



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**“Estudio de los factores que afectan los perfiles  
de disolución de tabletas de Metoprolol en  
el Aparato de disolución USP IV  
(Celda de Flujo continuo)”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGICA**

**PRESENTA:**

**CARBAJAL GUERRA KAREN BELÉN**

**ASESOR**

**DAR. Juan José Díaz Esquivel**

**COASESOR**

**M. en C. Elvia Adriana Morales Hipólito**

**CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO  
2013**



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 ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
ASUNTO: **VOTO APROBATORIO**

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ  
Jefa del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

**Estudio de los factores que afectan los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol en el aparato de disolución USP IV (celda de flujo continuo).**

Que presenta la pasante: Karen Belén Carbajal Guerra  
Con número de cuenta: 305283182 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

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

**ATENTAMENTE**  
**“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de junio de 2013.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	DAR. Juan José Díaz Esquivel	
<b>VOCAL</b>	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
<b>SECRETARIO</b>	Dra. Raquel López Arellano	
<b>1er. SUPLENTE</b>	M. en C. Miriam Aidé Castillo Rodríguez	
<b>2do. SUPLENTE</b>	QFB. Gabriela Rodríguez Patiño	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

# Dedicatoria

---

*Hoy doy gracias a Dios por la vida que me ha dejado vivir, vida que definitivamente debo a mis padres, **Bertha** y **Salvador**.*

*Porque gracias a ustedes he tenido la dicha de disfrutar cada una de las oportunidades que se han presentado en mi camino, el cual solo ustedes supieron guiar, dándome ejemplos dignos de superación y entrega.*

*Porque sin escatimar esfuerzo alguno, dedicaron gran parte de sus vidas en formarme en valores y educación; porque depositaron toda su confianza en mí y siempre creyeron en mi capacidad, impulsándome en los momentos más difíciles de mi vida y de mi carrera profesional y por el orgullo que sé que sienten por mí, este trabajo de tesis es un reconocimiento hacia cada uno de ustedes.*

*Gracias por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida, con nada puedo agradecer su apoyo incondicional, su comprensión y consejos en los momentos más complicados.*

*Con todo el amor del mundo.*

**Karen**

# Agradecimientos

---

*A mis padres Bertha Guerra y Salvador Carbajal, porque gracias a sus esfuerzos, su amor y enseñanzas, he logrado concluir uno de mis más grandes sueños, mi carrera universitaria. Gracias por creer y confiar en mí.*

*A mi esposo Juan Carlos Malagón, por llenarme de amor y alentarme siempre a seguir adelante, porque nunca dudaste que lograría vencer las barreras para alcanzar mis propósitos. Te amo para siempre.*

*A mi hija Karla Nikole, porque te has convertido en la razón más grande y hermosa para nunca dejar de luchar por nuestros sueños, con tus sonrisas llenas de amor le das fuerza a mis ilusiones y por eso te prometo ser un ejemplo de vida para ti.*

*A mis hermanitos Vero y Chava, por ser mis mejores amigos y compartir una vida llena de hermosos momentos. A los dos les deseo el mayor de los éxitos en sus vidas personales y profesionales, no dudo que lograrán lo que quieran, porque tienen el mejor ejemplo: nuestros padres.*

*A mis suegros Luz y Manuel, por brindarme su apoyo para lograr concluir mi proyecto de tesis y por abrir las puertas de su corazón para recibirme. Son un gran ejemplo de generosidad y bondad.*

# Agradecimientos

---

*Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México y en especial a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por permitirme conocer una nueva forma de ver la vida y ofrecerme una formación integral no solo en conocimientos académicos, sino también en valores e ideologías; porque gracias a la maravillosa comunidad que integra a la Universidad, yo he logrado concluir este sueño.*

*A la Dra. Raquel López Arellano y al D.A.R Juan José Díaz Esquivel por darme la oportunidad de formar parte de un maravilloso grupo de trabajo dentro del Laboratorio de Ensayos de Desarrollo Farmacéutico, en el cual tuve grandes aprendizajes no solo académicos si no también personales.*

*A la M. en C. Elvia Adriana Morales Hipólito, por ofrecerme su apoyo total e incondicional en la realización de este trabajo, por su paciencia y confianza en mí, aun en los momentos de cambio, y por brindarme además de conocimientos, su amistad.*

*A los amigos, compañeros y profesores que compartieron conmigo momentos de alegría y tristeza, de emoción y miedo a lo largo de este camino, gracias porque me enseñaron las verdaderas virtudes de ser humano.*

*Agradecimiento especial para el Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología y a la Secretaría de Educación Pública, por los apoyos económicos brindados para la conclusión de este proyecto de Tesis.*

*“La Ilusión despierta el empeño  
y solamente la paciencia lo termina”*

---

---

<b>SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS</b> .....	<b>V</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>VI</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>IX</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS</b> .....	<b>X</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>2</b>
<i>Objetivo general</i> .....	2
<i>Objetivos particulares</i> .....	2
<b>CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>4</b>
1.Generalidades del proceso de disolución.....	4
2.Metodologías para llevar a cabo estudios de disolución .....	8
3.Descripción y uso de los aparatos de disolución .....	10
3.1 <i>Aparato de disolución USP 1 (Aparato con canastilla)</i> .....	10
3.2 <i>Aparato de disolución USP 2 (Aparato con Paleta)</i> .....	11
3.3 <i>Aparato de disolución USP 3 (Cilindro Oscilante)</i> .....	13
3.4 <i>Aparato de disolución USP 4 (Celda de flujo continuo)</i> .....	14
3.5 <i>Aparato de disolución USP 5 (Paleta sobre disco)</i> .....	18
3.6 <i>Aparato de disolución USP 6 (Cilindro</i> .....	19
3.6 <i>Aparato de disolución USP 7 (Soporte Oscilante)</i> .....	20
4.Pruebas de disolución in vitro.....	21
5.Perfiles de disolución .....	23
6.Factores que modifican los perfiles de disolución en el Aparato USP 4.....	25
6.1 <i>Tamaño de la celda</i> .....	25
6.2 <i>Velocidad de flujo</i> .....	25
6.3 <i>Hidrodinamia</i> .....	26
6.4 <i>Posición de la forma farmacéutica</i> .....	26
7.Biofarmacia.....	28
7.1 <i>Biodisponibilidad</i> .....	28
7.2 <i>Bioequivalencia</i> .....	30
7.3 <i>Sistema de Clasificación Biofarmacéutico</i> .....	32
7.4 <i>Bioexención</i> .....	34
8.Monografía del Tartrato de Metoprolol.....	36



<b>CAPÍTULO 2: MATERIALES Y METODOLOGÍA.....</b>	<b>41</b>
1.Diagrama de flujo .....	43
2.Sustancias, soluciones, materiales y equipos.....	41
2.1 Sustancias .....	41
2.2 Reactivos .....	41
2.3 Soluciones.....	41
2.4 Materiales .....	41
2.5 Equipos.....	42
3.Diseño del experimento .....	44
4.Obtención de los perfiles de disolución .....	46
4.1 Selección del método analítico .....	46
4.2 Estudio de los Perfiles de disolución de las tabletas de Metoprolol en el aparato USP 4.....	46
<b>CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>50</b>
1. Comparación de perfiles de disolución con velocidad de flujo de 8 ml/min .....	51
2.Comparación de perfiles de disolución con velocidad de flujo de 16 ml/min .....	58
3.Comparación entre perfiles de disolución con velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml /min .....	65
4.Comparación de los perfiles de disolución de los ensayos de niveles centrales (velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas de vidrio) .....	73
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>82</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>85</b>

## *Símbolos y Abreviaturas*

<b>FEUM</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
<b>USP</b>	<i>United States Pharmacopeial</i>
<b>NOM</b>	Norma Oficial Mexicana
<b>SSa</b>	Secretaria de Salud
<b>COFEPRIS</b>	Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>CIVIV</b>	Correlación in vitro-in vivo
<b>BCS</b>	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico
<b>g</b>	gramos
<b>mg</b>	miligramos
<b>µg</b>	microgramos
<b>min</b>	minutos
<b>ml</b>	mililitro
<b>mm</b>	milímetro
<b>µm</b>	micrómetro
<b>nm</b>	nanómetros
<b>λ</b>	longitud de onda
<b>θ</b>	diámetro
<b>rpm</b>	revoluciones por minuto
<b>±</b>	más, menos
<b>ABC</b>	Área Bajo la Curva
<b>C<sub>máx</sub></b>	Concentración plasmática máxima
<b>T<sub>máx</sub></b>	Tiempo necesario para alcanzar C <sub>máx</sub>

## Índice de tablas

Tabla		Página
1	Factores que influyen en la velocidad de disolución de una forma farmacéutica	7
2	Aparatos de disolución oficiales en las Farmacopeas	8
3	Aparatos utilizados en la prueba de disolución de diferentes formas farmacéuticas	9
4	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico	32
5	Correlación In Vitro-In Vivo esperada para las distintas clases de fármacos del BCS	33
6	Factores y niveles controlados durante la obtención del perfil de disolución del Metoprolol contenido en tabletas de 100 mg	44
7	Respuestas a estudiar durante la obtención del perfil de disolución del Metoprolol contenido en tabletas de 100 mg	44
8	Matriz de experimentos para la realización de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol en el aparato USP 4	45
9	Resultados promedio obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min	50

## Índice de tablas

10	Valores de Concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) alcanzada de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min	52
11	Intervalos de confianza de la Concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) alcanzada de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	52
12	Datos de Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min.	53
13	Intervalos de confianza del Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	53
14	Datos de Área Bajo la Curva de cero a tiempo t de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min	54
15	Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a tiempo t de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	54
16	Datos de Área Bajo la Curva de cero a $C_{m\acute{a}x}$ de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min.	55
17	Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a $C_{m\acute{a}x}$ de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	55

## Índice de tablas

18	Resultados promedio obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min	57
19	Valores de Concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) alcanzada de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min.	59
20	Intervalos de confianza de la Concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) alcanzada de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	59
21	Datos de Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min.	60
22	Intervalos de confianza del Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	60
23	Datos de Área Bajo la Curva de cero a tiempo t de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min.	61
24	Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a tiempo t de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	61
25	Datos de Área Bajo la Curva de cero a $C_{m\acute{a}x}$ de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min.	62
26	Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a $C_{m\acute{a}x}$ de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	64
27	Resultados promedio obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min	64

## Índice de tablas

28	Valores de Concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) alcanzada de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min.	66
29	Intervalos de confianza de la Concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) alcanzada de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	66
30	Datos de Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min.	67
31	Intervalos de confianza del Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	67
32	Datos de Área Bajo la Curva de cero a tiempo t de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min.	68
33	Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a tiempo t de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	68
34	Datos de Área Bajo la Curva de cero a $C_{m\acute{a}x}$ de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min.	69
35	Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a $C_{m\acute{a}x}$ de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	69
36	Resultados promedio obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 12 ml /min y 4 gramos de perlas.	73
37	Valores de Concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) alcanzada de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 12 ml /min y 4 gramos de perlas.	75

## Índice de tablas

38	Intervalos de confianza de la Concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) alcanzada de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	75
39	Datos de Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 12 ml /min y 4 gramos de perlas.	76
40	Intervalos de confianza de Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	76
41	Datos de Área Bajo la Curva de cero a tiempo t de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas.	77
42	Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a tiempo t de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	77
43	Datos de Área Bajo la Curva de cero a $C_{m\acute{a}x}$ de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas.	78
44	Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a $C_{m\acute{a}x}$ de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)	78

## Índice de figuras

Figura		Página
1	Procesos implicados en la absorción de los fármacos a partir de su forma farmacéutica	4
2	Aparato de disolución USP 1 y elemento de agitación: canastilla	10
3	Aparato de disolución USP 2 y elemento de agitación: paleta	11
4	Aparato USP 3 cilindro oscilante	13
5	Diagrama del aparato de disolución USP 4	15
6	Configuración de sistema abierto para el aparato USP 4, con selector de medio de disolución y divisor de fracciones de eluato	16
7	Tipos de perfil de disolución que se pueden obtener en un sistema abierto	17
8	Configuración de sistema cerrado para el aparato USP 4	17
9	Aparato de disolución USP 5 Paleta sobre disco	18
10	Aparato de disolución USP 6, elemento de agitación: cilindro (dimensiones en cm)	19
11	Aparato de disolución USP 7 Soporte Oscilante	20



## Índice de figuras

12	Celda de flujo de 22.6 mm y 12 mm de diámetro, se muestra soporte para formas de dosificación solidas orales.	25
13	Esquema de la celda de flujo que muestra la configuración de columna empacada y abierta	26
14	Esquema que muestra las diferentes posiciones en las que se puede colocar una tableta dentro de la celda de flujo.	27
15	Curva farmacocinética: relación existente entre la concentración de un fármaco cuantificado en una muestra en relación al tiempo	29
16	Espectro de absorción UV-Vis del Tartrato de Metoprolol en HCl 0.1N	37
17	Diagrama de flujo de la metodología experimental	41

## Índice de gráficos

### Gráfico

- 1 Representación gráfica de las concentraciones de Metoprolol promedio en función del tiempo, obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 8ml/min 51
- 2 Comparación de los intervalos de confianza de la  $C_{máx}$  de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8ml/min 52
- 3 Comparación de los intervalos de confianza de la  $T_{máx}$  de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8ml/min 53
- 4 Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8ml/min 54
- 5 Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a  $C_{máx}$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8ml/min 55
- 6 Representación gráfica de las concentraciones de Metoprolol promedio en función del tiempo, obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min 58
- 7 Comparación de los intervalos de confianza de la  $C_{máx}$  de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min 59
- 8 Comparación de los intervalos de confianza de la  $T_{máx}$  de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min 60
- 9 Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min 61

## Índice de gráficos

- 10 Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a  $C_{máx}$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min 62
- 11 Representación gráfica de las concentraciones de Metoprolol promedio en función del tiempo, obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 8 ml /min 16 ml/min 65
- 12 Comparación de los intervalos de confianza de la  $C_{máx}$  de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min 66
- 13 Comparación de los intervalos de confianza de  $T_{máx}$  de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min 67
- 14 Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a tiempo t, de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol,, realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min 68
- 15 Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a tiempo t, de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol,, realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min 69
- 16 Representación gráfica de las concentraciones de Metoprolol promedio en función del tiempo, obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 12 ml /min y 4 gramos de perlas. 74
- 17 Comparación de los intervalos de confianza de la  $C_{máx}$  de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas. 75

## Índice de gráficos

- 18** Comparación de los intervalos de confianza del  $T_{máx}$  de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas. **76**
- 19** Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas. **77**
- 20** Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a  $C_{máx}$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas. **78**

En el presente trabajo experimental se realizó un estudio de los factores que modifican los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol de 100 mg obtenidos en el aparato de disolución USP 4, celda de flujo continuo. Dichos factores se traducen en aquellas condiciones de operación que pueden ser manipuladas por el analista, tales como la velocidad de flujo, la posición de la tableta y la cantidad de perlas de vidrio que se agregan a la celda para generar un flujo laminar; los cuales a través de diversos estudios reportados en la literatura, han demostrado ser determinantes tanto en la forma del perfil de disolución como en sus parámetros farmacocinéticos.

En el primer capítulo de este trabajo, se presentan las generalidades en las cuales se fundamenta el proceso de disolución de un fármaco, así como los equipos de disolución disponibles actualmente, haciendo énfasis en el aparato USP 4; y se hace alusión a temas trascendentales como lo son la Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos.

En el segundo capítulo se muestra de manera detallada los materiales y metodología empleada para la realización del trabajo experimental, que rasgos consistió en emplear tabletas de Metoprolol de formulación genérica intercambiable (Kenaprol®) como modelo del estudio, probando velocidades de flujo de 8, 12 y 16 ml/min; la cantidad de perlas de vidrio empleadas fueron 2, 4 y 6 g, y finalmente la posición de la tableta se varió con el uso de un soporte especial para formas de dosificación sólidas orales y colocando la tableta directamente sobre la cama de perlas de vidrio. Estas variaciones fueron combinadas mediante un diseño de experimentos de cribado, obteniendo así un total de 14 ensayos realizados cada uno por triplicado. Se empleó un método validado para cuantificar al Metoprolol durante la disolución.

Los resultados obtenidos, se muestran en el capítulo tercero de este trabajo, en ellos se observó que tanto la velocidad de flujo como la posición de la tableta generan cambios determinantes en los parámetros farmacocinéticos de los perfiles de disolución de las tabletas de Metoprolol, mientras que el factor menos influyente resultó ser la cantidad de perlas de vidrio introducida en la celda.

## OBJETIVO GENERAL

Estudiar cómo afectan las condiciones de operación sobre los perfiles de disolución de una forma farmacéutica sólida de administración oral, en el aparato de disolución USP 4: celda de flujo continuo; empleando como modelo al principio activo Tartrato de Metoprolol en tabletas de 100 mg.

## OBJETIVOS PARTICULARES

- Cuantificar la cantidad de fármaco disuelto por un método espectrofotométrico UV-Vis.
- Evaluar el efecto de la velocidad de flujo en los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol.
- Evaluar el efecto de la posición de la tableta en los perfiles de disolución de Metoprolol.
- Evaluar el efecto de la cantidad de perlas en los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol.
- Determinar cuál de los factores estudiados influye más en los perfiles de disolución.



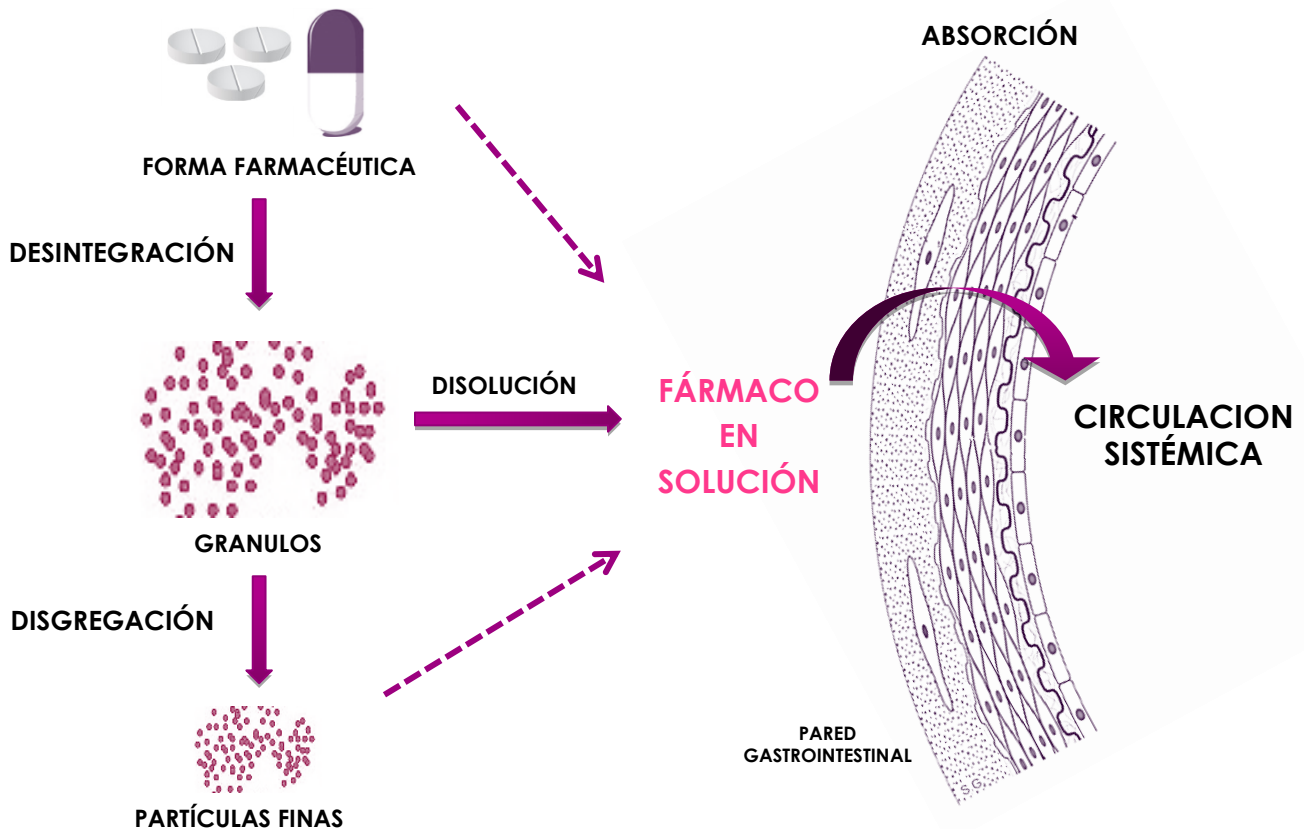
# *Capítulo 1*

# *Marco teórico*

## 1. GENERALIDADES DEL PROCESO DE DISOLUCIÓN

La **disolución** se define como el proceso en el que una sustancia química o fármaco se disuelve en un disolvente (1). En medios biológicos la disolución de los fármacos se realiza siempre en medio acuoso y suele ser un paso previo a la absorción sistémica; sin embargo, para el caso de formas farmacéuticas sólidas, mayoritariamente de administración oral, el proceso de liberación del fármaco se compone de varios subprocesos: 1) disgregación de la forma agregada; 2) disolución del fármaco en el medio y 3) difusión del principio activo en solución hacia el lugar de absorción (2).

Por lo tanto para tener disponible el principio activo en el organismo este debe liberarse de su forma farmacéutica y luego disolverse en el medio fisiológico, solo hasta entonces podrá continuar la fase de absorción y con ello dar lugar a la verdadera entrada del fármaco al llegar a circulación sistémica, esto significa que tanto la liberación como la disolución son factores que actúan como limitantes del proceso de absorción.



**Figura 1. Procesos implicados en la absorción de los fármacos a partir de su forma farmacéutica**



Dada la importancia que implica el proceso de disolución sobre la absorción del fármaco en el organismo, las autoridades regulatorias tales como FDA, USP, COFEPRIS y FEUM, exigen llevar a cabo estudios para medir la disolución de un principio activo, entre dichos estudios destacan la **prueba de disolución in vitro** y **los perfiles de disolución** de los cuales se hablará más detalladamente en los siguientes apartados.

La velocidad a la cual un sólido se disuelve en un solvente fue estudiada, en términos cuantitativos, por **Noyes y Whitney** en 1897, la **velocidad de disolución** está condicionada por una serie de parámetros relacionados mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{dc}{dt} = K \cdot A (C_s - C)$$

Donde  $dc/dt$  es la velocidad de disolución,  $K$  es la constante de velocidad que describe su difusión al medio,  $A$  es la superficie del sólido a disolver,  $C_s$  es la concentración a saturación en el medio líquido que rodea el sólido a disolver, y  $C$  es la concentración en el disolvente. (3)

En el año de 1904, **Nernst y Brunner** hicieron una generalización teórica de la ley de Noyes y Whitney incluyendo el proceso de disolución dentro de las reacciones heterogéneas. Como tal, la velocidad de disolución estaría determinada por los procesos de difusión involucrados en el sistema. De este modo, aplicando la primera **ley de difusión de Fick**, la cantidad  $dm$  de una sustancia que difunde en un tiempo  $dt$  a través de un plano perpendicular de área  $A$ , es directamente proporcional al cambio de concentración  $dc$  e inversamente proporcional a la distancia recorrida  $dx$ . (4). Esto puede expresarse mediante la ecuación siguiente:

$$\frac{dm}{dt} = -DA \frac{dc}{dx}$$

En la que  $D$  es el coeficiente de difusión, el cual se define como la cantidad de soluto que difunde por unidad de área en la unidad de tiempo, cuando  $dc/dx$ , llamado gradiente de concentración, es igual a la unidad  $D$  tiene, por lo tanto, dimensiones de área por unidad de tiempo, como, por ejemplo,  $\text{cm}^2 \text{seg}^{-1}$ .

Nernst y Brunner postularon que sobre la superficie del sólido introducido en un líquido se forma una capa saturada de espesor  $h$  desde donde el soluto difunde hacia el seno de la solución. En esta película estática existiría un flujo laminar, o sea, el líquido circula en capas separadas y superpuestas las unas a las otras a una velocidad idéntica. En cambio, en el seno de la solución existiría un flujo turbulento (4). La ecuación de Noyes y Whitney, modificada por Nernst y Brunner, bajo las circunstancias descritas se expresa como:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{D_s}{h} (C_s \tilde{A} - C)$$

O bien:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C) = K (C_s - C)$$

Donde

**M** = masa del soluto disuelto a un tiempo  $t$

**dm/dt** = velocidad de disolución del sólido, en términos de masa disuelta

**D** = coeficiente de difusión del soluto en la solución

**S** = superficie del sólido expuesta al solvente

Con este método se mide la velocidad de disolución intrínseca, la cual se expresa en masa/tiempo/área. Esta forma de cuantificar la velocidad de disolución es útil para predecir las características de disolución en una forma farmacéutica.

De este modo, podemos observar que la disolución está condicionada por distintos factores fisicoquímicos no solo del principio activo, sino también de la formulación diseñada y del disolvente en que se encuentre.

Las ecuaciones señaladas anteriormente incluyen, de modo directo o indirecto, a la mayoría de los factores susceptibles de modificar la velocidad de disolución de sustancias sólidas en un solvente no reactivo. La disolución de formas farmacéuticas sólidas depende de factores fisicoquímicos que aportan ya sea, cambios en las características del fármaco, esencialmente su solubilidad, o bien modificaciones en el medio donde se lleva a cabo la disolución, en particular el espesor de la capa a través de la cual se realiza el intercambio de materia entre las partículas a disolver y el disolvente así como en la composición de este último.

En la siguiente tabla se muestran los factores que influyen en la velocidad de disolución (4):

**Tabla 1. Factores que influyen en la velocidad de disolución de una forma farmacéutica**

	a. Temperatura
	b. Composición del medio:
	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ pH</li><li>▪ viscosidad</li><li>▪ presencia de adsorbentes</li><li>▪ tensión superficial</li><li>▪ sales u otros compuestos</li><li>▪ gases disueltos</li></ul>
<b>A. Factores que dependen del medio de disolución</b>	c. Volumen
	a. Solubilidad, la cual depende de:
	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Naturaleza química: sal, ácido, base, éster, etc.</li><li>▪ Polimorfismo, impurezas</li></ul>
<b>B. Factores que dependen del fármaco</b>	b. Área superficial libre, que depende de:
	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tamaño de las partículas</li><li>▪ Porosidad</li></ul>

### C. Factores relacionados con la forma farmacéutica

- a. Formulación (excipientes)
- b. Procesos de manufactura
- c. Presión de compactación y velocidad de compresión empleadas.
- d. Empaque y edad del producto

### D. Factores relacionados con el disolutor

- a. Tipo de aparato
- b. Geometría del disolutor
- c. Geometría del agitador
- d. Velocidad de agitación
- e. Calibración del equipo
- f. Vibración del equipo

## 2. METODOLOGÍAS PARA LLEVAR A CABO ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN

Como ya se mencionó, en un principio los estudios de disolución fueron ideados únicamente como una herramienta para el control de calidad de los medicamentos, hoy en día mediante estos estudios es posible predecir la bioequivalencia entre medicamentos genéricos e innovadores, por ello se han incluido en las farmacopeas una serie de métodos de disolución, los cuales emplean **equipos de disolución** que ofrecen resultados reproducibles, y que son capaces de establecer la correlación entre estudios de disolución *in vitro* y parámetros de absorción *in vivo*.

De esta manera, podemos decir que los elementos clave en los estudios de correlación son (4):

- Reproducibilidad del método
- Elección apropiada del medio de disolución
- Velocidad de agitación

## Marco teórico

En la literatura se describen diversos métodos para la determinación de la velocidad de disolución de los fármacos, determinación de contenido químico y perfiles de disolución a partir de comprimidos y capsulas, ya que estos factores pueden influir considerablemente en la eficacia terapéutica de las formulaciones.

Para realizar los estudios de disolución se utilizan los dispositivos cuyas características aparecen descritas en los códigos oficiales. En términos general se pueden describir a los aparatos de disolución como recintos termostáticos donde se encuentran los reservorios que contendrán el medio de disolución.

En la siguiente tabla se muestran los métodos oficiales, es decir, métodos que podemos encontrar descritos a detalle en las farmacopeas más importantes del mundo (USP XXXII, FEUM 9º Ed. 2008, Ph. Eur. 6.0 y JP XIV (14)) (5)

**Tabla 2. Aparatos de disolución oficiales en las Farmacopeas**

APARATO		USP	FEUM	EP	JP
Aparato 1	Canastilla	X	X	X	X
Aparato 2	Paletas	X	X	X	X
Aparato 3	Cilindro oscilante	X	X	X	
Aparato 4	Celda de flujo continuo	X	X	X	X
Aparato 5	Paleta sobre disco	X	X	X	X
Aparato 6	Cilindros	X	X	X	
Aparato 7	Soporte de oscilación vertical	X	X		

Cabe destacar que la elección del aparato de disolución, depende en gran medida de la forma farmacéutica a evaluar, es decir, no solo se pueden evaluar formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata como tabletas o cápsulas, sino que también se evalúa la liberación del principio activo a partir de formas farmacéuticas de liberación modificada: extendida, retardada o controlada; además de permitir la evaluación de productos transdérmicos, suspensiones, polvos y supositorios (6).

**Tabla 3. Aparato utilizados en la prueba de disolución de diferentes formas Farmacéuticas**

APARATO		SISTEMA DE LIBERACIÓN ORAL				Transdérmicos	Supositorios	Suspensiones
		Inmediata	Prolongada	Retardada	Controlada			
Aparato 1	Canastilla	X	X	X				
Aparato 2	Paletas	X	X	X				
Aparato 3	Cilindro oscilante	X	X	X	X			
Aparato 4	Celda de flujo continuo	X	X	X	X	X	X	X
Aparato 5	Paleta sobre disco					X		
Aparato 6	Cilindros					X		
Aparato 7	Soporte de oscilación vertical			X		X		

### 3. DESCRIPCIÓN Y USO DE LOS APARATOS DE DISOLUCIÓN (7) (8)

#### 3.1 Aparato de disolución USP 1 (Aparato con canastilla)

El aparato consiste de un vaso de vidrio u otro material inerte y transparente y de fondo semiesférico, con o sin tapa; un motor, un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica de acero inoxidable. El vaso está sumergido en un baño de agua adecuado de cualquier dimensión conveniente. Durante el transcurso de la prueba, el baño de agua mantiene la temperatura en el interior del vaso a  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  y garantizan que el fluido del baño se mantenga en movimiento suave y constante. El vaso tiene capacidad para 1 litro de medio de disolución. Se puede utilizar una tapa si fuera necesario para minimizar la evaporación. El eje propulsor se coloca de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones que pudieran afectar los resultados. La distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se mantiene a  $25 \pm 2$  mm durante la prueba. La canastilla puede tener un baño de oro de aproximadamente 0.0001 pulgadas de espesor. La unidad de dosificación se coloca en la canastilla seca al

## Marco teórico

comienzo de la prueba. Se debe emplear un dispositivo para regular la velocidad a fin de seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada en la monografía de la farmacopea.

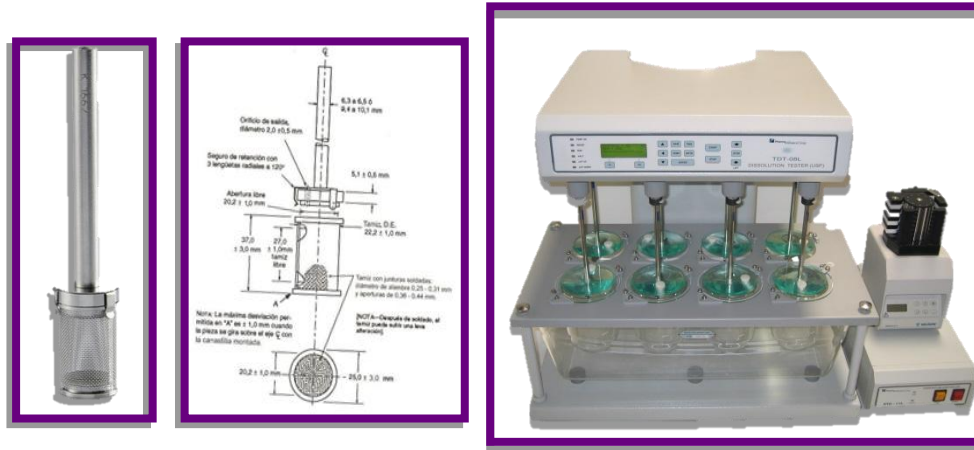


Figura 2. Aparato de disolución USP 1 y elemento de agitación: canastilla

### 3.2 Aparato de disolución USP 2 (Aparato con Paleta)

Se emplea el aparato I usando como elemento de agitación una paleta compuesta por un aspa y un eje. Colocar el eje propulsor de forma tal que su eje central guarde una distancia máxima de 2 mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso y rote suavemente sin fluctuaciones. La línea central vertical del aspa está alineada con el eje propulsor de forma tal que el extremo inferior del aspa está nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. La paleta cumple con las especificaciones indicadas en la figura 3. La distancia entre el fondo interno del vaso y el aspa se mantiene en  $25 \pm 2$  mm durante la prueba. El aspa metálica, o de otro material inerte y adecuado, y el eje forman una unidad. En algunos casos puede ser un dispositivo desmontable en dos partes, siempre y cuando las partes permanezcan firmemente ajustadas durante la prueba. El eje y el aspa de la paleta pueden estar recubiertos con un material inerte adecuado. Dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de empezar a rotar el aspa. A las unidades de dosificación se les puede agregar una pieza pequeña, suelta, de algún material no reactivo, como alambre, para evitar que floten.

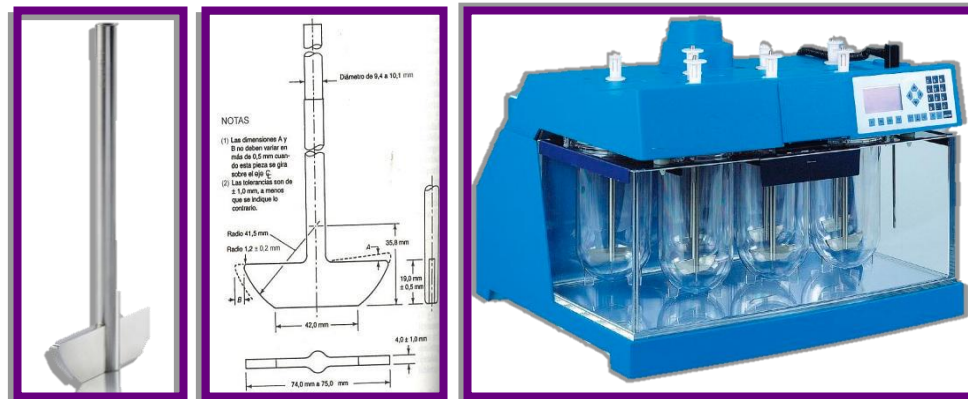


Figura 3. Aparato de disolución USP 2 y elemento de agitación: paleta



### 3.2.1 Procedimiento para llevar a cabo la prueba de disolución en aparatos USP 1 y USP 2

De manera general, se debe colocar el medio de disolución especificado en el vaso del aparato, se ensambla el aparato, se permite que el medio de disolución este a una temperatura de  $37 \pm 0.5$  °C, la cual se verifica con un termómetro y este último se retira una vez alcanzada dicha temperatura. Se coloca la unidad de dosificación en el aparato, verificando que no queden burbujas de aire en su superficie y se pone en funcionamiento inmediatamente a la velocidad indicada en la monografía individual. En los tiempos especificados se retira una muestra de una zona equidistante entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o aspa rotatoria. Si se indica, se debe reemplazar el volumen de muestra tomada por igual volumen de medio de disolución nuevo. Se debe mantener el vaso con la tapa colocada durante la prueba y verificar la temperatura de la mezcla en análisis frecuentemente. El método de análisis de la muestra se indica en la monografía oficial del fármaco, en caso de que no esté disponible, se deben consultar otras farmacopeas reconocidas o bien emplear y/o desarrollar métodos analíticos que cumplan los lineamientos de validación vigentes.

### 3.3 Aparato de disolución USP 3 (Cilindro Oscilante)

El aparato se compone de un grupo de vasos cilíndricos de fondo plano, un grupo de cilindros oscilante de vidrio, accesorios de un material inerte y mallas de un material adecuado no absorbente ni reactivo, que se fijan en la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes; un motor y una transmisión que hacen oscilar los cilindros en sentido vertical dentro de los vasos, y de ser necesario, traslada los cilindros oscilantes en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos. Los vasos están parcialmente sumergidos en un baño de agua que mantiene los vasos a una temperatura de  $37 \pm 0.5$  °C durante la prueba. Se usa un dispositivo que permite elegir la velocidad de oscilación y mantenerla a la velocidad de inmersión. Los vasos cuentan con una tapa de evaporación que permanece colocada durante la prueba.

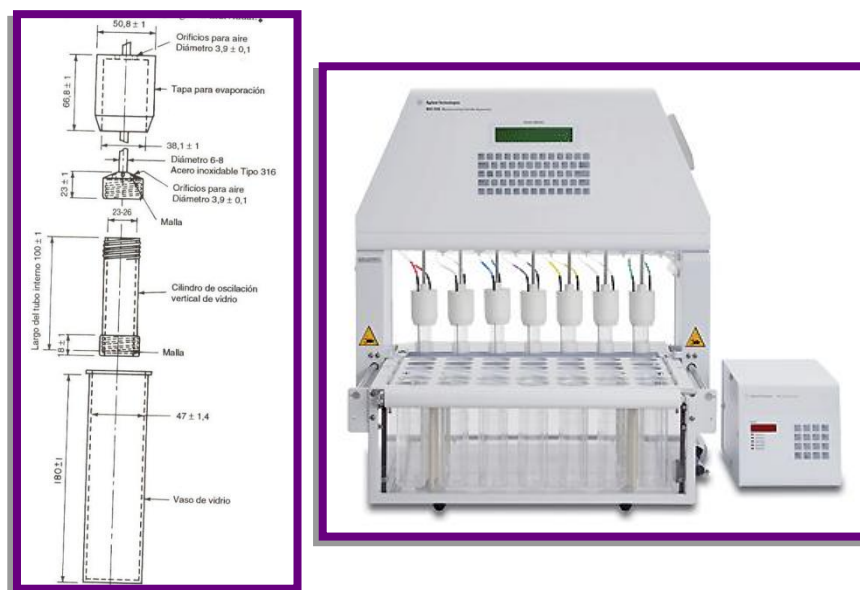


Figura 4 . Aparato USP 3: cilindro oscilante

### 3.4 Aparato de disolución USP 4 (Celda de flujo continuo)

La historia del aparato de celda de flujo continuo como metodología en las pruebas de liberación de fármacos a partir la forma de dosificación oral se inicia en 1950. El primer intento de desarrollo de este aparato fue hecho por la misma *Food and Drug Administration*, a partir de entonces se han descrito a lo largo de la historia distintos dispositivos. Sin embargo no fue sino hasta 1970 cuando el Dr. Langenbucher de Ciba-Geigy publicó en su artículo titulado "*In Vitro Assesment of Dissolution Kinetics: Description and Evaluation of a Column-type Method*" una serie de dibujos conceptuales del disolutor de celda de flujo continuo que hoy conocemos. La empresa SOTAX, ahora considerada una empresa líder en soluciones de pruebas farmacéuticas, diseñó el primer prototipo para el Dr. Langenbucher en 1973. Hoy en día este método está aceptado por la USP como método 4, y es reconocido también por las farmacopeas europea y japonesa, y se encuentra descrito en dichos compendios oficiales.

Actualmente el disolutor de celda de flujo continuo es empleado no solo para estudios de liberación de fármacos a partir de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, sino también para formas de liberación prolongada, fármacos de baja solubilidad, suspensiones, inyectables, medicamentos recubiertos, dispositivos médicos, implantes, geles, ungüentos, cremas, soluciones oftálmicas, supositorios, cápsulas de gelatina blanda, microesferas, etc.; ya que se han desarrollado 5 tipos distintos de celdas que permiten la evaluación de esta variedad de formas farmacéuticas.

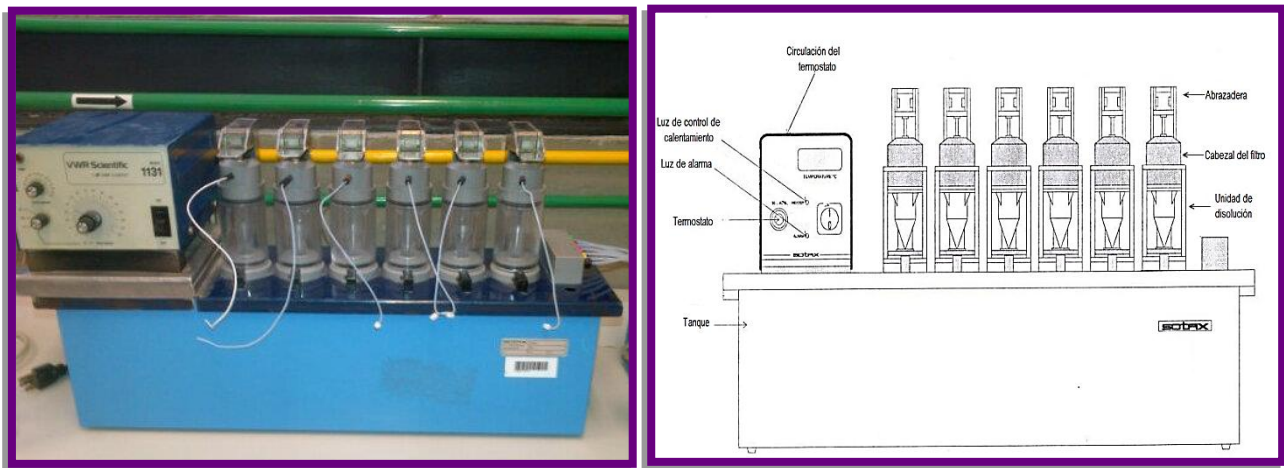
El aparato se compone de un depósito y bomba para el medio de disolución, una celda de flujo y un baño de agua que mantiene el medio de disolución a  $37 \pm 0.5$  °C. La bomba se encarga de desplazar el medio de disolución a través de la celda de flujo en dirección ascendente. La bomba tiene un intervalo de operación de 240 mL a 960 mL por hora, y las velocidades de flujo estándares son 4 mL, 8 mL y 16 mL por minuto. La bomba debe suministrar un flujo constante ( $\pm 5$  mL de la velocidad de flujo nominal); el perfil del flujo es sinusoidal con una pulsación de  $120 \pm 10$  pulsos por minuto.

La celda de flujo, de un material transparente e inerte, está montada verticalmente con un sistema de filtro que impide que se escapen partículas no disueltas de la parte superior de la celda; el diámetro estándar de la celda se ubica entre 12 mm y 22.6 mm; la base cónica de la celda está generalmente llena de pequeñas perlas de vidrio de aproximadamente 1 mm de diámetro y una de esas perlas, de aproximadamente 5 mm, está ubicada en el ápice para

## Marco teórico

proteger el tubo de entrada del fluido. Se dispone de un porta tabletas para colocar las formas farmacéuticas dentro de la celda. La celda queda sumergida en un baño de agua que mantiene la temperatura a  $37 \pm 0.5$  °C, como se muestra en la figura 5.

El aparato emplea un mecanismo de abrazadera y dos juntas de goma para fijar la celda. La bomba está separada de la unidad de disolución a fin de protegerla de las vibraciones que pueda originar la bomba. La bomba no debe estar colocada en un nivel superior al de los recipientes de depósito. Las conexiones entre tubos son lo más cortas posibles. Emplear tuberías de material inerte, como teflón.



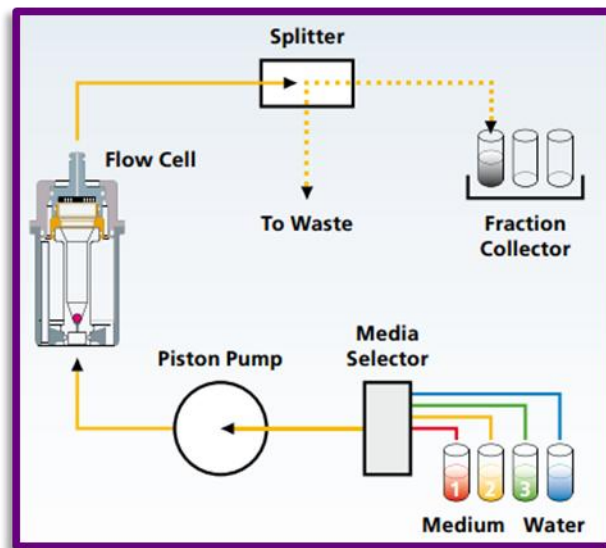
**Figura 5. Diagrama del aparato de disolución USP 4: celda de flujo continuo**

El aparato de disolución USP 4 es un método de disolución continuo, es decir con un volumen de medio de disolución indefinido, al contrario que los tradicionales USP 1 y USP 2 que son estáticos, puesto que el volumen del medio de disolución está definido desde el inicio de la prueba. Existen dos formas posibles de usar el disolutor de celda de flujo continuo: configuración de sistema abierto y configuración de sistema cerrado.

El aparato de disolución USP celda de flujo continuo, es el que ofrece las mejores características para llevar a cabo pruebas de disolución y lograr una caracterización *in vitro*, se ha empleado durante muchos años para capsulas y comprimidos de liberación inmediata o retardada, así como para polvos gracias a una celda específica, que logra caracterizar la velocidad de disolución del fármaco. (9)

### 3.4.1 Configuración de sistema abierto

El **sistema abierto** (ver figura 6) fue originalmente desarrollado para fármacos poco solubles, los cuales requieren un mayor volumen que el que ofrecen los aparatos USP 1, 2 y 3, ya que al bombear medio de disolución fresco de manera constante a través de la celda, se permite mantener condiciones de no saturación o *Sink*, y las fracciones de eluato se recogen en tiempos previamente determinados; además es posible realizar cambios de velocidad de flujo y de pH durante la prueba, lo que resulta útil ya que cuando la forma de dosificación es administrada a un organismo, esta debe pasar a través de las diferentes zonas del tracto digestivo, esto permite el desarrollo de correlaciones *in vitro-in vivo* más acertadas.



**Figura 6. Configuración de sistema abierto para el aparato USP 4, con selector de medio de disolución y divisor de fracciones de eluato**

En este tipo de configuración se pueden calcular los resultados como una curva diferencial o de velocidad de disolución de fármaco en el tiempo, en donde las muestras se recogen y se retiran como una fracción más de un intervalo de tiempo, lo que permite calcular la concentración de fármaco disuelto en cada muestra recogida, y paso seguido, calcular la cantidad de medicamento en cada intervalo de tiempo empleando la siguiente ecuación:

$$\text{cantidad disuelta (mg)} = \frac{\text{concentración en la muestra}}{1000} \times (\text{caudal de flujo} \times \text{intervalo de tiempo})$$

A continuación se puede calcular el porcentaje de fármaco en cada intervalo. También es posible convertir en un perfil de disolución acumulativo mediante la adición de los intervalos juntos.

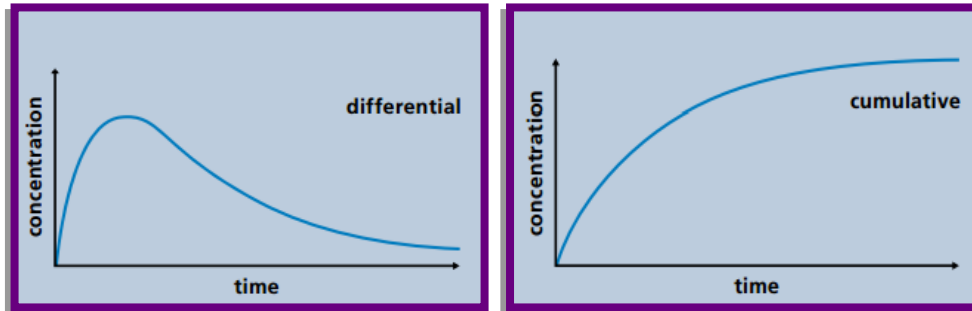


Figura 7. Tipos de perfil de disolución que se pueden obtener en un sistema abierto

### 3.4.2 Configuración de sistema cerrado

En un **sistema cerrado** (ver figura 8), el método de flujo continuo se lleva a cabo de forma similar que en los métodos que emplean los aparatos USP 1 y 2, ya que un volumen fijo de medio de disolución circula a través de la forma de dosificación. Se pueden tomar muestras en un tiempo determinado ya sea de manera automatizada, y estas se leen inmediatamente en un espectrofotómetro UV. Los resultados se expresan entonces como una curva de disolución de tipo acumulativa. Este tipo de sistema es ideal para formas farmacéuticas donde las condiciones de solubilidad *Sink* son óptimas en volúmenes dentro del intervalo de 50 mL a 2 L, que generalmente son medicamentos con dosis de fármaco muy bajas, esto permite hacer comparaciones con el aparato USP 1, 2 y 3, observándose ventajas sobre dichos dispositivos, como son la eliminación de zonas de conificación, zonas muertas, efecto de introducción de muestra así como de muestreo a diferentes tiempos, es decir, reduce la variación debida a estos factores,.

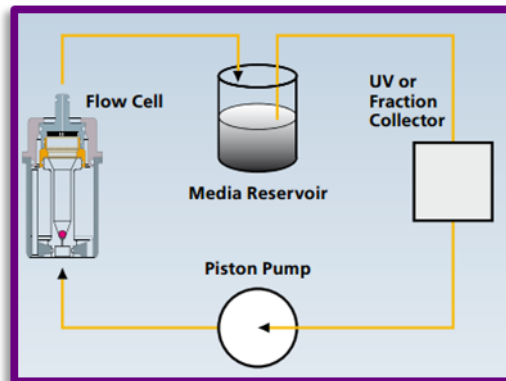


Figura 8. Configuración de sistema cerrado para el aparato USP 4

### 3.4.3 Procedimiento para realizar la prueba de disolución en el Aparato USP 4

Se colocan la cantidad de perlas de vidrio en la celda especificada. Se coloca la unidad de dosificación sobre las perlas o en un soporte. Se coloca el filtro en la tapa y se unen las partes mediante una abrazadera adecuada. Se introduce con la bomba, el medio de disolución calentado a  $37 \pm 0.5^\circ$  a través del extremo inferior de la celda a fin de obtener la velocidad de flujo especificada. Se recoge el eluato en fracciones en cada tiempo indicado. Se efectúa el análisis de las muestras con un método de análisis adecuado. El mismo procedimiento aplica para formas farmacéuticas de liberación modificada.

### 3.5 Aparato de disolución USP 5 (Paleta sobre disco)

Para este aparato, se emplea tanto el vaso como la paleta del aparato 2, pero se agrega un dispositivo en forma de disco de acero inoxidable, cuya función consiste en sostener el sistema transdérmico en el fondo del vaso. Pueden emplearse otros dispositivos adecuados, siempre que no adsorban o absorban ni reaccionen o interfieran con la muestra de prueba. La temperatura se mantiene a  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Se mantiene una distancia de  $25 \pm 2$  mm entre el aspa y la superficie del disco durante la prueba. El disco que contiene el sistema transdérmico tiene la función de minimizar todo volumen muerto entre el disco y el fondo del vaso. El disco mantiene el sistema plano y se coloca de moda tal que la superficie de liberación este paralela a la parte inferior del aspa de la paleta.

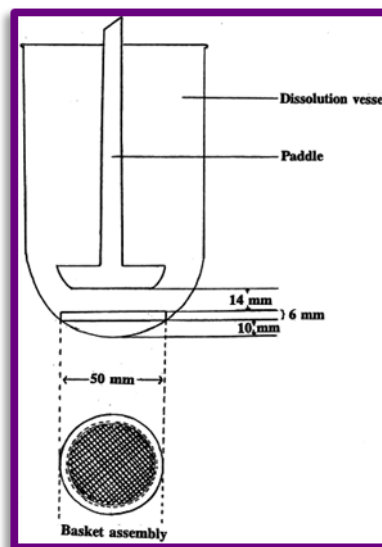


Figura 9. Aparato de disolución USP 5: Paleta sobre disco

## 3.6 Aparato de disolución USP 6 (Cilindro)

En este caso se emplea en el vaso del aparato 1, pero se reemplaza la canastilla y el eje con un cilindro de acero inoxidable y, durante la prueba, se debe mantener una temperatura de  $32 \pm 0.5$  °C. Los componentes del eje y cilindro del elemento de agitación son de acero inoxidable. La unidad de dosificación se coloca sobre el cilindro al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el cilindro se mantiene a de  $25 \pm 2$  mm durante la prueba.

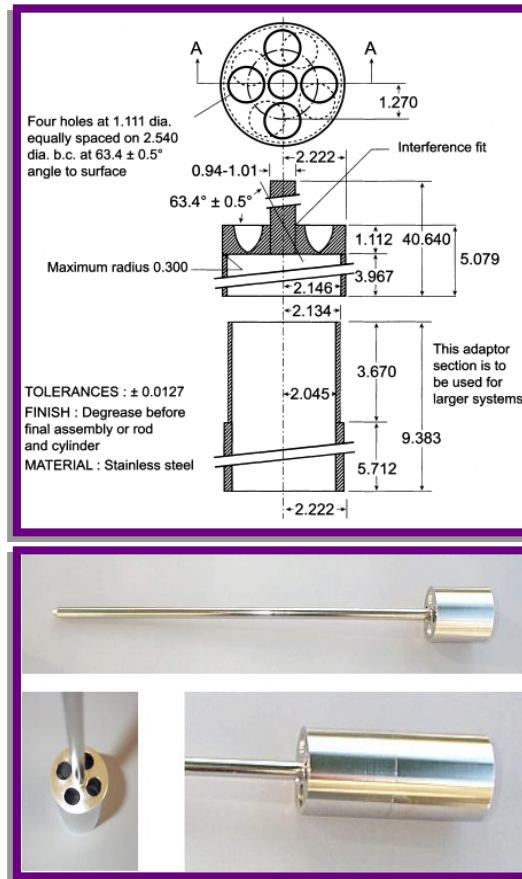


Figura 10. Aparato de disolución USP 6 y elemento de agitación: cilindro (dimensiones en cm)



### 3.7 Aparato de disolución USP 7 (Soporte Oscilante)

El equipo se compone de un grupo de recipientes para soluciones volumétricamente calibrados, hechos de vidrio o de otro material inerte adecuado, un motor y una transmisión que hacen oscilar el sistema en sentido vertical dentro de los vasos y que, de ser necesario, trasladan automáticamente el sistema en sentido horizontal hacia la otra hilera de vasos y un grupo de portamuestras adecuados. Durante la prueba, los recipientes están sumergidos en un baño de agua que mantiene la temperatura a  $32 \pm 0.5$  °C.



**Figura 11. Aparato de disolución USP 7: Soporte Oscilante**

### 4. PRUEBAS DE DISOLUCIÓN *IN VITRO*

Las pruebas de disolución son métodos de control *in vitro* que permiten evaluar las características de liberación de un fármaco desde su forma farmacéutica a un medio de disolución apropiado en condiciones experimentales que han sido cuidadosamente estandarizadas (10).

Tanto la USP como la FEUM establecen que para llevar a cabo la prueba de *disolución in vitro* se pueden usar dos métodos diferentes denominados:

- Aparato 1 (método de la canasta)
- Aparato 2 (método de paletas)

Cualquiera que sea el método empleado, el procedimiento y especificaciones son similares. La prueba se realiza con seis comprimidos o capsulas al mismo tiempo. El volumen correcto de medio de disolución, generalmente 900 ml, se coloca en cada vaso y se mantiene a una temperatura estándar de  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  antes de iniciar el análisis. Una vez listo, se sumerge la forma farmacéutica sólida en el medio de disolución (tiempo cero), usando la velocidad y tipo de agitación especificado en la monografía del fármaco en estudio, se toman alícuotas a los tiempos indicados en la monografía de la farmacopea de referencia, se procede a filtrar y analizar mediante un método analítico adecuado para cuantificar y determinar el porcentaje del fármaco disuelto al tiempo de muestreo.

Es importante señalar que cada fármaco, cuenta con su monografía de acuerdo a la forma farmacéutica en la que se encuentre, y en ella se especifican las condiciones bajo las cuales se debe realizar el análisis, tales como (10):

- Aparato de disolución (canasta o paletas)
- Velocidad de agitación (rpm)
- Medio de disolución y volumen
- Tiempo de muestreo
- Metodología analítica
- Especificación que debe cumplir

Finalmente, en base al resultado obtenido y mediante la comparación con la especificación, se determina si el producto pasa o no pasa el ensayo. Los datos deben ser significativos y válidos, y resultados de análisis sucesivos deberían ser consistentes y reproducibles. De este modo estamos comprobando que aun sin importar el laboratorio o analista que realice la prueba, las variables involucradas en el análisis han sido las adecuadas y se mantienen bajo control, con esto se entiende que todas las variables son importantes, ya que forman parte de un sistema del cual depende llevar a cabo un correcto análisis.

Debemos entender, que estas pruebas de disolución son de suma importancia para la industria farmacéutica, ya que se convierten en una herramienta indispensable para el desarrollo de nuevas formulaciones pues son una guía de identificación de factores críticos de la formulación que pueda tener impacto sobre la biodisponibilidad del fármaco; también es empleado como método de control de calidad del producto a escala industrial, evaluar la variabilidad entre lotes; además permiten asegurar la calidad y el rendimiento continuo del producto tras realizar ciertas modificaciones ya sea de formulación, de proceso de fabricación, transferencia y escalado del proceso; o bien predecir el desempeño in vivo del producto mediante las pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad (11).

Es necesario realizar un gran número de estudios de disolución en distintas condiciones hasta comprobar y elegir cuales son las más idóneas para caracterizar bien la disolución del principio activo y de sus formulaciones. Es importante estandarizar bien las condiciones del estudio de disolución para que sirvan como método para establecer correlación *in vivo-in vitro* (3).

Normalmente las condiciones de la prueba de disolución in vitro pueden ajustarse a fin de tener las condiciones óptimas para obtener datos que permitan construir perfiles de disolución que correspondan con los datos in vivo y así lograr una correlación. A menudo se observa que una prueba de disolución *in vitro* bien diseñada es mucho más sensible y discriminativa que una prueba in vivo (12).

### 5. PERFILES DE DISOLUCIÓN

Como hemos revisado hasta ahora, el proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, depende en gran medida de la liberación del principio activo del producto, así como de su disolución y solubilización en las condiciones fisiológicas. Debido a la naturaleza de estos factores, 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.

Sin embargo las pruebas de disolución que hemos descrito hasta ahora, y que se encuentran en las farmacopeas, son pruebas de límite puntuales, es decir, evalúan únicamente la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado, y el criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento, pero no proporcionan mayor información. Es por ello que se han desarrollado los denominados perfiles de disolución.

El perfil de disolución se define como la curva característica del proceso de disolución de un principio activo, cuando se representa gráficamente la cantidad o concentración de fármaco disuelto en función del tiempo; al contemplar el muestreo del fármaco disuelto en intervalos de tiempo cortos hasta llegar a un punto en el que el 100% del fármaco se ha disuelto es posible obtener información suficiente para caracterizar al fármaco en estudio mediante una serie de parámetros cinéticos y así llegar a establecer una *correlación in vivo-in vitro* (13).

Un perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de disolución. Un gran número de estudios reportados en la literatura, han 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 comportamiento semejante en relación con sus características de velocidad de disolución, probablemente tendrían también una biodisponibilidad comparable (7).

Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el **factor de similitud ( $f_2$ )**, que es un valor puntual que proviene de un modelo matemático y permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y los medicamentos de prueba (genéricos) (14).

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

Donde:

$n$  = número de tiempos de muestreo.

$Rt$  = porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de referencia.

$Pt$  = porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de prueba.

Este modelo, mediante la prueba  $f_2$ , evalúa la similitud de todo el perfil del medicamento en cuestión en relación con un medicamento de referencia.

**Si el valor de  $f_2$  es igual o mayor que 50 (entre 50 y 100) los perfiles son similares.**

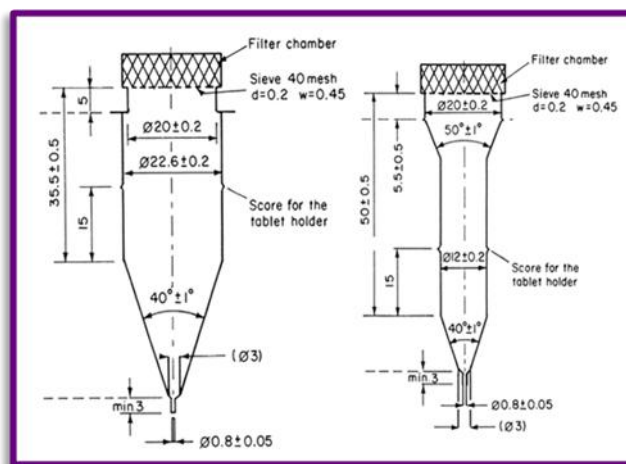
Cabe mencionar que esta aproximación solo es válida bajo las siguientes condiciones:

- Los tiempos de muestreo son idénticos para ambos productos.
- Se tienen al menos 3 o 4 tiempos de muestreo. La norma oficial establece al menos 5 puntos para lograr la mejor caracterización de la curva.
- Los perfiles de disolución se realizan exactamente bajo las mismas condiciones de operación.
- El coeficiente de variación del porcentaje disuelto no es mayor que el 20% para el primer tiempo de muestro 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.

## 6. FACTORES QUE MODIFICAN LOS PERFILES DE DISOLUCION EN EL APARATO USP 4

### 6.1 Tamaño de la celda

Para formas de dosificación orales solidas se describen dos tipos de celdas, la celda grande de 22.6 mm de diámetro y la celda pequeña de 12 mm de diámetro, proporcionan aproximadamente volúmenes de 19 ml y 8 ml de medio de disolución respectivamente. (15) (16).



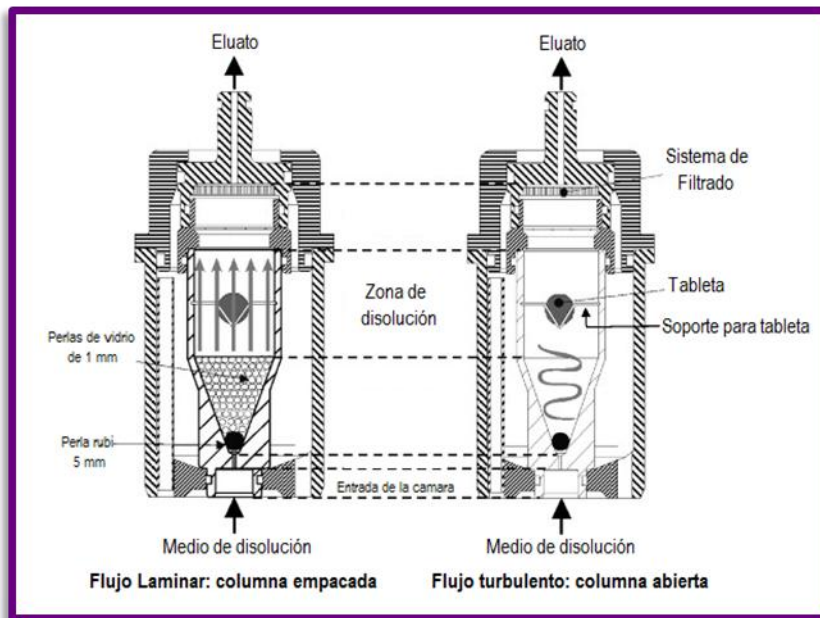
**Figura 12** Celda de flujo de 22.6 mm y 12 mm de diámetro, se muestra soporte para formas de dosificación solidas orales.

### 6.2 Velocidad de flujo

La velocidad de flujo en el aparato USP 4 es equiparable a las rpm de los aparato USP 1 y USP 2, sin embargo, éste se controla mediante la bomba integrada al dispositivo, la cual se encarga de asegurar que la velocidad de flujo sea constante durante la prueba y se obtengan datos reproducibles y consistentes. En el aparato USP 4 la velocidad de flujo se puede ajustar desde 1.5 mL/min hasta 35 mL/min. La USP recomienda usar como tasa de flujo estándar 4, 8 y 16 mL/min.

## 6.3 Hidrodinamia

Existen dos tipos de flujos hidrodinámicos descritos para la celda de flujo continuo, tal como se observa en la figura 13. El primer tipo es el **flujo turbulento**, se caracteriza por el rápido movimiento de partículas de fluido en todas direcciones dentro de la celda, este es generado por la pulsación de la bomba a 120 pulsos por minuto, este tipo de flujo se emplea para formas de dosificación que requieren una velocidad de agitación elevada para liberar al principio activo. El segundo tipo se denomina **flujo laminar**, en el cual el fluido se mueve en una sola dirección, el cual se consigue llenando al celda con perlas de vidrio de 1 mm de diámetro (mismas que se describen en la USP). Este flujo permite controlar el paso del medio de disolución a través de la forma farmacéutica. (15) (17).



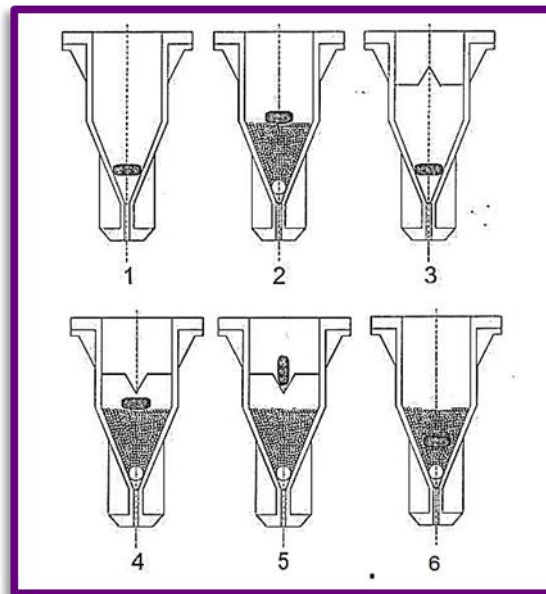
**Figura 13. Esquema de la celda de flujo que muestra la configuración de columna empacada y abierta.**

## 6.4 Posición de la forma farmacéutica

Generalmente la posición de la tableta dentro de la celda también tiene un efecto en la disolución del fármaco, al insertar la tableta en la celda en posición horizontal se produce una disolución mucho más rápida que la tableta colocada en posición vertical. (WU, 2006). Por ello la posición dependerá de la naturaleza de la forma farmacéutica y de las condiciones de hidrodinamia requeridas.

## Marco teórico

En el aparato USP 4 es posible colocar de distintas maneras la forma de dosificación dentro de la celda de flujo: 1) la muestra se coloca directamente en el cono de la celda (flujo turbulento); 2) la muestra se coloca sobre una cama de perlas de vidrio (flujo laminar); 3) en el caso de capsulas donde se requiere flujo turbulento, se recomienda insertar el soporte para tabletas con la V hacia arriba en las paredes de la celda, a fin de evitar que la capsula flote; 4) para formas farmacéuticas recubiertas cuya condición de operación es el flujo laminar, se coloca sobre la cama de perlas pero se coloca el soporte para tableta con la punta V hacia abajo, lo que permite que el recubrimiento se abra sin restricción; 5) la muestra se coloca sobre el soporte para tabletas, de este modo el área superficial del comprimido aumenta y la disolución es más rápida; y 6) la muestra se coloca enterrada en la cama de perlas de vidrio (18).



**Figura 14. Esquema que muestra las diferentes posiciones en las que se puede colocar una tableta dentro de la celda de flujo.**



### 7. BIOFARMACIA

En los últimos años la Biofarmacia ha cobrado mucha importancia debido a la necesidad de hacer estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia entre medicamentos innovadores y genéricos, así pues la Biofarmacia estudia las características de liberación del principio activo incluido en una formulación y su absorción a través de membranas. El objetivo de la Biofarmacia es conseguir que la cantidad de medicamento que entre en el organismo produzca el máximo efecto terapéutico para el enfermo (12).

#### 7.1 BIODISPONIBILIDAD

Se define a la **biodisponibilidad** como una medida de la cantidad y velocidad con que un principio activo o fracción activa de un fármaco se absorbe y se hace disponible en el sitio de acción (12) (19).

La biodisponibilidad se divide en *absoluta* y *relativa*. Se llama “*biodisponibilidad absoluta*” a la comparación entre la biodisponibilidad de una forma farmacéutica no intravascular, respecto a la biodisponibilidad de una forma farmacéutica administrada por vía intravenosa, ya que en esta vía no existe proceso de absorción, sino que llega directamente a torrente sanguíneo. La “*biodisponibilidad relativa*” es la relación entre biodisponibilidades de dos formas farmacéuticas administradas por vía extravascular) por ejemplo comprimidos vs cápsulas) (20).

##### 7.1.1 Indicadores de biodisponibilidad

El fenómeno de biodisponibilidad es estudiado bajo diversos indicadores, siendo tres de ellos los más relevantes, pues dan datos de resumen de la biodisponibilidad del fármaco, estos son (21):

1. **Área bajo la Curva (ABC)** conocida como “exposición total”, es el área bajo la curva concentración-tiempo y representa una función de la cantidad total de fármaco disponible. Las ABC son:
  - **ABC<sub>0-t</sub>** área concentración-tiempo entre tiempo cero y la última determinación realizada en la matriz biológica estudiada. Este valor nunca debe ser inferior al 80%.
  - **ABC<sub>0-∞</sub>** área concentración-tiempo determinada entre tiempo cero y su extrapolación a tiempo infinito a partir der ABC<sub>0-t</sub>.

- 2. Concentración Plasmática Máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ )**, también conocida como “exposición puntual” cuantifica la velocidad de absorción del principio activo.  $C_{m\acute{a}x}$  está determinada por el equilibrio de las velocidades de entrada y salida del fármaco.
- 3. Tiempo necesario para alcanzar  $C_{m\acute{a}x}$  ( $t_{m\acute{a}x}$ )**, es una función de velocidad, pero además brinda información sobre la cantidad de fármaco absorbida. El tiempo máximo es inversamente proporcional a la velocidad de absorción.

Todos estos parámetros son estudiados en lo que se conoce como **curva farmacocinética**, que es la relación gráfica que existe entre la concentración de principio activo en una muestra biológica en función del tiempo.

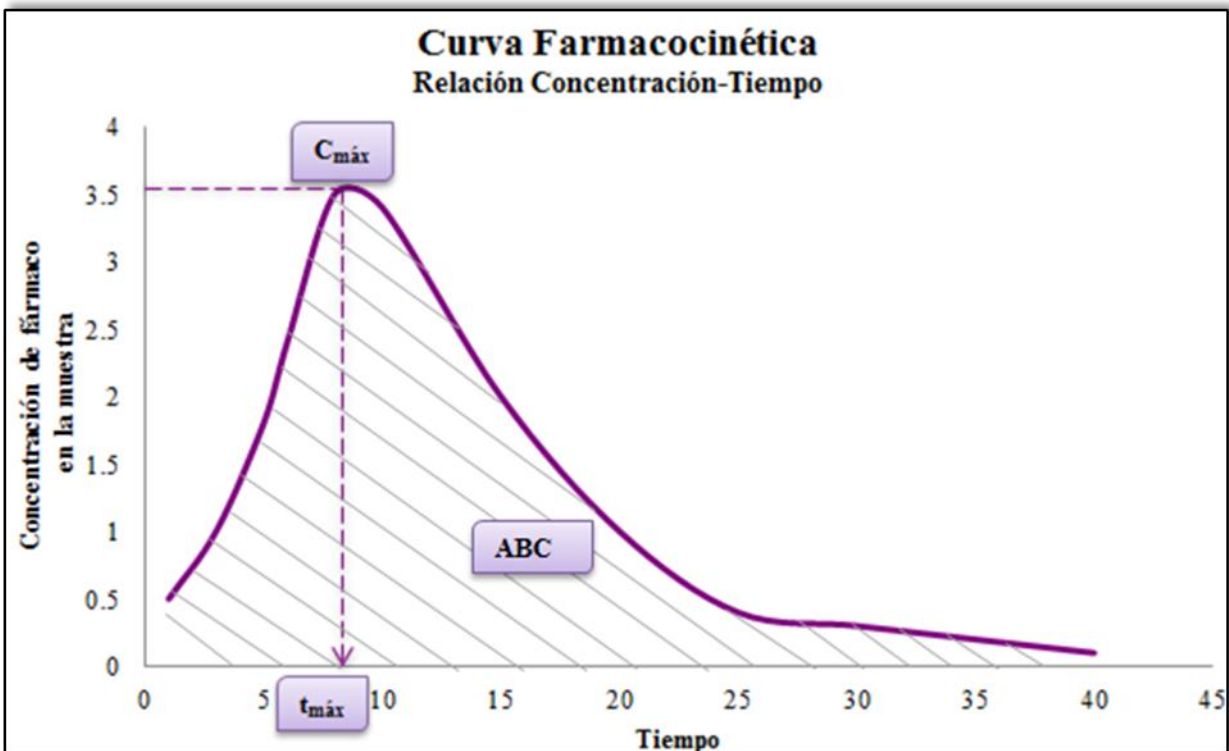


Figura 15. Curva farmacocinética: relación existente entre la concentración de pun fármaco cuantificado en una muestra en relación al tiempo

### 7.1.2 Objetivos de los estudios de biodisponibilidad

Los objetivos que tienen a bien cumplir los estudios de biodisponibilidad pueden ser resumidos de la siguiente manera:

- I. Establecer equivalencias entre medicamentos
- II. Establecer posologías
- III. Estudio de interacciones
- IV. Estudio de correlaciones *in vivo* entre animales de laboratorio y el hombre
- V. Estudio de correlaciones entre la biodisponibilidad y actividad farmacológica

### 7.2 BIOEQUIVALENCIA

Por otra parte la **bioequivalencia** es definida por la FDA como la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y la medida en que el ingrediente activo o fracción activa de equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica se hace disponible en el sitio de acción farmacológico cuando se administran en la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente.

Tanto la FDA (22), OMS (23) y Normas Oficiales Mexicanas (14) han emitido definiciones que ayudan a comprender mejor el concepto de bioequivalencia:

- a. **Equivalente farmacéutico:** medicamentos que contienen la misma cantidad de la principio (s) activo (s), en la misma forma farmacéutica, y no necesariamente tiene los mismos ingredientes inactivos (excipientes), y que reúnen idénticos estándares de identidad, potencia, calidad y pureza y, cuando es aplicable, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y/o velocidad de disolución.
- b. **Alternativa farmacéutica:** productos que contienen idéntica especie terapéutica o su precursor, pero no necesariamente en la misma cantidad o forma farmacéutica o la misma sal o éster. Cada producto, en forma individual, reúne los estándares de identidad, potencia, calidad y pureza y, cuando es aplicable, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y/o velocidad de disolución.
- c. **Equivalente terapéutico:** formas farmacéuticas que contienen el mismo principio terapéutico y que originan idénticos efectos *in vivo*.

- d. **Alternativa terapéutica:** formas farmacéuticas que contienen diferentes principios activos que son indicados para el mismo objetivo clínico o terapéutico.
- e. **Producto bioequivalente:** son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya velocidad y magnitud de la absorción no muestran una diferencia significativa cuando se administran en la misma dosis molar de la porción terapéutica, bajo condiciones experimentales similares, ya sea por una administración simple o en dosis múltiples.

En México la Secretaría de Salud (24), especifica que los medicamentos que deben someterse a pruebas de bioequivalencia son:

- a) *Los medicamentos sólidos orales, con fármacos que requieran para su efecto terapéutico de una concentración estable y precisa, por tener un margen terapéutico estrecho;*
- b) *Los medicamentos empleados para enfermedades graves;*
- c) *Los medicamentos de los cuales se tenga conocimiento, por reportes previos, que tienen problemas de biodisponibilidad, como es el caso cuando presentan una pobre absorción; un efecto de primer paso acentuado, metabolismo hepático mayor del 70%; eliminación pre sistémica; ventana de absorción y cinética no lineal;*
- d) *Los medicamentos que presenten propiedades fisicoquímicas adversas, como baja solubilidad, inestabilidad y otras similares;*
- e) *Los medicamentos que tengan una forma farmacéutica de liberación modificada;*
- f) *Los medicamentos que presenten una proporción elevada de excipientes respecto del principio activo;*
- g) *Los medicamentos que sean de administración tópica para efecto sistémico, como supositorios, parches transdérmicos, geles de aplicación en mucosas y otros similares;*
- h) *Las combinaciones fijas de principios activos para acción sistémica;*
- i) *Los medicamentos que sean de administración tópica de efecto no sistémico, cuya absorción sea riesgosa, los cuales deberán demostrar mediante un estudio de biodisponibilidad su no absorción;*
- j) *Los antibióticos en presentación sólida con vía de administración oral, que previamente a la prueba de bioequivalencia deberán realizar, como parte de las pruebas de control de calidad, un estudio de concentración mínima inhibitoria.*

Cabe destacar que sin lugar a dudas el objetivo final de todo el proceso que implica llevar a cabo los estudios de Bioequivalencia-Biodisponibilidad, tienen como único sentido poner a disposición de la sociedad, fármacos de calidad que, además, puedan contribuir a un uso más racional de los recursos económicos en el sistema de salud.

## 7.3 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO

Una de las grandes aportaciones que la Biofarmacia ha dado a la Tecnología Farmacéutica en el desarrollo de nuevas formulaciones medicamentosas, es el reconocido Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS) propuesto en 1995 por el Dr. Gordon L. Amidon y colaboradores, consiste en un marco científico para la clasificación de las sustancias medicamentosas en función de su solubilidad en medios acuosos y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la cinética de disolución del fármaco contenido en la forma farmacéutica, el BCS toma en cuenta que la **solubilidad**, la **permeabilidad** y la **disolución**, son los factores que regulan la velocidad y grado de absorción del fármaco contenido en alguna de las formas farmacéuticas sólidas orales (25) (19).

Así pues el BCS ha establecido cuatro clases posibles:

**Tabla 4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico**

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Según sea la solubilidad o la permeabilidad del fármaco el factor limitante, se define cuál de ellas determina el proceso de absorción, lo cual permite relacionar la clasificación del fármaco con la posibilidad de establecer **correlaciones in vitro-in vivo (CIVIV)**

Además las formas farmacéuticas orales sólidas, son clasificadas por la FDA como rápida o lenta absorción.

Los parámetros que se deben cumplir para saber si un fármaco es de clase alta o baja se enuncian a continuación y son recomendados por la FDA (19):

- A. Solubilidad.** Una sustancia medicamentosa se considera *altamente soluble* cuando la mayor concentración posológica posible se disuelve en máximo 250 ml de medio de disolución acuoso, en la gama de pH de 1 a 7.5
- B. Permeabilidad.** Se considera que un fármaco es *altamente permeable* cuando se determina que la medida de absorción en humanos es mayor del 90% de una dosis administrada en base a una determinación de balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa.

C. **Disolución.** Un fármaco es de *disolución rápida* cuando no menos del 85% de la cantidad marcada de la sustancia medicamentosa se disuelve dentro de 15 minutos, usando el Aparato I de la USP a 100 rpm, o el Aparato II a 50 rpm, en un volumen de 900 ml o menos en cada uno de los siguientes medios: 0,1 N de HCl o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; tampón de pH 4,5; y tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.

Una vez que se ha clasificado el fármaco de acuerdo con estas propiedades, se evalúa la posibilidad de emplear los estudios de disolución *in vitro* como predictores del comportamiento *in vivo* del medicamento, siempre y cuando se puedan establecer las correlaciones requeridas, mismas que se resumen en la siguiente tabla (26).

**Tabla 5. Correlación In Vitro-In Vivo esperada para las distintas clases de fármacos del BCS**

Clase	Correlación CIVIV esperada
I	CIVIV si la velocidad de disolución es menor que la velocidad de vaciamiento gástrico. De lo contrario la correlación es limitada* o no existe.
II	Se espera CIVIV si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad <i>in vivo</i> , excepto en casos donde la dosis sea muy elevada.
III	La permeabilidad es el paso determinante y la CIVIV es limitada o no por la fase de disolución.
IV	La CIVIV es limitada* , o simplemente no puede existir,

\*Una correlación es limitada cuando la velocidad de disolución, mientras ésta no sea controlada, puede ser similar a la velocidad de absorción y el grado de correlación dependerá de las velocidades relativas.

Solamente cuando el proceso de absorción está limitado por la velocidad de disolución se pueden obtener correlaciones *in vitro-in vivo*.

El objetivo final del BCS es tener la posibilidad de utilizar estas correlaciones para predecir el comportamiento de medicamentos de liberación inmediata de administración oral.

En este marco es necesario cumplir ciertos criterios, para emplear el BCS como una herramienta de desarrollo de fármacos para justificar la solicitud de **bioexenciones**.

### 7.4 BIOEXENCIÓN

Actualmente, autoridades como la FDA y la EMEA (*European Medicines Evaluation Agency*) han abierto la posibilidad de evitar los estudios de bioequivalencia en ensayos *in vivo* en humanos, al permitir a ciertos medicamentos que mediante ensayos de disolución *in vitro* se demuestre la eficacia y seguridad de los mismos, lo que se denomina bioexención.

Una bioexención, es el proceso regulador de aprobación de intercambiabilidad de un producto farmacéutico genérico (aplicable solo a formas de administración sólida oral) por su producto innovador o líder en el mercado, cuando las evidencias de equivalencia terapéutica se fundamentan en una prueba *in vitro*, generalmente perfil de disolución (23).

Sin embargo, en ciertos casos el ensayo de disolución puede emplearse como prueba de bioequivalencia, estos casos son: 1) comparación de formulaciones que contengan fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad y rápida disolución (Clase I del BCS); 2) cuando ya han demostrado bioequivalencia a una dosis (generalmente la mayor); 3) cuando existe una correlación *in vivo-in vitro* validada y, finalmente 4) cuando ha habido cambios en la formulación del producto después de haber sido aprobada su intercambiabilidad (23).

Así pues, tanto la FDA como la EMEA coinciden en que los medicamentos que para los cuales se puede considerar una exención de estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia, son los pertenecientes a la Clase I del BCS, por ser altamente solubles, altamente permeables y de rápida disolución (27).

Cabe destacar que recientemente la OMS extendió dicha bioexención a medicamentos en cuya formulación se contengan principios activos de la Clase III del BCS que tengan una rápida disolución (23).

Por su parte la Secretaria de Salud (24) en México, declaro que los medicamentos que no requieren someterse a estudios de disolución o bioequivalencia son:

- a) Las soluciones acuosas para uso parenteral, en las que se mantengan las condiciones del medicamento innovador;
- b) Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos;
- c) Los gases;

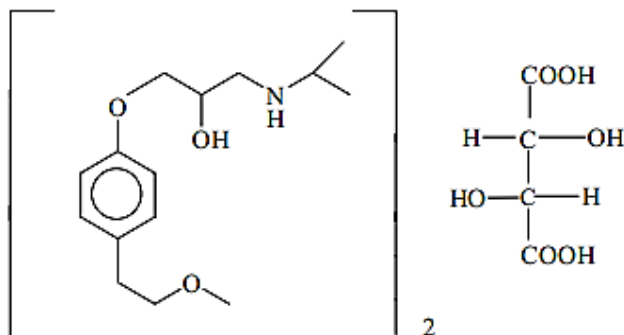
- d) Los medicamentos tópicos de uso no-sistémico, cuya absorción no implique riesgo;
- e) Los medicamentos para inhalación en solución acuosa, y
- f) Los medicamentos para inhalación en suspensión, que demuestren que el tamaño de la partícula es equivalente con el innovador.

Aunado a estos criterios, se deben tomar en cuenta ciertas consideraciones antes de solicitar una exención de los estudios de bioequivalencia, como son la similitud de los perfiles de disolución del medicamento genérico y el innovador en medios con pH 1.2, 4.5 y 6.8; tomar en cuenta que los excipientes empleados en la formulación no deben interferir con la velocidad de disolución, la permeabilidad y metabolismo del fármaco; no tener un fármaco con índice terapéutico estrecho, y finalmente no aplica para formas farmacéuticas sublinguales o bucales, cuyo principio activo es absorbido en la cavidad oral (28).



## 8. MONOGRAFÍA DEL TARTRATO DE METOPROLOL

- **Nombre común:** Tartrato de Metoprolol
- **Nombre químico:** 1-(Isopropilamino)-3-[p-(2-metoxietil)-fenoxi]- 2-propanol (2:1) sal de dextrotartrato
- **Estructura química:** (29)



- **Fórmula condensada:**  $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$
- **Masa molecular:** 684.82 g/mol
- **Apariencia:** Se presenta en forma de polvo blanco cristalino o cristales incoloros e inodoros. Presenta dos formas polimórficas.
- **Punto de fusión:** 120-123 °C
- **pKa:**

8.9 ± 0.2	H <sub>2</sub> O a 25°C
9.6 ± 0.2	Solución iónica al 0.1%
- **Solubilidad:**

Solvente	mg/mL
Agua	>1000
Metanol	>500
Cloroformo	496
Acetona	1.1
Acetonitrilo	0.89
Hexano	0.001

- Espectro de absorción ultravioleta

Solvente	$\lambda$ máx
Ácido clorhídrico 0.1N	221
	274
	281
Agua	223
	274
	280
Hidróxido de sodio 0.01N	223
	274
	280
Metanol	223
	276
	282
Cloroformo	277
	283

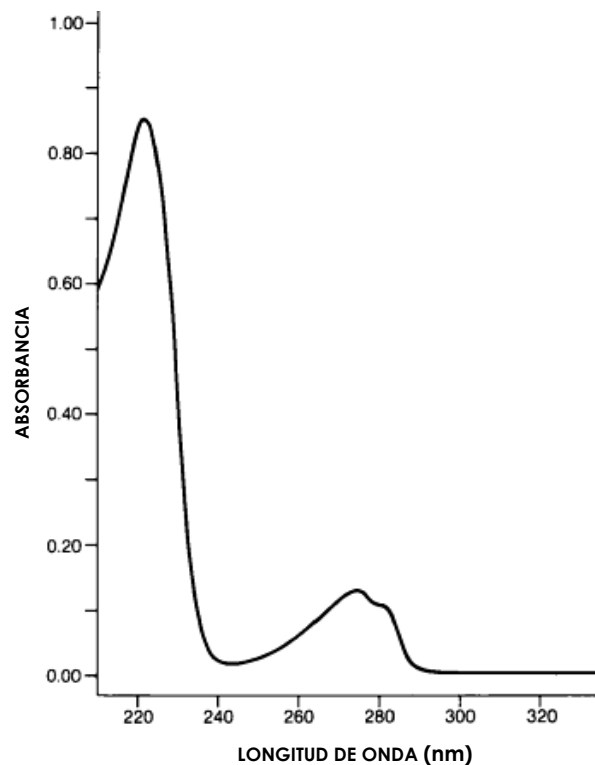


Figura 16: Espectro de absorción UV-Vis del Tartrato de Metoprolol en HCl 0.1N

- **Clasificación Biofarmacéutica (30):** Fármaco perteneciente a la CLASE I del BCS, alta solubilidad, alta permeabilidad.
- **Presentaciones disponibles en el mercado (31):**

MARCA	PRESENTACIÓN	LABORATORIO FABRICANTE
Lenopress	Tabletas-100 mg	Grupo TEVA
Lopresor 100	Tabletas-100mg	Sandoz S.A. de C.V.
Nipresol	Tabletas-100mg	Importadora y manufacturera Bruluart
Promiced	Tabletas-100mg	IQFA S.A. de C.V
Kenaprol	Tabletas-100mg	Laboratorios Kener
Metobest	Tabletas-100mg	Laboratorios Best S.A. de C.V.
Proken M	Tabletas-100mg	Laboratorios Kendrick
Prolaken	Tabletas-100mg	Ivax Pharmaceuticals México S.A. de C.V.

- **Indicaciones terapéuticas:** útil en el tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca congestiva y algunas arritmias. En la enfermedad coronaria está indicado en el tratamiento de angina de pecho estable provocada por esfuerzo físico o emoción, en la angina postinfarto del miocardio y pacientes con hipertensión arterial.
- **Farmacodinamia (32):**

El Tartrato de Metoprolol, es un bloqueador selectivo de los adreno receptores  $\beta$ -1. Los antagonistas adrenérgicos compiten con la noradrenalina por los receptores  $\beta$ . el antagonismo impide la activación de la adenilciclase y la síntesis de AMP cíclico, así como la activación de fosfoquinasa y de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje en la membrana. Los efectos más importantes ocurren sobre el aparato cardiovascular ya que provocan reducción de la frecuencia y de la fuerza de contracción cardiaca, así como disminución de la presión arterial que disminuye la demanda de oxígeno por el miocardio.

A esta disminución de la demanda de oxígeno se atribuye la eficacia del Metoprolol en el tratamiento de la angina de pecho estable. Además el efecto cronotrópico negativo aumenta el tiempo de perfusión coronaria durante la diástole.

Estos efectos disminuyen la taquicardia y el ionotropismo positivo como respuestas al ejercicio. Por otra parte, los antagonistas inespecíficos más que los selectivos, bloquean el aumento del flujo sanguíneo muscular inducido por el ejercicio y la activación del metabolismo de carbohidratos y lipólisis. Dosis altas producen un efecto estabilizante de la membrana.

- **Farmacocinética (33):**

Después de su administración oral el Metoprolol es rápida y casi completamente absorbido por el tracto digestivo. Sin embargo, al experimentar un importante metabolismo de primer paso, solo el 50% del mismo alcanza la circulación sistémica sin alterar. La presencia de alimento en el estómago aumenta la cantidad de Metoprolol absorbida. Los efectos hipotensores aparecen en los primeros 60 minutos después de la administración y los máximos efectos hipotensores se obtienen al cabo de una semana. Después de la administración intravenosa, la máxima respuesta hipotensora se observa a los 20 minutos, siendo los niveles plasmáticos entre 2 y 2.5 veces los obtenidos con una dosis de una formulación oral convencional. Las formulaciones de acción sostenida producen unas concentraciones pico más bajas y más retrasadas.

El Metoprolol se distribuye ampliamente por todo el organismo siendo capaz de atravesar la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica. También es excretado en la leche materna. Aunque el Metoprolol no se une extensamente a las proteínas del plasma, sus efectos hipotensores permanecen al menos un mes después de la discontinuación del fármaco, posiblemente debido a que el fármaco se fija extensamente a algunos tejidos.

El metabolismo del Metoprolol tiene lugar preferentemente en el hígado y depende del polimorfismo genético que determina la velocidad de hidroxilación en el hígado. En la mayoría de los pacientes, esta hidroxilación es relativamente rápida, siendo la semivida del Metoprolol nativo en el plasma de 3 a 4 horas. Sin embargo, en los metabolizadores lentos, la semivida es de unas 7 horas. El Metoprolol se excreta en la orina, en su mayor parte de forma de metabolitos, siendo el 95% de dosis eliminada por filtración glomerular.



*Capítulo 2*  
*Materiales y*  
*Metodología*

## 1. SUSTANCIAS, SOLUCIONES, MATERIALES Y EQUIPOS

### 2.1 Sustancias

- **Sustancia de referencia secundaria:** Tartrato de Metoprolol  
I.M. BRULUART S.A.  
Lote MPOC258  
Pureza: 100.24%
- **Producto evaluado:** Tabletas de Metoprolol 100 mg  
Kenaprol (Laboratorios Kener S.A. de C.V.)  
Lote M05811

### 2.2 Reactivos

- Ácido clorhídrico  
J.T. Baker 36.5-38.0%
- Agua desionizada

### 2.3 Soluciones

- Ácido clorhídrico 0.1 N pH 1.2

### 2.4 Materiales

- Matraces volumétricos de 10 mL, 50 mL y 2000 mL
- Pipetas volumétricas de 1 mL y 5 mL
- Probetas de 10 mL, 25 mL y 100 mL
- Vasos de precipitado de 250 mL y 1000 mL
- Tubos de ensayo
- Pesa muestras
- Celdas para disolutor USP 4 de 22.6 mm  $\theta$
- Soporte de tabletas para celdas de 22.6 mm  $\theta$
- Filtro de microfibra de vidrio Whatman GF/D (24 mm  $\theta$ ) y apertura de 2.7  $\mu$ m
- Perlas de vidrio 1 mm de  $\theta$
- Perlas de rubí 5 mm de  $\theta$
- Celdas de cuarzo con paso de luz de 1 cm para espectrofotómetro

## 2.5 Equipos

- Disolutor USP 4 (Celda de Flujo Continuo) VWR Scientific modelo 1131  
SOTAX  
No. Identificación: 897003
- Espectrofotómetro UV-Visible CARY 100 Conc  
VARIAN  
No. Identificación: 2077800
- Balanza Analítica Analytical Plus  
OHAUS  
No. Identificación: 1587775
- Potenciómetro modelo SevenMulti  
METTLER TOLEDO  
No. Identificación: 02228926
- Purificador de agua Milli-Q Reference  
MILLIPORE  
No. Identificación: 02323315

## 2. DIAGRAMA DE FLUJO

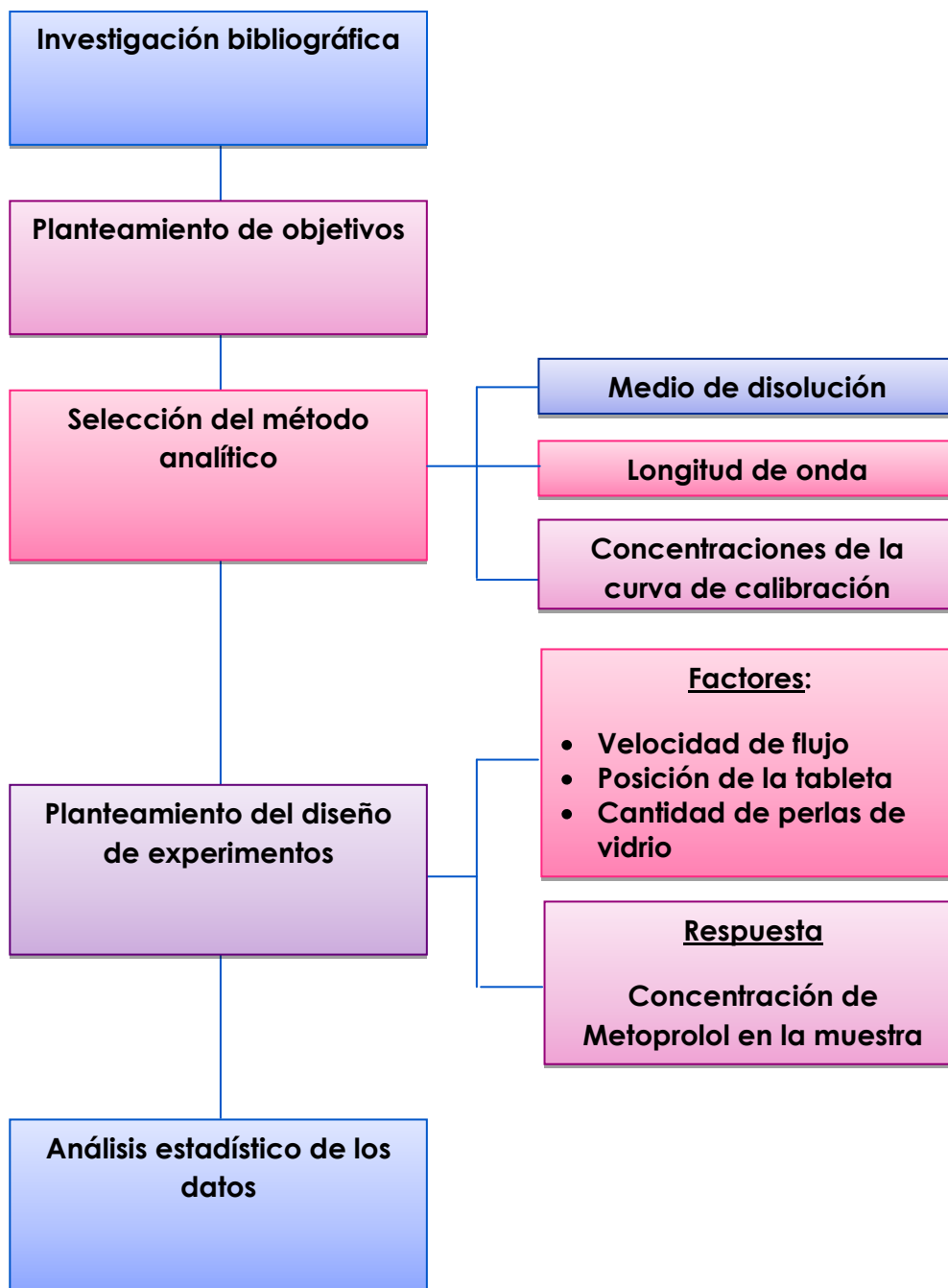


Figura 17. Diagrama de flujo de la metodología experimental



## 3. DISEÑO DEL EXPERIMENTO

Como ya se mencionó en el marco teórico, existen diversas condiciones de operación que durante la obtención de un perfil de disolución, tienden a proporcionar resultados diferentes cuando son modificados, por ejercer una influencia directa sobre las condiciones de disolución de una forma farmacéutica. Por ello, para llevar a cabo el estudio de dichos factores y como estos afectan a la respuesta de estudio, fue necesario en primera instancia, identificar y determinar los factores que serían controlados para llevar a cabo los perfiles de disolución de las tabletas de Metoprolol en el aparato de disolución USP 4, así como definir la respuesta de estudio.

**Tabla 6. Factores y niveles controlados durante la obtención del perfil de disolución del Metoprolol contenido en tabletas de 100 mg**

FACTORES	NIVELES	TIPO DE FACTOR
<b>Velocidad de flujo</b>	3 niveles: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bajo: 8 ml/min</li> <li>▪ Alto: 16 ml/min</li> <li>▪ Central: 12 ml/min</li> </ul>	Continuo controlado
<b>Posición de la tableta</b>	2 niveles: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Con soporte</li> <li>▪ Sin soporte</li> </ul>	Categórico controlado
<b>Cantidad de perlas de vidrio</b>	3 niveles: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bajo: 2 g</li> <li>▪ Alto: 6 g</li> <li>▪ Central: 4 g</li> </ul>	Continuo controlado

**Tabla 7. Respuestas a estudiar durante la obtención del perfil de disolución del Metoprolol contenido en tabletas de 100 mg**

RESPUESTA	TIPO DE RESPUESTA
<b>Concentración de Metoprolol en la muestra (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	Cuantitativo

## Materiales y Metodología

Una vez que se han determinado los factores y sus niveles, es posible establecer el diseño de experimentos, en este caso se optó por un diseño factorial de cribado, con 3 factores y 2 niveles cada uno, más un nivel central para los factores continuos, de donde se obtuvo la siguiente matriz de experimentos:

**Tabla 8. Matriz de experimentos para la realización de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol en el aparato USP 4**

ENSAYO	BLOQUE	FACTORES CODIFICADOS			FACTORES CON UNIDADES		
		Posición tableta	Flujo	Cantidad de perlas	Posición tableta	Flujo (ml/min)	Cantidad de perlas (g)
1	1	1	1	1	Soporte	16	6
2	1	1	1	-1	Soporte	16	2
3	1	1	-1	1	Soporte	8	6
4	1	1	-1	-1	Soporte	8	2
5	1	1	0	0	Soporte	12	4
6	1	1	0	0	Soporte	12	4
7	1	1	0	0	Soporte	12	4
8	2	-1	1	1	Sin soporte	16	6
9	2	-1	1	-1	Sin soporte	16	2
10	2	-1	-1	1	Sin soporte	8	6
11	2	-1	-1	-1	Sin soporte	8	2
12	2	-1	0	0	Sin soporte	12	4
13	2	-1	0	0	Sin soporte	12	4
14	2	-1	0	0	Sin soporte	12	4

Cabe destacar que cada uno de los ensayos mostrados en la Tabla número 8 se realizaron por triplicado, a fin de tener resultados confiables.

## 4. OBTENCIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

### 4.1 Selección del método analítico

El método analítico seleccionado a partir de los disponibles en la literatura, para evaluar los perfiles de disolución de las tabletas de Metoprolol, fue el desarrollado y validado por los QFB Bruno Solís y QFB Daniel Hernández en su trabajo de Tesis denominado *“Desarrollo y validación de un método analítico por adiciones patrón para evaluar y comparar perfiles de disolución de cinco marcas diferentes de tabletas de Metoprolol en equipos II y IV USP”*, el cual cumple con los lineamientos establecidos por la Guía de Validación del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos y de la NOM-177-SSA1-1998.

Las condiciones que este método espectrofotométrico emplea son ácido clorhídrico 0.1N pH=1.2 como medio de disolución, y una curva de calibración que va de los 18.4 a los 184.0 µg/ml de Tartrato de Metoprolol, leyendo tanto muestras como estándares en un espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 273 nm.

### 4.2 Estudio de los Perfiles de disolución de las tabletas de Metoprolol en el aparato USP 4

Una vez que se han establecido las condiciones de operación para cada ensayo, se procede a preparar el disolutor de celdas de flujo continuo, ajustando el baño de agua a una temperatura de  $37 \pm 0.5$  °C, configurándolo como un sistema abierto, con lo que se siempre se bombea a las celdas medio de disolución fresco (HCl 0.1N), de acuerdo al volumen de flujo elegido para cada ensayo.

Las celdas de flujo empleadas para los ensayos son de 22.6 mm de diámetro en todos los casos, a las cuales se les colocó una cuenta de rubí en el fondo, y posteriormente la cantidad de perlas de vidrio determinada de acuerdo a las condiciones del ensayo realizado.

Los ensayos que requirieron evaluar la posición de la tableta dentro de la celda, emplearon un soporte especial para la forma de dosificación; en aquellos ensayos en los que no se usó este soporte, la tableta se colocó de forma horizontal directamente sobre la cama de perlas de vidrio, cuya cantidad se determinó también en las condiciones para cada ensayo.

## Materiales y Metodología

En todos los casos se emplearon filtros de microfibra de vidrio Whatman GF/D (2.7µm) en los cabezales del empaque superior de cada celda.

Una vez que se ha colocado la muestra en cada celda, con las condiciones adecuadas de acuerdo al número de ensayo a realizar y con previo ajuste de la velocidad de flujo, se acoplan los cabezales de la celda y se cierran a presión bajando la palanca de tensión. Se giran las llaves del baño de agua de cada una de las celdas para asegurar el mantenimiento de la temperatura durante el tiempo que dure el ensayo, y se enciende la bomba de pistones para que el medio de disolución comience a fluir a través de las celdas.

Se recolectaron los eluatos de cada celda de flujo a los tiempos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50 minutos, en probetas de vidrio a fin de medir el volumen obtenido en cada toma y así llevar un control del caudal seleccionado.

De las muestras obtenidas se hizo una dilución 1:10, es decir, se tomó con pipeta volumétrica, 1 ml de muestra y se llevó al aforo en un matraz volumétrico de 10 ml con el medio de disolución HCl 0.1N.

Dado que para la cuantificación del Metoprolol, se está empleando un método ya validado (Hernández y Solís), en cada ensayo se preparó un estándar de Metoprolol como sustancia de referencia, con una concentración de 50 µg/ml (ver sección de anexos). Tanto el estándar preparado como las muestras diluidas se leyeron en el espectrofotómetro UV/Vis CARY 100 Conc a la longitud de onda de 273 nm, obteniendo así las absorbancias de cada muestra.

Conociendo la concentración real del estándar de Metoprolol preparado, de acuerdo a la cantidad pesada en cada ensayo, así como las absorbancias obtenidas, tanto del estándar como de las muestras, es posible conocer la concentración de Metoprolol disuelta en la muestra mediante la siguiente ecuación:

$$X_i = \left( \frac{Y_i}{Y_{std}} * X_{std} \right) * Fd$$

Donde  $X_i$  es la concentración del Metoprolol al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo,  $Y_i$  es la absorbancia de principio activo al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo,  $Y_{std}$  es la absorbancia del estándar,  $X_{std}$  es la concentración del estándar y  $Fd$  es el factor de dilución.

## *Materiales y Metodología*

A partir de dicha concentración, es posible también conocer la cantidad, en miligramos, de Metoprolol que se ha disuelto en cada tiempo de muestreo, simplemente multiplicando la concentración de la muestra ( $X_i$ ) por el volumen del eluato obtenido al  $i$ -ésimo tiempo de muestreo ( $V_i$ ):

$$\text{Cantidad disuelta (mg)} = X_i \left( \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \right) \times \left( \frac{1 \text{ mg}}{1000 \mu\text{g}} \right) \times (V_i \text{ (ml)})$$

En base a estos cálculos, se obtuvieron los datos de concentración en función del tiempo con los cuales es posible construir los perfiles de disolución diferenciales (no acumulativos) para cada ensayo.



*Capítulo 3*  
*Resultados y*  
*Discusión*

## *Resultados y Discusión*

Una vez que se determinaron las concentraciones de Metoprolol ( $\mu\text{g/ml}$ ) en las muestras analizadas se procedió a calcular los parámetros farmacocinéticos representativos de un perfil de disolución, los cuales corresponden a Concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ), Tiempo máximo ( $T_{\text{máx}}$ ), Área Bajo la Curva de cero a  $t$  última y Área Bajo la Curva de cero a  $C_{\text{máx}}$ , todos ellos con sus respectivos intervalos de confianza, a partir de los cuales es posible determinar la existencia de diferencias significativas entre los perfiles de disolución.

Para llevar a cabo lo anterior, se decidió hacer los análisis de forma comparativa respecto a las velocidades de flujo empleadas, así pues, en las páginas siguientes encontraremos primeramente el análisis comparativo para los perfiles realizados con un caudal de  $8\text{ ml/min}$ ; después se muestra la comparación entre perfiles realizados con un caudal de  $16\text{ ml/min}$ , seguido de una comparación entre perfiles de disolución con  $8$  y  $16\text{ ml/min}$ , y finalmente se muestra el análisis comparativo entre los perfiles de disolución con velocidad de flujo de  $12\text{ ml/min}$ .

## Resultados y Discusión

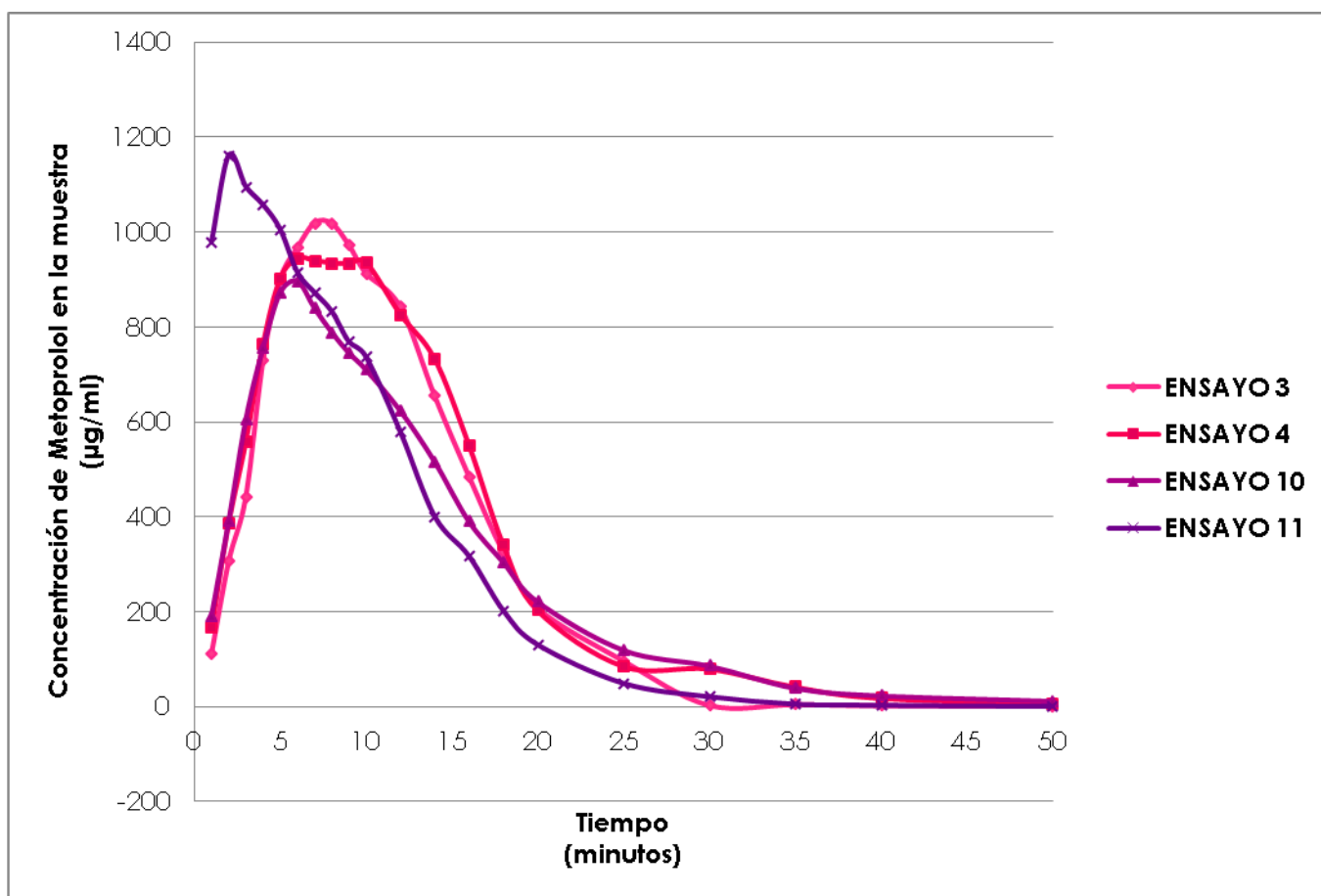
### 1. Comparación de perfiles de disolución con velocidad de flujo de 8 ml/min

En la tabla 9 se muestran, con su respectivo gráfico (ver gráfico 1), los resultados promedio de los perfiles de disolución que se llevaron a cabo con una velocidad de flujo de 8ml/min. En el grafico 1 se observa de manera general que tanto la posición de la tableta como la cantidad de perlas usadas, influyen en la forma del perfil de disolución del Metoprolol puesto que es posible distinguir que la concentración máxima del fármaco se alcanza a diferentes tiempos, tal como se muestra en las tablas 10 y 12.

**Tabla 9. Resultados promedio obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min**

Tiempo (min)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	RESULTADOS PROMEDIO			
	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 10	ENSAYO 11
1	111.3698	166.4549	191.3240	978.0928
2	306.3885	386.8930	391.3639	1160.5055
3	442.8043	558.5087	604.8581	1094.8264
4	728.2806	762.5634	755.3111	1056.6450
5	899.4691	901.4943	871.9164	1005.0650
6	966.1775	944.0091	896.2021	914.5155
7	1018.5391	939.0121	839.3380	871.7803
8	1017.5664	934.0971	788.4818	832.4604
9	972.1755	932.7045	745.2414	768.2701
10	912.7621	935.5716	709.7860	736.6565
12	841.7578	825.7212	623.3051	578.3262
14	654.1962	731.9265	516.0080	400.1169
16	485.0341	550.6446	390.3484	316.5732
18	325.6796	340.9377	304.5445	201.8537
20	207.5012	202.6621	221.1946	129.9570
25	96.5367	84.9395	119.3977	48.3223
30	2.9909	79.7132	86.3962	20.2029
35	4.5877	41.5318	39.6779	4.5450
40	2.0750	17.8251	23.6257	2.0317
50	1.0861	6.4387	12.1005	-0.3678





**Gráfico 1. Representación gráfica de las concentraciones de Metoprolol promedio en función del tiempo, obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min**

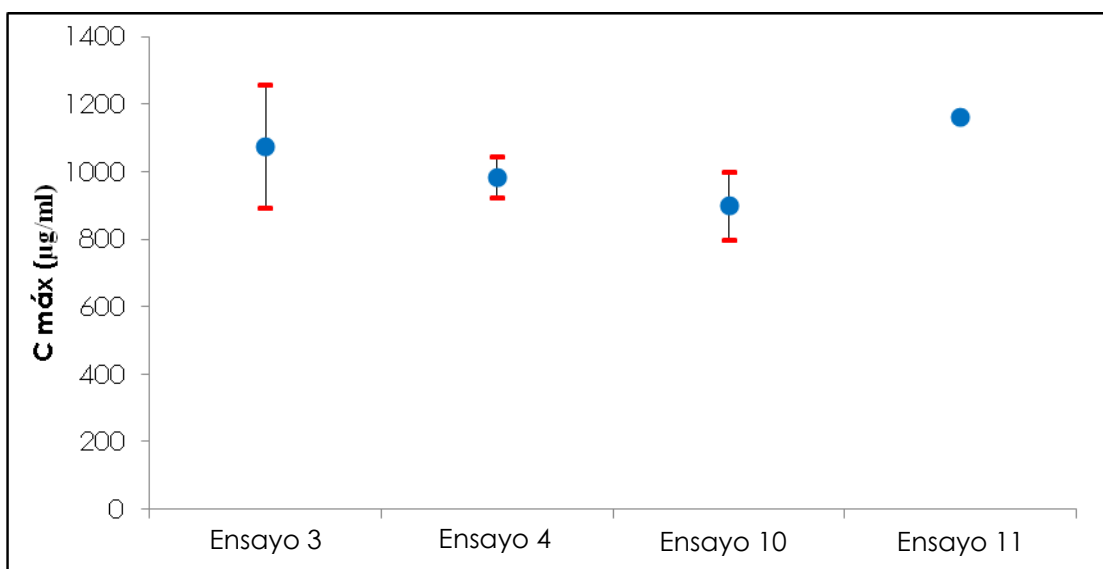
## Resultados y Discusión

**Tabla 10. Valores de Concentración máxima (C<sub>máx</sub>) alcanzada de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min**

C <sub>máx</sub> (µg/ml)			
ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 10	ENSAYO 11
1059.9583	953.7572	892.5635	1163.5705
1151.3885	994.7975	859.5620	1157.2653
1005.7324	996.5177	939.0194	1160.6807

**Tabla 11. Intervalos de confianza de la Concentración máxima (C<sub>máx</sub>) alcanzada de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)**

C <sub>máx</sub> (µg/ml)				
	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 10	ENSAYO 11
<b>MEDIA</b>	1072.3597	981.6907	897.0482	1160.5055
<b>LCI</b>	889.4881	921.5584	797.8861	1152.6649



**Gráfico 2. Comparación de los intervalos de confianza de la C<sub>máx</sub> de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8ml/min**

## Resultados y Discusión

Tabla 12. Datos de Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min.

T máx (min)			
ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 10	ENSAYO 11
8	9	6	2
7	6	6	2
10	10	5	2

Tabla 13. Intervalos de confianza del Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)

T máx (min)				
	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 10	ENSAYO 11
LCS	12.1279	13.5044	7.1008	2
MEDIA	8.3333	8.3333	5.6666	2
LCI	4.5387	3.1621	4.2324	2

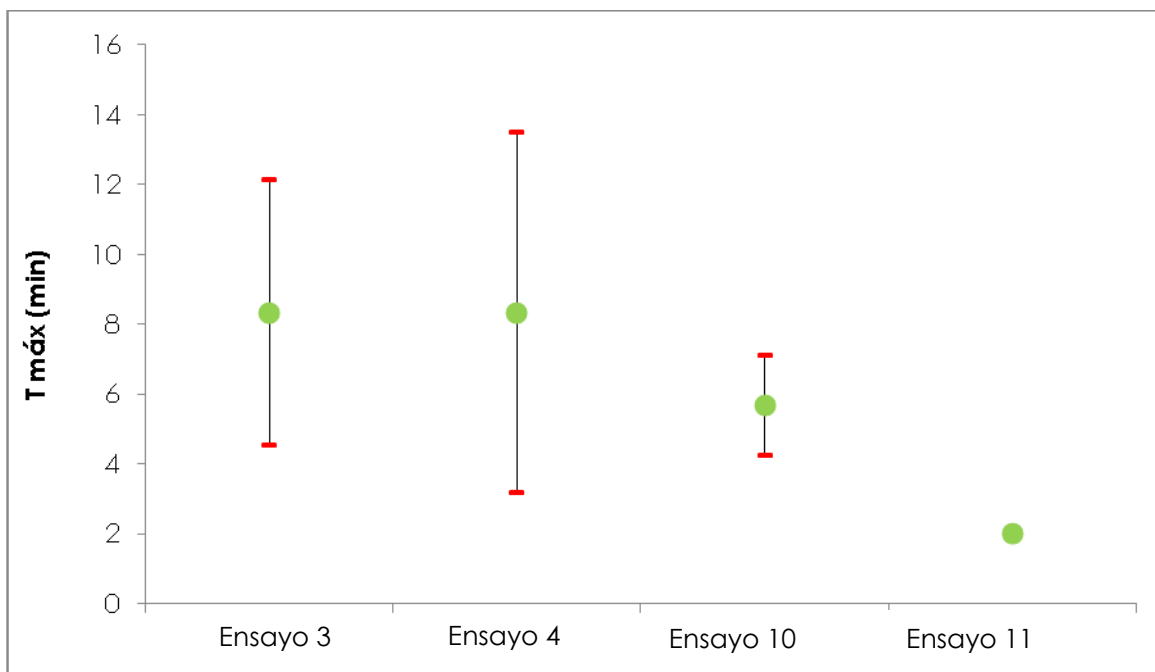


Gráfico 3. Comparación de los intervalos de confianza de la  $T_{m\acute{a}x}$  de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8ml/min

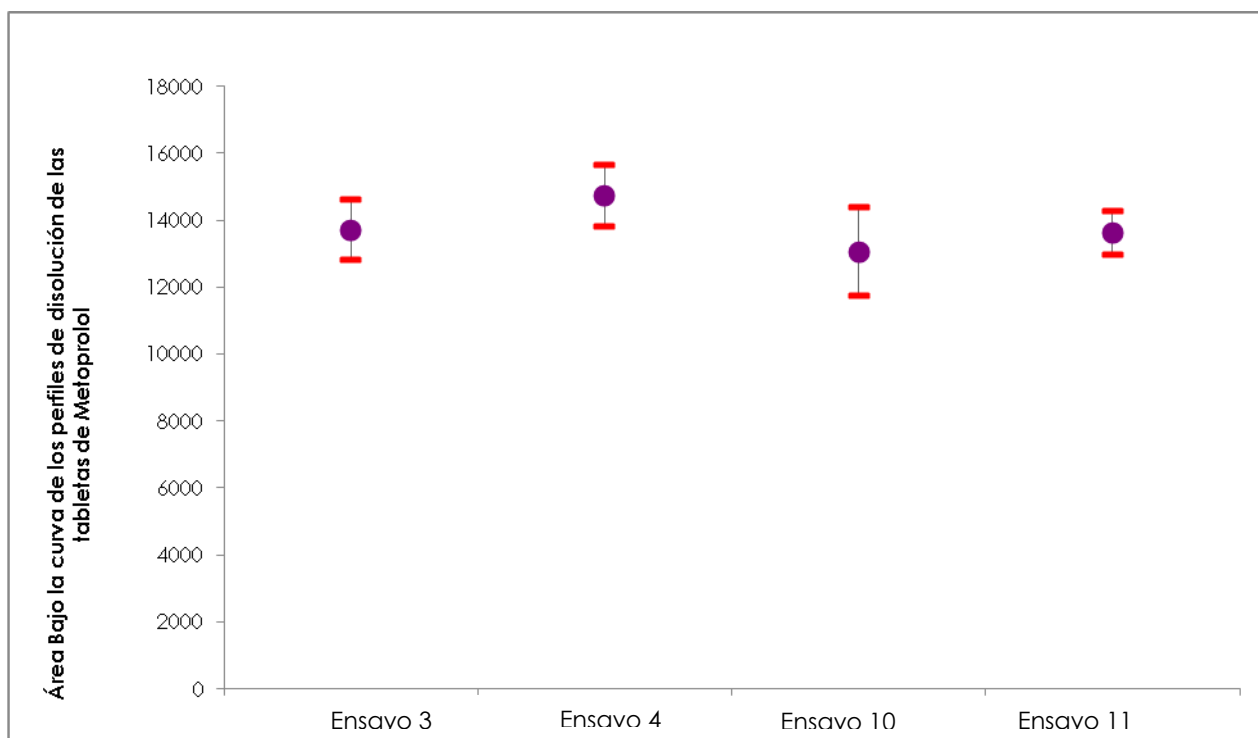
## Resultados y Discusión

**Tabla 14. Datos de Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$  de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min**

$ABC_0^t$			
ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 10	ENSAYO 11
14044.6295	14319.0136	12454.3828	13536.7205
13760.673	15047.0491	13476.4771	13911.6824
13333.9176	14834.9665	13238.2317	13395.0507

**Tabla 15. Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$  de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)**

$ABC_0^t$				
	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 10	ENSAYO 11
LCS	14601.7461	15663.8315	14384.7996	14277.626
MEDIA	13713.0734	14733.6764	13056.3639	13614.4845
LCI	12824.4006	13803.5213	11727.9281	12951.3431



**Gráfico 4. Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8ml/min**

## Resultados y Discusión

Tabla 16. Datos de Área Bajo la Curva de cero a  $C_{m\acute{a}x}$  de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min.

$ABC_0^{C_{m\acute{a}x}}$			
ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 10	ENSAYO 11
4936.380576	5880.929092	3519.990045	2163.994232
4588.897122	3463.605634	2908.193131	2105.145779
6279.505036	4133.275376	2422.690393	2146.654955

Tabla 17. Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a  $C_{m\acute{a}x}$  de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)

$ABC_0^{C_{m\acute{a}x}}$				
	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 10	ENSAYO 11
LCS	7486.17607	7593.00292	4316.21869	2213.71904
MEDIA	5268.2609	4492.6034	2950.2912	2138.5983
LCI	3050.34575	1392.20381	1584.36369	2063.47761

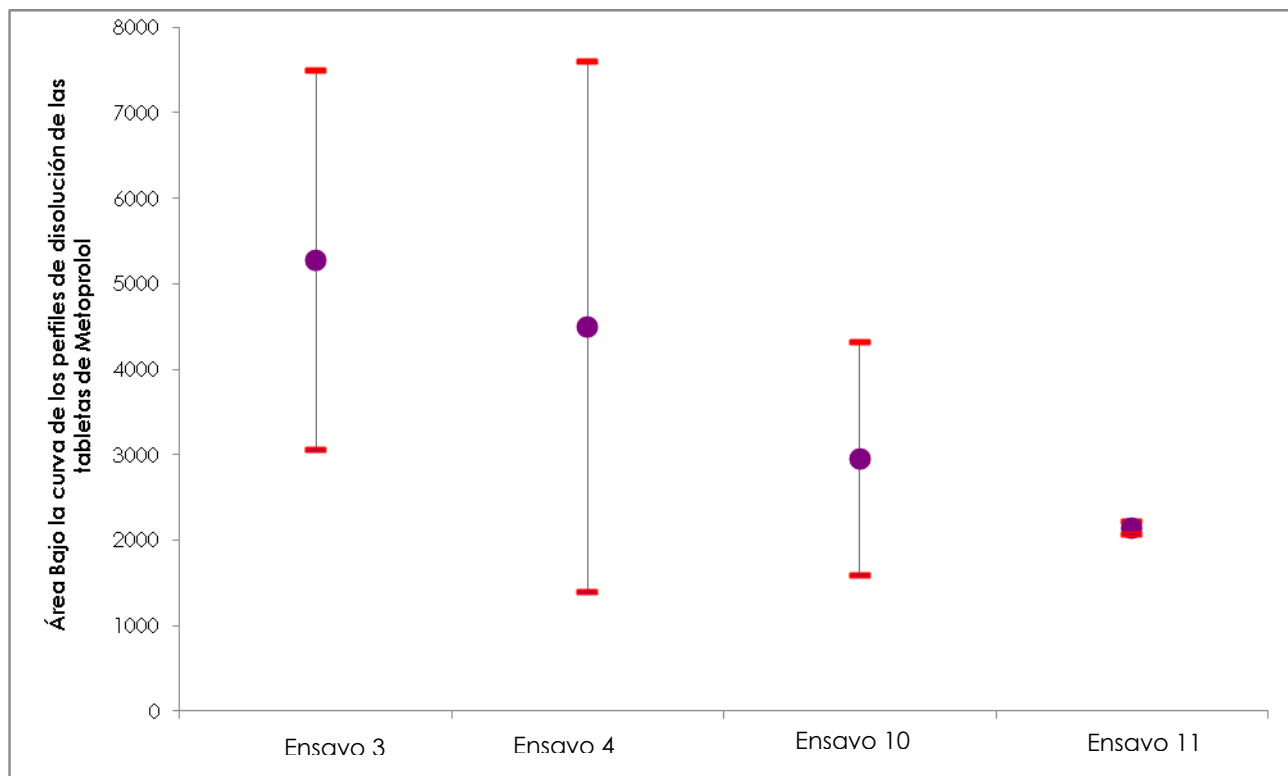


Gráfico 5. Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a  $C_{m\acute{a}x}$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8ml/min

## Resultados y Discusión

En la tabla 10, se observa que el Metoprolol contenido en las tabletas, se logra disolver en una mayor cantidad cuando además de tener una velocidad de flujo de 8ml/min, se tiene a la tableta sin el soporte, y directamente colocada sobre 2 gramos de perlas de vidrio (ensayo 11), sin embargo se observa también que apenas transcurren 2 minutos de muestreo, la  $C_{m\acute{a}x}$  se ha alcanzado, por lo que no se logra visualizar un perfil de disolución que distinga la fase inicial de la liberación y disolución del fármaco. Los ensayos 4 y 10 muestran perfiles de disolución en los que se logra distinguir visualmente la fase de absorción, sin embargo no son los ensayos que muestran una mayor cantidad de fármaco disuelta. Mientras que en el ensayo 3, cuyas condiciones de operación sitúan a la tableta evaluada sobre el soporte especial, adicionado con 6 gramos de perlas de vidrio, muestra una concentración de Metoprolol disuelto muy similar a la del ensayo 11, sin embargo esta  $C_{m\acute{a}x}$  se logra alcanzar transcurridos 7 minutos del ensayo, por lo que como se observa en el gráfico 1, el perfil de disolución obtenido es bastante más discriminativo respecto a la fase de absorción del fármaco, esto posiblemente se debe a que al estar colocada la tableta de forma vertical, existe una mayor superficie de contacto entre el fármaco y el medio de disolución, lo que permite una mejor liberación y disolución del Metoprolol.

Para evaluar si existen diferencias en la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el tiempo máximo para alcanzarla ( $T_{m\acute{a}x}$ ), obtenidas en cada ensayo se procedió a determinar los límites de confianza al 95% (nivel de significancia del (0.05%) (ver tablas 11 y 13), en ellos se encontró que no existe diferencia significativa en dichos parámetros cinéticos, ya que como muestran los gráficos 2 y 3, los intervalos están traslapados, salvo el caso del ensayo 11, en donde no hay coincidencia en el traslape, lo que nos indica que para el caso de dicho ensayo, no se alcanza ni la misma concentración máxima ni el mismo tiempo máximo, ya que como se había comentado anteriormente en este ensayo la cantidad disuelta de fármaco es mucho mayor.

Sin embargo, tanto en el caso del  $ABC_0^t$  como del  $ABC_0^{tC_{m\acute{a}x}}$ , no se observan diferencias entre los ensayos, ya que los intervalos de confianza en las gráficas 4 y 5 se traslapan, lo que nos indica que la cantidad de fármaco liberado y posteriormente disuelto en cada ensayo es la misma, sin embargo la manera en que cada uno lo hace se ve modificada por las condiciones de operación, es por ello que observamos perfiles de disolución no acumulativos bastante diferentes.

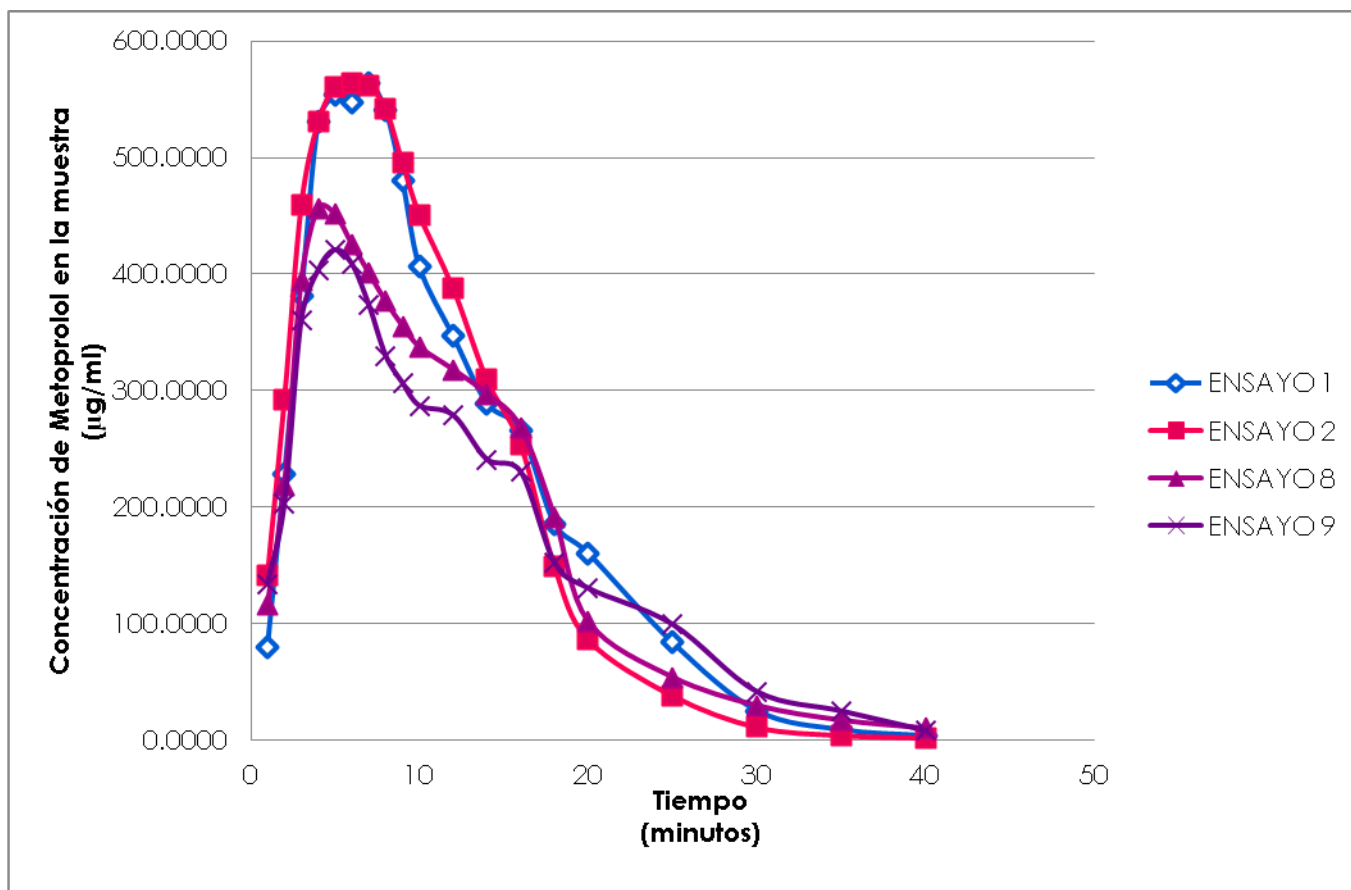
## Resultados y Discusión

### 2. Comparación de perfiles de disolución con velocidad de flujo de 16 ml/min

A continuación se muestran los resultados obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, que fueron realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min, así como los parámetros farmacocinéticos correspondientes.

**Tabla 18. Resultados promedio obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min**

Tiempo (min)	Concentración en la muestra (µg/ml)			
	RESULTADOS PROMEDIO			
	ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 8	ENSAYO 9
1	80.2162	141.7058	116.3539	134.1280
2	227.9652	291.9822	218.7647	202.6901
3	381.1740	459.1501	394.3721	360.7172
4	530.3509	530.3774	456.5117	403.4292
5	553.7858	560.8321	451.1611	420.8484
6	547.2341	563.9941	425.6183	408.7246
7	563.6973	561.8306	400.9362	373.6771
8	540.3464	542.0267	376.4152	329.9200
9	479.9533	495.7623	355.3394	306.5086
10	406.2048	451.0788	337.3750	286.9294
12	346.7356	388.0059	317.8305	278.7772
14	289.1143	309.4562	296.9778	240.7336
16	265.5954	253.6725	268.1182	230.0034
18	185.8580	149.1947	191.4578	152.4252
20	160.4576	86.3964	101.4041	130.1495
25	83.7524	38.3429	53.7505	99.0875
30	25.3668	11.2749	29.3804	41.1721
35	9.0296	4.3103	16.7933	24.6447
40	3.8722	2.1593	10.0321	7.8038



**Gráfico 6.** Representación gráfica de las concentraciones de Metoprolol promedio en función del tiempo, obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min



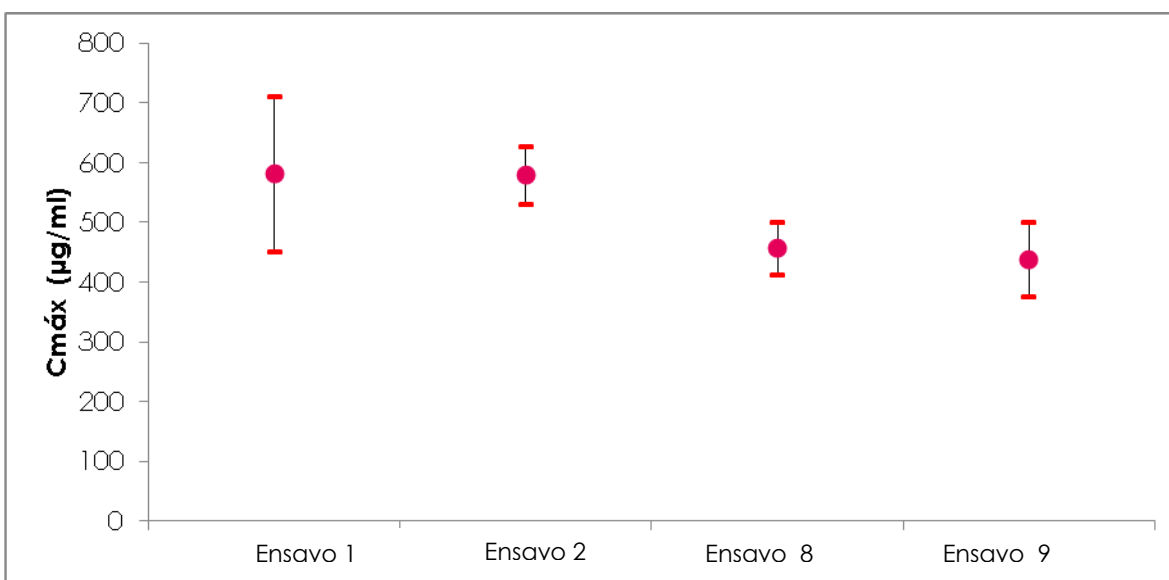
## Resultados y Discusión

**Tabla 19. Valores de Concentración máxima (C<sub>máx</sub>) alcanzada de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min.**

C <sub>máx</sub> (µg/ml)			
ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 8	ENSAYO 9
639.2937	585.6285	436.1217	449.6249
566.7212	556.6716	467.6133	454.2236
537.7425	593.1174	465.8000	408.8640

**Tabla 20. Intervalos de confianza de la Concentración máxima (C<sub>máx</sub>) alcanzada de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)**

C <sub>máx</sub> (µg/ml)				
	ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 8	ENSAYO 9
LCS	711.202344	626.286832	500.434992	499.592275
MEDIA	581.252485	578.472511	456.511668	437.570837
LCI	451.302626	530.65819	412.588343	375.549399



**Gráfico 7. Comparación de los intervalos de confianza de la C<sub>máx</sub> de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min**

## Resultados y Discusión

Tabla 21. Datos de Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min.

T máx (min)			
ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 8	ENSAYO 9
7	7	4	6
4	5	4	5
8	8	4	6

Tabla 22. Intervalos de confianza del Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)

T máx (min)				
	ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 8	ENSAYO 9
LCS	11.5044	10.4612	4.0000	7.1008
MEDIA	6.3333	6.6666	4.0000	5.6666
LCI	1.1621	2.8720	4.0000	4.2324

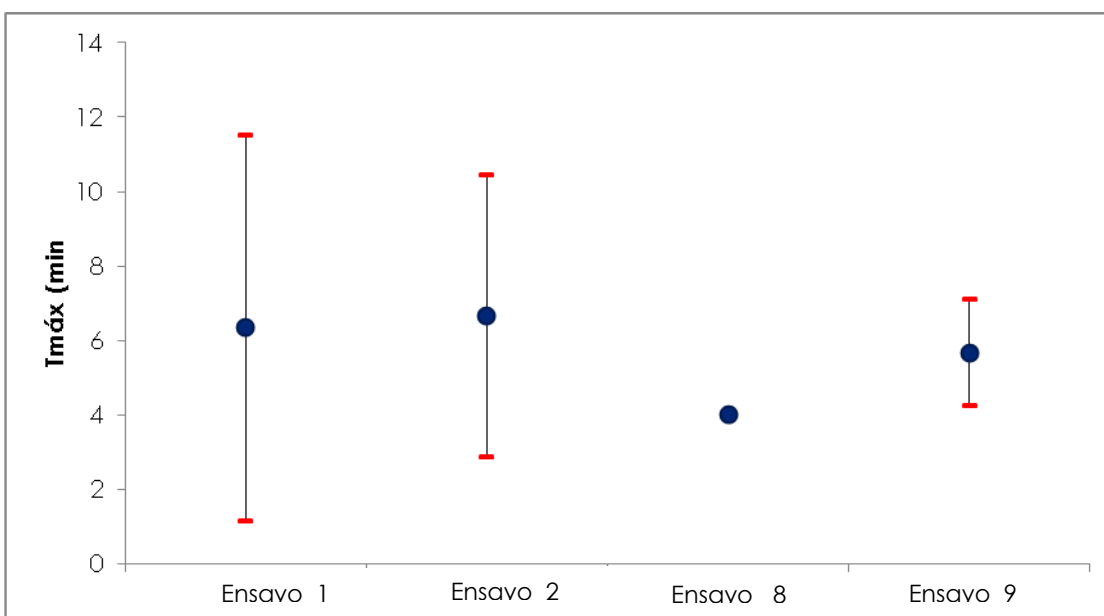


Gráfico 8. Comparación de los intervalos de confianza de la  $T_{m\acute{a}x}$  de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min

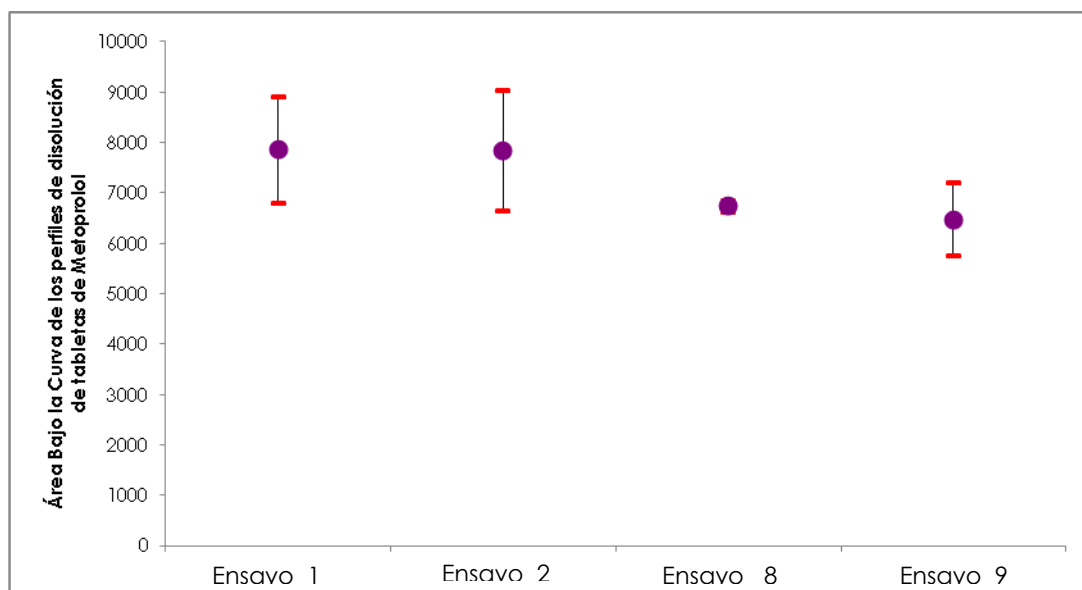
## Resultados y Discusión

**Tabla 23. Datos de Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$  de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min.**

$ABC_0^t$			
ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 8	ENSAYO 9
8320.9863	7364.5284	6784.7590	6307.3850
7488.5437	7794.5135	6693.0813	6299.5568
7742.4595	8324.4874	6711.9173	6816.4687

**Tabla 24. Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$  de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)**

$ABC_0^t$				
	ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 8	ENSAYO 9
LCS	8910.4942	9022.3323	6850.19479	7210.28492
MEDIA	7850.6632	7827.8431	6729.9192	6474.4702
LCI	6790.8321	6633.3539	6609.64364	5738.65549



**Gráfico 9. Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min**

## Resultados y Discusión

Tabla 25. Datos de Área Bajo la Curva de cero a  $C_{m\acute{a}x}$  de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min.

$ABC_0^{C_{m\acute{a}x}}$			
ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 8	ENSAYO 9
3032.1725	3056.2021	1130.8606	1965.5152
1278.8395	1922.3893	1207.6800	1650.9241
3294.9960	3883.7207	1219.4667	1807.4881

Tabla 26. Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a  $C_{m\acute{a}x}$  de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)

$ABC_0^{C_{m\acute{a}x}}$				
	ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 8	ENSAYO 9
LCS	4960.2932	5400.0945	1305.53045	2198.72107
MEDIA	<b>2244.7097</b>	508.1135	1066.47437	1417.23055
LCI	-470.8737	2954.1040	1186.0024	1807.9758

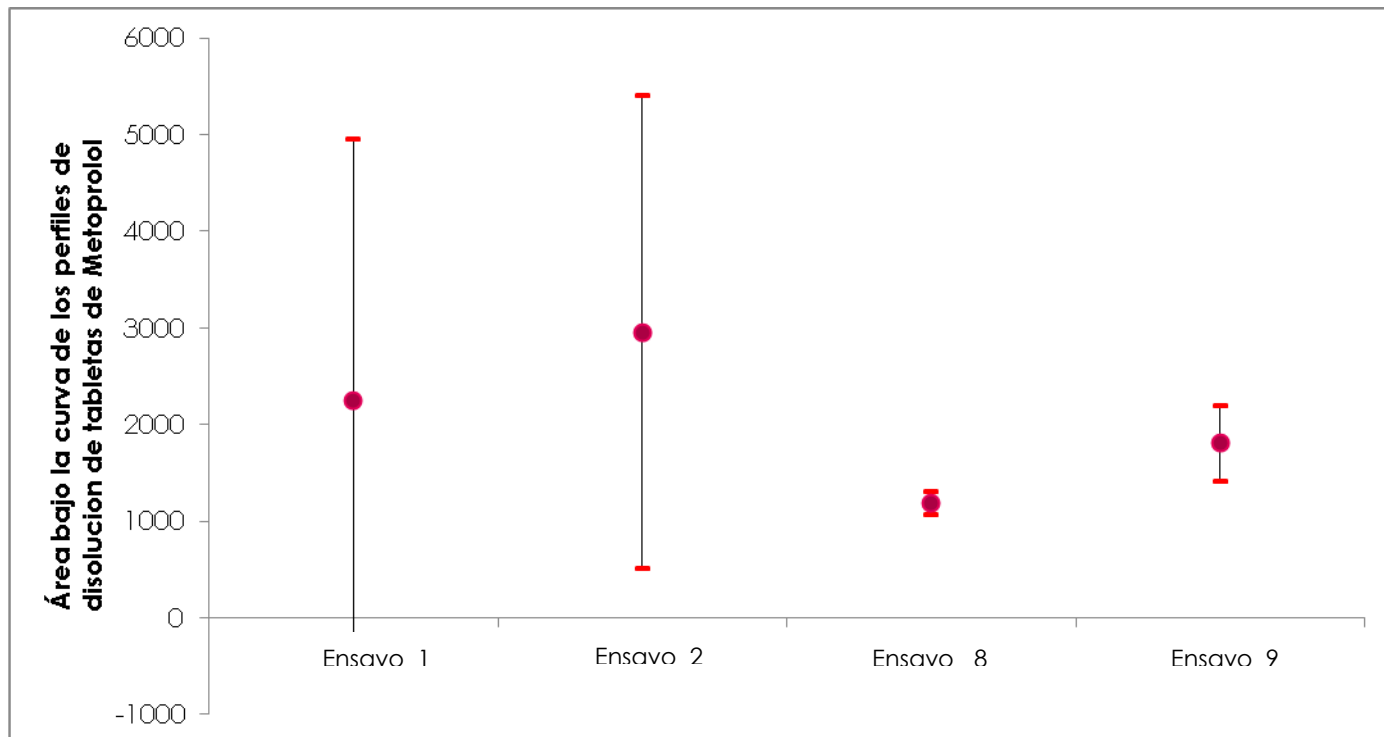


Gráfico 10. Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a  $C_{m\acute{a}x}$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 16 ml/min

## Resultados y Discusión

Como se observa en el gráfico 6 y en la tabla 18, en el caso de los ensayos correspondientes a una velocidad de flujo de 16 ml/min, el uso de los soportes especiales para tabletas durante el experimento modifica notablemente la forma de la curva concentración de fármaco disuelta en función del tiempo, ya que se obtienen concentraciones de Metoprolol disuelto mayores (ensayos 1 y 2), lo que es atribuible a que al estar en posición vertical la tableta tiene mayor superficie de contacto el fármaco con el medio de disolución, puesto que todas las caras y bordes del comprimido quedan expuestas la liberación del fármaco es mejor; además de que la  $C_{m\acute{a}x}$  (ver tablas 19 y 21) se alcanza a tiempos mayores de muestreo, con lo que es posible tener un perfil de disolución con mas puntos.

Se observa también, que en el caso de la cantidad de perlas de vidrio colocadas en la celda, en los ensayos 1 y 2, no es un factor que modifique notablemente los perfiles ya que como se ve en el grafico 6, ambos perfiles siguen la misma tendencia, lo mismo ocurre para los ensayos 8 y 9 en los que hay apenas un ligero aumento en la cantidad de Metoprolol disuelta viéndose levemente favorecido el ensayo con 6 gramos de perlas, sin embargo, lo importante es que ya sean 2 o 6 gramos de perlas empleadas, se permite tener un flujo laminar en la celda, con ello se propone eliminar el paso de pesaje de las perlas a fin de tener una metodología mucho más sencilla.

Si bien, es importante decir que aunque se modifica el perfil de disolución bajo las condiciones de operación de cada ensayo, los gráficos 7 y 8, donde se muestran los intervalos de confianza al 95%, nos permiten ver que esta diferencia no es significativa, dado el traslape de los intervalos calculados para los ensayos con caudal de 16 ml/min. Lo mismo se observa para el caso de las  $ABC_0^t$  y  $ABC_0^{tC_{m\acute{a}x}}$ , donde no se observan diferencias de la cantidad total disuelta en cada ensayo, debido a que se trata del mismo lote de tabletas analizado.

Dado que al realizar un perfil de disolución se busca que este sea lo suficientemente discriminativo, y que por ende las condiciones de operación sean las óptimas para lograrlo, se propone en base a lo analizado, que para el caso de los ensayos con una velocidad de flujo de 16 ml/min se usen 6 gramos de perlas y el soporte para tableta a la hora de realizar el estudio, ya que fue este en el caso del Metoprolol el ensayo que mostro mejores resultados, es decir, mayor número de puntos antes de llegar a la  $C_{m\acute{a}x}$  así como una  $C_{m\acute{a}x}$  más elevada respecto a los otros ensayos realizados.

## Resultados y Discusión

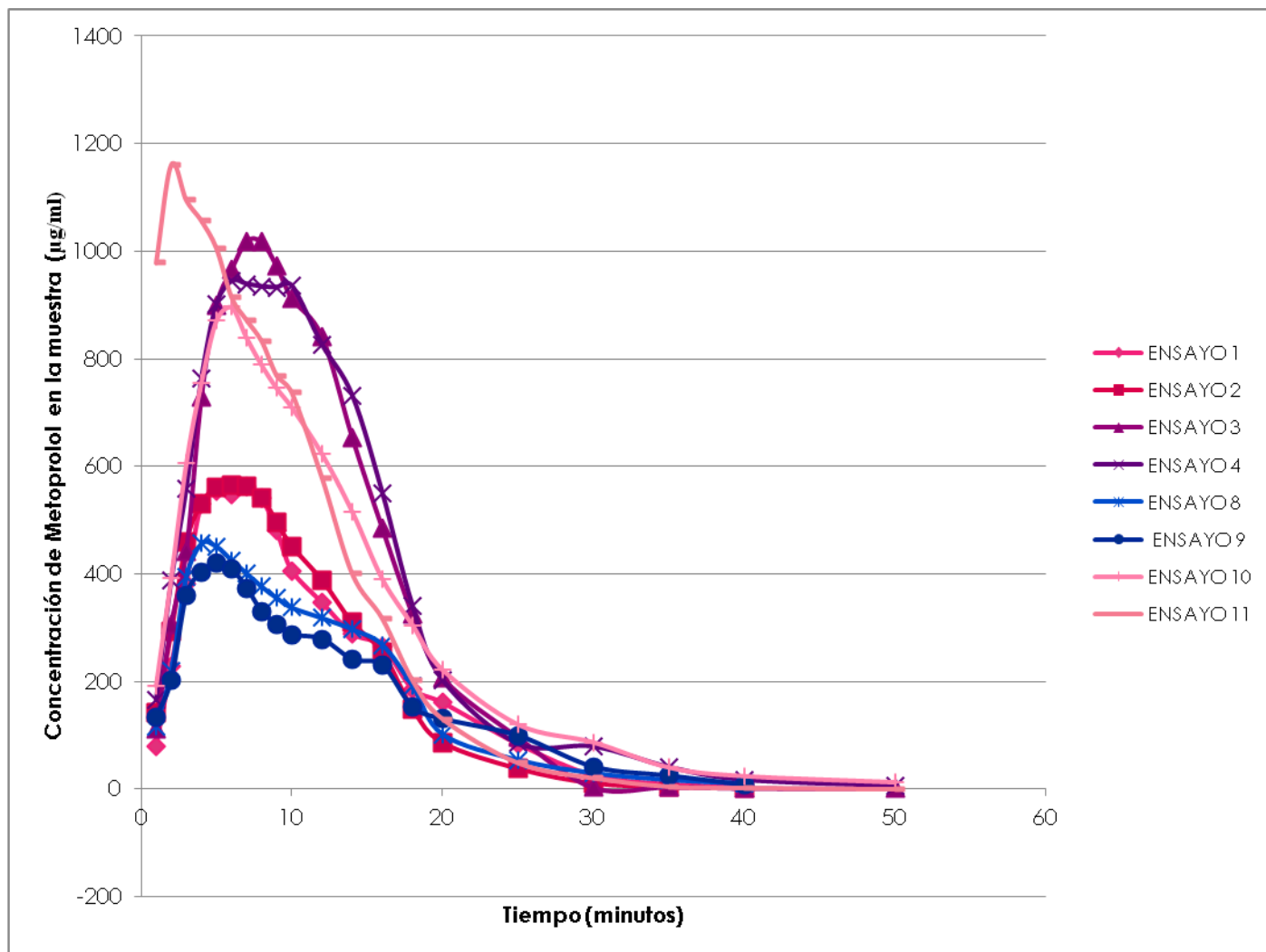
### 3. Comparación entre perfiles de disolución con velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min

Dado que entre los perfiles de disolución realizados con una misma velocidad de flujo, 8 y 16 ml/min respectivamente, pero diferente posición y cantidad de perlas de vidrio en la celda, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos como  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$ ,  $ABC_0^t$  y  $ABC_0^{tC_{máx}}$ ; se procedió a llevar a cabo una comparación entre los perfiles de disolución antes señalados, de tal manera que en las siguientes tablas y gráficos los resultados obtenidos.

**Tabla 27. Resultados promedio obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min**

Tiempo (minutos)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )							
	RESULTADOS PROMEDIO							
	ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 8	ENSAYO 9	ENSAYO 10	ENSAYO 11
1	80.2162	141.7058	111.3698	166.4549	116.3539	134.1280	191.3240	978.0928
2	227.9652	291.9822	306.3885	386.8930	218.7647	202.6901	391.3639	1160.5055
3	381.1740	459.1501	442.8043	558.5087	394.3721	360.7172	604.8581	1094.8264
4	530.3509	530.3774	728.2806	762.5634	456.5117	403.4292	755.3111	1056.6450
5	553.7858	560.8321	899.4691	901.4943	451.1611	420.8484	871.9164	1005.0650
6	547.2341	563.9941	966.1775	944.0091	425.6183	408.7246	896.2021	914.5155
7	563.6973	561.8306	1018.5391	939.0121	400.9362	373.6771	839.3380	871.7803
8	540.3464	542.0267	1017.5664	934.0971	376.4152	329.9200	788.4818	832.4604
9	479.9533	495.7623	972.1755	932.7045	355.3394	306.5086	745.2414	768.2701
10	406.2048	451.0788	912.7621	935.5716	337.3750	286.9294	709.7860	736.6565
12	346.7356	388.0059	841.7578	825.7212	317.8305	278.7772	623.3051	578.3262
14	289.1143	309.4562	654.1962	731.9265	296.9778	240.7336	516.0080	400.1169
16	265.5954	253.6725	485.0341	550.6446	268.1182	230.0034	390.3484	316.5732
18	185.8580	149.1947	325.6796	340.9377	191.4578	152.4252	304.5445	201.8537
20	160.4576	86.3964	207.5012	202.6621	101.4041	130.1495	221.1946	129.9570
25	83.7524	38.3429	96.5367	84.9395	53.7505	99.0875	119.3977	48.3223
30	25.3668	11.2749	2.9909	79.7132	29.3804	41.1721	86.3962	20.2029
35	9.0296	4.3103	4.5877	41.5318	16.7933	24.6447	39.6779	4.5450
40	3.8722	2.1593	2.0750	17.8251	10.0321	7.8038	23.6257	2.0317
50			1.0861	6.4387			12.1005	-0.3678

## Resultados y Discusión



**Gráfico 11.** Representación gráfica de las concentraciones de Metoprolol promedio en función del tiempo, obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 8 ml /min 16 ml/min

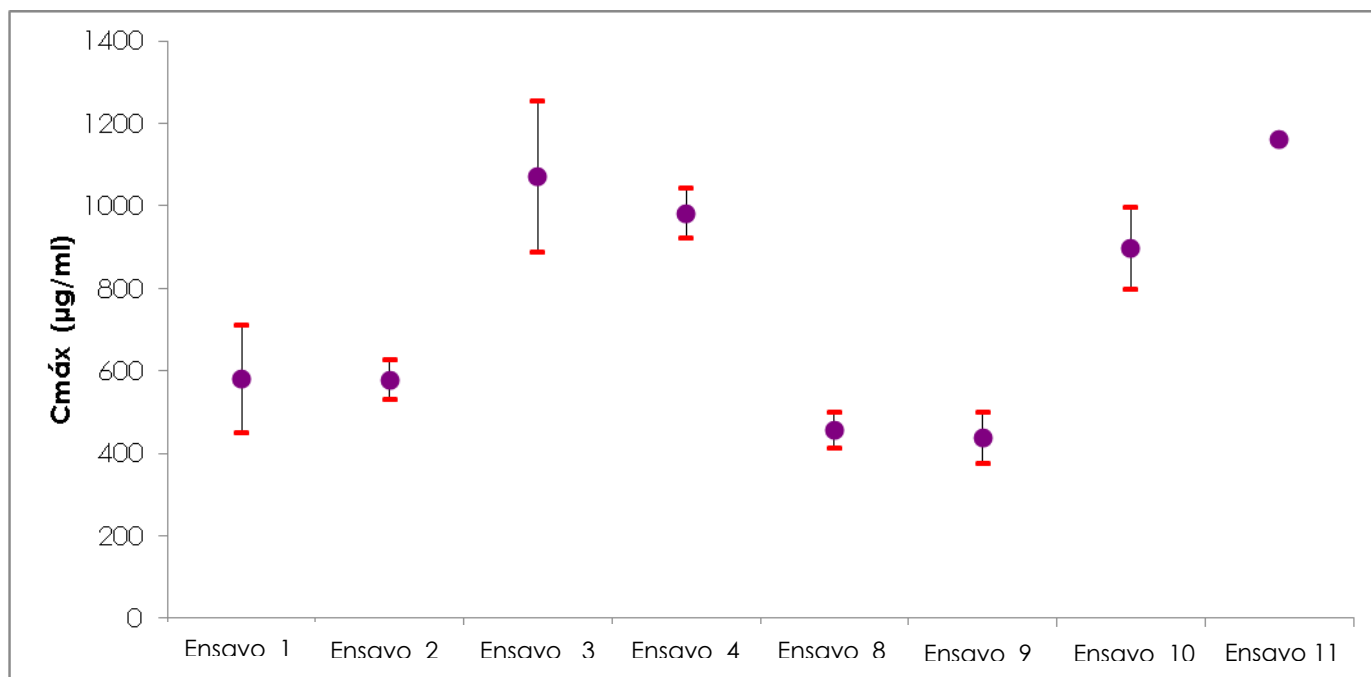
## Resultados y Discusión

**Tabla 28. Valores de Concentración máxima (C<sub>máx</sub>) alcanzada de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min.**

C <sub>máx</sub> (µg/ml)							
ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 8	ENSAYO 9	ENSAYO 10	ENSAYO 11
639.2937	585.6285	1059.9583	953.7572	436.1217	449.6249	892.5635	1163.5705
566.7212	556.6716	1151.3885	994.7975	467.6133	454.2236	859.5620	1157.2653
537.7425	593.1174	1005.7324	996.5177	465.8000	408.8640	939.0194	1160.6807

**Tabla 29. Intervalos de confianza de la Concentración máxima (C<sub>máx</sub>) alcanzada de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)**

C <sub>máx</sub> (µg/ml)								
	ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 8	ENSAYO 9	ENSAYO 10	ENSAYO 11
LCS	711.202344	626.286832	1255.2313	1041.8231	500.434992	499.592275	996.21039	1168.346
MEDIA	581.252485	578.472511	1072.3597	981.6908	456.511668	437.570837	897.0483	1160.5055
LCI	451.302626	530.65819	889.48815	921.55847	412.588343	375.549399	797.88617	1152.665



**Gráfico 12. Comparación de los intervalos de confianza de la C<sub>máx</sub> de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min**



## Resultados y Discusión

Tabla 30. Datos de Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min.

T <sub>máx</sub> (min)							
ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 8	ENSAYO 9	ENSAYO 10	ENSAYO 11
7	7	8	9	4	6	6	2
4	5	7	6	4	5	6	2
8	8	10	10	4	6	5	2

Tabla 31. Intervalos de confianza del Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)

T <sub>máx</sub> (min)								
	ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 8	ENSAYO 9	ENSAYO 10	ENSAYO 11
LCS	11.5044783	10.4612497	12.1279164	13.5044783	4.0000	7.1008842	7.1008842	2.0000
MEDIA	6.3333	6.6667	8.3333	8.3333	4.0000	5.6667	5.6667	2.0000
LCI	1.16218832	2.87208363	4.5387503	3.1621883	4.0000	4.2324491	4.2324491	2.0000

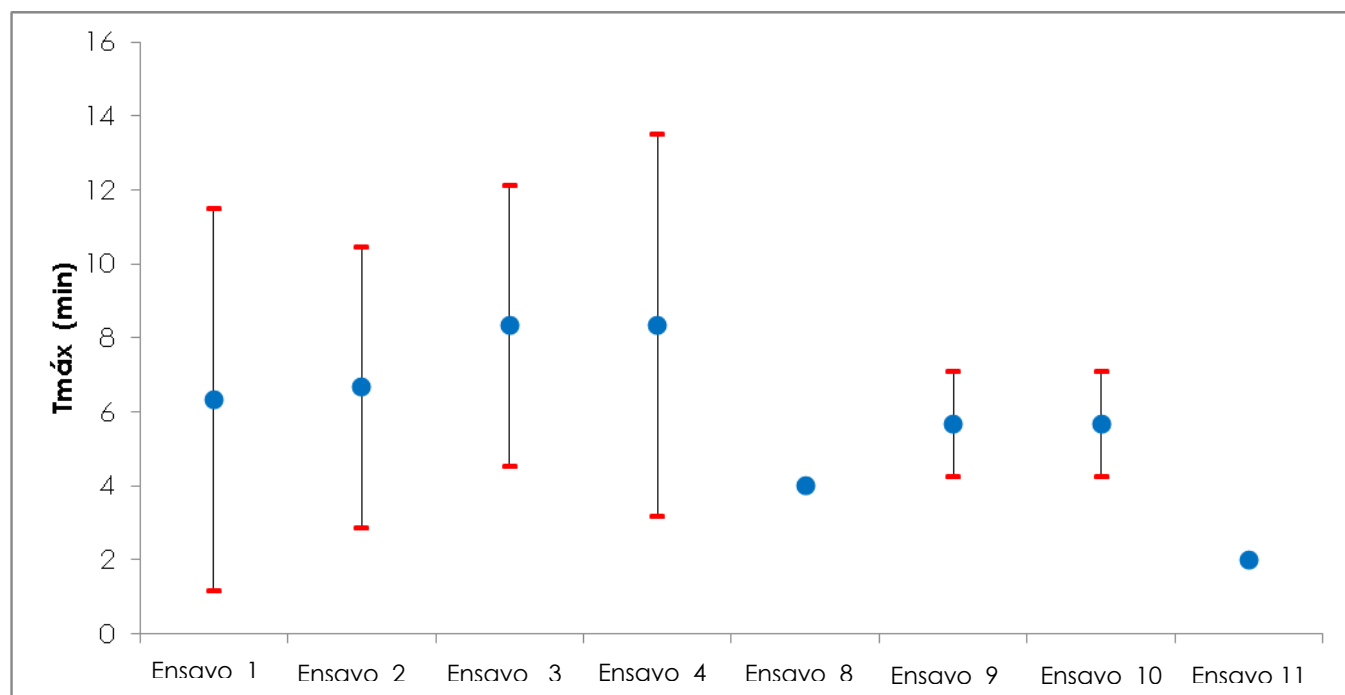


Gráfico 13. Comparación de los intervalos de confianza de  $T_{m\acute{a}x}$  de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min

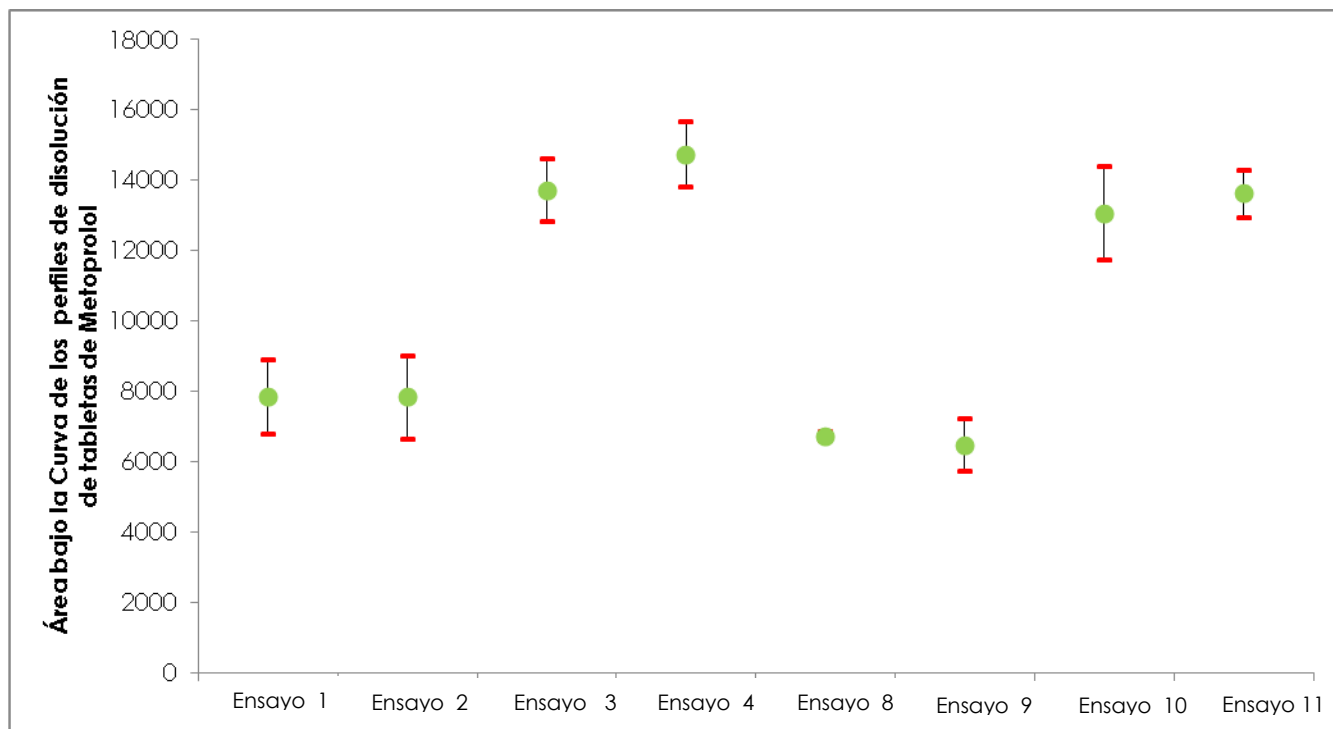
## Resultados y Discusión

**Tabla 32. Datos de Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$  de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min.**

$ABC_0^t$							
ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 8	ENSAYO 9	ENSAYO 10	ENSAYO 11
8320.9863	7364.5284	14044.6295	14319.0136	6784.75897	6307.3850	12454.3828	13536.7205
7488.5437	7794.5135	13760.673	15047.0491	6693.08133	6299.5568	13476.4771	13911.6824
7742.4595	8324.4874	13333.9176	14834.9665	6711.91733	6816.4687	13238.2317	13395.0507

**Tabla 33. Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$  de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)**

$ABC_0^t$								
	ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 8	ENSAYO 9	ENSAYO 10	ENSAYO 11
<b>LCS</b>	8910.4942	9022.3323	14601.7461	15663.8315	6850.194788	7210.28492	14384.7996	14277.626
<b>MEDIA</b>	7850.6632	7827.8431	13713.0734	14733.6764	6729.9192	6474.4702	13056.3639	13614.4845
<b>LCI</b>	6790.8321	6633.3539	12824.4006	13803.5213	6609.643637	5738.65549	11727.9281	12951.3431



**Gráfico 14. Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min**

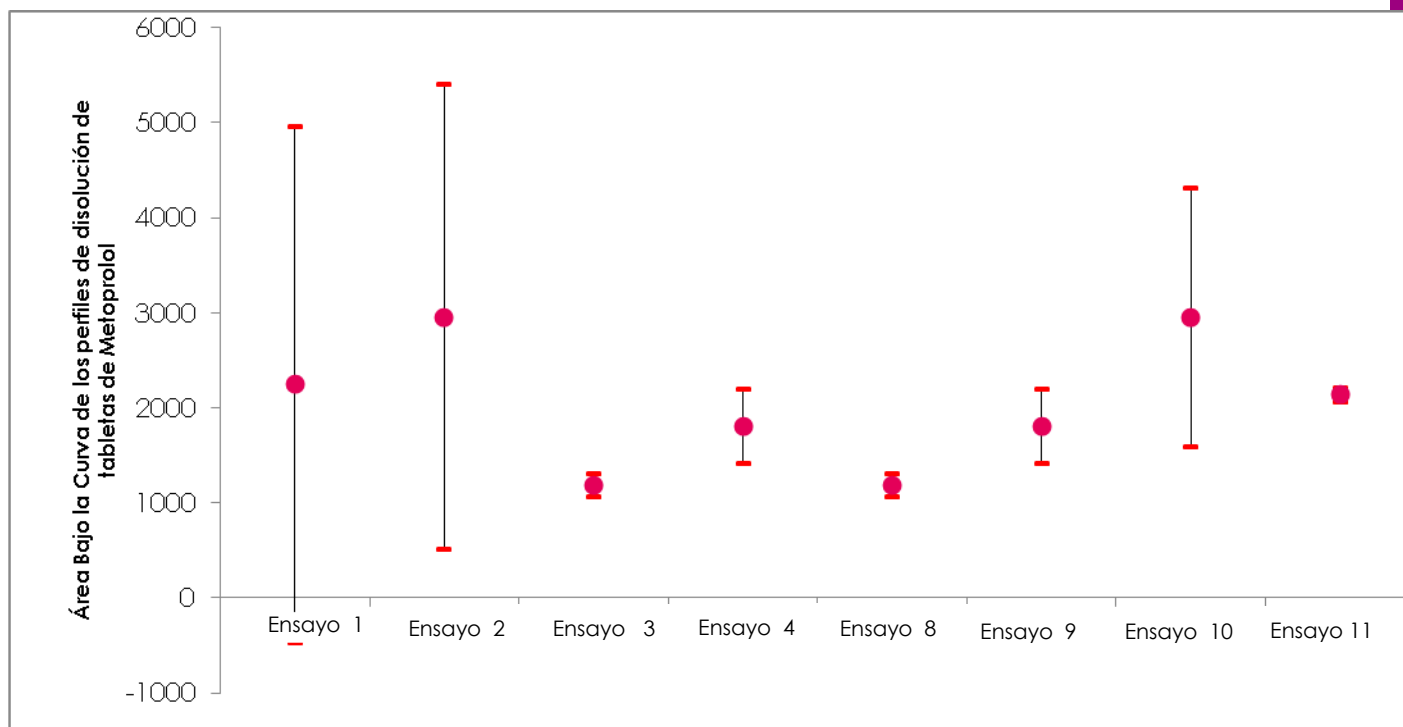
## Resultados y Discusión

**Tabla 34. Datos de Área Bajo la Curva de cero a  $C_{\max}$  de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min.**

$ABC_0^{C_{\max}}$							
ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 8	ENSAYO 9	ENSAYO 10	ENSAYO 11
3032.1725	3056.2021	4936.38058	5880.9291	1130.86057	1965.5152	3519.99004	2163.9942
1278.8395	1922.3893	4588.89712	3463.6056	1207.68	1650.9241	2908.19313	2105.1458
3294.9960	3883.7207	6279.50504	4133.2754	1219.46667	1807.4881	2422.69039	2146.6550

**Tabla 35. Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a  $C_{\max}$  de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)**

$ABC_0^{C_{\max}}$								
	ENSAYO 1	ENSAYO 2	ENSAYO 3	ENSAYO 4	ENSAYO 8	ENSAYO 9	ENSAYO 10	ENSAYO 11
LCS	4960.2932	5400.0945	7486.17607	7593.00292	1305.530449	2198.72107	4316.21869	2213.71904
MEDIA	2244.7097	2954.1040	5268.2609	4492.6034	1186.0024	1807.9758	2950.2912	2138.5983
LCI	-470.8737	508.1135	3050.34575	1392.20381	1066.474375	1417.23055	1584.36369	2063.47761



**Gráfico 15. Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 8 ml/min y 16 ml/min**

## Resultados y Discusión

Después de analizar los datos expuestos anteriormente, se observa en el gráfico número 11 que existe una evidente diferencia entre los perfiles de disolución realizados bajo una velocidad de flujo de 8ml/min (ensayos 3, 4, 10 y 11) y los realizados con un caudal de 16 ml/min (1, 2, 8 y 9), ya que no solo cambia la forma de los perfiles de disolución, sino que para el caso de los perfiles con 8 ml/min aumenta en todos los casos considerablemente la concentración máxima de Metoprolol alcanzada, sin importar la posición de la tableta o la cantidad de perlas de vidrio empleadas. En ese sentido, es posible que la razón del aumento de la cantidad del fármaco disuelto se deba a que al tener un caudal menor de medio de disolución la interfase que se forma dentro de la celda de flujo entre en un equilibrio tal, que permita la interacción del fármaco con el medio de disolución por un mayor tiempo, ya que el medio de disolución permanece más tiempo al interior de la celda.

Al comparar los parámetros farmacocinéticos de ambos bloques de experimentos, se puede observar en el gráfico 12, correspondiente a los intervalos de confianza de la  $C_{máx}$ , que existen lógicas diferencias significativas entre los ensayos hechos con una velocidad de 8 ml/min (ensayos 3, 4, 10 y 11) y los realizados con 16 ml/min (1, 2, 8 y 9), ya que dichos intervalos no se traslapan, lo cual resulta obvio dado que como se observa en la tabla 28, y como se observa a simple vista en el gráfico, los ensayos llevados a cabo con un caudal de 8 ml/min logran concentraciones máximas de Metoprolol disuelto de aproximadamente el doble respecto a los ensayos con caudal de 16 ml/min. Ello se puede explicar debido a que al tener un menor flujo hay también una mayor interacción entre las partículas de fármaco liberado y el medio de disolución, lo que provoca una mayor dilución del fármaco en el medio de disolución, aunque esto permite tener un perfil de disolución completo en menor tiempo (40 minutos), el perfil no muestra la misma capacidad discriminativa que los obtenidos con una tasa de flujo menor, dado que esta nos permite tener mayor número de puntos antes de llegar a  $C_{máx}$ .

Para el caso del parámetro  $T_{máx}$ , cuya comparación se muestra en el gráfico 13, no se observan diferencias significativas dado el traslape de los intervalos de confianza, que oscilan entre los 4 y 8 minutos, observando una tendencia de encontrar una  $T_{máx}$  mayor cuando se usa el soporte especial para tabletas; salvo el caso del ensayo 11 en el cual los tiempos máximos siempre se encontraron tras haber transcurrido apenas 2 minutos de la prueba.

## Resultados y Discusión

Al analizar el parámetro de  $ABC_0^t$  (gráfico 14) se observa que como en el caso de  $C_{máx}$ , existen diferencias entre las áreas bajo la curva calculadas para el bloque de ensayos de 8 ml /min y los de 16 ml/min, siendo mayores las ABC de 0 a t última de los experimentos realizados con 8 ml/min, lo cual es lógico, dado que la cantidad de fármaco que se libera y se disuelve es casi el doble que en los ensayos con caudal de 16 ml/min, lo que se refleja en  $ABC_0^t$  que siguen la misma tendencia que  $C_{máx}$ . No obstante, en lo referente al parámetro de ABC de 0 a  $C_{máx}$  ( $ABC_0^{C_{máx}}$ ) (gráfico 15) no se observan diferencias significativas entre los ensayos, salvo el caso del ensayo 8 en el cual tenemos una  $ABC_0^{C_{máx}}$  menor respecto a los demás ensayos, lo que está estrechamente relacionado con que la  $C_{máx}$  de dicho ensayo es la menor de todos los ensayos.

Después de establecer las consideraciones anteriores, es posible decir que si bien lo que se busca es tener un método de disolución que permita obtener perfiles de disolución lo suficientemente discriminativos, también se debe considerar el fin para el cual se diseñara dicho método, ya que no en todos los casos es preciso tener las mayores cantidades de fármaco disuelto, o mayores porcentajes de disolución, con el mayor número de puntos posibles antes del máximo, si no que en ocasiones es importante que exista coincidencia entre los perfiles de disolución de los medicamentos de prueba y los innovadores, para que se establezca la intercambiabilidad de los medicamentos, y es probable que se logre sin necesidad de hacer reformulaciones, ya que las condiciones de operación bajo las cuales se realiza el método de disolución modifican notablemente los datos necesarios para construir los perfiles de disolución de un medicamento.

### 1. Comparación de los perfiles de disolución de los ensayos de niveles centrales (velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas de vidrio)

En la tabla número 8 se observan seis niveles centrales, correspondientes a los ensayos 5, 6, 7, 12, 13 y 14, en los que se maneja la misma velocidad de flujo 12 ml/min y la misma cantidad de perlas de vidrio empleando 4 gramos de ellas, la única variante es la posición de la tableta, en los primeros tres ensayos se usa un soporte especial, y en los últimos tres ensayos 12,13 y 14 no se usa.

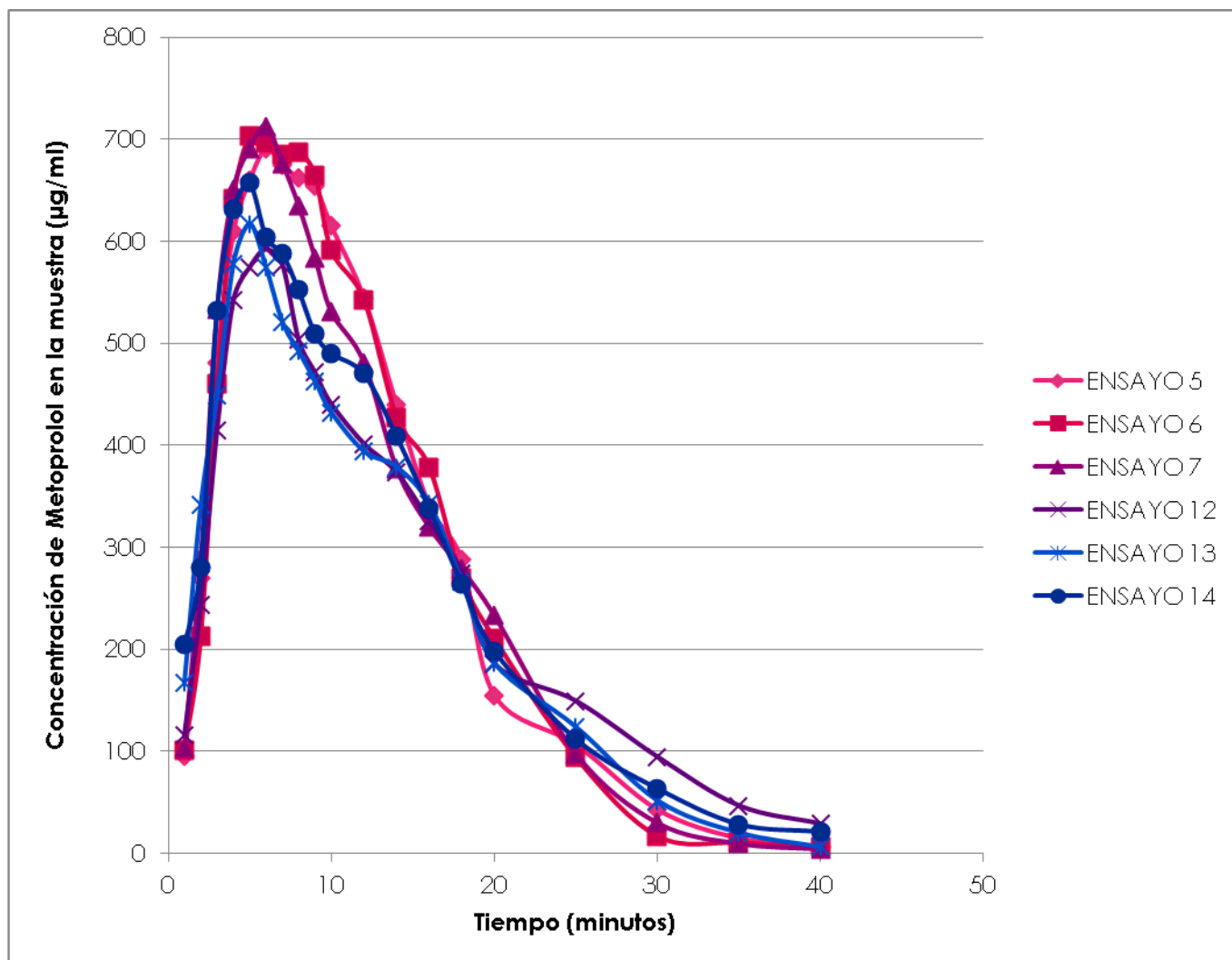
Cabe mencionar que el fin de emplear estos seis niveles centrales, es para evaluar la repetibilidad del analista, ya que se trabajan determinaciones independientes pero bajo las mismas condiciones, por tanto, no se deberá presentar una variación significativa en los parámetros farmacocinéticos, mismos que se muestran a continuación.

## Resultados y Discusión

**Tabla 36. Resultados promedio obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 12 ml /min y 4 gramos de perlas.**

Tiempo (min)	Concentracion en la muestra (µg/ml)					
	RESULTADOS PROMEDIO					
	ENSAYO 5	ENSAYO 6	ENSAYO 7	ENSAYO 12	ENSAYO 13	ENSAYO 14
1	95.5772	100.4303	103.8070	115.7957	167.1733	204.4153
2	269.2350	212.7929	289.2888	243.9611	341.2239	279.8734
3	481.2382	460.7198	533.1569	414.8990	448.4657	532.6158
4	609.5193	641.4446	650.7554	542.1221	578.2291	631.8984
5	660.2103	703.4263	691.0560	574.5472	616.9994	657.2489
6	690.7067	696.4658	712.9405	592.0418	574.2236	604.5130
7	675.0089	684.4506	676.2736	576.7118	520.8672	588.2344
8	661.9273	687.6823	634.7342	503.1427	492.0729	552.2010
9	654.0784	664.8120	583.6978	471.2212	462.6740	509.7240
10	615.3242	590.9808	530.6795	440.3147	431.9902	490.4779
12	545.0108	542.3401	481.2121	401.3850	394.0513	470.1297
14	439.8677	427.6573	377.3225	373.2158	378.5583	409.0001
16	340.9383	378.3537	319.9272	325.7561	342.5843	338.2899
18	287.7127	270.0514	278.7182	274.7110	266.5552	264.5274
20	155.1229	210.3070	233.2149	185.8144	186.0596	198.3108
25	106.7538	93.8427	97.8198	149.2400	123.4377	111.9155
30	43.0792	16.7052	30.2089	94.3714	51.2176	63.4188
35	15.0847	10.2999	9.9100	46.5073	19.6799	28.3604
40	6.5898	5.8253	4.5586	28.8006	5.7211	21.0435

## Resultados y Discusión



**Gráfico 16.** Representación gráfica de las concentraciones de Metoprolol promedio en función del tiempo, obtenidos de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas.



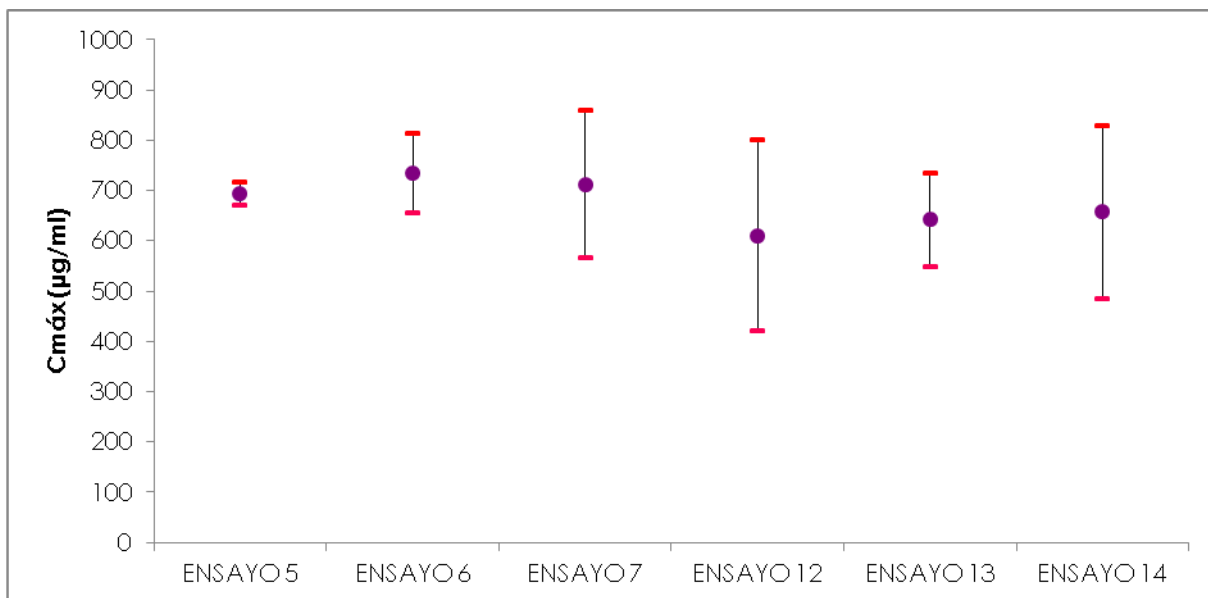
## Resultados y Discusión

**Tabla 37. Valores de Concentración máxima (C<sub>máx</sub>) alcanzada de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 12 ml /min y 4 gramos de perlas.**

C <sub>máx</sub> (µg/ml)					
ENSAYO 5	ENSAYO 6	ENSAYO 7	ENSAYO 12	ENSAYO 13	ENSAYO 14
704.6877	751.4870	667.4372	658.8750	672.9253	615.0263
691.4426	754.9672	691.9644	522.9504	600.5995	619.3503
687.0276	698.2888	779.4200	651.0000	652.5199	737.3702

**Tabla 38. Intervalos de confianza de la Concentración máxima (C<sub>máx</sub>) alcanzada de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)**

C <sub>máx</sub> (µg/ml)						
	ENSAYO 5	ENSAYO 6	ENSAYO 7	ENSAYO 12	ENSAYO 13	ENSAYO 14
<b>LCS</b>	717.216689	813.826362	859.168132	800.4926	734.6477	829.6996
<b>MEDIA</b>	694.385934	734.914333	712.940509	610.9418	642.0149	657.2489
<b>LCI</b>	671.55518	656.002303	566.712885	421.3910	549.3821	484.7982



**Gráfico 17. Comparación de los intervalos de confianza de la C<sub>máx</sub> de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas.**

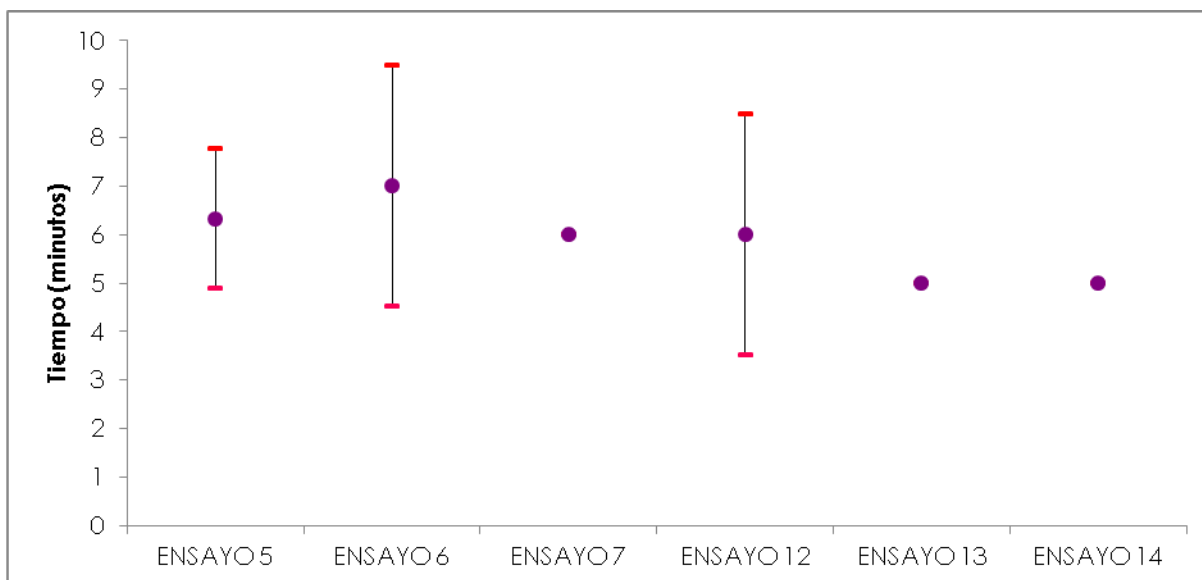
## Resultados y Discusión

**Tabla 39. Datos de Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 12 ml /min y 4 gramos de perlas.**

T <sub>máx</sub> (minutos)					
ENSAYO 5	ENSAYO 6	ENSAYO 7	ENSAYO 12	ENSAYO 13	ENSAYO 14
7	8	6	7	5	5
6	6	6	6	5	5
6	7	6	5	5	5

**Tabla 40. Intervalos de confianza de Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)**

T <sub>máx</sub> (minutos)						
	ENSAYO 5	ENSAYO 6	ENSAYO 7	ENSAYO 12	ENSAYO 13	ENSAYO 14
LCS	7.7676	9.4841	6.0000	8.4841	5.0000	5.0000
MEDIA	6.3333	7.0000	6.0000	6.0000	5.0000	5.0000
LCI	4.8991	4.5159	6.0000	3.5159	5.0000	5.0000



**Gráfico 18. Comparación de los intervalos de confianza del  $T_{m\acute{a}x}$  de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas.**

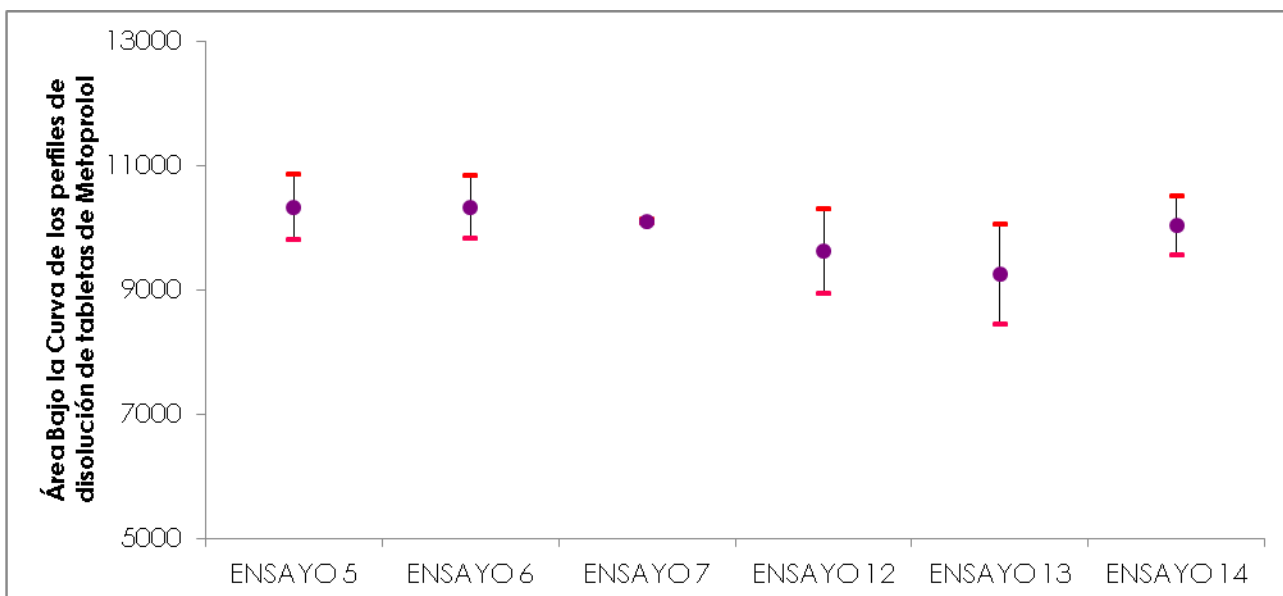
## Resultados y Discusión

**Tabla 41. Datos de Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$  de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas.**

$ABC_0^t$					
ENSAYO 5	ENSAYO 6	ENSAYO 7	ENSAYO 12	ENSAYO 13	ENSAYO 14
10435.0312	10511.0607	10091.0853	9320.2069	9525.0676	9853.4559
10089.2976	10371.6018	10102.7915	9674.1369	8896.5807	9991.5698
10470.2901	10108.4695	10116.4177	9859.6444	9330.1505	10231.4885

**Tabla 42. Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$  de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)**

$ABC_0^t$						
	ENSAYO 5	ENSAYO 6	ENSAYO 7	ENSAYO 12	ENSAYO 13	ENSAYO 14
LCS	10854.5181	10838.2271	10134.9262	10298.8132	10049.7633	10500.6888
MEDIA	10331.5396	10330.3773	10103.4315	9617.9960	9250.5996	10025.5047
LCI	9808.56115	9822.5275	10071.9368	8937.1789	8451.4359	9550.3207



**Gráfico 19. Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a tiempo  $t$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas.**

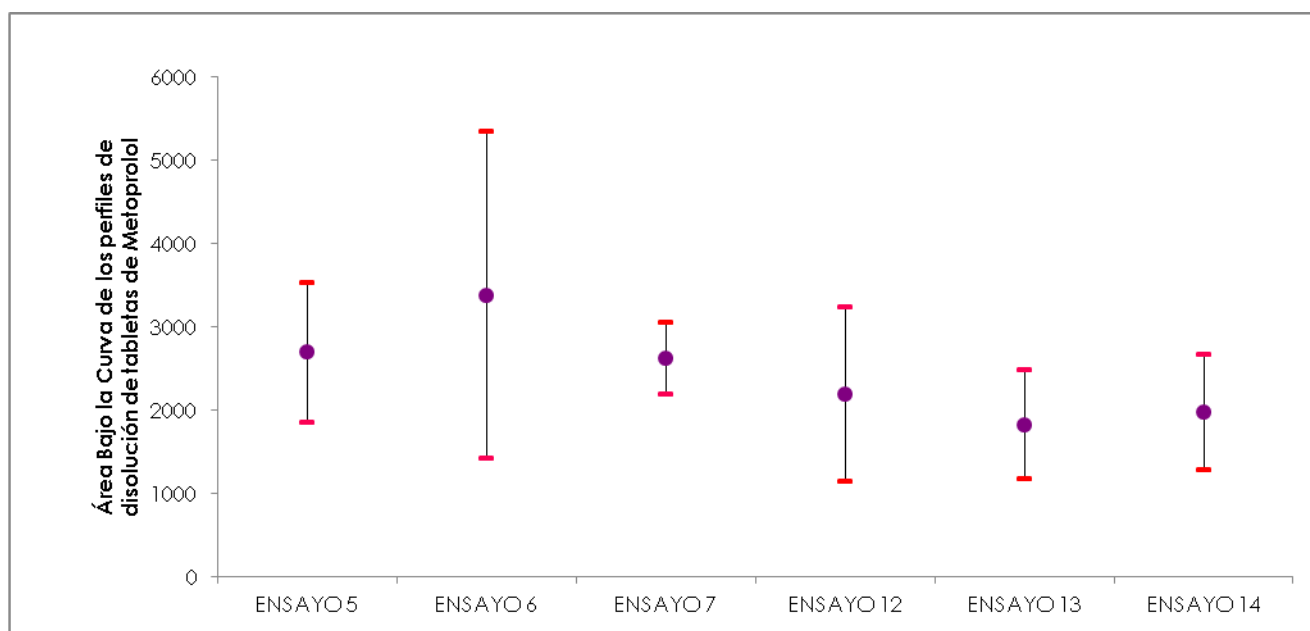
## Resultados y Discusión

**Tabla 43. Datos de Área Bajo la Curva de cero a  $C_{máx}$  de Metoprolol disuelto, en perfiles de disolución realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas.**

$ABC_0^{C_{máx}}$					
ENSAYO 5	ENSAYO 6	ENSAYO 7	ENSAYO 12	ENSAYO 13	ENSAYO 14
3083.7750	3796.8364	2436.8642	2627.1000	1704.3058	1994.1298
2497.0668	2473.3443	2774.9184	2169.8880	2131.3459	1689.0331
2501.7271	3880.1140	2661.8207	1781.8500	1657.6001	2249.1190

**Tabla 44. Intervalos de confianza de Área Bajo la Curva de cero a  $C_{máx}$  de Metoprolol disuelto (nivel de significancia de 0.05)**

$ABC_0^{C_{máx}}$						
	ENSAYO 5	ENSAYO 6	ENSAYO 7	ENSAYO 12	ENSAYO 13	ENSAYO 14
<b>LCS</b>	3532.3350	5344.0567	3052.0145	1141.9160	1182.5228	1280.8346
<b>MEDIA</b>	2694.1896	3383.4316	2624.5344	2192.9460	1831.0839	1977.4273
<b>LCI</b>	1856.0443	1422.8064	2197.0544	3243.9760	2479.6451	2674.0200



**Gráfico 21. Comparación de los intervalos de confianza del Área Bajo la Curva de cero a  $C_{máx}$ , de los perfiles de disolución de tabletas de Metoprolol, realizados con una velocidad de flujo de 12 ml/min y 4 gramos de perlas.**

## *Resultados y Discusión*

Tras el análisis de los perfiles de disolución y cálculo de los parámetros farmacocinéticos, con sus respectivos intervalos de confianza, de los seis ensayos correspondientes a los niveles centrales del diseño experimental, se determinó que si bien los perfiles de disolución obtenidos (gráfico 16) en los ensayos donde se empleó el soporte para tabletas ( 5,6 y 7) muestran valores mayores tanto de  $C_{máx}$  como de ABC respecto a los perfiles de disolución de los ensayos que no emplearon el soporte (12,13 y 14), no existen diferencia significativa entre ellos en ninguno de los parámetros farmacocinéticos evaluados, dado el traslape de los intervalos de confianza (gráficos 17,18 19 y 20).

Con estos resultados es posible corroborar, que el analista no es un factor de variación influyente en la obtención de los perfiles de disolución, por ello el analista obtiene resultados repetibles y reproducibles, lo que demuestra que las variaciones observadas en cada uno de los ensayos del diseño experimental, se deben única y exclusivamente a las condiciones de operación del aparato USP IV empleadas en cada caso.



# *Conclusiones*

## Conclusiones

Se logró cuantificar, mediante un método analítico espectrofotométrico validado, la cantidad de Metoprolol disuelto durante los perfiles de disolución, de cuyo análisis cinético se determinó que:

1. La velocidad de flujo es un factor determinante en la realización de un perfil de disolución en el aparato USP 4, para el caso del Metoprolol, velocidades de flujo menores, 8 ml/min, aumentan la concentración de fármaco disuelto a los diferentes tiempos de muestreo y el valor del ABC de 0 a  $t$  última, respecto a los perfiles realizados con un caudal de 16 ml/min.
2. El uso de los soportes especiales para la forma de dosificación, aumenta la concentración de Metoprolol disuelto en los perfiles de disolución, con respecto a los perfiles en los que no se usa dicho dispositivo. Se observó que el uso de soporte para tabletas se relaciona con el hallazgo de  $T_{máx}$  mayores, respecto a perfiles de disolución donde no se emplea.
3. La cantidad de perlas de vidrio que se colocan en la celda de flujo, no es un factor que modifique de manera significativa los perfiles de disolución, dado que ya sea que se usan 2 o 6 gramos de perlas la parte cónica de la celda se llena, permitiendo con ello un flujo de tipo laminar, por ello se propone eliminar el pesaje de las perlas a fin de tener una metodología más sencilla.
4. Se determinó que el analista no es un factor de variación influyente en la obtención de los perfiles de disolución, lo que demuestra que las variaciones observadas en cada uno de los ensayos del diseño experimental, se deben únicamente a las condiciones de operación del disolutor de celda de flujo continuo.

Es importante recalcar que las conclusiones a las que hemos llegado son únicamente en base a lo obtenido para el principio activo Metoprolol, ya que en la búsqueda bibliográfica se encontraron conclusiones que difieren de las aquí mencionadas, debido a que se emplean otro tipo de activos. Por ello podemos decir que para emplear con éxito la disolución de un fármaco cualquiera con el aparato USP 4, es imprescindible hacer un estudio preliminar para encontrar las condiciones óptimas de operación, ya que estas podrían aumentar el poder



# *Referencias bibliográficas*



## Referencias

1. **Shargel, L and Yu, A.** (2003). Biopharmaceutics Encyclopedia of clinical Pharmacy. [trans.] Joseph DiPiro. USA : M. Deccker. pp. 82-101.
2. **Doménech, J.** (2005). Prácticas de Biofarmacia y Farmacocinetica. España : Textos docentes. p. 302.
3. **Aulton, M.** (2004). Farmacia: ciencia y diseño de formas farmacéuticas. España : ELSEVIER.
4. **Cid, E.** (1992). Control de Calidad de Biofarmacéutico de Medicamentos: cinética de disolución farmacocinetica biodisponibilidad. [En línea] [Citado: 10-01-2013]  
[http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias\\_quimicas\\_y\\_farmaceuticas/cide01/](http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/cide01/).
5. **Girard, Maria Elena.** (2009). Pruebas de Disolución. XXXI Congreso Centroamericano y El Caribe. [En línea] [Citado: 14-01-2013]  
<http://www.colegiodequimicosyfarmaceuticoselsalvador.com/congreso/SalonA/Prueb-de-disolucion-Salvador-2.pdf>.
6. **Gennaro, A.** (2003). Remington:Farmacia. 20° edición. Tomo I. Buenos Aires : Medica Panamericana. p. 772.
7. **Secretaria de Salud.** (2008). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Novena edición. México : Comision Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. pp. 2155,2474. Vol. II.
8. **USP.** (2007). Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 30 NF 25. USA : The United States Pharmacopeial Convention, pp. 303-316. Vol. 1.
9. **Beysaac, E. and Lavigne, J.** (2005). Dissolution Study of Active Pharmaceutical Ingredients Using the Flow Trough Apparatus USP 4. *Dissolution Technologies*.
10. **Concha, A.M.** Pruebas oficiales de disolución in vitro. *Instituto de Salud Publica de Chile*. [Online]  
[http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias\\_quimicas\\_y\\_farmaceuticas/arancibiaa02/02a.html](http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/arancibiaa02/02a.html) .
11. **Hernández, G., et al.** (2010). Tratado de Medicina Farmacéutica. Madrid : Medica Panamericana.
12. **Vila Jato, JL.** (2001). Tecnología Farmacéutica: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Vol. I. España : Síntesis.
13. **Hernández, D.; Solís, B.** (2011). Desarrollo y Validacion de un método analítico por adiciones patrón para evaluar y comparar perfiles de disolución de cinco marcas diferentes de tabletas de Metoprolol en euqipo II y IV. México : Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan.

14. **NOM-177-SSA1-1998.** Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. México : Diario Oficial de la Federación, 26 de enero de 1998.
15. **Fotaki, Nikolettta.** (2011). Flow-Through Cell Apparatus (USP Apparatus 4): Operation and Features. *Dissolution Technologies*, pp. 46-49.
16. **Brown, Will.** (2005). Apparatus 4 Flow Through Cell: Some Thoughts on Operational Characteristics. *Dissolution technologies*.
17. **Kakhi, Maziar.** (2009). Classification of the flow regimes in the flow-through cell. *European Journal of Pharmaceutical Sciencies*, Vol. 37 (5), pp. 531-544.
18. **Emara, L.; Taha, N.; Mursi, N.** (2009). Investigation of the Effect of Different Flow-Through Cell Designs on the Release of Diclofenac Sodium SR Tablets . *Dissolution Technologies*.
19. **FDA.** (2000). Guidance of Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on Bipharmaeutics Classification System. [En línea] [Citado: 02-01-2013] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf>
20. **ANMAT.** (2012). La ANMAT y la Bioequivalencia. 3º parte. Argentina : *Consultor de Salud*.
21. **Iannantuono, R.T.; Tessler, J.** (1994). Biodisponibilidad y Bioequivalencia. *Rev Arg de Farmacología Clínica*, Vol. 1 (5), pp. 226-243.
22. **FDA.** (2012). Part 320: Bioavailability and Bioequivalence requeriments. [En línea] [Citado: 01-01-2013] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=320&showFR=1&subpartNode=21:5.0.1.1.7.1>.
23. **WHO.** (2006). Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability: WHO Technical Report Series No. 937.
24. **Secretaría de Salud.** (2005). Acuerdo por el que se relacionan las especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se determinan las pruebas que deberán aplicárseles. Secretaría de Salud. Consejo de Salubridad General. México : Diario Oficial de la Federación, 2005.
25. **Amidón, G.L.; Shah, V.P.; Crison, J.R.** (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro in vivo drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm.Res.* Vol. 3 (12), pp. 413-420.

26. **Demirtürk, E., Öner, L.** (2003). In vitro-In vivo Correlations. *FABAD J Pharm Sci*, Vol. 28, pp. 215-224.
27. **FDA.** (1997). Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate release Solid Oral Dosage Forms. [En línea] [Citado: 11-01-2013] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070237.pdf>.
28. **Löbenberg, R.A.** (2000). Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *Eur J Pharm Biopharm*, Vol. 50 (1), pp. 3-12.
29. **Luch, J.** (1983). Metoprolol Tartrate in Analytical Profiles of Drug Substances. USA.
30. **TSRL Inc.** (2012). Metoprolol. [En línea] [Citado: 11-01-2013] <http://69.20.123.154/services/bcs/results.cfm>..
31. **PLM.** Metoprolol. Facultad de Medicina, UNAM. [En línea] [Citado: 01-10-2013] [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib\\_vv=6](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6).
32. **Mendoza, Nicandro.** (2008). Farmacología médica. México: Medica Panamericana:UNAM. p. 517.
33. **VADEMECUM.** (2009). Metoprolol. [En línea] [Citado:10-01-2013] <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m034.htm>
34. **Wu, Y. ; Ghaly, E.S.** (2006). Effect of hydrodynamic environment on tablet dissolution using flow-through dissolution apparatus. *P R Health Sciences Journal*, Vol. 25(1) , pp. 75-83.
35. **FDA.** (2000) Guía para la industria: Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente - consideraciones generales. [En línea] [Citado: 10-01-2013.] <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
36. **Instituto de Salud Pública de Chile.** (2007). Guía técnica G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica de formas farmacéuticas orales sólidas. [En línea] [Citado: 08-01-2013.] [http://www.ispch.cl/sites/default/files/guia\\_tec\\_g\\_biof02.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/guia_tec_g_biof02.pdf)..
37. **Beysaac, E.** (2004). USP 4 Apparatus Fosters Dissolution Determination. *Pharmaceutical Formulation and Quality*.

38. **Baena, Y.; Ponce de León.** (2008). Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Rev Colomb Cienc Quim Farm*, Vol. 37 (1), pp. 18-32.
39. **Secretaría de Salud.** (2011). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Décima edición. México: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Pp. 1131-1132



# *Apéndice*

## Apéndice

### I. RESULTADOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN OBTENIDOS CON UN FLUJO DE 8 ml/min

EXPERIMENTO No. 3						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)
1	95.0777	0.7606	148.5741	1.1886	90.4576	0.7237
2	272.1022	2.1768	325.5986	2.6048	321.4647	2.5717
3	456.9079	3.6553	474.9022	3.7992	396.6029	3.1728
4	727.7942	5.8224	855.4561	6.8436	601.5914	5.4143
5	893.3899	7.1471	1074.5482	8.5964	730.4691	6.5742
6	949.0748	7.5926	1134.1237	9.0730	815.3338	7.3380
7	1012.0547	8.0964	1151.3885	9.2111	892.1741	8.0296
8	1059.9583	8.4797	1043.6662	8.3493	949.0748	8.5417
9	996.2489	7.9700	940.8072	7.5265	979.4705	8.8152
10	880.0158	7.0401	852.5381	6.8203	1005.7324	9.0516
12	766.4576	12.2633	777.4000	12.4384	981.4158	15.7027
14	589.6763	9.4348	653.3856	10.4542	719.5266	11.5124
16	445.2360	7.1238	468.8230	7.5012	541.0432	8.6567
18	350.6446	5.6103	277.9381	4.4470	348.4561	5.5753
20	279.8835	4.4781	171.4317	2.7429	171.1885	2.7390
25	176.0518	7.0421	66.6273	2.6651	46.9309	2.0180
30	5.1065	0.2043	2.4560	0.0982	1.4104	0.0578
35	7.7813	0.3113	3.5502	0.1420	2.4317	0.0997
40	3.2584	0.1303	1.4833	0.0608	1.4833	0.0623
50	1.8481	0.1460	0.6809	0.0551	0.7295	0.0598

## Apéndice

EXPERIMENTO No. 10						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)
1	276.4510	2.2116	80.2190	0.6418	217.3021	1.7384
2	508.9846	4.5809	308.6909	2.4695	356.4161	2.8513
3	697.0931	6.2738	524.9776	4.1998	592.5037	4.7400
4	739.7412	6.6577	739.2334	5.9139	786.9587	6.2957
5	851.4385	7.6629	825.2912	6.6023	939.0194	7.5122
6	892.5635	8.0331	859.5620	6.8765	936.4808	7.4918
7	839.5072	7.5556	814.3753	6.5150	864.1314	6.9131
8	778.5814	7.0072	754.9726	6.0398	831.8915	6.6551
9	710.8014	6.3972	726.0329	5.8083	798.8900	6.3911
10	642.0060	5.7781	716.3863	5.7311	770.9657	6.1677
12	556.2021	8.8992	639.7213	9.5958	673.9920	10.7839
14	489.6914	7.8351	567.8795	8.5182	490.4530	7.8472
16	372.1553	5.9545	455.4206	6.8313	343.4694	5.4955
18	275.6894	4.4110	376.4709	6.0235	261.4734	4.1836
20	192.4241	3.0788	281.7820	4.5085	189.3778	3.0300
25	104.5893	4.1836	168.8153	6.7526	84.7885	3.0524
30	40.1095	1.6044	84.5346	3.2968	134.5445	5.3818
35	27.8990	1.1160	49.5022	1.9801	41.6327	1.4988
40	25.5889	1.0236	21.8571	0.8743	23.4311	0.9138
50	16.0692	1.2855	5.0264	0.4021	15.2061	1.2165

## Apéndice

EXPERIMENTO No. 4						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)
1	131.9679	1.0557	188.4905	1.5079	178.9063	1.4313
2	403.7678	3.2301	429.5716	3.4366	327.3395	2.6187
3	556.8703	4.4550	562.5226	4.5002	556.1331	4.4491
4	708.2525	5.6660	819.0860	6.5527	760.3516	6.0828
5	845.6270	6.7650	966.5362	7.7323	892.3196	7.1386
6	901.9038	7.2152	994.7975	7.9584	935.3259	7.4826
7	903.3783	7.2270	947.8592	7.5829	965.7989	7.7264
8	952.2827	7.6183	894.5313	7.1563	955.4774	7.6438
9	953.7572	7.6301	893.0568	7.1445	951.2997	7.6104
10	942.4526	7.5396	867.7445	6.9420	996.5177	7.9721
12	816.3827	13.0621	780.2574	12.4841	880.5236	14.0884
14	656.3992	10.5024	742.6576	11.8825	796.7227	12.7476
16	535.9815	8.5757	596.4361	9.5430	519.5163	8.3123
18	315.5435	5.0487	374.0321	5.9845	333.2375	5.3318
20	185.7873	2.9726	187.9990	3.0080	234.2001	3.7472
25	12.0172	0.6730	111.8164	4.2490	130.9849	5.1084
30	109.3835	4.1566	98.2510	3.7335	31.5052	1.2287
35	71.5871	2.7203	40.1310	1.4447	12.8773	0.5022
40	30.7188	1.1673	16.9076	0.6087	5.8489	0.2281
50	10.6656	0.8212	5.2836	0.4068	3.3668	0.2559



## Apéndice

EXPERIMENTO No. 11						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)
1	1000.4237	8.0034	947.8804	7.5830	985.9743	7.8878
2	1163.5705	9.3086	1157.2653	9.2581	1160.6807	9.2854
3	1123.1122	8.9849	1114.1799	8.9134	1047.1872	8.3775
4	1113.6544	8.9092	1119.9596	8.9597	936.3209	7.4906
5	1088.6964	8.7096	1082.1285	8.6570	844.3702	6.7550
6	1016.7121	8.1337	989.3896	7.9151	737.4447	5.8996
7	1002.7881	8.0223	967.8469	7.7428	644.7058	5.1576
8	910.3120	7.2825	943.9397	7.5515	643.1295	5.7882
9	851.9890	6.8159	850.9381	6.8075	601.8831	5.4169
10	823.3529	6.5868	788.1489	6.3052	598.4678	5.3862
12	494.9575	7.9193	668.6130	10.6978	571.4080	8.5711
14	251.6822	4.0269	463.9570	7.4233	484.7116	7.2707
16	249.8432	3.9975	266.3943	4.5287	433.4819	6.5022
18	151.8500	2.4296	146.8584	2.4966	306.8526	4.9096
20	114.0189	1.8243	97.4678	1.7544	178.3844	2.8541
25	43.6635	1.7465	8.5383	0.3415	92.7651	3.6178
30	23.1979	0.9279	6.4103	0.2564	31.0005	1.2090
35	2.5746	0.1004	2.2331	0.0916	8.8273	0.3443
40	-0.7356	-0.0294	4.8603	0.1944	1.9704	0.0768
50	-1.3924	-0.1100	0.1576	0.0126	0.1314	0.0102

## Apéndice

### II. RESULTADOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN OBTENIDOS CON UN FLUJO DE 16 ml/min

EXPERIMENTO No. 1						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)
1	81.3921	1.2209	88.1958	1.3229	71.0606	1.0659
2	208.8981	3.1335	258.5398	3.8781	216.4578	3.2469
3	401.6690	6.0250	365.3827	5.4807	376.4702	5.6471
4	525.1431	7.8771	566.7212	8.5008	499.1884	7.4878
5	586.6282	9.3861	549.8380	8.7974	524.8912	8.3983
6	589.1481	9.4264	520.6074	8.3297	531.9468	8.5111
7	639.2937	9.5894	514.5596	8.2330	537.2386	8.5958
8	603.5114	9.0527	479.7853	7.6766	537.7425	8.6039
9	489.1088	7.3366	467.6899	7.4830	483.0611	7.7290
10	429.3877	6.4408	378.4861	6.0558	410.7406	6.5718
12	353.0353	10.5911	338.4200	10.4910	348.7515	10.8113
14	280.4627	8.4139	282.7306	8.7646	304.1496	9.4286
16	265.8474	7.9754	273.4071	8.4756	257.5318	7.9835
18	218.0957	6.5429	172.7378	5.3549	166.7405	5.1690
20	207.7894	6.2337	130.0510	4.0316	143.5324	4.4495
25	92.2780	6.6440	73.5301	5.5883	85.4492	6.4941
30	18.6471	1.3426	22.4521	1.6839	35.0011	2.6601
35	5.6445	0.4064	6.3249	0.4807	15.1193	1.1491
40	2.8475	0.2050	3.2758	0.2490	5.4933	0.4175

## Apéndice

EXPERIMENTO No. 8						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)
1	103.5817	1.6573	128.2933	2.1810	117.1867	1.9922
2	221.0941	3.5375	202.4133	3.2386	232.7867	3.7246
3	370.0631	5.9210	409.3600	6.5498	403.6933	6.4591
4	436.1217	6.9779	467.6133	7.4818	465.8000	7.4528
5	431.4032	6.9025	456.7333	7.3077	465.3467	7.4455
6	407.3615	6.5178	412.7600	6.6042	456.7333	7.3077
7	373.2087	5.9713	398.9333	6.3829	430.6667	6.8907
8	335.6856	5.3710	371.7333	5.9477	421.8267	6.7492
9	308.4982	4.9360	358.8133	5.7410	398.7067	6.3793
10	302.4316	4.8389	320.0533	5.1209	389.6400	6.2342
12	294.1181	9.1177	300.5600	9.6179	358.8133	11.4820
14	293.8934	9.1107	249.1067	7.9714	347.9333	11.1339
16	292.9947	9.0828	228.7067	7.3186	282.6533	9.0449
18	206.0400	6.3872	182.6933	5.8462	185.6400	5.9405
20	123.2869	3.8219	116.1213	3.7159	64.8040	2.0737
25	77.1583	5.8640	66.0960	5.2877	17.9973	1.4398
30	39.7026	3.0571	36.6293	2.8937	11.8093	0.9329
35	24.1091	1.8323	24.8880	1.9413	1.3827	0.1078
40	13.4589	1.0229	15.8893	1.2394	0.7480	0.0583

## Apéndice

EXPERIMENTO No. 2

Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)
1	153.2719	2.2991	138.0446	2.0707	133.8009	2.0070
2	252.1248	3.7819	286.8232	4.3023	336.9985	5.0550
3	436.3507	6.5453	429.1114	6.4367	511.9881	7.6798
4	517.4799	7.7622	511.7385	8.1878	561.9138	8.9906
5	546.9361	8.2040	556.6716	8.9067	578.8886	9.2622
6	564.4101	8.4662	548.6835	8.7789	578.8886	9.2622
7	585.6285	8.7844	511.7385	8.1878	588.1248	9.4100
8	547.9346	8.2190	485.0282	7.7605	593.1174	9.4899
9	452.3269	6.7849	478.7875	7.6606	556.1724	8.8988
10	406.8945	6.1034	460.3150	7.3650	486.0267	7.7764
12	337.2481	9.7802	428.3626	12.8509	398.4071	11.9522
14	243.1382	7.0510	358.9658	10.7690	326.2645	9.7879
16	243.1382	7.0510	315.0312	9.7660	293.3135	9.0927
18	152.6728	4.5802	163.3319	5.0633	188.3947	5.8402
20	95.8574	2.8757	100.3756	3.1116	116.8511	3.6224
25	41.9626	3.1472	38.8422	2.9520	48.5527	3.6900
30	27.6339	2.0725	10.4345	0.7930	13.2553	1.0074
35	10.1349	0.7601	4.4434	0.3377	4.0190	0.3054
40	4.4684	0.3351	2.4464	0.1859	1.8722	0.1423

## Apéndice

EXPERIMENTO No. 9						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)
1	126.4635	2.0234	140.8867	2.2542	135.0338	2.0255
2	222.6176	3.3393	236.8317	3.5525	148.6208	2.2293
3	350.3354	5.6054	380.2268	6.0836	351.5896	5.2738
4	401.1298	6.4181	438.7553	7.0201	370.4023	5.9264
5	415.3439	6.6455	454.2236	7.2676	392.9776	6.2876
6	449.6249	7.1940	367.6849	5.8830	408.8640	6.5418
7	395.2770	6.3244	356.1882	5.6990	369.5662	5.9131
8	342.3922	5.4783	317.9356	5.4049	329.4323	5.2709
9	292.4339	4.6789	312.2918	4.9967	314.8002	5.0368
10	276.7566	4.4281	269.2315	4.3077	314.8002	5.0368
12	267.5592	8.5619	253.9722	8.1271	314.8002	14.1660
14	263.7967	8.4415	204.8500	6.5552	253.5542	8.1137
16	254.3903	8.1405	216.1377	6.9164	219.4822	7.0234
18	151.1083	4.8355	152.2370	4.8716	153.9302	4.9258
20	126.7562	4.0562	129.8916	4.1565	133.8005	4.2816
25	81.6265	6.2036	99.3941	7.5539	116.2419	8.8344
30	17.5168	1.3138	39.0051	2.9254	66.9943	5.2256
35	13.0644	0.9798	14.1932	1.0645	46.6765	3.6408
40	7.2952	0.5763	7.4833	0.5912	8.6330	0.6734

## III. RESULTADOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN OBTENIDOS CON UN FLUJO DE 12 ml/min

EXPERIMENTO No. 5						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)
1	69.4141	0.8330	102.2815	1.2274	115.0360	1.3804
2	226.3929	2.7167	289.9202	3.4790	291.3919	3.4967
3	438.3143	5.2598	509.9358	6.1192	495.4644	5.9456
4	618.3493	7.4202	613.1985	7.3584	597.0100	7.1641
5	685.3106	8.2237	636.0094	7.6321	659.3110	7.9117
6	693.6501	8.3238	691.4426	8.2973	687.0276	8.2443
7	704.6877	8.4563	645.0848	7.7410	675.2541	8.1030
8	686.2917	8.2355	629.1416	7.5497	670.3486	8.0442
9	677.7069	8.1325	615.4060	7.3849	669.1222	8.0295
10	651.2168	7.8146	526.3696	6.3164	668.3863	8.0206
12	593.8214	13.6579	444.6915	10.6726	596.5195	14.3165
14	436.8426	10.0474	376.2586	9.0302	506.5019	12.1560
16	337.5044	7.7626	328.9197	7.8941	356.3909	8.5534
18	299.4861	6.8882	299.7314	7.1936	263.9206	6.3341
20	154.6977	3.5580	158.0580	3.7934	152.6128	3.6627
25	103.4098	5.6875	136.4980	7.6439	80.3535	4.4998
30	35.7372	2.0013	61.0500	3.4799	32.4505	1.8497
35	13.1470	0.7362	21.6582	1.2345	10.4489	0.5956
40	7.9471	0.4450	7.5546	0.4306	4.2679	0.2433

## Apéndice

EXPERIMENTO No. 6						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)
1	79.0516	0.9486	122.5548	1.4707	99.6845	1.1962
2	213.5386	2.5625	171.0298	2.0524	253.8102	3.0457
3	436.7723	5.2413	413.9020	4.9668	531.4850	6.3778
4	620.7287	7.4487	639.6216	7.6755	663.9834	7.9678
5	691.0797	8.2930	748.7525	8.9850	670.4467	8.0454
6	687.1022	8.2452	754.9672	9.0596	647.3279	7.7679
7	692.8198	8.3138	696.3000	8.3556	664.2320	7.9708
8	751.4870	9.0178	613.2711	7.3593	698.2888	8.3795
9	747.5095	8.9701	563.0559	6.7567	683.8706	8.2064
10	600.5930	7.2071	548.3891	6.5807	623.9604	7.4875
12	548.1405	12.6072	508.8633	12.2127	570.0164	13.6804
14	432.5463	9.9486	432.5463	10.3811	417.8795	10.0291
16	451.6877	10.3888	346.2856	8.3109	337.0878	8.0901
18	281.6523	6.4780	284.1381	6.8193	244.3638	5.8647
20	221.7421	5.3218	236.6575	5.6798	172.5213	4.1405
25	81.3634	4.5564	141.3979	8.2011	58.7666	3.4085
30	4.2757	0.2394	17.8239	1.0338	28.0161	1.6249
35	9.4961	0.5318	7.9052	0.4585	13.4984	0.7829
40	4.1017	0.2297	7.1842	0.4167	6.1899	0.3590

## Apéndice

EXPERIMENTO No. 7						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)
1	75.3159	0.9038	123.3793	1.4806	112.7260	1.3527
2	236.1053	2.8333	354.5295	4.2544	277.2317	3.3268
3	513.5847	6.1630	567.3464	6.8082	518.5397	6.2225
4	624.5765	7.4949	691.2211	8.2947	636.4685	7.6376
5	653.5632	7.8428	692.4599	8.3095	727.1448	8.7257
6	667.4372	8.0092	691.9644	8.3036	779.4200	9.3530
7	627.5495	7.5306	677.0994	8.1252	724.1718	8.6901
8	592.6168	7.1114	675.1174	8.1014	636.4685	7.6376
9	569.3284	6.8319	592.1213	7.1055	589.6438	7.0757
10	557.1886	6.6863	507.3910	6.0887	527.4587	6.3295
12	553.4724	12.7299	451.8951	10.8455	438.2689	10.5185
14	400.1155	9.6028	359.2368	8.6217	372.6153	8.9428
16	329.5068	7.5787	312.1644	7.4919	318.1104	7.6346
18	291.8489	6.7125	264.3487	6.3444	279.9569	6.7190
20	232.1413	5.5714	219.5061	5.2681	247.9973	5.9519
25	100.4624	5.6259	100.4129	5.6231	92.5840	5.1847
30	32.6286	1.8272	32.7277	1.8655	25.2705	1.4151
35	11.0992	0.6216	11.0992	0.6216	7.5316	0.4218
40	4.7568	0.2664	4.6825	0.2622	4.2365	0.2372



## Apéndice

EXPERIMENTO No. 12						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)
1	77.9625	0.9356	238.5834	3.1016	190.5750	2.2869
2	185.0625	2.2208	309.2936	3.7115	211.8375	2.5421
3	361.4625	4.3376	606.6326	7.2796	421.8375	5.0621
4	483.5250	5.8023	725.9243	8.7111	632.1000	7.5852
5	550.2000	7.1526	737.3702	8.8484	651.0000	7.8120
6	639.4500	8.3129	679.3777	8.8319	613.7250	7.3647
7	658.8750	8.5654	648.0922	7.7771	563.0625	6.7568
8	511.8750	6.1425	589.5909	7.0751	499.2750	5.9913
9	466.4625	5.5976	518.1177	6.2174	491.4000	5.8968
10	405.0375	5.2655	488.6127	5.8634	458.3250	5.4999
12	379.0500	9.0972	451.7315	10.3898	409.2375	9.0032
14	369.0750	8.8578	378.9864	8.7167	368.0250	8.8326
16	355.6875	8.5365	354.0598	8.4974	301.3500	7.2324
18	328.9125	7.8939	276.4820	6.6356	245.7000	5.8968
20	172.2788	4.1347	198.1412	4.7554	172.0163	4.1284
25	148.4700	8.7597	75.2886	4.2162	151.7250	8.6483
30	67.7513	3.9973	15.7699	0.8831	97.5975	5.4655
35	35.5688	2.0986	4.1460	0.2322	59.7975	3.3487
40	20.1600	1.1894	0.2289	0.0128	40.4250	2.2638

## Apéndice

EXPERIMENTO No. 13						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra ( $\mu\text{g/ml}$ )	Cantidad disuelta (mg)
1	165.2839	1.9834	170.4986	2.0460	90.0106	1.0801
2	213.5767	2.5629	600.5995	7.2072	174.8064	2.0977
3	393.1444	4.7177	569.3112	6.8317	309.2554	3.7111
4	595.8382	7.1501	565.6835	6.7882	429.8741	5.1585
5	672.9253	8.0751	525.5529	6.3066	518.5243	6.2223
6	606.2676	7.8815	510.1354	6.6318	521.6985	6.2604
7	540.9703	6.4916	480.6609	5.7679	507.6414	6.0917
8	516.4838	6.1978	443.2510	5.3190	482.7015	5.7924
9	462.2961	5.5476	445.7450	5.3489	437.5828	5.2510
10	470.9117	5.6509	370.6984	4.4484	410.8291	4.9299
12	426.2465	9.8037	331.0212	7.2825	378.8606	9.0927
14	423.0723	9.7307	287.7164	6.3298	328.3005	7.8792
16	381.3546	8.7712	262.7764	5.7811	277.5137	6.6603
18	300.6398	6.6141	222.8725	4.9032	215.3905	5.1694
20	202.8525	4.6656	174.2849	3.8343	161.8603	3.8846
25	108.9649	5.9931	152.8366	8.2532	123.5661	7.1668
30	45.3227	2.4927	65.3200	3.5273	83.0727	4.6521
35	18.5463	1.0200	21.3350	1.1521	113.1367	6.5619
40	6.0536	0.3390	5.1467	0.2779	55.6388	3.2270

## Apéndice

EXPERIMENTO No. 14						
Tiempo (min)	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)	Concentración en la muestra (µg/ml)	Cantidad disuelta (mg)
1	165.7373	1.9888	168.9115	2.0269	90.0106	1.0801
2	209.4956	2.5139	600.5995	7.2072	174.8064	2.0977
3	382.9417	4.5953	569.3112	6.8317	309.2554	3.7111
4	573.1655	6.8780	565.6835	6.7882	429.8741	5.1585
5	652.5199	7.8302	525.5529	6.3066	518.5243	6.2223
6	606.2676	7.8815	510.1354	6.6318	521.6985	6.2604
7	540.9703	6.4916	480.6609	5.7679	507.6414	6.0917
8	516.4838	6.1978	443.2510	5.3190	482.7015	5.7924
9	479.9808	5.7598	445.7450	5.3489	437.5828	5.2510
10	454.3606	5.4523	370.6984	4.4484	410.8291	4.9299
12	424.8861	9.7724	331.0212	7.2825	378.8606	9.0927
14	424.8861	9.7724	287.7164	6.3298	328.3005	7.8792
16	383.6219	8.8233	262.7764	5.7811	277.5137	6.6603
18	276.1533	6.0754	222.8725	4.9032	215.3905	5.1694
20	181.0414	4.1640	174.2849	3.8343	161.8603	3.8846
25	108.5115	5.9681	152.8366	8.2532	123.5661	7.1668
30	43.0101	2.3656	65.3200	3.5273	83.0727	4.6521
35	19.1584	1.0537	21.3350	1.1521	113.1367	6.5619
40	5.9629	0.3339	5.1467	0.2779	55.6388	3.2270

## IV. RESULTADOS DE PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS ( $T_{máx}$ , $C_{máx}$ y ABC) DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN OBTENIDOS CON UN FLUJO DE 8 ml/min

Concentración Máxima ( $C_{máx}$ )				
	Ensayos			
	3	4	10	11
Tableta 1	1059.9583	953.7572	892.5635	1163.5705
Tableta 2	1151.3885	994.7975	859.5620	1157.2653
Tableta 3	1005.7324	996.5177	939.0194	1160.6807
Media	1072.3597	981.6908	897.0483	1160.5055
Desviación estándar	73.6157	24.2065	39.9181	3.1562
CV	6.8648	2.4658	4.4499	0.2720
n	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000
Raíz 2 (n)	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321
$\alpha$	0.05	0.05	0.05	0.05
$t_{(\alpha=0.05/2; n-1)}$	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027
$t^*[s/raíz 2(n)]$	182.8716	60.1323	99.1621	7.8405
Límite inferior de la media al 95% de confianza	889.4882	921.5585	797.8862	1152.6650
Límite superior de la media al 95% de confianza	1255.2313	1041.8231	996.2104	1168.3460

Tiempo Máximo ( $T_{máx}$ )				
	Ensayos			
	3	4	10	11
Tableta 1	8.00	9.00	6.00	2.00
Tableta 2	7.00	6.00	6.00	2.00
Tableta 3	10.00	10.00	5.00	2.00
Media	8.33	8.33	5.66	2.00
Desviación estándar	1.5275	2.0817	0.57	0.00
CV	18.3303	24.9800	10.18	0.00
n	3.00	3.00	3.00	3.00
Raíz 2 (n)	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321
$\alpha$	0.05	0.05	0.05	0.05
$t_{(\alpha=0.05/2; n-1)}$	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027
$t^*[s/raíz 2(n)]$	3.7946	5.1711	1.4342	0.0000
Límite inferior de la media al 95% de confianza	4.5388	3.1622	4.2324	2.0000
Límite superior de la media al 95% de confianza	12.1279	13.5045	7.1009	2.0000

# Apéndice

$ABC \frac{C}{0}$				
	Ensayos			
	3	4	10	11
Tableta 1	14044.6295	14319.0136	12454.3828	13536.7205
Tableta 2	13760.6730	15047.0491	13476.4771	13911.6824
Tableta 3	13333.9176	14834.9665	13238.2317	13395.0507
Media	13713.0734	14733.6764	13056.3639	13614.4845
Desviación estándar	357.7389	374.4378	534.7674	266.9504
CV	2.6087	2.5414	4.0958	1.9608
n	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000
Raíz 2 (n)	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321
$\alpha$	0.05	0.05	0.05	0.05
$t_{(\alpha=0.05/2; n-1)}$	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027
$t^*[s/\text{raíz } 2(n)]$	888.6727	930.1551	1328.4358	663.1414
Límite inferior de la media al 95% de confianza	12824.4006	13803.5213	11727.9281	12951.3431
Límite superior de la media al 95% de confianza	14601.7461	15663.8315	14384.7996	14277.6260

$ABC \frac{C_{\max}}{0}$				
	Ensayos			
	3	4	10	11
Tableta 1	4936.3806	5880.9291	3519.9900	2163.9942
Tableta 2	4588.8971	3463.6056	2908.1931	2105.1458
Tableta 3	6279.5050	4133.2754	2422.6904	2146.6550
Media	5268.2609	4492.6034	2950.2912	2138.5983
Desviación estándar	892.8310	1248.0788	549.8598	30.2402
CV	16.9474	27.7807	18.6375	1.4140
n	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000
Raíz 2 (n)	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321
$\alpha$	0.05	0.05	0.05	0.05
$t_{(\alpha=0.05/2; n-1)}$	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027
$t^*[s/\text{raíz } 2(n)]$	2217.9152	3100.3996	1365.9275	75.1207
Límite inferior de la media al 95% de confianza	3050.3458	1392.2038	1584.3637	2063.4776
Límite superior de la media al 95% de confianza	7486.1761	7593.0029	4316.2187	2213.7190

## V. RESULTADOS DE PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS ( $T_{máx}$ , $C_{máx}$ y ABC) DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN OBTENIDOS CON UN FLUJO DE 16 ml/min

Concentración Máxima ( $C_{máx}$ )				
	Ensayos			
	1	2	8	9
<b>Tableta 1</b>	639.2937	585.6285	436.1217	449.6249
<b>Tableta 2</b>	566.7212	556.6716	467.6133	454.2236
<b>Tableta 3</b>	537.7425	593.1174	465.8000	408.8640
<b>Media</b>	581.2525	578.4725	456.5117	437.5708
<b>Desviación estándar</b>	52.3119	19.2479	17.6815	24.9670
<b>CV</b>	8.9999	3.3274	3.8732	5.7058
<b>n</b>	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000
<b>Raíz 2 (n)</b>	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321
<b><math>\alpha</math></b>	0.05	0.05	0.05	0.05
<b><math>t_{(\alpha=0.05/2; n-1)}</math></b>	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027
<b><math>t^*[s/raíz 2(n)]</math></b>	129.9499	47.8143	43.9233	62.0214
<b>Límite inferior de la media al 95% de confianza</b>	451.3026	530.6582	412.5883	375.5494
<b>Límite superior de la media al 95% de confianza</b>	711.2023	626.2868	500.4350	499.5923

Tiempo Máximo ( $T_{máx}$ )				
	Ensayos			
	1	2	8	9
<b>Tableta 1</b>	7.00	7.00	4.00	6.00
<b>Tableta 2</b>	4.00	5.00	4.00	5.00
<b>Tableta 3</b>	8.00	8.00	4.00	6.00
<b>Media</b>	6.33	6.67	4.00	5.67
<b>Desviación estándar</b>	2.08	1.53	0.00	0.58
<b>CV</b>	32.87	22.91	0.00	10.19
<b>n</b>	3.00	3.00	3.00	3.00
<b>Raíz 2 (n)</b>	1.73	1.73	1.73	1.73
<b><math>\alpha</math></b>	0.05	0.05	0.05	0.05
<b><math>t_{(\alpha=0.05/2; n-1)}</math></b>	4.30	4.30	4.30	4.30
<b><math>t^*[s/raíz 2(n)]</math></b>	5.17	3.79	0.00	1.43
<b>Límite inferior de la media al 95% de confianza</b>	1.16	2.87	4.00	4.23
<b>Límite superior de la media al 95% de confianza</b>	11.50	10.46	4.00	7.10

# Apéndice

$ABC \frac{t}{0}$				
	Ensayos			
	1	2	8	9
<b>Tableta 1</b>	8320.9863	7364.5284	6784.7590	6307.3850
<b>Tableta 2</b>	7488.5437	7794.5135	6693.0813	6299.5568
<b>Tableta 3</b>	7742.4595	8324.4874	6711.9173	6816.4687
<b>Media</b>	7850.6632	7827.8431	6729.9192	6474.4702
<b>Desviación estándar</b>	426.6394	480.8466	48.4174	296.2053
<b>CV</b>	5.4344	6.1428	0.7194	4.5750
<b>n</b>	3.00	3.00	3.00	3.00
<b>Raíz 2 (n)</b>	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321
<b><math>\alpha</math></b>	0.05	0.05	0.05	0.05
<b><math>t_{(\alpha=0.05/2; n-1)}</math></b>	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027
<b><math>t^*[s/\text{raíz } 2(n)]</math></b>	1059.8311	1194.4892	120.2756	735.8147
<b>Límite inferior de la media al 95% de confianza</b>	6790.8321	6633.3539	6609.6436	5738.6555
<b>Límite superior de la media al 95% de confianza</b>	8910.4942	9022.3323	6850.1948	7210.2849

$ABC \frac{C_{m\dot{a}x}}{0}$				
	Ensayos			
	1	2	8	9
<b>Tableta 1</b>	2712.5256	3056.2021	1130.8606	1965.5152
<b>Tableta 2</b>	995.4789	1922.3893	1207.6800	1650.9241
<b>Tableta 3</b>	3026.1248	3883.7207	1219.4667	1807.4881
<b>Media</b>	2244.7097	2954.1040	1186.0024	1807.9758
<b>Desviación estándar</b>	1093.1694	984.6437	48.1165	157.2961
<b>CV</b>	48.6998	33.3314	4.0570	8.7001
<b>n</b>	3.00	3.00	3.00	3.00
<b>Raíz 2 (n)</b>	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321
<b><math>\alpha</math></b>	0.05	0.05	0.05	0.05
<b><math>t_{(\alpha=0.05/2; n-1)}</math></b>	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027
<b><math>t^*[s/\text{raíz } 2(n)]</math></b>	2715.5834	2445.9905	119.5280	390.7453
<b>Límite inferior de la media al 95% de confianza</b>	-470.8737	508.1135	1066.4744	1417.2305
<b>Límite superior de la media al 95% de confianza</b>	4960.2932	5400.0945	1305.5304	2198.7211

## Apéndice

### I. RESULTADOS DE PARAMETROS FARMACOCINÉTICOS ( $T_{máx}$ , $C_{máx}$ y ABC) DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN OBTENIDOS CON UN FLUJO DE 12 ml/min

Concentración Máxima ( $C_{máx}$ )						
	Ensayos					
	5	6	7	12	13	14
Tableta 1	704.6877	751.4870	667.4372	658.8750	672.9253	615.0263
Tableta 2	691.4426	754.9672	691.9644	522.9504	600.5995	619.3503
Tableta 3	687.0276	698.2888	779.4200	651.0000	652.5199	737.3702
Media	694.3859	734.9143	712.9405	610.9418	642.0149	657.2489
Desviación estándar	9.1906	31.7664	58.8645	76.3045	37.2897	69.4207
CV	1.3236	4.3225	8.2566	12.4896	5.8082	10.5623
N	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000
Raíz 2 (n)	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321
A	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500	0.0500
$t_{(\alpha=0.05/2; n-1)}$	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027
$t^*[s/raíz\ 2(n)]$	22.8308	78.9120	146.2276	189.5508	92.6328	172.4507
Límite inferior de la media al 95% de confianza	671.5552	656.0023	566.7129	421.3910	549.3821	484.7982
Límite superior de la media al 95% de confianza	717.2167	813.8264	859.1681	800.4926	734.6477	829.6996



## Apéndice

Tiempo Máximo (T <sub>máx</sub> )						
	Ensayos					
	5	6	7	12	13	14
Tableta 1	7.00	8.00	6.00	7.00	5.00	5.00
Tableta 2	6.00	6.00	6.00	6.00	5.00	5.00
Tableta 3	6.00	7.00	6.00	5.00	5.00	5.00
Media	6.33	7.00	6.00	6.00	5.00	5.00
Desviación estándar	0.58	1.00	0.00	1.00	0.00	0.00
CV	9.12	14.29	0.00	16.67	0.00	0.00
N	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
Raíz 2 (n)	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321
A	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
t <sub>(α=0.05/2; n-1)</sub>	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027
t*[s/raíz 2(n)]	1.43	2.48	0.00	2.48	0.00	0.00
Límite inferior de la media al 95% de confianza	4.90	4.52	6.00	3.52	5.00	5.00
Límite superior de la media al 95% de confianza	7.77	9.48	6.00	8.48	5.00	5.00

## Apéndice

ABC $\bar{x}$						
	Ensayos					
	5	6	7	12	13	14
<b>Tableta 1</b>	10435.0312	10511.0607	10091.0853	9320.2069	9525.0676	9853.4559
<b>Tableta 2</b>	10089.2976	10371.6018	10102.7915	9674.1369	8896.5807	9991.5698
<b>Tableta 3</b>	10470.2901	10108.4695	10116.4177	9859.6444	9330.1505	10231.4885
<b>Media</b>	10331.5396	10330.3773	10103.4315	9617.9960	9250.5996	10025.5047
<b>Desviación estándar</b>	210.5272	204.4371	12.6783	274.0658	321.7067	191.2873
<b>CV</b>	2.0377	1.9790	0.1255	2.8495	3.4777	1.9080
<b>N</b>	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000
<b>Raíz 2 (n)</b>	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321
<b>A</b>	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
<b>t<sub>(<math>\alpha=0.05/2</math>; n-1)</sub></b>	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027
<b>t*[s/raíz 2(n)]</b>	522.9785	507.8498	31.4947	680.8171	799.1637	475.1841
<b>Límite inferior de la media al 95% de confianza</b>	9808.56115	9822.5275	10071.9368	8937.17891	8451.43586	9550.32066
<b>Límite superior de la media al 95% de confianza</b>	10854.5181	10838.2271	10134.9262	10298.8132	10049.7633	10500.6888

## Apéndice

ABC $C_{\max}$						
	Ensayos					
	5	6	7	12	13	14
<b>Tableta 1</b>	3083.7750	3796.8364	2436.8642	2627.1000	1704.3058	1994.1298
<b>Tableta 2</b>	2497.0668	2473.3443	2774.9184	2169.8880	2131.3459	1689.0331
<b>Tableta 3</b>	2501.7271	3880.1140	2661.8207	1781.8500	1657.6001	2249.1190
<b>Media</b>	2694.1896	3383.4316	2624.5344	2192.9460	1831.0839	1977.4273
<b>Desviación estándar</b>	337.3989	789.2578	172.0839	423.0965	261.0810	280.4163
<b>CV</b>	12.5232	23.3271	6.5567	19.2935	14.2583	14.1809
<b>N</b>	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000	3.0000
<b>Raíz 2 (n)</b>	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321	1.7321
<b>A</b>	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
<b>t<sub>(<math>\alpha=0.05/2</math>; n-1)</sub></b>	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027	4.3027
<b>t*[s/raíz 2(n)]</b>	838.1454	1960.6252	427.4801	1051.0300	648.5611	696.5927
<b>Límite inferior de la media al 95% de confianza</b>	1856.04425	1422.80641	2197.05438	1141.91603	1182.5228	1280.83461
<b>Límite superior de la media al 95% de confianza</b>	3532.335	5344.05673	3052.01451	3243.97595	2479.64505	2674.02002

