modelo ajustado. Además de las mejores predicciones, la tabla muestra:

- (1) intervalos de previsión del 95.0% para las nuevas observaciones

(2) intervalos de confianza del 95.0% para la media de varias observaciones

Los intervalos de predicción y de confianza corresponden a las cotas internas y externas en la gráfica del modelo ajustado.



**Figura 31.** Gráfica de residuos para la curva de calibración 2.

**Tabla 40.** Residuos Atípicos de la curva de calibración 2.

			Predicciones		Residuos
Fila	X	Y	Y	Residuos	Studentizados
10	0.009648	7018.0	7262.91	-244.911	-4.07

**Interpretación.**

La tabla de residuos atípicos enlista todas las observaciones que tienen residuos Estudentizados mayores a 2, en valor absoluto. Los residuos Estudentizados miden cuántas desviaciones estándar se desvía cada valor observado de Área del modelo ajustado, utilizando todos los datos excepto esa observación. En este caso, hay un residual Estudentizado mayor que 3. Es conveniente examinar detenidamente las observaciones con residuos mayores a 3 para determinar si son valores aberrantes que debieran ser eliminados del modelo y tratados por separado.

**Tabla 41.** Puntos Influyentes de la curva de calibración 2.

			<i>Predicciones</i>	<i>Residuos</i>	
<i>Row</i>	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Y</i>	<i>Studentizados</i>	<i>Influencia</i>

Influencia Media de un punto = 0.111111

### **Interpretación.**

La tabla de puntos influyentes enlista todas las observaciones que tienen valores de influencia mayores que 3 veces la de un punto promedio de los datos. Valor de Influencia es un estadístico que mide que tan influyente es cada observación en la determinación de los coeficientes del modelo estimado. En este caso, un punto promedio de los datos tendría un valor de influencia igual a 0.111111. No hay puntos con más de 3 veces el valor de influencia promedio.

### **Conclusión de la curva de calibración 2.**

La curva de calibración 2 no se tomara en cuenta, ya que al analizarla estadísticamente por Statgraphics, no es posible ajustarla a un modelo lineal por lo que su confiabilidad es mala y esto pudo ser debido a errores experimentales o de tratamiento de datos. Por consiguiente todo el análisis se llevara a cabo por medio de la curva de calibración 1.