



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

---

---

Estudio in vitro de la influencia de la velocidad de liberación sobre la eficacia de medicamentos en fármacos que sufren efecto de primer paso hepático.

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**LICENCIADO EN FARMACIA**

PRESENTA:  
FRANCISCO ÁVILA GARCÍA

ASESOR:  
Q.F.B. José Antonio Garduño Rosas

COASESOR:  
Dra. Raquel López Arellano

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉX. 2017



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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

DEPARTAMENTO DE  
EXÁMENES PROFESIONALES

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

Estudio in vitro de la influencia de la velocidad de liberación sobre la eficacia de medicamentos en fármacos que sufren efecto de primer paso hepático.

Que presenta el pasante: Francisco Ávila García  
Con número de cuenta: 305094810 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia.

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

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 05 de Septiembre de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Q.F.B. José Antonio Garduño Rosas	
VOCAL	Q.F.B. Guadalupe Rebollar Barrera	
SECRETARIO	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
1er. SUPLENTE	M.C. Gabriela Rodríguez Patiño	
2do. SUPLENTE	L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez	Trejo Rodríguez Miguel A.

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

LMCF/cga\*

# **Agradecimientos**

**“No escales montañas para que todo el mundo te vea, hazlo para que tú puedas ver el mundo”**

## **A mi Dios:**

Gracias Dios por haberme dado la paciencia y las armas necesarias para seguir adelante, la capacidad de poder estudiar y la sabiduría para entender las cosas más difíciles.

Gracias por poner en mi camino a las personas indicadas que me guiaron durante todo este tiempo que duró mi formación profesional. Pero sobre todo muchas gracias por permitir que toda mi familia vea la culminación de este ciclo..

## **A mis padres Regino y Ofelia:**

Gracias a los dos por apoyarme en todas las etapas de mi vida, en especial en la elección y culminación de mi carrera. Gracias por su paciencia y dejarme alcanzar los objetivos que me trace en este proyecto de tesis. Gracias por que a ustedes les debo mi formación como persona.

## **A mi esposa Erika e hijo Zaid:**

Gracias Erika porque así como decidiste convertirte en mi compañera de vida, te convertiste en mi colaboradora de desvelo de este trabajo. Nadie más que tú sabes lo que me costó culminar este trabajo y por eso te lo dedico.

Gracias Zaid por aunque todavía no lo entiendas eres la personita que me dió el último empujón para terminar la carrera, ya que tú me enseñaste que hay trabajos más difíciles que pasar exámenes o acreditar una materia, y ese trabajo es el de ser papá.

## **A la Dra., Raquel López Arrellano y DAR Juan José Díaz Esquivel:**

Gracias por su apoyo, por la herramientas brindadas y por su confianza.

## **A mi asesor Q.F.B. José Antonio Garduño Rosas:**

Un conejo estaba sentado delante de una cueva escribiendo, cuando aparece un zorro.

- Hola, conejo, ¿qué haces?

- Estoy redactando mi tesis sobre como los conejos comen zorros.

- Jaja, pero ¿qué dices?

- ¿No lo crees?. Anda, ven conmigo dentro de la cueva...

Entran los dos y al cabo de un rato sale el conejo con la calavera del zorro y se pone a escribir. Al cabo de un rato llega un lobo.

- Hola, conejo, ¿qué haces?

- Estoy escribiendo mi tesis sobre como los conejos comen zorros y lobos.

- ¡jaja, que bueno, ¡que chiste más divertido!

- ¿Que no crees? Anda, ven dentro de la cueva, que te voy a enseñar algo

Al cabo de un rato sale el conejo con la calavera del lobo, y empieza otra vez a escribir. Después llega un oso.

- Hola, conejo, ¿qué estás haciendo?

- Estoy acabando de escribir mi tesis sobre como los conejos comen zorros, lobos y osos.

- No te la crees ni tú

- Bueno, a que no te metes en la cueva conmigo

De nuevo se meten los dos en la cueva, y como era de esperar; un león enorme se tira encima del oso y se lo come. El conejo recoge la calavera del oso, sale de la cueva y acaba su tesis.

Moraleja: Lo más importante no es el contenido de tu tesis sino tu asesor y como te dirige.

Gracias profesor Pepe por dejarme trabajar junto a usted, gracias por todos los momentos compartidos, por sus consejos y los conocimientos que me transmitió durante la elaboración de este trabajo, gracias por formarme como profesional, pero sobre todo gracias por su amistad.

**A la Profesora Guadalupe Rebollar:**

Gracias Profesora, por su apoyo moral, sus consejos y tiempo compartido, pero sobre todo gracias por su ayuda, ya que sin ella no hubiera sido posible culminar este trabajo.

**A mis amigos Miguel Padilla, Cristian y Oscar Escalona:**

A ustedes les doy gracias infinitas, pues me apoyaron en momentos donde pensé que egresar de esta carrera era imposible, me enseñaron que rendirse no es una opción, y que un trabajo fuerte y constante era la respuesta para poder alcanzar mis metas, gracias por hacerme ver las cosas difíciles en fáciles, pero sobre todo gracias por su amistad.

**A HELM de México**

Gracias HELM de México en especial a la Licenciada María Concepción Guerrero, por su donativo de Acetaminofén DC90, el cual se utilizó durante este estudio.

Y a todos los que de una u otra forma intervinieron dentro de la elaboración de este trabajo, desde los laboratoristas (en especial a doña Queta, Paty, Baldo y Reyna), compañeros, amigos de la carrera y profesores que me formaron durante la licenciatura.....

**Muchas Gracias.**

## ÍNDICE GENERAL

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>4</b>
2.1 Efecto de Primer Paso.	4
2.2 Biodisponibilidad y Bioequivalencia.	10
2.3 Disolución.	16
2.4 Modelos Farmacocinéticos.	25
2.5 Mínimos Cuadrados Parciales.	33
2.6 Incertidumbre Analítica.	38
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>44</b>
<b>4. DESARROLLO EXPERIMENTAL .....</b>	<b>45</b>
4.1 Desarrollo del Método Analítico.	48
4.2 Elaboración de las Tabletas de Acetaminofén.	53
4.3 Validación del método analítico de cuantificación de Acetaminofén disuelto.	54
4.4 Condiciones de los Ensayos de Disolución.	67
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>71</b>
5.1 Perfiles de Disolución Tabletas de Acetaminofén DC90 a 2 Toneladas (Producto A).	71
5.2 Perfiles de Disolución Tabletas de Acetaminofén DC90 a 4 Toneladas (Producto B).	76
5.3 Perfiles de Disolución Tabletas de Acetaminofén DC90 y HPMC a 4 Toneladas (Producto C) .	81

5.4 Cálculo de la Incertidumbre para las Concentraciones de los Perfiles de Disolución.	86
5.5 Análisis Estadístico del Diseño de Bloques.	90
<b>6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>95</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>98</b>
<b>8. REFERENCIAS.....</b>	<b>99</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>103</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fármacos que sufren efecto de primer paso intestinal.....	5
Tabla 2 Diferencias en la capacidad metabólica de los sistemas enzimáticos microsómicos del hígado e intestino en conejo.....	6
Tabla 3. Fármacos de uso habitual que sufren efecto de primer paso hepático...	8
Tabla 4. Tipos de Estudios de Bioequivalencia.....	13
Tabla 5. Clasificación de los fármacos de acuerdo con SCB.....	22
Tabla 6. Correlaciones in vitro/in vivo esperadas para productos de liberación inmediata, en base a la clasificación Biofarmacéutica .....	24
Tabla 7. Ecuaciones diferenciales obtenidas del Modelo Farmacocinético Compartimental con Efecto de Primer Paso.....	30
Tabla 8. Resumen de las Ecuaciones obtenidas del Modelo Farmacocinético Compartimental con Efecto de Primer Paso.....	32
Tabla 9. Materiales.....	46
Tabla 10. Reactivos.....	46
Tabla 11. Equipos.....	47
Tabla 12. Softwares.....	47
Tabla 13. Valores de pH iniciales y finales de cada uno de los medios de disolución.....	50
Tabla 14. Longitudes de onda seleccionadas para el método analítico.....	52
Tabla 15. Elaboración de Tabletas de Acetaminofén.....	53
Tabla 16. Concentración real y concentración estimada de la calibración de Acetaminofén.....	54
Tabla 17. Resultados de la evaluación de la linealidad y precisión del sistema....	55
Tabla 18. Resultado de los ensayos de adición patrón. Evaluación de exactitud y precisión.....	57
Tabla 19. Resultados de la prueba de t de student, de la comparación de la media muestral vs la media poblacional.....	58
Tabla 20. Resultados de la evaluación de la exactitud y precisión del método.....	58

Tabla 21. Resultados de los ensayos de adición patrón. Evaluación de la linealidad.....	60
Tabla 22. Análisis de la variancia realizado para determinar si existe influencia del efecto día sobre el resultado de los ensayos que evaluaron la linealidad.....	61
Tabla 23. Resultados de la evaluación de la linealidad del método.....	61
Tabla 24. Resultados de los ensayos. Valoración de la precisión y exactitud para los límites de detección y cuantificación para las tabletas del producto A y B.....	64
Tabla 25. Resultados de la prueba de t de student, de la comparación de la media. Valoración de la precisión y exactitud para los límites de detección y cuantificación para las tabletas de los productos A y B.....	64
Tabla 26. Resultados de los ensayos. Valoración de la precisión y exactitud para los límites de detección y cuantificación para las tabletas del producto C....	65
Tabla 27. Resultados de la prueba de t de student, para la comparación de la media. Valoración de la precisión y exactitud para los límites de detección y cuantificación para las tabletas del producto C.....	65
Tabla 28. Resultados de la evaluación de la exactitud y precisión para los límites de detección y cuantificación para los productos A, B.....	66
Tabla 29. Resultados de la evaluación de la exactitud y precisión para los límites de detección y cuantificación para el producto C.....	67
Tabla 30. Concentraciones de los seis perfiles de disolución elaborados en HCl del Producto A .....	72
Tabla 31. Parámetros cinéticos obtenidos de los perfiles de disolución de las tabletas del Producto A.....	74
Tabla 32. Resultados de los balances de masas de cada uno de los perfiles de disolución de las tabletas del Producto A .....	74
Tabla 33. Concentraciones de los seis perfiles de disolución elaborados en HCl 0.1N pH 1.2 de las tabletas del Producto B.....	77
Tabla 34. Parámetros cinéticos obtenidos de los perfiles de disolución de las tabletas del Producto B .....	78

Tabla 35. Resultados de los balances de masas de cada uno de los perfiles de disolución de las tabletas del Producto B .....	79
Tabla 36. Concentraciones de los seis perfiles de disolución elaborados en HCl 0.1N pH 1.2 de las tabletas del Producto C.....	82
Tabla 37. Parámetros cinéticos obtenidos de los perfiles de disolución de las tabletas del Producto C .....	83
Tabla 38. Resultados de los balances de masas de cada uno de los perfiles de disolución de las tabletas del Producto C .....	84
Tabla 39. Cálculo de la Incertidumbre para cada concentración de los Perfiles de Disolución de las Tabletetas del Producto A.....	87
Tabla 40. Cálculo de la Incertidumbre para cada concentración de los Perfiles de Disolución de las Tabletetas del Producto B.....	88
Tabla 41. Cálculo de la Incertidumbre para cada concentración de los Perfiles de Disolución de las Tabletetas del Producto C.....	89
Tabla 42. Análisis de variancia para la KI.....	91
Tabla 43. Análisis de variancia para la C <sub>máx</sub> .....	92
Tabla 44. Análisis de variancia para la t <sub>máx</sub> .....	92
Tabla 45. Análisis de variancia para el ABC <sub>0-∞</sub> .....	93

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Perfil de Concentraciones Plasmáticas contra Tiempo.....	12
Figura 2. Diagrama de las capas limítrofes y el cambio de concentración alrededor de una partícula en el proceso de disolución.....	18
Figura 3. Porcentaje de una especie ácida dependiente del pH.....	20
Figura 4. Modelo Abierto de un Compartimento. Se ilustran dos maneras en las que el fármaco puede entrar al organismo.....	27
Figura 5. Esquema de administración de fármacos. En el Primer cuadro, la liberación de fármaco, en el segundo, la entrada del fármaco en el organismo y en el tercero la salida de fármaco desde el organismo.....	28
Figura 6: Modelo Compartimental Seriado con existencia de Efecto de Primer Paso.....	29
Figura 7. Pasos del algoritmo de MCP en la etapa de calibración.....	35
Figura 8. Pasos del algoritmo de MCP en la etapa de predicción.....	37
Figura 9. Proceso de la estimación de la Incertidumbre.....	40
Figura 10. Montaje del Simulador Farmacocinético con Efecto de Primer Paso Hepático.....	68
Figura 11. Fotografía lateral y frontal de los dispositivos que conforman al SIPROCIN con Efecto de Primer Paso Hepático.....	69
Figura 12. Perfiles de disolución de las tabletas del producto A en HCL 0.1N pH 1.2.....	75
Figura 13. Perfiles de disolución de las tabletas del Producto B en HCL 0.1N pH 1.2.....	80
Figura 14. Perfiles de disolución de las tabletas del Producto C en HCL 0.1N pH 1.2.....	85

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

<b>C<sub>máx.</sub></b>	Concentración máxima.
<b>T<sub>máx.</sub></b>	Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima.
<b>ABC</b>	Área Bajo la Curva.
<b>ABC<sub>vo</sub></b>	Área Bajo la Curva de un fármaco administrado por vía oral.
<b>ABC<sub>iv</sub></b>	Área Bajo la Curva de un fármaco administrado por vía intravenosa.
<b>NOM</b>	Norma Oficial Mexicana.
<b><math>\Delta G</math></b>	Cambio de la energía libre de Gibbs
<b><math>\Delta H</math></b>	Cambio de Entalpia
<b><math>\Delta S</math></b>	Cambio de Entropía
<b>T</b>	Temperatura
<b>C<sub>s</sub></b>	Concentración de Saturación
<b><math>\mu\text{m}</math></b>	Micrómetro.
<b>N.</b>	Normalidad.
<b>C<sub>p</sub>.</b>	Concentración plasmática.
<b>K<sub>e</sub>.</b>	Constante de eliminación.
<b>CIVIV</b>	Correlación in vivo/in vitro.
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>F<sub>a</sub></b>	Fracción Absorbida.
<b>F<sub>d</sub></b>	Fracción disuelta.
<b>SCB</b>	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.
<b>Ec.</b>	Ecuación
<b>D</b>	Dosis.
<b>dt</b>	Diferencial de tiempo
<b>Ac</b>	Cantidad de fármaco en el organismo.
<b>V<sub>d</sub></b>	Volumen de distribución.
<b>A<sub>e</sub></b>	Cantidad de fármaco eliminado.
<b>A<sub>a</sub></b>	Cantidad de fármaco en el sitio de absorción.
<b>K<sub>a</sub></b>	Constante de absorción.
<b>Am</b>	Fármaco en su forma de dosificación.

<b>KI</b>	Constante de liberación.
<b>Kf</b>	Constante de primer paso.
<b>Af</b>	Cantidad de fármaco que se fue al efecto de primer paso.
<b>Kef</b>	Eliminación por efecto de primer paso.
<b>L</b>	Operador Lapleciano
<b>MCP</b>	Mínimos Cuadrados Parciales.
<b>RCP</b>	Regresión por Componentes Principales.
<b>S</b>	Desviación estándar.
<b>ml</b>	Mililitros.
<b>m</b>	Metros.
<b>mg</b>	Miligramos.
<b>nm</b>	Nanómetros.
<b>µg/ml</b>	Microgramos por mililitro.
<b>UV</b>	Ultravioleta.
<b>CV</b>	Coefficiente de Variación.
<b>SIPROCIN</b>	Simulador de Procesos Cinéticos.
<b>IC</b>	Intervalos de Confianza.
<b>ICI</b>	Intervalo de Confianza Inferior.
<b>ICS</b>	Intervalo de Confianza Superior.
<b>gl</b>	Grados de libertad.
<b>min</b>	Minutos.
<b>HCl</b>	Ácido Clorhídrico.
<b>NaOH</b>	Hidróxido de Sodio.
<b>pH</b>	Potencial de hidrogeno (log [H <sup>+</sup> ])
<b>t<sub>1/2</sub></b>	Tiempo de vida media
<b>ANADEVA</b>	Análisis de Variancia
<b>r</b>	Coefficiente de correlación
<b>R<sup>2</sup></b>	Coefficiente de determinación
<b>t</b>	Tiempo

## 1. INTRODUCCIÓN

Una de las principales preocupaciones a nivel mundial es el acceso de la población a los medicamentos y con ello a la salud, por lo que la elaboración de medicamentos “genéricos” cobra gran importancia en este contexto, la razón de ello es que dichos medicamentos disminuyen los costos asociados a la farmacoterapia.

La explicación de un menor costo en estos productos se debe a la inversión económica realizada por el laboratorio farmacéutico para su desarrollo y posterior comercialización ya que es mucho menor que en el caso de los medicamentos innovadores.

A los medicamentos no-innovadores no se les exige que repitan la misma batería de estudios que los innovadores: simplemente porque no es necesario demostrar la seguridad, ni la relación riesgo/beneficio del producto, descubrir la pauta terapéutica adecuada o los criterios de selección de los pacientes susceptibles de beneficiarse con el tratamiento, además de que éticamente no sería correcto repetir ensayos clínicos a menos que fueran estrictamente necesarios.

Lo que sí es necesario, es garantizar la eficacia de dichos productos antes de permitir su comercialización. Es por ello que la intercambiabilidad ha generado gran controversia, principalmente debido a que para garantizar completamente el cambio entre medicamentos durante la práctica clínica se debería demostrar que éstos son equivalentes terapéuticos (productos que luego de su administración en la misma dosis no muestran diferencias significativas en sus efectos terapéuticos, con respecto a eficacia y seguridad). Pero eso no es posible, principalmente por tratarse de estudios muy costosos, además de involucrarse en problemas de tipo ético e implicaciones regulatorias

En México por ejemplo el 4 de febrero de 1998 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, que incluía 74 GI, producidos por 30 laboratorios farmacéuticos y organizados en 23 grupos terapéuticos. En nuestro país actualmente se cuenta con la norma mexicana NOM-177-SSA-2013 que determina las pruebas y los procedimientos para demostrar que

un medicamento es intercambiable, así como los requisitos a que deban sujetarse los terceros autorizados para realizar dichas pruebas la cual fue publicada por primera vez en el Diario Oficial el 26 de enero de 1999.

Entre las pruebas que marca dicha normativa, que se le deben realizar a un producto farmacéutico que quiera ganar la categoría de “intercambiable” son:

- Realizar buenas prácticas de manufactura, para medicamentos tipo A
- Realizar buenas prácticas de manufactura, validación de métodos analíticos y la realización de perfiles de disolución in vitro, para medicamentos tipo B
- Realizar buenas prácticas de manufactura, validación de métodos analíticos, elaboración de perfiles in vitro, y la realización de estudios de bioequivalencia, para medicamentos tipo C.

Las curvas de concentración de fármaco en función del tiempo marcan el grado de biodisponibilidad que tiene el medicamento de prueba en comparación con el de referencia es decir, si se produce la “equivalencia farmacocinética” se asume que la misma equivalencia existirá en el plano farmacodinámico y lo más importante en la eficacia terapéutica.

Aunado a lo mencionado anteriormente la biodisponibilidad oral de un fármaco está determinada (y con ello una posible bioequivalencia) por la forma farmacéutica y por una serie de propiedades que le pertenecen al mismo fármaco, incluyendo la naturaleza química, la solubilidad, permeabilidad intestinal y la velocidad de disolución. **Estos parámetros fisicoquímicos son indispensables para que se obtenga un proceso de absorción ya que con frecuencia, el paso limitante, en la absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal, es la liberación del fármaco desde la forma de dosificación.**

Actualmente se han encontrado otros posibles factores contribuyentes para tener una absorción limitada del fármaco: la degradación química, inactivación física causada

por la unión o formación de complejos resultado de una biotransformación presistémica o comúnmente llamado efecto de primer paso, lo que genera una “perdida” de fármaco.

La principal implicación clínica derivada de la existencia del efecto de primer paso por vía oral, es una baja biodisponibilidad y con ello la necesidad de administrar dosis más altas por esta vía, con respecto a la administración intravenosa y así poder alcanzar concentraciones plasmáticas equivalentes, o bien en el caso contrario se pueden ocasionar efectos tóxicos cuando el producto de biotransformación resulta ser más potente que el fármaco en sí.

La diferenciación o identificación del tipo de efecto de primer paso en el hombre plantea problemas o supone técnicas experimentales necesariamente invasivas. El muestreo de sangre portal, por ejemplo solo es posible en pacientes que, por razones clínicas, disponen de un cateterismo a ese nivel.

**Para evitar la problemática ética, regulatoria, económica y demás variables mencionadas anteriormente de las cuales depende la bioequivalencia de un medicamento surge la necesidad de obtener modelos in vitro que puedan ejemplificar los procesos farmacocinéticos a través de simuladores, y así obtener curvas de concentración de fármaco en función del tiempo in vitro que se correlacionen con las curvas in vivo.**

El presente trabajo tuvo como finalidad desarrollar un simulador farmacocinético (modificación del Modelo Farmacocinético Compartimental Seriado) que permite evaluar el efecto de primer paso hepático mediante la generación de perfiles bioexponenciales de concentración de fármaco en función del tiempo y la influencia de la velocidad de liberación de una forma farmacéutica sólida.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. EFECTO DE PRIMER PASO

Se denomina efecto de primer paso a la pérdida de fármaco antes de su acceso a la circulación sistémica y debido a su primera exposición al sistema responsable de su biotransformación. Dicho proceso se denomina habitualmente como biotransformación presistémica ya que, generalmente, la pérdida se asocia a procesos de biotransformación<sup>9</sup>.

La vía de administración condiciona el trayecto seguido por el fármaco en el organismo, y considerando que es posible la biotransformación del mismo en distintos lugares (hígado, tracto gastrointestinal, pulmones o piel), existen distintas posibilidades de efecto de primer paso<sup>4</sup>. Así un fármaco puede sufrir uno o varios efectos de primer paso o bien acceder inalterado a la circulación sistémica según la vía de administración utilizada<sup>28</sup>.

En el caso de la administración oral, los fármacos deben pasar secuencialmente a través del tracto gastrointestinal, penetrar en el enterocito y después a través del hígado, acceder a la circulación sistémica<sup>3</sup>. Esta secuencia es un requisito anatómico, ya que la sangre que perfunde el tracto gastrointestinal, con excepción de la cavidad bucal y del recto inferior, drena en el hígado por medio de la vena porta. En consecuencia, y puesto que tanto el tracto gastrointestinal como el hígado son sistemas de biotransformación de fármacos, la vía oral determina la posibilidad de existencia (independiente o secuencial) tanto de un efecto de primer paso gastrointestinal como hepático<sup>6</sup>.

La biotransformación presistémica se da por tres procesos: la biotransformación intestinal, la secreción intestinal, biotransformación hepática y secreción biliar.

#### 2.1.1 Biotransformación Intestinal

El hígado es un sitio muy conocido para la biotransformación de fármacos, pero durante las últimas dos décadas se ha reconocido el papel de las enzimas intestinales como un actor importante en la biotransformación presistémica. Hoy se

sabe con certeza que los fármacos pueden sufrir biotransformaciones importantes al contactar con el retículo endoplasmático de las células columnares absorbentes durante su absorción. El citocromo P450 y uridina difosfato glucuronosiltransferasa representan las enzimas más importantes implicadas en la biotransformación de los fármacos en los seres humanos. La extracción de sustratos del primer paso intestinal de CYP3A4 ha sido ampliamente investigada y, a menudo ha demostrado ser comparable a la extracción hepática presistémica del fármaco<sup>29</sup>.

En la siguiente tabla se muestran algunos principios activos que sufren el efecto de primer paso intestinal.

Tabla 1. Fármacos que sufren efecto de primer paso intestinal<sup>9</sup>.

<b>HIDRÓLISIS DE ÉSTERES</b>	<b>CONJUGACIÓN</b>	<b>REDUCCIÓN</b>	<b>N-ACETILACIÓN</b>
Aspirina Nitratos Propoxifeno Pentazocina Meperidina Metadona Dexametasona	Estrogenos Salicilamida L-dopa $\alpha$ -metildopa Morfina Terbutalina	Hidrocortisona Cortisona Aldosterona Progesterona Testosterona	Isoniazida Sulfamidas Acido p-aminohipurico Acido hipúrico Acido p-aminobenzoico

Las enzimas que contiene el retículo endoplásmico de las células intestinales parecen cualitativamente muy similares a los que contiene el de los hepatocitos. Sin embargo su actividad metabólica es cuantitativamente muy superior. Este hecho se ha puesto claramente de manifiesto al comparar las actividades metabólicas del intestino e hígado para una serie de compuestos utilizados como sustratos, en el conejo<sup>9</sup>.

Tabla 2 Diferencias en la capacidad metabólica de los sistemas enzimáticos microsómicos del hígado e intestino en conejo<sup>9</sup>.

SUSTRATOS	TIPO DE BIOTRANSFORMACIÓN	NANOMOLES DE METABOLITO FORMADOS POR MILIGRAMO DE PROTEINA MICROSÓMICA		
		Hígado	Intestino	Relación
Benceno	Hidroxilación Aromática	38.0	0	∞
Etoxicumarina	O-desalquilación	23.0	1.2	19.2
Difenilo	Hidroxilación Aromática	35.0	2.3	15.2
Benzopireno	Hidroxilación Aromática	8.5	1.0	8.5
Benzfetamina	Hidroxilación Aromática	116.2	16.7	7.0
Aminopirina	N-desalquilación	82.0	12.4	6.6
Etilformina	N-desalquilación	26.3	8.5	3.1

Según lo mostrado en la tabla anterior, el epitelio intestinal puede realizar casi las mismas biotransformaciones que el hígado, pero en una proporción inferior del orden de siete veces menor.

Por lo tanto si el proceso de absorción del fármaco es de primer orden, la saturación del sistema enzimático responsable del efecto de primer paso intestinal depende de la cantidad de fármaco inicialmente presente en el lumen intestinal y de la constante de velocidad de absorción<sup>9</sup>.

Así pues, se pueden considerar diferentes situaciones según la cantidad de fármaco que se administre o la velocidad de absorción que prevalezca. Si la dosis administrada es pequeña o la velocidad de absorción es lenta, nos dará que la dosis se metaboliza prácticamente toda y por lo tanto se obtendrá una biodisponibilidad pequeña. A medida que se aumente la cantidad de fármaco administrado o la velocidad de absorción, la biotransformación intestinal empieza a saturarse, porque una mayor cantidad de fármaco puede escapar a dicha biotransformación y la fracción que se aprovecha como sustancia inalterada es cada vez mayor. Finalmente si la cantidad de fármaco en el lumen intestinal es realmente elevada, el efecto de primer paso intestinal estará completamente saturado, y la fracción que se aprovecha de forma inalterada es mayor<sup>20</sup>.

### 2.1.2 Secreción Intestinal

Otro efecto de pérdida presistémico identificado es el que ejerce la glicoproteína P, enzima existente en la membrana de los enterocitos. Se trata de una enzima al parecer muy poco específica, que capta parte de las moléculas de los fármacos que están difundiendo a través de la membrana por absorción y las devuelve a la luz intestinal.

La excreción a la luz intestinal de los fármacos que actúan como sustratos de la glicoproteína P. disminuye sin duda, su biodisponibilidad, pero la magnitud de estos efectos no se ha estudiado todavía a fondo<sup>14</sup>.

### 2.1.3 Biotransformación Hepática y Secreción Biliar

La sangre portal que drena todo el tracto gastrointestinal, es rica en materias nutritivas procedentes de la absorción de los alimentos digeridos, pero estas sustancias no se encuentran en forma directamente asimilable por las células. El papel de la sangre portal es llevar estos materiales crudos al hígado, para que puedan convertirse en formas directamente utilizables por las células para su biotransformación intermedia<sup>18</sup>.

Los fármacos administrados por vía oral, una vez atravesada la membrana intestinal absorbente, pasan al sistema capilar venoso zonal y de aquí a la vena porta, que transporta al fármaco directamente al hígado, y ahí puede ser biotransformado y también puede ser excretado por la bilis<sup>14</sup>. Un fármaco que se extrae por excreción biliar, biotransformación o por ambos mecanismos, no podrá poseer en ningún caso una biodisponibilidad absoluta en magnitud del 100%, a pesar de que toda la cantidad administrada alcance la circulación portal.

En algunos casos muy particulares, este efecto es benéfico. Se trata de fármacos que poseen productos de biotransformación activos, algunas veces más potente que el precursor. Tal es el caso de la fenilbutazona que se biotransforma a oxifenbutazona.

Existe un número elevado de fármacos que sufren efecto de primer paso en hígado. Algunos de ellos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 3 Fármacos de uso habitual que sufren efecto de primer paso hepático<sup>9</sup>.

<b>TASA DE EXTRACCIÓN BAJA</b>	<b>TASA DE EXTRACCIÓN MEDIA</b>	<b>TASA DE EXTRACCIÓN ALTA</b>
Carbamazepina Diazepam Isoniazida Fenitoina Fenobarbital Procainamida Serotonina Teofilina Tolbutamida Warfarina	Amiodarona Aspirina Codeína Imipramina Metoclopramida	Ciclosporina Lidocaína Morfina Omeprazol Verapamilo

De modo similar a como ocurre con la biotransformación intestinal, el efecto de primer paso hepático puede verse modificado por la forma farmacéutica. Ya que a velocidades rápidas de absorción pueden saturar en parte la capacidad metabólica y presentar elevada biodisponibilidad, mientras que en formas farmacéuticas con velocidades lenta, no lo hacen y la tasa de extracción es mayor, presentando baja biodisponibilidad.

La vía de administración sublingual, nasal, transdérmica y mucho menos frecuente, la rectal, permiten, en ocasiones reducir los efectos de primer paso para algunos fármacos. Finalmente, hay que indicar que el estudio de los efectos de primer paso y, biotransformación de los fármacos ha demostrado ser un camino importante para el estudio de diseño químico de algunos fármacos, sea por bloqueo de grupos funcionales sensibles a la biotransformación, o bien por la creación de grupos funcionales formados por biotransformación cuando el agente activo es un producto de biotransformación identificado. Esta línea de investigación se ha mostrado rentable y actualmente existen en el mercado varios medicamentos con fármacos diseñados de acuerdo con este principio, un ejemplo de esto son las benzodiazepinas<sup>9</sup>.

### 2.1.4 Modos de Evaluación del Efecto de Primer Paso

Existen diferentes criterios que permiten identificar y cuantificar la magnitud y tipo de efecto de primer paso. La biodisponibilidad sistémica puede determinarse a partir de la excreción urinaria de fármacos y productos de biotransformación, expresada como radioactividad total, tras la administración oral del fármaco, marcado radiactivamente, con respecto al valor obtenido por vía intravenosa, que actúa como punto de referencia<sup>14</sup>. El efecto de primer paso que sufren muchos fármacos ha sido identificado de acuerdo con los siguientes criterios:

#### A) Experimentación Animal<sup>28</sup>.

El método de los lugares de inyección múltiples consiste en la administración separada del fármaco en el vaso aferente y eferente del órgano u órganos presuntamente implicados en la biotransformación presistémica. La estimación consiste en la comparación de áreas bajo la curva (ABC) obtenidas en ambos casos.

#### B) Experimentación Clínica<sup>9</sup>.

En el hombre, generalmente la administración intravenosa constituye la vía de referencia, considerándose que la totalidad de la dosis se encuentra disponible y por lo tanto no está sujeta al efecto de primer paso. Habitualmente se han utilizado tres métodos para evaluar el efecto de primer paso.

##### 1. Método del cociente de áreas

Este es el método más simple y consiste en comparar el cociente de ABC tras la administración de una dosis oral e intravenosa idénticas en el mismo individuo.

El método supone que la absorción es completa, y no permite cuantificar ni distinguir si la naturaleza del efecto de primer paso es hepática o intestinal.

## 2. Método de las Depuraciones.

Utiliza el coeficiente de la extracción del fármaco por el órgano responsable. El método asume una absorción completa por vía oral y una biotransformación exclusivamente hepática.

## 3. Método Compartimental

Considera un compartimiento distinto, a partir del cual se produce el efecto de primer paso. Este método es el que se utilizó durante el presente trabajo, teniendo varias consideraciones, las cuales se mencionan de manera amplia, más adelante

### 2.2. BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

Como ya se mencionó anteriormente en este trabajo, una de las principales consecuencias del efecto de primer paso es la pérdida de fármaco y con ello un efecto en la biodisponibilidad del mismo.

La **biodisponibilidad** está definida como la proporción de fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo, y **bioequivalencia**, como la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes<sup>24</sup>. Cuando hablamos de biodisponibilidad y bioequivalencia hacemos referencia a estudios que buscan garantizar razonablemente la intercambiabilidad de los productos farmacéuticos, porque podemos tener dos laboratorios que fabriquen productos con el mismo principio activo; el tema es poder garantizar que éstos sean igual de eficaces.

Los estudios de biodisponibilidad pueden estar encaminados hacia objetivos, como lo son:

- a) Determinación de la biodisponibilidad de un principio activo como parámetro biofarmacéutico equivalente a una propiedad intrínseca del mismo.

- b) Determinación de la biodisponibilidad de un principio activo en la forma farmacéutica diseñada, como control biológico de calidad de la forma farmacéutica.
- c) Determinación de la Biodisponibilidad de un principio activo en términos comparativos, con la finalidad de comprobar si se presentan modificaciones de este parámetro bajo las siguientes circunstancias:
- Cuando se ha modificado el proceso de fabricación de la forma que contiene el fármaco (al existir factores tecnológicos que pueden influir en la biodisponibilidad).
  - Cuando se ha modificado, tanto a nivel cualitativo como cuantitativo, sustancialmente la formulación de una determinada forma farmacéutica; el diseño de la forma de dosificación puede modificar la biodisponibilidad, en función de los distintos excipientes incluidos en la formulación.
  - En los ensayos de bioequivalencia encaminados a comprobar la similitud de la biodisponibilidad de las alternativas farmacéuticas y equivalentes farmacéuticos, que son la base científica para poder realizar la sustitución terapéutica con las máximas garantías de seguridad y eficacia y con ello su intercambiabilidad.<sup>5</sup>

El concepto de intercambiabilidad se basa en el siguiente supuesto: si dos equivalentes farmacéuticos son bioequivalentes, las concentraciones del fármaco se equilibran en el organismo sincrónicamente, por lo tanto la evolución de las concentraciones en la biofase va a ser prácticamente la misma para ambos productos. En este caso el efecto farmacológico es el mismo y, por ende, se puede inferir la equivalencia terapéutica y los productos serían intercambiables<sup>11</sup>.

Así la determinación de la intercambiabilidad de un producto se genera al elaborar un Perfil Plasmático, el cual se define como la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica<sup>23</sup>.

Dicho Perfil es el resultado de curvas de concentraciones plasmáticas o a partir de datos de excreción urinaria, las cuales determinan la cantidad de fármaco administrado que accede a la circulación sistémica a distintos tiempos.

La influencia de los procesos farmacocinéticos se puede observar en una curva de concentraciones plasmáticas (Figura 1). Por ejemplo en un primer plano, predomina un proceso de absorción, mientras que hay una inferioridad por parte del proceso de eliminación. Lo anterior queda denotado por un aumento progresivo de las concentraciones de fármaco, que sigue así hasta alcanzar un concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x.}$ ), a la par de este parámetro se encuentra otro igual de importante, el tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x.}$ ), parámetros que se consideran importantes en un estudio de intercambiabilidad. Ya en la parte final de la curva se tiene que, en contraparte al inicio, hay un predominio del proceso de eliminación y consecuentemente una inferioridad por parte del proceso de absorción, y con ello una disminución de las concentraciones del fármaco.

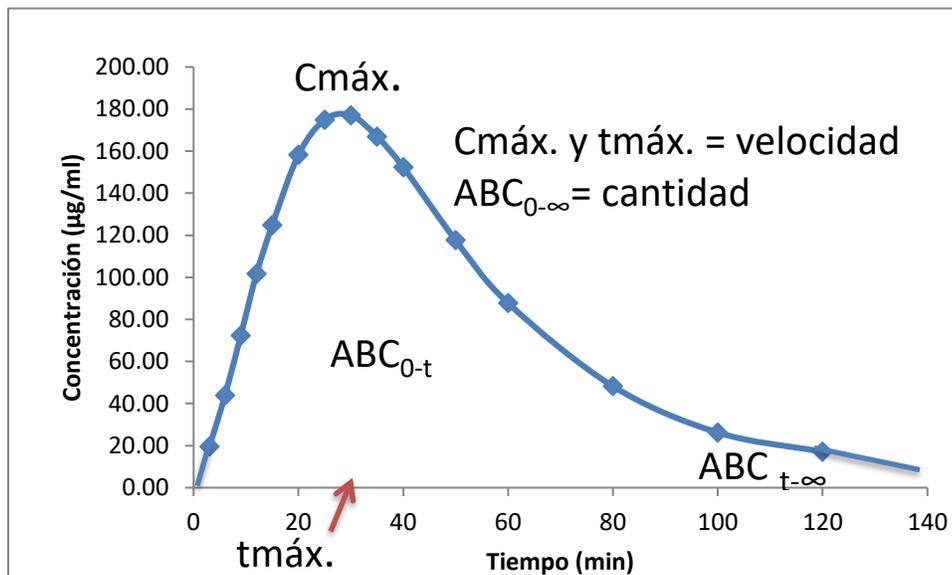


Figura 1. Perfil de concentraciones plasmáticas contra tiempo

Con la curva completa, se puede obtener otro parámetro que se denomina Área Bajo la Curva (ABC). El área bajo la curva de concentración del fármaco contra tiempo

(ABC) es proporcional a la fracción absorbida y la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) refleja la velocidad de absorción y la cantidad absorbida. La biodisponibilidad absoluta es la comparación entre las ABC, por la vía oral (o cualquier otra vía que implique absorción) y la vía intravenosa (no implica absorción):  $ABC_{vo}/ABC_{iv}$ .

La bioequivalencia es una forma de Biodisponibilidad relativa en la cual se comparan dos formulaciones de un mismo fármaco (de distintos fabricantes) administrados por la misma vía. Se calcula de la siguiente manera:  $ABCT/ABCR$  (siendo T un medicamento de prueba y R un medicamento de referencia). Cuando este cociente  $ABCT/ABCR= 1$  podemos decir que ambas formulaciones permiten que el fármaco que contienen este biodisponible en la misma medida<sup>11</sup>.

Se debe hacer notar que los estudios de bioequivalencia no son privativos de los medicamentos genéricos. Los productos de investigación y desarrollo, comúnmente denominados “originales” o “innovadores”, también deben demostrar la intercambiabilidad con estudios de bioequivalencia durante el desarrollo clínico

Tabla 4. Tipos de Estudios de Bioequivalencia<sup>11</sup>.

Para nuevas moléculas	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Determinar la eficiencia de absorción o fracción disponible por distintas vías de administración (intravascular y extravascular).</li> <li>*Determinar la influencia de las formulaciones y diversos procesos de manufactura del medicamento, sobre la biodisponibilidad del principio activo que contienen.</li> <li>*Determinar la posible necesidad de un rediseño molecular de un principio activo, a fin de modificar sus características de disolución, absorción, distribución y/o excreción en su caso, para mejorar su efecto farmacológico.</li> </ul>
Para productos genéricos	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Determinar bioequivalencia entre medicamentos genéricos (biodisponibilidad comparativa).</li> <li>*Determinar la biodisponibilidad de un fármaco contenido en distintas formas farmacéuticas.</li> </ul>
Otros fines	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Apoyar estudios de correlación entre concentraciones plasmáticas de fármaco y la respuesta farmacológica observada.</li> <li>*Apoyar el ajuste de regímenes de dosificación diseñados con bases farmacocinéticas.</li> <li>*Apoyar el monitoreo de concentraciones plasmáticas de fármacos de empleo delicado</li> </ul>

En México la norma mexicana NOM-177-SSA determina las pruebas y los procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, así como los requisitos a los que deben sujetarse los terceros autorizados para realizar dichas pruebas, la cual fue publicada por primera vez en el Diario Oficial el 26 de enero de 1999 <sup>10</sup>.

Ya en su versión 2013, se establecen las pruebas de intercambiabilidad las cuales están descritas en el “Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos”. Entre las pruebas que se le deben realizar a un producto farmacéutico que quiera ganar la categoría de “intercambiable” son:

- Medicamentos Tipo A: Realizar buenas prácticas de manufactura.
- Medicamentos Tipo A\*: Realizar buenas prácticas de manufactura y prueba de medición del tamaño de partícula por el método de cascada, con un diámetro de partícula de 0.5  $\mu\text{m}$  a 5  $\mu\text{m}$ .
- Medicamentos Tipo B Realizar buenas prácticas de manufactura, validación de métodos analíticos y la realización del perfil de disolución. El perfil de disolución se debe realizar a 3 diferentes pH: a) Solución 0.1N de ácido clorhídrico o fluido gástrico simulado sin enzima, b) Solución reguladora pH 4.5, c) Solución reguladora pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzima.
- Medicamentos Tipo C: Realizar buenas prácticas de manufactura, validación de métodos analíticos, elaboración de perfiles de disolución, y la realización de estudios de bioequivalencia.

### **2.2.1 Parámetros que se evalúan en un estudio de Bioequivalencia Farmacocinético<sup>16</sup>.**

Los parámetros farmacocinéticos directos (constantes de velocidad, perfiles de velocidad) e indirectos (tiempo máximo, tiempo promedio de absorción) están limitados en su capacidad para determinar la velocidad de absorción. Por esto, se recomienda utilizar parámetros farmacocinéticos que midan la exposición sistémica. Es decir emplear los parámetros de concentración plasmática máxima ( $C_p \text{ max}$ ) y

área bajo la curva (ABC) en términos de su capacidad para determinar la exposición. Si los parámetros farmacocinéticos de exposición son confiables, entonces reflejarán velocidades y grados de absorción comparables.

Concentración Plasmática Máxima (Cp. máx.).

A medida que el principio activo se absorbe, aparecen concentraciones crecientes del fármaco en muestras sucesivas de la matriz biológica, hasta que alcanza una concentración plasmática máxima. Esta concentración representa el momento en que la velocidad de absorción y la velocidad de eliminación del fármaco se han igualado. La concentración plasmática máxima deberá determinarse midiéndola directamente de los datos, sin interpolaciones.

Tiempo para alcanzar la Concentración Plasmática Máxima (tmáx.).

Como su nombre lo indica es el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima. Por medio de este parámetro y el anterior se estima la velocidad de absorción del fármaco, a partir de su liberación de la forma farmacéutica. Se deberá obtener directamente de la curva de Cp-tiempo experimental.

Área Bajo la Curva (ABC).

El área bajo la curva del perfil concentración plasmática versus tiempo se puede considerar representativa de la cantidad de fármaco absorbido, después de la administración de una sola dosis. Se expresa en [(tiempo\*cantidad)/(volumen)].

Para estudios de dosis única, las mediciones de exposición total serán:

- a. Área bajo la curva de Cp.-tiempo, desde tiempo cero hasta tiempo t ( $ABC_{0-t}$ ), donde t es el último punto de tiempo cuya concentración correspondiente es medible.
- b. Área bajo la curva Cp.-tiempo, desde tiempo cero hasta tiempo infinito ( $ABC_{0-\infty}$ ) donde  $ABC_{0-\infty} = ABC_{0-t} + Cp/kel$ , donde Cp es la concentración de fármaco a un tiempo t y kel es la constante de velocidad de eliminación.

### 2.3. DISOLUCIÓN.

La disolución puede ser definida como una dispersión molecular, constituida por dos o más componentes que forman un sistema homogéneo, determinada por la afinidad entre ambas especies moleculares (soluto y solvente)<sup>7</sup>.

Otros autores definen la disolución como, el paso de las moléculas o iones del estado sólido a una solución<sup>2</sup>. En una disolución solido-liquido existe un transferencia de masa por parte de del soluto al solvente, (mezcla de dos o más componentes que forman una sola fase molecularmente homogénea), generalmente a través de un proceso de difusión <sup>27</sup>.

#### 2.3.1 Proceso de Disolución<sup>17</sup>.

El proceso de disolución implica el movimiento de una molécula de soluto que pasa de un medio del que está rodeada de otras moléculas idénticas (partículas de activo) o moléculas diferentes (partículas de excipientes), y con las que experimenta interacciones intermoleculares, a cada cavidad en el seno de un líquido, en donde está rodeada por moléculas de solvente (solvatada), con las que puede interactuar de modo distinto.

Para que el proceso se produzca de manera espontánea a una presión constante, el cambio en energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) debe ser negativo. La energía libre (G) es una medida de la energía disponible en un sistema para realizar un trabajo. Dicha energía libre (energía de solvatación) viene definida por la siguiente ecuación termodinámica:

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S \quad (\text{Ec. 1})$$

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

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

### 2.3.2 Mecanismos de Disolución.

La disolución de un sólido en un líquido consta de fases consecutivas:

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

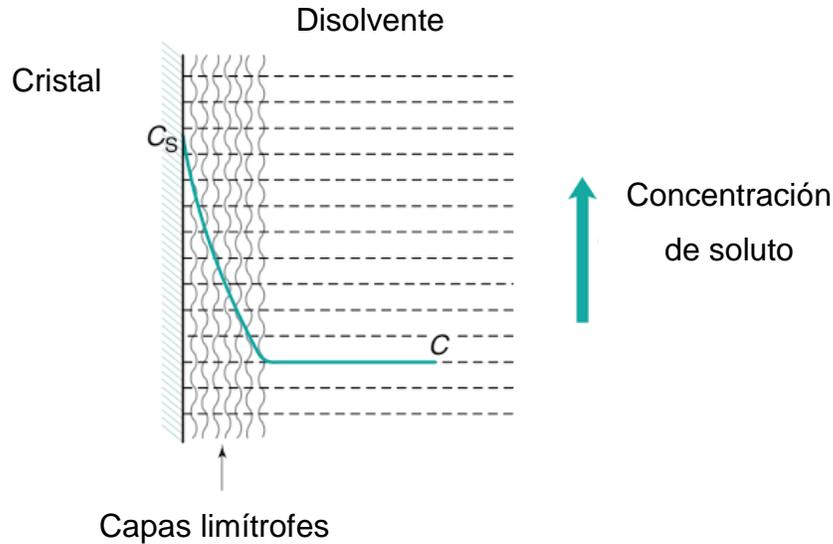


Figura 2. Diagrama de las capas límite y el cambio de concentración alrededor de una partícula en el proceso de disolución<sup>2</sup>.

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

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

$$\frac{dC}{dt} \propto \Delta C \quad (\text{Ec 2})$$

$$\frac{dC}{dt} = k \Delta C \quad (\text{Ec 3})$$

Donde  $k$  es la constante de velocidad (tiempo<sup>-1</sup>),  $\Delta C$  es la diferencia de la concentración de la solución en la superficie del sólido ( $C_1$ ) y en la parte principal de la solución ( $C_2$ ). En equilibrio la solución en contacto con el sólido ( $C_1$ ) estará saturada (Concentración= $C_s$ ). Si la concentración de la parte principal es la solución ( $C_2$ ) es superior, se dice que la solución está sobresaturada y las moléculas del sólido se moverán de la solución a la superficie (como sucede en la cristalización), y

si  $C_2$  es inferior a la concentración saturada, las moléculas se moverán del sólido a la parte principal de la solución (como sucede en la disolución)<sup>2</sup>.

### 2.3.3 Factores que Afectan a la Disolución de Fármacos.

La disolución de fármacos está influenciada por numerosos factores y el número de factores que pueden afectar a la velocidad de disolución “*in vitro*” y por extensión “*in vivo*” es considerable.

De los muchos factores susceptibles de modificar la velocidad de disolución de los fármacos, y por lo tanto, su liberación desde una forma de dosificación, los más importantes son los factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del propio fármaco, dado que estas asumen un papel primario en el control de su disolución desde la forma farmacéutica que los contiene.<sup>23</sup> Algunos factores que se destacan son:

**Tamaño de Partícula:** el área de exposición de las partículas (sólido) en el solvente se hará cada vez más grande, cuando el tamaño de partícula sea más pequeño, y por consiguiente facilitará la disolución-solubilidad. Esto en fármacos permitirá que el sólido pase a formar una solución y pueda llegar rápidamente a la circulación sistémica<sup>15</sup>.

**Polimorfismo:** Muchos fármacos son capaces de existir en más de una forma cristalina, una propiedad conocida como polimorfismo; cada polimorfo posee diferente energía y, por lo tanto, difiere en propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, punto de fusión, calor de fusión, densidad, e índice de refracción. En general, se prefiere la forma metaestable porque exhibe la velocidad de disolución más rápida. Hay un número de métodos disponibles para la obtención de la forma metaestable que incluye recristalización a partir de diferentes disolventes, fusión o rápido enfriamiento. Se ha demostrado que el polimorfismo influye en la solubilidad y, por lo tanto, en la velocidad de disolución y biodisponibilidad de los fármacos<sup>19</sup>.

**Formación de Sales:** La salificación de los principios activos es el recurso químico más utilizado y que permite por una parte mejorar las condiciones de estabilidad de

fármacos y por otra, aumentar la solubilidad, conduciendo así a una mejor velocidad de disolución de la forma farmacéutica, y permitiendo que el fármaco, llegue con mayor rapidez a la circulación sistémica<sup>15</sup>.

**pka:** El pka se define como el valor logarítmico de la constante de disociación ácida, que es la medida cuantitativa de la fuerza con que los protones se encuentran unidos a una molécula en solución.

La ecuación de Henderson-Hasselbach es una expresión matemática que permite cuantificar la variación de las fracciones ionizada y la fracción no ionizada de la molécula en función de su pka, dependiendo del pH del medio en que se encuentre.

$$pK_a = pH + \log \left[ \frac{HA}{A^-} \right] \quad (\text{Ec. 4})$$

Aplicando esta ecuación se puede observar que el pH en donde la especie ionizada y no ionizada se encuentran en una proporción de 50%, corresponde al pka de la molécula (Figura 3).

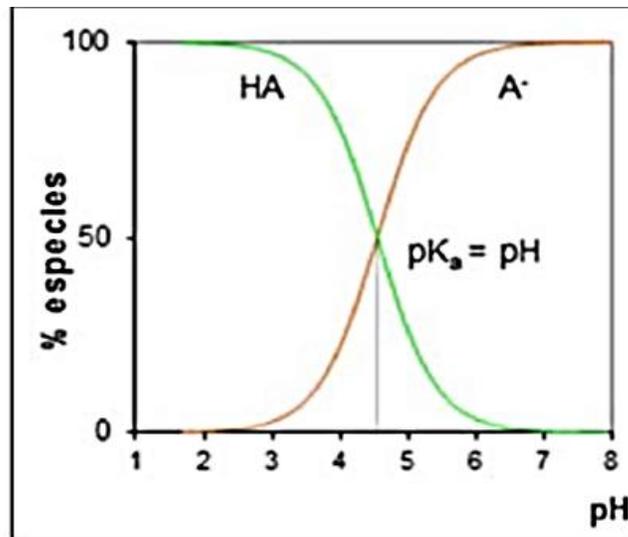


Figura 3. Porcentaje de una especie ácida dependiente del pH<sup>15</sup>.

De acuerdo a esta ecuación, para el caso de los ácidos débiles, cuando el pH sea inferior en 2 unidades al valor de su pka, la especie se encontrara 99% en su forma

no ionizada, mientras que cuando el pH sea 2 unidades superiores al pKa, la especie se encontrara 99% en su fracción ionizada. (Caso contrario ocurre con los compuestos de carácter básico)<sup>19</sup>.

**Temperatura:** Un aumento en la temperatura en la disolución, generara una mayor colisión entre las partículas del soluto y solvente que están en suspensión, aumentando la solubilidad (mayor energía cinética), en tanto una disminución de la temperatura generara el fenómeno contrario<sup>15</sup>.

**pH:** La mayoría de los medicamento del arsenal terapéutico corresponde a moléculas de carácter electrolito débil, predominando las bases débiles por sobre los ácidos débiles. Los fármacos de carácter débil poseen la capacidad de disociarse parcialmente, en su forma ionizada y no ionizada dependiendo del pH del sitio en el cual se encuentran y de su valor de pka, característica intrínseca de cada fármaco, Así, cuando esto se encuentren en su estado ionizado los fármacos serán más solubles que cuando se encuentren en su estado no ionizado<sup>19</sup>.

#### **2.3.4 Clasificación Biofarmacéutica<sup>30</sup>.**

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), publicado por Gordon Amidon y cols. en 1995, se basa en un sólido fundamento científico para clasificar los fármacos considerando las propiedades de solubilidad y permeabilidad; factores estrechamente relacionados con el proceso de absorción, y plantea como objetivo, la posibilidad de establecer correlaciones in vitro/in vivo (CIVIV) que permitan sustituir los ensayos realizados en humanos por ensayos de disolución in vitro, de acuerdo con la clasificación obtenida para un fármaco.

Actualmente la aplicación del SCB está enfocada a los estudios de bioequivalencia para demostrar el posible intercambio de medicamentos, presentados en forma sólida de liberación inmediata, de administración y al aseguramiento de que los cambios realizados durante el escalamiento en los procesos o de las formulaciones, una vez aprobados, no tengan incidencia en su comportamiento in vivo.

De acuerdo con el SCB, los fármacos se pueden clasificar en cuatro categorías, basados en su solubilidad y permeabilidad (tabla 5).

Tabla 5. Clasificación de los fármacos de acuerdo con SCB

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

#### 1. Clase I. Fármacos de alta solubilidad y alta permeabilidad

En este caso el principio activo se absorbe bien y el paso limitante de la velocidad de absorción es la velocidad de disolución o el vaciamiento gástrico, si la disolución es rápida. Controlando la velocidad de disolución es posible obtener CIVIV de nivel A. Para formas farmacéuticas de liberación inmediata que se disuelven rápidamente, la velocidad de absorción estará limitada por la velocidad del vaciamiento.

#### 2. Clase II. Fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad

En esta clase la velocidad de absorción es mayor que la de disolución, y es ésta la que controla la velocidad de absorción in vivo (con excepción de medicamentos con dosis muy elevadas). Para este grupo de fármacos, la absorción normalmente es más baja que para los de la clase I. Ya que los cambios de los contenidos luminales y de las membranas a lo largo del intestino y a que la mayor porción de éste se encuentra expuesto al fármaco, el perfil de disolución determina el perfil de concentración a lo largo del intestino, durante un tiempo mucho mayor. Por tanto, el proceso de absorción ocurre durante un tiempo más prolongado. Los perfiles obtenidos son dependientes del tipo de formulación que se tenga y de las condiciones in vivo, por lo que estos factores son incidentes a la hora de obtener una buena correlación. Para los medicamentos con esta clase de fármacos es posible obtener CIVIV lineales de nivel A, con medios biorrelevantes (Solución de HCl 0.1N pH 1.2, Soluciones reguladoras pH 4.5 y 6.8).

### 3. Clase III. Fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad

Para este tipo de principios activos, la permeabilidad es el paso limitante de la absorción. En este caso, tanto la velocidad como la cantidad absorbida del fármaco pueden ser muy variables, pero si la disolución es rápida esta fluctuación se deberá a la variabilidad en el TGI, los contenidos lumbales y a la permeabilidad de la membrana, más que a factores dependientes de la forma farmacéutica. Es posible obtener CIVIV, según la velocidad de disolución.

### 4. Clase IV. Fármacos de baja solubilidad y baja permeabilidad

Los principios activos pertenecientes a esta clase presentan problemas significativos para una liberación oral efectiva. Difícilmente se pueden obtener CIVIV.

Considerando lo explicado, finalmente es importante definir cuándo un fármaco formulado en una forma farmacéutica de liberación inmediata, de administración oral, puede ser eximido de los estudios in vivo (bioexención). Esto es deseable, por ejemplo, cuando se quiere establecer una bioequivalencia o cuando se quiere demostrar que algún cambio realizado a la formulación o al proceso de manufactura no tiene marcada incidencia en la biodisponibilidad, evaluada inicialmente in vivo.

Al clasificar un fármaco en el SCB, se tiene la posibilidad de acceder a una bioexención, de acuerdo con su clasificación. Actualmente, según lo establecido en el anexo 7 del informe 40 de la OMS, se puede solicitar bioexención en los siguientes casos:

- Fármacos clasificados en la categoría 1.
- Fármacos clasificados en la categoría 2: para aquellos que son ácidos débiles, que requieran 250 ml o menos para disolver la dosis a pH 6,8, el medicamento debe ser de disolución rápida y los perfiles de disolución entre el comparador y el comparado, muy similares en el rango de pH establecido.
- Fármacos clasificados en la categoría 3, siempre y cuando la velocidad de disolución del medicamento (tanto el comparado como el comparador) sea muy rápida.

Una vez 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, como se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Correlaciones in vitro/in vivo esperadas para productos de liberación inmediata, en base a la clasificación Biofarmacéutica<sup>30</sup>.

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 puede no existir.
II	Se espera CIVIV si la velocidad de disolución in vitro es similar a la velocidad in vivo, exceptuando los casos en que la dosis sea muy elevada.
III	La absorción (permeabilidad) es el paso determinante y la CIVIV limitada* o no por la etapa de disolución.
IV	La CIVIV es limitada*, o simplemente puede no existir
* Una correlación limitada significa que la velocidad de disolución, mientras no esté controlada, puede ser similar a la velocidad de absorción y el grado de la 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 SCB es tener la posibilidad de utilizar estas correlaciones para predecir el comportamiento de medicamentos de liberación inmediata de administración oral.

Las CIVIV se definen como un modelo matemático predictivo que describe la relación entre una característica in vitro de la forma de dosificación y una variable respuesta in vivo. La característica in vitro más utilizada es la fracción disuelta ( $F_d$ ) a un determinado tiempo, y la variable respuesta in vivo es la fracción absorbida ( $F_a$ ) al mismo tiempo. Se han definido tres niveles diferentes de correlación: A, B y C.

#### Correlación nivel A

Representa una relación punto a punto entre la disolución in vitro y la fracción absorbida in vivo ( $F_a$  Vs.  $F_d$ ). En general las correlaciones son lineales pero las no

lineales, aunque menos habituales, también pueden ser apropiadas. Cualquiera que sea el método utilizado para establecer un nivel A, el modelo debe predecir los niveles plasmáticos a partir de los datos in vitro. Esta correlación es la que brinda mayor información en comparación con las demás, y es la única posible de emplear para predecir el comportamiento de un fármaco in vivo a partir de los estudios de disolución in vitro.

#### Correlación nivel B

Utiliza la teoría de análisis de los momentos estadísticos. El tiempo medio de disolución in vitro (TMD) se compara, por ejemplo, con el tiempo medio de residencia in vivo (TMR). En este tipo de correlación, como en la de nivel A, se utilizan todos los datos, pero en este caso no se considera una correlación punto a punto. La correlación de nivel B no es única, porque diferentes curvas in vivo pueden producir valores similares de TMR.

#### Correlación nivel C

Establece la relación entre un parámetro de disolución in vitro y uno farmacocinético (ABC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>) para cada velocidad de disolución. Este tipo de correlación no refleja la forma completa de la curva plasmática.

Tanto las correlaciones de nivel B como las de nivel C se emplean en el campo de diseño de medicamentos como herramientas útiles para mejorar formulaciones. .

## 2.4. MODELOS FARMACOCINÉTICOS.

La **farmacocinética** es una rama de la farmacología, cuyo propósito es el estudio del cambio de las concentraciones de fármacos y sus productos de biotransformación en los fluidos biológicos, tejidos y excreciones en función del tiempo, así como también el de la respuesta farmacológica y la construcción de modelos adecuados para la interpretación de tales datos<sup>17</sup>.

Un modelo farmacocinético es una representación esquemática, bajo una forma matemática o simbólica de la evolución in vivo experimentalmente observada como

consecuencia de la administración de un medicamento. El modelo predice, describe y explica los datos experimentales y reduce un gran número de estos datos a un número de parámetros estandarizados<sup>5</sup>.

Un modelo permite:

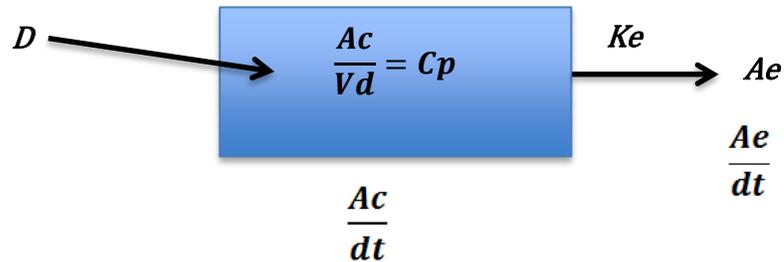
- Predecir los resultados de experimentos todavía no realizados.
- Sugerir protocolos experimentales aun no tenidos en cuenta.
- Simular la evolución cronológica de cantidades de fármaco y/o productos de biotransformación, en regiones del organismo no accesibles a la experimentación.
- Describir esquemas terapéuticos o ajustes posológicos adaptados a cada paciente.
- Evaluar diferencias en la biodisponibilidad y bioequivalencia de las formulaciones.
- Explicar la influencia de diversas formas farmacéuticas sobre la evaluación cuantitativa del destino in vivo del principio activo.

#### **2.4.1 Modelos Farmacocinéticos Compartimentales<sup>22</sup>.**

Un modelo farmacocinético es una representación gráfica, esquemática o matemática, que explica y predice los cambios de concentración de fármacos y/o productos de biotransformación en función del tiempo. Dentro de los modelos que tratan de explicar lo que sucede con un fármaco dentro del organismo se encuentran los modelos denominados “modelos compartimentales”.

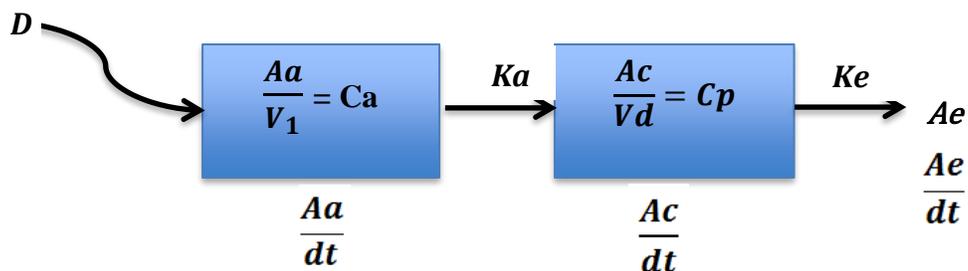
En el caso de que se considere al organismo como una única entidad se dice que es un compartimiento; en farmacocinética se le denomina a tal caso “Modelo Abierto de un Compartimento” el cual describe, explica y predice las concentraciones del fármaco en función del tiempo al entrar en un sistema que tiene intercambio de materia con su exterior. Las diversas formas en que un fármaco se puede administrar, determinan la forma de entrada al sistema (Figura 4).

Modelo Abierto de un Compartimento  
Entrada Inmediata (Administración Intravenosa)



$D$ =Dosis de fármaco  
 $Ac$ = Cantidad de fármaco dentro del organismo  
 $Vd$ =Volumen de distribución  
 $Cp$ =Concentración plasmática  
 $Ae$ =Cantidad de fármaco eliminado  
 $Ke$ = Constante de eliminación

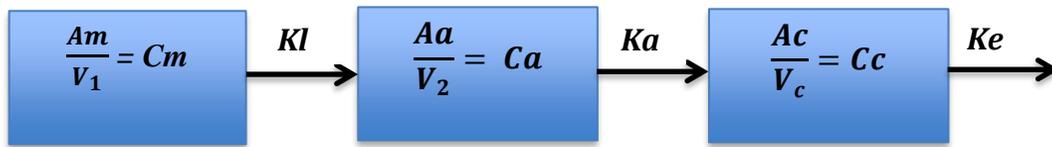
Modelo Abierto de un Compartimento  
Entrada de Primer Orden (Administración Oral)



$D$ =Dosis de fármaco  
 $Aa$ =Cantidad de fármaco en el sitio de absorción  
 $Ac$ = Cantidad de fármaco dentro del organismo  
 $Vd$ =Volumen de distribución  
 $Cp$ =Concentración Plasmática  
 $Ae$ =Cantidad de fármaco eliminado  
 $Ka$ = Constante de absorción  
 $Ke$ =Constante de eliminación

Figura 4. Modelo Abierto de un Compartimento. Se ilustran dos maneras en las que el fármaco puede entrar al organismo<sup>23</sup>.

Este modelo se puede ampliar para considerar el proceso que procede a la entrada del fármaco (Figura 5).



A (m, a, c): Cantidad de fármaco en la forma de dosificación, en el sitio de absorción y dentro del organismo respectivamente.

V (1, 2, c): Volúmenes en los que se encuentra las cantidades respectivas.

C (m, a, c): concentraciones de fármaco en cada caso.

K (l, a, e): constante de liberación, de absorción, de eliminación respectivamente.

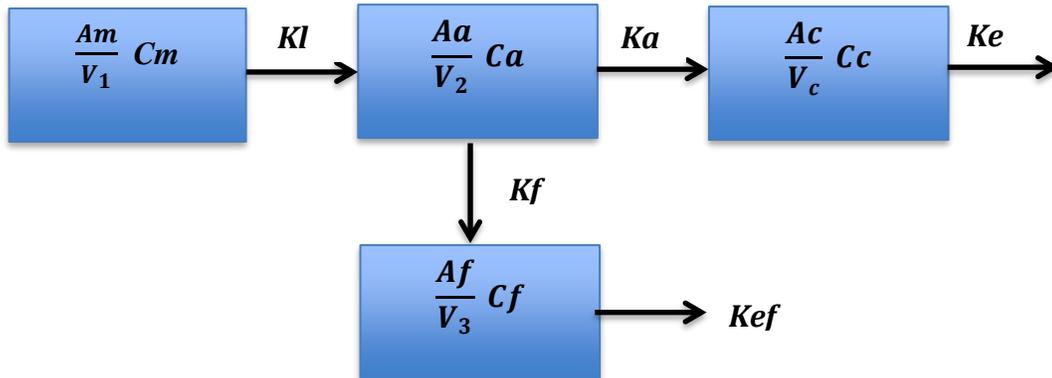
Figura 5. Esquema de administración de fármacos. En el Primer cuadro, la liberación de fármaco, en el segundo, la entrada del fármaco en el organismo y en el tercero la salida de fármaco desde el organismo<sup>23</sup>.

En cada uno de los procesos existe una cinética que lo caracteriza y por lo tanto, bajo los supuestos adecuados se establecen las ecuaciones diferenciales con las cuales se pueden encontrar los modelos matemáticos para cada uno de los procesos y el proceso global. Esto queda ilustrado mediante el procedimiento establecido en el trabajo de López Cervantes Israel. 2014.

#### 2.4.2 Modelo Farmacocinético Compartmental con Efecto de Primer Paso.

Como ya se mencionó en este trabajo, la inclusión del efecto de primer paso sobre la farmacocinética de un fármaco se logra observar con la pérdida del mismo y como consecuencia una disminución en su biodisponibilidad.

El incorporar dicho efecto al esquema de la figura 5 genera una amplificación de éste (Figura 6), y con ello la generación de problemas para diseñar un modelo matemático que cumpla con el objetivo de predecir la afectación que tiene la biotransformación presistémica sobre los perfiles de disolución.



A (m, a, f, c): Cantidad de fármaco en la forma de dosificación, en el sitio de absorción, que se fue al efecto de primer paso y dentro del organismo respectivamente.

V (1, 2, 3, c): Volúmenes en los que se encuentra las cantidades respectivas.

C (m, a, f, c): Concentraciones de fármaco en cada caso.

K (l, a, f, ef, e): Constante de liberación, de absorción, de efecto de primer paso, eliminación por efecto de primer paso, de eliminación respectivamente.

Figura 6: Modelo Compartimental Seriado con existencia de Efecto de Primer Paso.

En farmacocinética compartimental, la transferencia de fármaco entre diferentes compartimentos se expresa en forma de ecuaciones diferenciales, ecuaciones que habrán de ser expresadas en forma integrada para una mayor facilidad de manejo. Según se van complicando los modelos que se van a utilizar, aparecen sistemas de varias ecuaciones diferenciales, cuya resolución es trivial por métodos comunes de integración.

La complejidad de resolver ecuaciones diferenciales puede ser resuelta fácilmente mediante el uso de las transformadas de Laplace. La idea de utilizar este operador consiste en convertir una ecuación diferencial en una ecuación algebraica, donde la derivada es sustituida por su transformada en general, más sencilla de resolver, y luego invertir el proceso de forma que obtengamos la solución buscada (antitransformada)<sup>1</sup>.

Este método matemático fue utilizado para resolver las ecuaciones diferenciales lineales implicadas para cada compartimento y con ello conocer el proceso farmacocinético con efecto de primer paso, que fueron establecidas en base al esquema de la figura 6 quedando de la siguiente manera:

Tabla 7. Ecuaciones diferenciales obtenidas del Modelo Farmacocinético Compartimental con Efecto de Primer Paso

<b>Ecuación Diferencial que determina la cantidad de fármaco presente en cada compartimento</b>	
$\frac{dAm}{dt} = -kl*Am$ (Ec. 5)	Cantidad de fármaco en el sitio de Liberación
$\frac{dAa}{dt} = kl*Am - ka*Aa - Kf*Aa$ (Ec. 6)	Cantidad de fármaco en el sitio de Entrada
$\frac{dAc}{dt} = ka*Aa - Ke*Ac$ (Ec.7)	Cantidad de fármaco en el compartimento central
$\frac{dAf}{dt} = kf*Aa - kef*Af$ (Ec. 8)	Cantidad de fármaco perdido por el efecto de Primer Paso

Para lograr la resolución de las ecuaciones de la tabla 7 es necesario conocer cuatro reglas de transformación y antitransformación:

### Reglas de Transformación

1. La trasformada de una constante, es igual a la razón de una constante entre el operador Laplaciano:

$$L(a) = \frac{a}{s}$$

2. La transformada de suma y resta de funciones es igual a la suma y resta de las transformadas.

$$\text{Suma } L(f(t) + g(t)) = L(f(t)) + L(g(t))$$

$$\text{Resta } L(f(t) - g(t)) = L(f(t)) - L(g(t))$$

3. La transformada de una constante por una función es igual al producto de la constante por la transformada de la función.

$$L(a \cdot f(t)) = a \cdot L(f(t))$$

4. La transformada de una ecuación diferencial, es igual a la diferencia del producto del operador Laplaciano por la transformada de la función, menos la función evaluada en condiciones iniciales.

$$L\left(\frac{d(t)}{dt}\right) = sL(f(t)) - f(0)$$

### Reglas de Antitransformación

El método de Benneth o de fracciones parciales solo se aplica cuando se tiene:

$$h(s) = \frac{f(s)}{g(s)}$$

$$y \ g(s) = (k_1+s)(k_2+s)(k_3+s)(k_4+s) \dots \dots \dots (k_i+s)$$

1. Buscar las raíces del denominador, es decir buscar  $g(s)$  que esta se vuelve a:
  - raíz 1 ( $-k_1$ )
  - raíz 2 ( $-k_2$ )
  - raíz 1 ( $-k_3$ )
  - raíz 2 ( $-k_4$ )
2. Sustituir cada raíz donde quiera que se encuentre  $(s)$  excepto donde se hace 0.

$$h(s) = \frac{f(s)}{-k_1 + k_2}$$

- Multiplicar por la base del logaritmo neperiano (e), elevado a la raíz, multiplicando por el tiempo.

$$h(s) = \frac{f(s)}{-k_1 + k_2} * e^{-k_1 * t}$$

- Reordenar términos en caso de ser necesario.

Quedando las ecuaciones diferenciales establecidas por la figura 6 de la siguiente manera:

Tabla 8. Resumen de las Ecuaciones obtenidas del Modelo Farmacocinético Compartimental con Efecto de Primer Paso

Compartimento	Ecuación Diferencial	Ecuación Matemática
Cantidad de fármaco en el sitio de Liberación	$\frac{dAm}{dt} = -kl * Am$ (Ec. 5)	$Am = Am^o * e^{-kl * t}$ (Ec. 9)
Cantidad de fármaco en el sitio de Entrada	$\frac{dAa}{dt} = kl * Am - ka * Aa - Kf * Aa$ (Ec. 6)	$Aa = \frac{kl * Am}{(kl - (kaf))} * (e^{kaf * t} - e^{kl * t})$ (Ec. 10)
Cantidad de fármaco en el compartimento central	$\frac{dAc}{dt} = ka * Aa - Ke * Ac$ (Ec.7)	$Ac = \left[ \frac{ka * kl * Am}{(-ke + kaf)(-ke + kl)} * e^{-ke * t} \right] + \left[ \frac{ka * kl * Am}{(-kaf + ke)(-kaf + kl)} * e^{-kaf * t} \right] + \left[ \frac{ka * kl * Am}{(-kl + ke)(-kl + kaf)} * e^{-kl * t} \right]$ (Ec.11)
Cantidad de fármaco perdido por el efecto de Primer Paso	$\frac{dAf}{dt} = kf * Aa - kef * Af$ (Ec. 8)	$Af = \left[ \frac{kf * kl * Am}{(-kef + kaf)(-kef + kl)} * e^{-kef * t} \right] + \left[ \frac{kf * kl * Am}{(-kaf + kef)(-kaf + kl)} * e^{-kaf * t} \right] + \left[ \frac{kf * kl * Am}{(-kl + kef)(-kl + kaf)} * e^{-kl * t} \right]$ (Ec. 12)

\*\*kaf= (ka+kf)

## 2.5. MÍNIMOS CUADRADOS PARCIALES (MPC).

Mínimos Cuadrados Parciales es una herramienta la cual comprende una serie de técnicas matemáticas que dan una reconocida selectividad y confiabilidad en el análisis cuantitativo de multicomponentes. Aprovecha la correlación que existe entre los datos espectrales y las concentraciones constitutivas, puesto que los datos espectrales se pueden descomponer en sus variaciones más comunes.

En una mezcla de dos componentes, hay dos variables independientes (idealmente) en el sistema, es decir, el espectro de la mezcla puede recrearse aunando los espectros puros de A y B. En la realidad generalmente hay variaciones instrumentales o de la muestra; pueden existir además interacciones entre los componentes que pueden dar origen a compuestos intermedios o cambiar la forma de los espectros de los componentes puros, esto aunando al hecho de que puede haber un número finito de espectros independientes factibles de sumarse o restarse para reconstituir los datos. Si estos espectros se calculasen de alguna manera, podrían sumarse las cantidades apropiadas de cada uno, integrarse o ajustarse para obtener el espectro desconocido y finalmente relacionarlas con la concentración de los componentes<sup>26</sup>.

En el método de MCP, se desea conocer la relación lineal que pueda existir entre las absorbancias obtenidas a diferentes longitudes de onda y la concentración del componente de interés, de acuerdo al modelo lineal utilizado en la calibración inversa:

$$C = A k + E$$

En donde C es la concentración del analíto, A es la absorbancia a una longitud de onda determinada, k es el coeficiente de absortividad y E son los errores residuales. Los espectros de la calibración pueden a su vez ser representados por el modelo:

$$A = TB + E_A$$

Y la concentración del componente de interés puede ser representada por el modelo:

$$C = Tv + e_c$$

El algoritmo para MCP utilizado en el presente trabajo es una modificación del algoritmo NIPALS (Nonlinear Iterative Partial Least Squares) utilizado para ACP, pero en donde ahora el principal objetivo es utilizar la información que pueda proporcionar la concentración del componente de interés para la descomposición de los datos de la matriz A.

Así, en el algoritmo de MCP establecido por Haaland, se realiza el análisis de la calibración y la predicción para un solo componente a la vez. Esto significa que solo la concentración de un solo componente de interés es usada en los datos de la calibración, mientras que las concentraciones de los demás componentes no son incluidas en el análisis. Sin embargo, si se desea conocer la concentración de algún otro componente presente en la mezcla, lo único que se debe hacer es realizar el análisis en donde ahora se incluya este componente en los datos de calibración.

El algoritmo consta de dos etapas:

- Etapa de Calibración
- Etapa de Predicción

### **2.5.1 Etapa de Calibración.**

En esta etapa, la relación entre las absorbancias obtenidas a diferentes longitudes de onda y la concentración del componente de interés se estima a partir de un conjunto de soluciones de referencia que presentan las posibles combinaciones de los componentes de la mezcla. Así, se obtiene dos expresiones matriciales compuestas por valores de absorbancias a diferentes longitudes de onda Matriz A, y concentraciones de soluciones, Vector C.

Posteriormente, la elaboración del modelo establecido para MCP se logra resolviendo los datos de la matriz conforme se muestra en la figura 7

<b>Paso 1. Pretratamiento de datos. Centrar A y c</b>		
<b>Paso 2. Formación del vector cargador de peso, <math>\hat{w}_h</math></b>		
Modelo		$A = c \hat{w}_h' + E_A$
Solución		$\hat{w}_h = A'c/c'c$
		Normalizar $\hat{w}_h$
<b>Paso 3. Formación del vector cargador, <math>t_h</math> (variable latente espectral)</b>		
Modelo		$A = (t_h) \hat{w}_h' + E_A$
Solución		$t_h = (A) \hat{w}_h / \hat{w}_h'(\hat{w}_h) = (A) \hat{w}_h$
<b>Paso 4. Relacionando el vector cargador, <math>t_h</math>, a las concentraciones</b>		
Modelo		$c = (v_h)(t_h) + e_c$
Solución		$v_h = (t_h)'c / t_h'(t_h)$
<b>Paso 5. Formación de <math>b_h</math> vector cargador MCP para <math>A_h</math></b>		
Modelo		$A = (t_h) b_h' + E_A$
Solución		$b_h = A'(t_h) / t_h'(t_h)$
<b>Paso 6. Cálculo de los residuales en A y c.</b>		
Residuales espectrales		$E_A = A - (t_h)b_h'$
Residuales de concentración		$e_c = c - t_h v_h$
<b>Paso 7. Incrementar <math>h</math>, sustituir <math>E_A</math> para <math>A</math> y <math>e_c</math> para <math>c</math> en el paso 2 y continuar hasta el número deseado de vectores cargadores.</b>		

Figura 7. Pasos del algoritmo de MCP en la etapa de calibración<sup>23</sup>.

**PASO 1.** La media del espectro de la calibración es sustraída a cada valor de la matriz (A) y la media de calibración de las concentraciones es restada de cada concentración.

**PASO 2.** Este paso del algoritmo de MCP es en realidad una calibración de Mínimos Cuadrados Clásicos (MCC) en el cual los análisis se ejecutan sabiendo que se conoce la concentración de uno de los componentes de las muestras de calibración. Una vez obtenido el valor de  $w_h$ , estos deben ser normalizados. Este paso se realiza para que la información de la concentración sea posteriormente introducida directamente en el cálculo de los vectores de carga.

**PASO 3.** Este paso del algoritmo de MCP es similar al paso de predicción del modelo de MCC, en el cual se supone que solo está presente el componente de interés en las muestras de calibración; el primer vector cargador de peso estimado,  $w_1$ , se usa como un componente en el paso de predicción del modelo de MCC para estimar la cantidad o concentración del componente espectral  $w_h$  en cada espectro de calibración.

El vector  $t_1$  representa la intensidad o cantidad del primer vector de carga (loading) en las muestras de calibración para el sistema coordinado de MCP. En MCP, cada vector  $t_h$  está relacionado tanto por "A" como por "c". También,  $w_1$  y  $t_1$  son los datos normalizados del espectro puro y la concentración centrada del componente de interés en el nuevo sistema de coordenadas, respectivamente.

**PASO 4.** El vector indicador,  $t_h$ , representa las intensidades en el nuevo sistema de coordenadas que están relacionados a la concentración usando una regresión de mínimos cuadrados lineal, así como las intensidades son relacionadas a la concentración en el análisis por mínimos cuadrados inversos (MCI) o como los "scores" son relacionados a la concentración en regresión de componentes principales (RCP).

**PASO 5.** Como se desea que los vectores  $t_h$  deban ser ortogonales para remover los problemas de colinealidad que son presentados en el método de MCI; los vectores ortogonales  $t_h$  pueden ser obtenidos para formar un nuevo modelo para "A" basado en la Variable latente  $t_h$ . El nuevo modelo se obtiene en la ecuación del modelo, en donde  $b_h$  es el vector de carga  $n \times 1$  para MCP.

**PASO 6.** El producto del vector indicador,  $t_h$  y el vector de carga,  $b_h$  es una aproximación de MCP para el espectro de calibración. El producto de  $v_h$  por  $t_h$  es una estimación de la concentración del componente de interés por el método de MCP basado en el espectro.

**PASO 7.** Se incrementa  $h$  y se continúa para obtener tanto factores como sea necesario para optimizar el modelo.

## 2.5.2 Etapa de Predicción

En esta etapa, se puede estimar la concentración del componente de interés a partir del espectro obtenido para una muestra problema, aplicando cualquiera de los dos métodos de predicción establecido para MCP que se muestran en la figura 8:

**Método 1**

Paso 1. Centrar  $a$  usando los datos de la calibración. Escalar  $a$  si los espectros de calibración fueron escalados.

Paso 2.  $t_h = [a] \hat{w}_h$

Paso 3.  $ch = c_n - 1 + t_h v_h$

Paso 4.  $eh = e_n - 1 - t_h b_h$

Paso 5. Incrementar  $h$ , sustituyendo  $e_n$  por  $a$  y repitiendo el paso 2 hasta  $h=r$

**NOTA:**  $\hat{w}_h, v_h, b_h$ , son de la calibración MCP1,  $c_n$ , es la concentración media del analito en las muestras de calibración y  $e_n = a$ .

**Método 2**

Paso 1. Después de la calibración PLST, calcular los coeficientes de regresión final

$$K = \hat{W}(B^T \hat{W})^{-1} v$$

Paso 2. Centrar  $a$  usando los datos de la calibración (escalar  $a$  si el espectro de calibración fue escalado).

Paso 3.  $c = a^T K + c_n$

**NOTA:**  $\hat{W}$  y  $B$  tiene  $r$  filas compuestas de vectores  $\hat{w}_h$  y  $b_h$ , y  $v$  esta formado de términos individuales  $v_h$  del modelo óptimo MCP1 ( $h = r$ );  $c_n$  es el mismo dato en el método 1.

Figura 8. Pasos del algoritmo de MCP en la etapa de predicción<sup>23</sup>.

**MÉTODO 1.** Involucra el cálculo de las intensidades espectrales ( $t_h$ ) del espectro de la muestra problema en el nuevo sistema de coordenadas obtenido durante la etapa de calibración por MCP. Después, estas intensidades son relacionadas a la concentración del componente de interés utilizando una ecuación parecida a la utilizada en el método de MCI.

Así, el principio básico del Método 1 es la generación de “residuales espectrales”, que no es más que minimizar la suma de cuadrados de las diferencias entre los valores espectrales estimados por el modelo y los valores espectrales medidos experimentalmente.

**MÉTODO 2.** Para poder predecir la concentración del componente de interés a partir del espectro obtenido para una muestra problema, involucra el cálculo y uso del vector del coeficiente de regresión final, “**K**”, el cual tiene las mismas dimensiones que un espectro normal y puede ser calculado de diversas formas.

En el algoritmo de predicción por el método 2, los valores de “**a**” son centrados, mientras que **W** y **B** son las matrices obtenidas en la etapa de calibración que contienen todos los vectores  $W_h$  y  $b_h$  obtenidos hasta el número de factores óptimo para el modelo; “**v**” es el vector obtenido utilizando todos los  $v_h$  óptimos calculados por el modelo y  $a_0$  es el vector de la media del espectro obtenida en la etapa de calibración.

## 2.6. INCERTIDUMBRE ANALÍTICA

La incertidumbre de la medición es una forma de expresar el hecho de que, para un mesurando y su resultado de medición dados, no hay un solo valor, sino un número infinito de valores dispersos alrededor del resultado.

La definición de incertidumbre es entonces “un parámetro, con el resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que pudieran ser razonablemente atribuidos al mesurando”<sup>12</sup>.

Por lo tanto, la incertidumbre nos da una idea de la “calidad” del resultado ya que nos muestra un intervalo alrededor del valor estimado dentro del cual se encuentra el valor considerado como verdadero.

### 2.6.1 Proceso de la Estimación de la Incertidumbre de Medida<sup>8</sup>.

Paso 1. Especificar el mensurando.

Escribir una declaración sobre qué es lo que se va a medir, incluyendo la relación entre el mensurando y las magnitudes de entrada (p. ej. magnitudes medidas, constantes, valores de patrones de calibración, etc.) de las que depende la información, la especificación deberá darse en el procedimiento normalizado de trabajo (PNT) o mediante otra descripción del método.

Paso 2. Identificar las fuentes de Incertidumbre

Listar las posibles fuentes de incertidumbre. Esto incluirá las fuentes que contribuyen a la incertidumbre de los parámetros que se especifican en el Paso 1, pero pueden incluir otras fuentes, y se deben incluir las fuentes que surgen de las suposiciones químicas.

Paso 3. Cuantificar los componentes de la Incertidumbre

Estimar la dimensión de los componentes de la incertidumbre asociada con cada fuente potencial identificada de incertidumbre. A menudo es posible estimar o determinar una contribución única a la incertidumbre con varias fuentes separadas utilizando los datos de los estudios de validación, datos de certificados de calibración, etc. La utilización de estos datos reduce considerablemente el esfuerzo requerido para evaluar la incertidumbre y puesto que se utilizan datos reales experimentales se realizan estimaciones de incertidumbre fiables.

Paso 4. Calcular la Incertidumbre combinada

La información obtenida en el paso 3 consistirá en varias contribuciones cuantificadas a la incertidumbre global, o bien asociadas con fuentes individuales o con efectos combinados de varias fuentes. Las contribuciones se expresan como desviaciones estándar, y se combinan según las reglas apropiadas para dar una incertidumbre estándar combinada. El factor de cobertura apropiado debería

aplicarse para dar la incertidumbre expandida. La figura 9 muestra esquemáticamente el proceso de la estimación de la incertidumbre de medida.

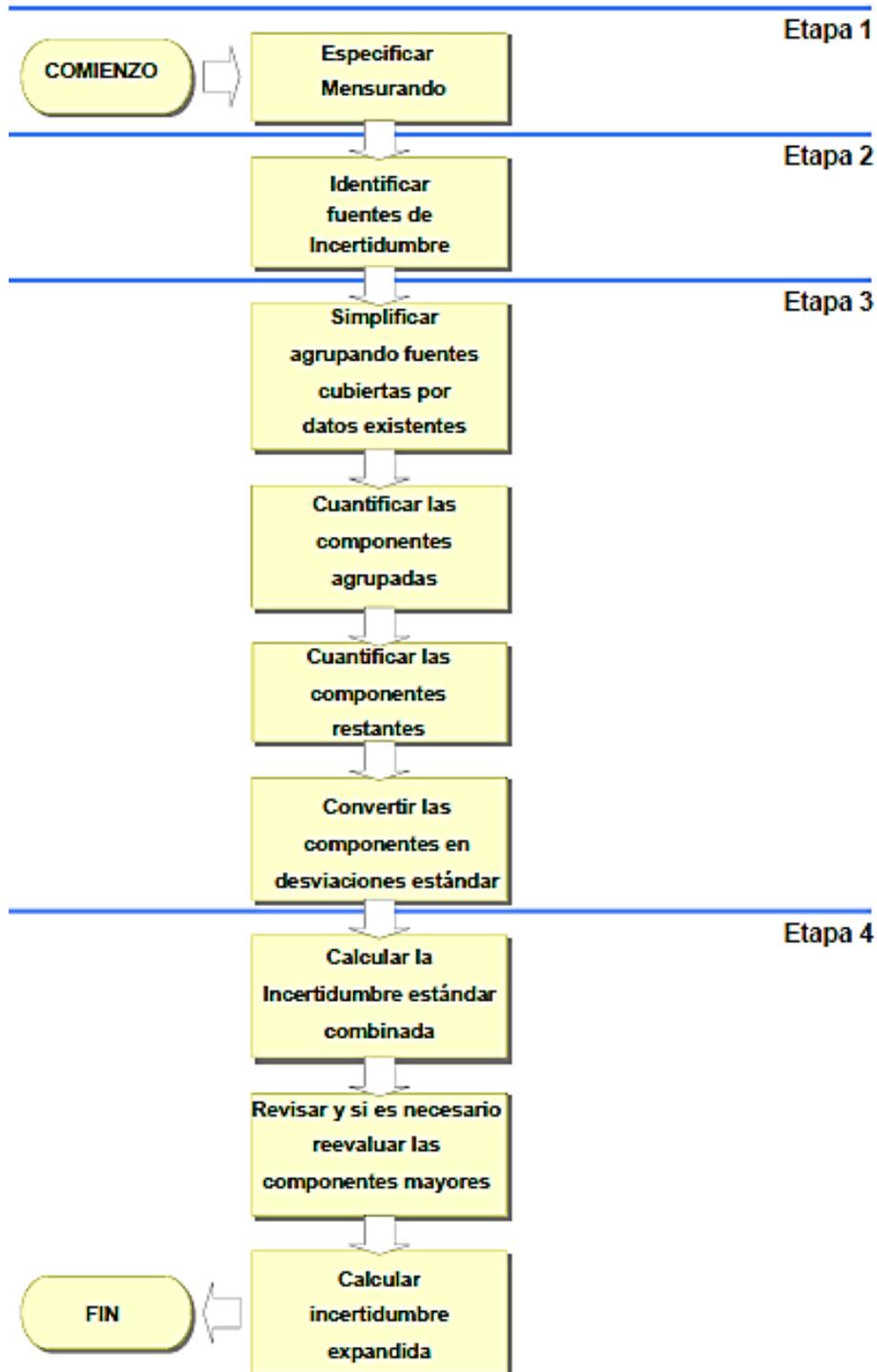


Figura 9. Proceso de la estimación de la Incertidumbre<sup>12</sup>.

### 2.6.2 Medición de la Incertidumbre por el Método de Mínimos Cuadrados<sup>12</sup>.

Un método analítico o un instrumento se calibran a menudo mediante la observación de respuestas,  $y$ , a diferentes niveles del analito,  $x$ . En la mayoría de los casos se considera que esta relación es lineal, según:

$$y = m x + b \quad (\text{Ec. 13})$$

A esta recta se le conoce como curva de calibración y se utiliza entonces para obtener la concentración del analito  $x_{pred}$  de una muestra que produce una respuesta observada  $y_{obs}$  de:

$$x_{pred} = \frac{(y_{obs} - b)}{m} \quad (\text{Ec. 14})$$

Habitualmente se determinan las constantes  $m$  y  $b$  mediante una regresión de mínimos cuadrados de un conjunto de  $n$  pares de valores  $(x_i, y_i)$ .

Hay cuatro fuentes principales de incertidumbre que se consideran para llegar a la incertidumbre de la concentración estimada ( $x_{pred}$ ):

- Variaciones aleatorias en la medida que afectan tanto a las respuestas referencia ( $y_i$ ) como a la respuesta medida ( $y_{obs}$ ).
- Efectos aleatorios que resultan en errores en los valores de referencia asignados  $x_i$ .
- Los valores  $x_i$  e  $y_i$  pueden estar sujetos a una compensación desconocida, por ejemplo la que surge cuando los valores de  $x$  se obtienen de una dilución en serie de una solución stock.
- La asunción de linealidad puede no ser válida.

De estos, los más significativos en la práctica normal son las variaciones aleatorias en  $y$ , así entonces para calcular la incertidumbre estándar de la medición en una calibración se tiene que:

$$u(x_{pred}) = \frac{Sy}{m} \sqrt{\frac{1}{p} + \frac{1}{n} + \frac{(x_{pred} - x_{prom})^2}{Sxx}} \quad (\text{Ec. 15})$$

En donde

$m$  = pendiente.

$p$  = número de mediciones para determinar  $x_{pred}$ .

$n$  = Numero de soluciones que componen la calibración.

$x_{pred}$  = Concentración predicha para la muestra por la curva de calibración.

$x_{prom}$  = Valor medio de los patrones que conforman la calibración.

$Sy$  = Desviación estándar de los residuos y se calcula de la siguiente manera:

$$Sy = \sqrt{\sum(y_{pred})^2} \quad (\text{Ec. 16})$$

$Sxx$  = Variancia de  $x$  y se calcula

$$Sxx = \sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x})^2 \quad (\text{Ec. 17})$$

Para culminar con el cálculo se debe obtener el valor de la Incertidumbre expandida el cual se obtiene multiplicando el valor del desvío estándar dado por la ecuación 15 por el correspondiente coeficiente de student para un nivel de confianza del 95% y un número de grados de libertad igual a  $(m - 2)$ , quedando finamente como:

$$x_{pred} = \frac{Sy}{m} \sqrt{\frac{1}{p} + \frac{1}{n} + \frac{(x_{pred} - x_{prom})^2}{Sxx}} \pm t(p=0.05; gl) \quad (\text{Ec. 18})$$

### 2.6.3 Medición de la Incertidumbre para una Calibración Multivariada.

La calibración univariada se refiere a la predicción de la concentración de analito a partir de un único valor espectral. Por lo general, es sinónimo de "análisis de un solo componente". Como una potente extensión de la calibración univariable, la calibración multivariable construye un modelo predictivo sobre la base de múltiples valores espectrales<sup>25</sup>.

Para los procedimientos más comunes, la concentración del analito pronosticada se obtiene como se muestra en la ecuación 14, y su respectiva incertidumbre como en la ecuación 18, pero estos modelos cambian cuando se tiene una calibración multivariada (utilizada en este caso con mínimos cuadrados parciales), por ejemplo

para obtener una estimación del analito, en una calibración multivariada se deben seguir los pasos sugeridos en la figura 9. Mientras que para determinar la incertidumbre se tiene que hacer una adecuación a las ecuaciones establecidas en el punto 3.6.2. de este trabajo.

Dicha adecuación se realiza en la desviación estándar de los residuos ( $S_y$ ), ya que cuando se utiliza una calibración univariada se tiene que para cada valor de  $x$  se obtiene un valor de  $y$ , cuando pasa esto se utiliza la ecuación 16 para obtener dicha desviación estándar.

Pero cuando se tiene una calibración multivariada se tiene que:

$$u(x_{pred}) = \frac{Se}{m} \sqrt{\frac{1}{p} + \frac{1}{n} + \frac{(x_{pred} - x_{prom})^2}{S_{xx}}} \quad (\text{Ec. 19})$$

Donde la desviación estándar de los residuos ( $Se$ ) está determinado por:

$$Se = \sqrt{\frac{\sum e_i^2}{n-2}} \quad (\text{Ec. 20})$$

En donde

$n$ = es el número de soluciones que componen la calibración.

$e_i$ = son los residuos de la concentración real vs la estimada y se obtienen de la siguiente forma:

$$e_i = \text{Concentración Estimada} - b - (m * \text{Concentración Real}) \quad (\text{Ec. 21})$$

Los parámetros  $b$  y  $m$  son el intercepto y la pendiente respectivamente. Y para obtener la incertidumbre expandida se tiene que:

$$x_{pred} = \frac{Se}{m} \sqrt{\frac{1}{p} + \frac{1}{n} + \frac{(x_{pred} - x_{prom})^2}{S_{xx}}} \pm t(p=0.05; gl) \quad (\text{Ec. 22})$$

### 3. OBJETIVOS

#### Objetivo General

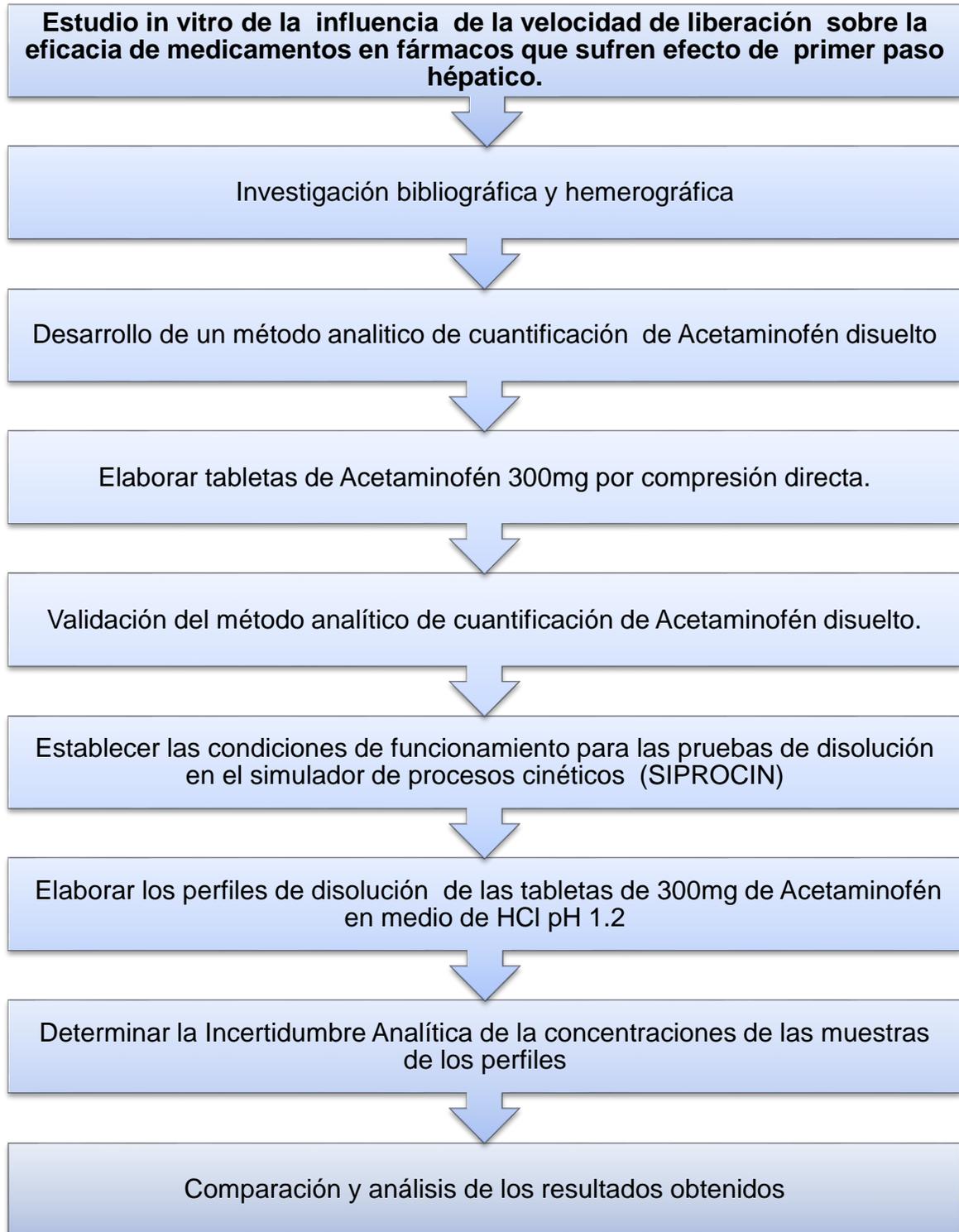
- Obtener perfiles de disolución de acetaminofén con un modelo compartimental seriado para el estudio del efecto de la velocidad de liberación sobre la eficacia del medicamento que lo contiene.

#### Objetivo Particular.

- Diseñar un dispositivo de entrada que simule el efecto de primer paso hepático de un modelo abierto de un compartimento, para obtener perfiles de disolución que proporcionen información, de la influencia de la velocidad de liberación sobre la eficacia del medicamento
- Determinar las condiciones experimentales del simulador de procesos cinéticos para realizar los perfiles de disolución de tabletas de acetaminofén.
- Desarrollar un método analítico espectrofotométrico UV que cumpla con los parámetros de desempeño de linealidad, precisión, exactitud, límite de detección y límite de cuantificación para su empleo en la determinación de la concentración de acetaminofén disuelto en los perfiles de disolución.
- Elaborar tres productos de tabletas de acetaminofén, cambiando el proceso de manufactura y la formulación para obtener velocidades de liberación diferentes entre ellas.

#### 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

En el siguiente diagrama se muestra a grandes rasgos las actividades que se realizaron durante el presente trabajo.



Durante la parte experimental de este trabajo se utilizaron los siguientes materiales, equipos, reactivos, todo ellos se encuentran en el Laboratorio de Experimental Multidisciplinario de Farmacia (LEM FARMACIA) en Campo 1 de la FES Cuautitlán.

Tabla 9. Materiales

MATERIAL	ESPECIFICACIÓN
Pipeta Volumétrica Clase A	1ml(1) 2ml (1) 4ml (1) 6ml(1) 8ml(1) 10(1) 3ml(3)
Matraz Volumétrico Clase A	25ml (40) 50ml(18) 2L(2) 100ml(1)
Micro espátula	(1)
Vaso precipitado	100ml(4)1L(6)2L(1)
Tubos de Ensayo	Capacidad de 10ml (40)
Piseta	(2)
Probeta	100ml(2) 2L (1)
Barra Magnética	Forma ortorrómbica (3)
Gradilla	Metálicas (2)
Termómetro	50°C (1)
Cuentagotas	Plástico (2)
Soporte Universal	(2)
Perilla de 3 pasos	(1)
Llave de 3 dedos	(2)
Llave de nuez	(2)
Jeringas	5ml (5)
SIPROCIN	(1)
Celdas de Cuarzo	1cm (2)
Manguera Tygon®	Aproximadamente 7m

( ) Se refiere a la cantidad que se utilizó de cada material

Tabla 10 Reactivos

REACTIVO	ESPECIFICACIÓN	MARCA
Acetaminofén	Estándar Secundario	
Hidróxido de Sodio	Hojuelas	Meyer
Ácido Clorhídrico	Concentrado	J.T.Baker
Agua Destilada		Mili Q
Acetaminofén DC 90	Granulado	HELM de México
HPMC 15M	polvo	Celanese

Tabla 11. Equipos

EQUIPO	MODELO	MARCA	ACTIVIDAD
<b>Espectrofotómetro</b>	Cary100	Varian ®	Obtención de absorbancias.
<b>Balanza Analítica</b>	AR0640 Adventurer	OHAUS	Pesajes de materias primas, reactivos y activos.
<b>Agitador Magnético</b>	Lab disc [White]	IKA®	Homogenizar.
<b>Cronómetro</b>	Nano Timer	Traceable ®	Medir tiempo.
<b>Bombas Peristálticas</b>	L/S Easy Load	Masterflex ®	Mantener un flujo de medio constante.
<b>Baño María</b>	BW-B	Lab. Companion ®	Mantener una temperatura constante.
<b>Prensa Hidráulica</b>	41000-310	Carver Inc ®	Compresión de polvos.

Tabla 12 Softwares

SOFTWARE	ACTIVIDAD
<b>Cary Scan</b>	Obtención de los espectros de absorción del Acetaminofén.
<b>Cary Simple Reads</b>	Obtención de las absorbancias de las muestras.
<b>MCP. ISHEJA</b>	Análisis multivariante y obtención de la respuesta analítica.
<b>Microsoft Excel 2010</b>	Análisis estadístico, elaboración de gráficos y análisis farmacocinético.

A continuación se muestran los resultados obtenidos del desarrollo y validación del método analítico de cuantificación de acetaminofén, la elaboración de las tabletas de acetaminofén y el establecimiento las condiciones de funcionamiento del SIPROCIN para las perfiles de disolución, ya que el producto de estos procesos experimentales son importantes para la confiabilidad de los resultados del presente estudio.

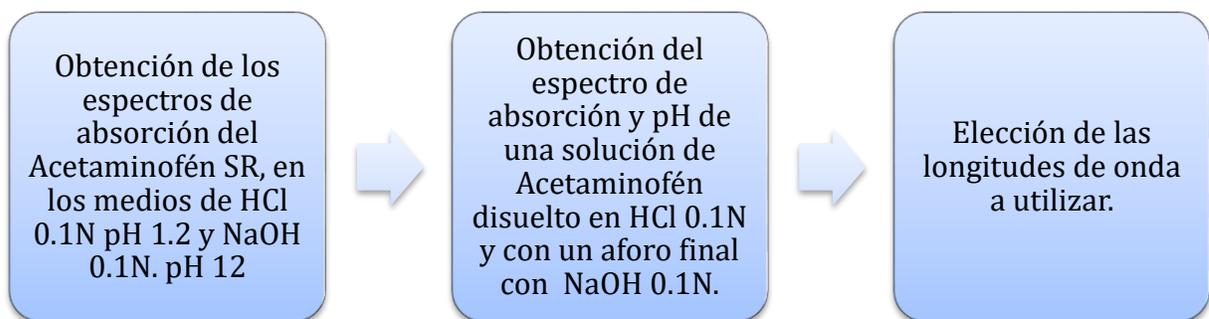
#### 4.1 Desarrollo del Método Analítico

La importancia del desarrollo del método analítico recae principalmente en la necesidad de la obtención de resultados confiables para la determinación de la concentración de muestras provenientes de un estudio de disolución.

Para el desarrollo del presente trabajo se decidió utilizar al acetaminofén como un “fármaco modelo”, estos fármacos son utilizados para estudios exploratorios como en este caso, por sus ventajas analíticas, tales como: fácil separación, fácil detección, por su alta estabilidad, y no presentan interferencias. Así entonces se delimito el método analítico a “El “desarrollo de un método analítico espectrofotométrico UV empleado en la determinación de la cantidad de Acetaminofén disuelto en los Perfiles de Disolución”.

Debido a que el acetaminofén es una sustancia ácida con un pka de 9.5, se determinó en HCl 0.1N pH 1.2, como medio de disolución con poder diferenciador. Las muestras provenientes de la disolución se diluyeron con NaOH 0.1N pH 12 como parte del ensayo para determinar la cantidad de Acetaminofén disuelto.

A continuación se marcan en el siguiente diagrama los pasos que se siguieron para el desarrollo del método analítico para acetaminofén disuelto



### Obtención de los espectros de absorción del Acetaminofén SR, en los medios de HCl 0.1N pH 1.2 y NaOH 0.1N. pH 12

Para obtener los espectros de absorción para cada medio: se pesaron 18.5mg de acetaminofén SR aproximadamente bien conocidos y se disolvieron en 40 ml del medio de disolución (HCl 0.1N y NaOH 0.1N) se trasvasó la solución anterior en una matraz volumétrico de 100ml y se llevó a la marca de aforo con medio de disolución correspondiente.

Se tomó una alícuota de 6ml con una pipeta volumétrica y se colocó en un matraz volumétrico de 50ml. Se llevó a la marca de aforo con el medio de disolución y se realizó un barrido en el espectrofotómetro UV- Vis de 200 a 350 nm. Se obtuvieron los espectros de absorción que se presentan a continuación en el gráfico 1.

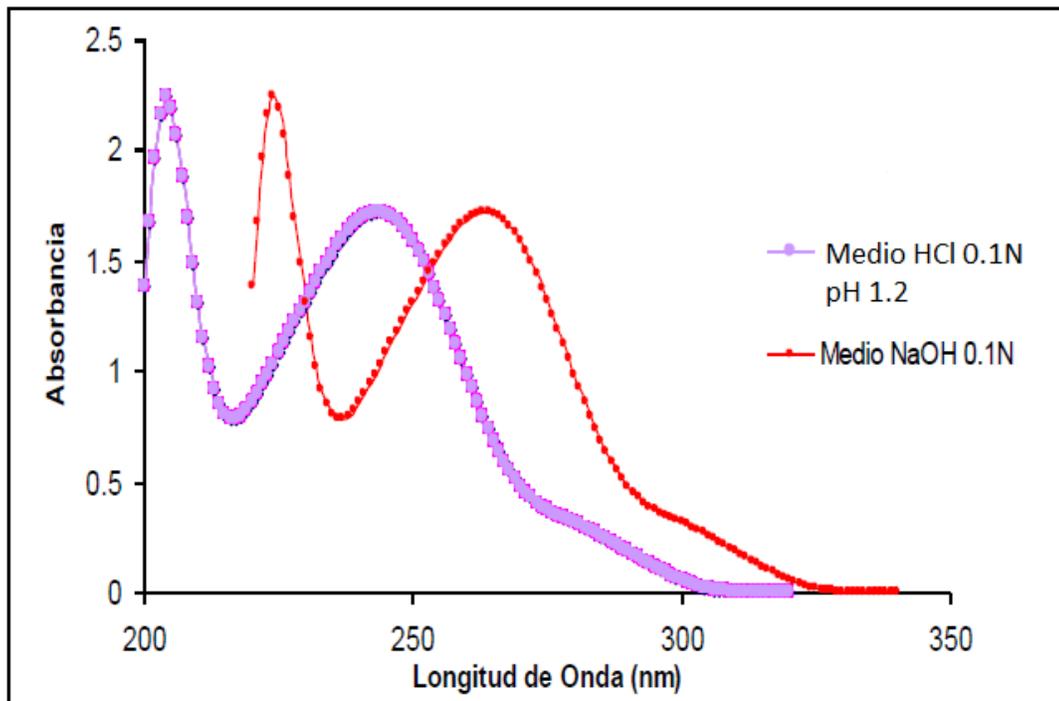


Gráfico 1. Espectros de absorción de acetaminofén en HCl 0.1N y NaOH 0.1N

En el gráfico 1, se puede observar un desplazamiento del espectro de absorción del acetaminofén por efecto del medio de disolución entre el HCl 0.1N y el NaOH 0.1N.

### **Obtención del espectro de absorción y pH de una solución de Acetaminofén disuelto en HCl 0.1N y con una dilución final con NaOH 0.1N.**

Para determinar que tanta afectación hay en el uso de NaOH 0.1N como medio de dilución final de las muestras y con ello el uso de una calibración en dicho medio se pesaron 18.5mg de acetaminofén SR aproximadamente bien conocidos y se disolvieron en 40 ml de HCl 0.1N se trasvasó la solución anterior en una matraz volumétrico de 100ml y se llevó a la marca de aforo con NaOH 0.1N.

Se tomó una alícuota de 6ml con una pipeta volumétrica y se colocó en un matraz volumétrico de 50ml. Se llevó a la marca de aforo con NaOH 0.1N y se realizó un barrido en el espectrofotómetro UV- Vis de 200 a 350 nm. Se obtuvieron los espectros de absorción correspondientes los cuales se pueden observar en el gráfico 2 y sus respectivos valores de pH en la tabla 13.

Tabla 13. Valores de pH iniciales y finales de cada uno de los medios de disolución

<b>Barrido</b>	<b>pH inicial</b>	<b>pH final</b>
<b>HCl 0.1N</b>	1.26	12.48
<b>NaOH 0.1N</b>	12.61	12.65

Mientras que en la Tabla 13, se puede observar que el pH inicial de cada medio de disolución no influye en el resultado del pH final, teniendo predominantemente un pH alcalino que se encuentra por arriba de 12, con lo cual aseguramos que el resultado de la calibración realizada con NaOH 0.1N no se verá afectada. Esto se reafirma con el grafico 2 el cual muestra una comparación de los espectros de absorción obtenidos; en este grafico se observa como el comportamiento final del Acetaminofén no se ve influenciado por el medio de disolución inicial utilizado en cada barrido.

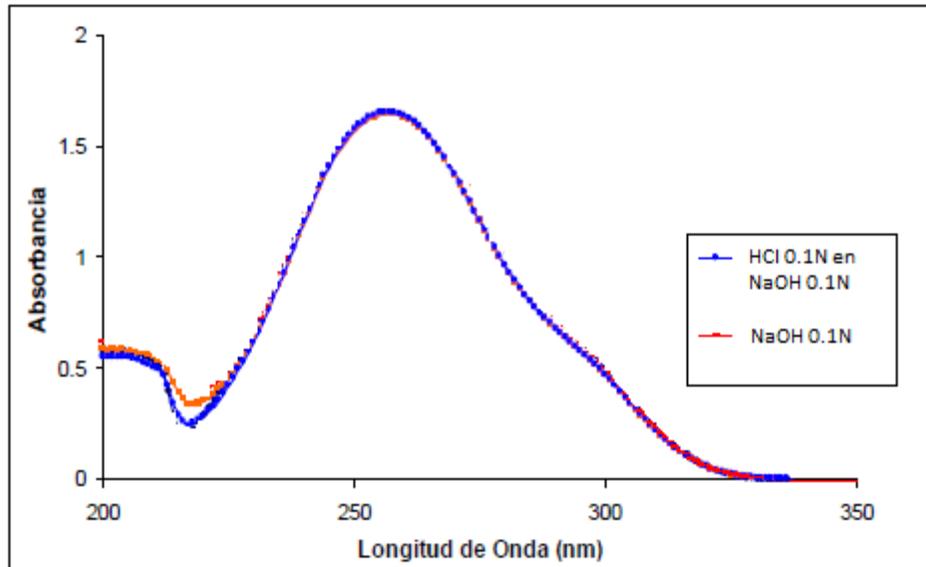


Grafico 2. Comparación entre el espectro de absorción del acetaminofén en HCl 0.1N como medio final de dilución y el espectro de acetaminofén en NaOH 0.1N

### Elección de las longitudes de onda a utilizar.

Una de las ventajas de utilizar el método de MCP es que se puede utilizar el espectro completo para la construcción del modelo con solo el conocimiento del espectro del o los componentes puros de interés. En estos casos, el número de longitudes de onda puede ser grande o pequeño, esto dependerá de las longitudes de onda seleccionadas, ya que ciertas longitudes de onda pueden contener ruido espectral o simplemente no contienen información relevante que pueda ayudar a construir un modelo robusto.

A partir del espectro de Absorción del Acetaminofén en NaOH 0.1N se determinaron las longitudes de onda óptimas para el análisis de Mínimos Cuadrados Parciales, como se puede observar en el grafico 3:

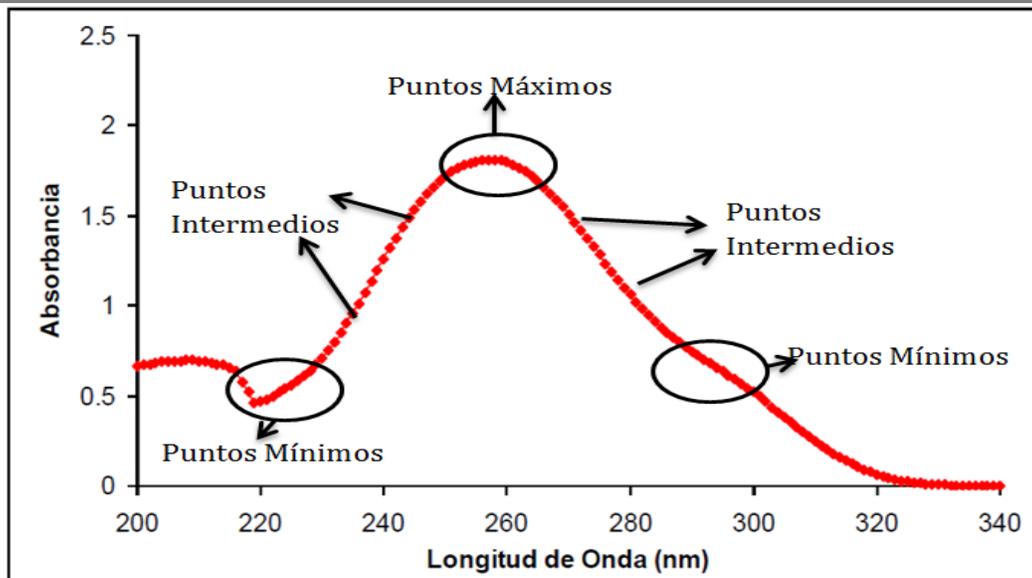


Grafico 3. Puntos de referencia para seleccionar las longitudes de onda en el espectro de absorción de acetaminofén en NaOH 0.1N

Para la selección de las longitudes de onda a utilizar en el desarrollo del método analítico se partió de puntos clave del espectro considerando inicialmente los puntos de mínima absorbancia (puntos mínimos) y los puntos de máxima absorbancia (puntos máximos), las cuales se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Longitudes de onda seleccionadas para el método analítico.

Numero de Longitud	Longitud de onda (nm)
1	296
2	287
3	278.5
4	273.6
5	269
6	256
7	246
8	240
9	231
10	224

El protocolo del método analítico desarrollado para la determinación de la cantidad de Acetaminofén disuelto en los Perfiles de Disolución se puede consultar en el Anexo 2 de este trabajo.

## 4.2 Elaboración de las Tabletas de Acetaminofén.

Para poner a prueba el SIPROCIN fue necesario la elaboración de tabletas de acetaminofén de 300mg con tres velocidades de disolución: rápida intermedia y lenta.

Para la manufactura de tabletas existen diferentes técnicas entre las cuales podemos mencionar principalmente: vía húmeda, vía seca, y compresión directa. Para este caso se decidió utilizar compresión directa. La producción de comprimidos por compactación directa implica tres operaciones secuenciales, el pesado de materia prima, la mezcla del polvo y el tableado. La ventaja de la compactación directa es principalmente su menor costo de producción especialmente en tiempo, de ahí la determinación de utilizar esta tecnología en el presente trabajo.

Para elaborar las tabletas de acetaminofén por compresión directa, fue necesario utilizar un coprocesado para compresión directa el cual es llamado Acetaminofén DC 90, el cual está compuesto de un 90% de Acetaminofén y un 10% de polivinilpirrolidona (PVP). Para obtener diferentes velocidades de disolución se propusieron las siguientes formulaciones:

Tabla 15. Elaboración de Tabletas de Acetaminofén

Producto	Producto A		Producto B		Producto C	
Componente de la tableta	Componente	Cantidad	Componente	Cantidad	Componente	Cantidad
	Acetaminofén DC90	333.33 mg	Acetaminofén DC90	333.33 mg	Acetaminofén DC90	333.33mg
					HPMC 15M	16.67mg
Manufactura	No se mezcló solo se comprimió a una fuerza de 2 toneladas y se dejó un tiempo de contacto de 10 segundos		No se mezcló solo se comprimió a una fuerza de 4 toneladas y se dejó un tiempo de contacto de 10 segundos		Se mezclaron ambos componentes por 1 minuto, se comprimió a una fuerza de 4 toneladas y se dejó con un tiempo de contacto de 15 segundos	

Los resultados de la pruebas farmacotecnicas de las tabletas de productos A, B Y C se encuentran en el anexo 3.

### 4.3 Validación del método analítico de cuantificación de Acetaminofén disuelto.

#### Linealidad y Precisión del Sistema

Para evaluar la linealidad y la precisión del sistema se preparó una curva de calibración con 6 concentraciones (3.7, 7.4, 14.9, 22.4, 29.9, 37.4  $\mu\text{g/ml}$ ), y cada concentración preparada por triplicado, partiendo de una solución stock de una concentración aproximada de 185  $\mu\text{g/ml}$ .

La detección se realizó en espectrofotómetro Cary Varian UV a 10 longitudes onda (ver tabla 14). Para obtención de la respuesta analítica, se obtuvieron primero las absorbancias de cada una de las soluciones de la calibración utilizando el Software Cary Simple Reads, para posteriormente utilizar dichos valores de absorbancia en el análisis multivariante usando el programa MCP ISHEJA (el cual utiliza el algoritmo de Haaland) para así estimar las concentraciones de las soluciones de la calibración.

Tabla 16. Concentración real y concentración estimada de la calibración de Acetaminofén.

Solución	Concentración Real ( $\mu\text{g/ml}$ )	Concentración Estimada ( $\mu\text{g/ml}$ )	Error Relativo
1	3.74	3.7349	-0.24%
2	3.74	3.7152	-1.15%
3	3.74	3.742	0.05%
4	7.48	7.4797	0.07%
5	7.48	7.4373	-0.73%
6	7.48	7.4592	-0.38%
7	14.96	15.0324	0.88%
8	14.96	14.9928	0.33%
9	14.96	15.0195	0.55%
10	22.44	22.4409	0.00%
11	22.44	22.4249	-0.11%
12	22.44	22.4209	-0.27%
13	29.92	29.8852	-0.65%
14	29.92	29.8607	-0.79%
14	29.92	29.9715	0.41%
16	37.4	37.3185	-0.68%
17	37.4	37.4622	0.88%
18	37.4	37.4222	0.44%

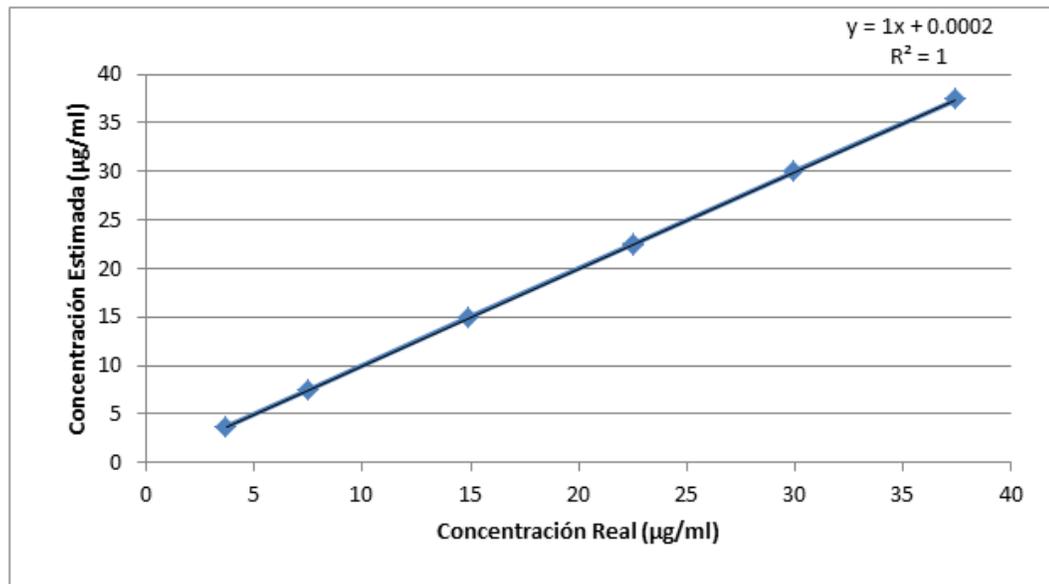


Gráfico 4. Respuesta analítica contra la concentración. Evaluación de la linealidad del sistema.

Tabla 17. Resultados de la evaluación de la linealidad y precisión del sistema.

Parámetro	Parámetro Estadístico	Criterio de Aceptación	Valor Obtenido	Evaluación
Linealidad	Coefficiente de correlación múltiple	$\geq 0.99$	0.9996	Aceptable
	Coefficiente de determinación $R^2$	$\geq 0.98$	0.99999	Aceptable
	IC pendiente	No debe incluir el 0	0.99417-1.00581	Aceptable
Precisión	% CV	$\leq 1.5\%$	0.29141	Aceptable

La tabla 17 y el gráfico 4 indican que los valores de los criterios de aceptación para los parámetros estadísticos de linealidad y precisión son aceptables. Por lo tanto se concluye que el sistema es lineal y preciso.

### **Precisión y Exactitud del Método por el Método de Adición Patrón.**

Un ensayo de adición patrón consiste en analizar un conjunto de muestras adicionadas y no adicionadas para este caso se realizan tres muestras adicionadas y tres muestras no adicionadas con diferentes niveles de concentración. En dicho análisis se estima la concentración de las muestras no adicionadas, estas concentraciones representan los valores de la variable independiente, mientras que para las muestras adicionadas se determina la absorbancia y con ello los valores de la variable dependiente. Para obtener el valor de la cantidad adicionada se realiza una regresión lineal y se interpola.

En la evaluación de los parámetros de precisión y exactitud por método de adición patrón, fue necesaria la preparación de muestras no adicionadas y adicionadas.

Para la preparación de las muestras no adicionadas, primeramente se seleccionaron tres tiempos de muestreo 6, 9 y 12 minutos. Se tomó una tableta de 300mg de acetaminofén y se colocó en el compartimento A del SIPROCIN, y se inició la disolución. El proceso de disolución se detuvo a los 6 minutos, y se obtuvo toda la solución contenida en el compartimento B de SIPROCIN (ver figura 11) y se etiquetó como SOL-T1. Se realizó lo mismo con los otros dos tiempos de muestreo (9 y 12 minutos) para así obtener tres soluciones: SOL-T1, SOL-T2, SOL-T3.

Se tomó 1ml de NaOH 0.1N y se depositó en un matraz volumétrico de 10ml, el cual se llevó a la marca de aforo con la solución SOL-T1, dicha solución se identificó como MTA-T1. El procedimiento anterior se realizó para las otras dos soluciones: SOL-T2 y SOL-T3 para así obtener tres muestras no adicionada: MTA-T1, MTA-T2, MTA-T3.

Para las muestras adicionadas se preparó una solución stock de acetaminofén de una concentración aproximada de 2125  $\mu\text{g/ml}$ , se tomaron 6ml de la solución stock y transfirieron a matraz volumétrico de 25ml, se llevó a la marca de aforo con NaOH 0.1N y se identificó como SOL-C la cual tiene una concentración aproximada de 510  $\mu\text{g/ml}$ . De la SOL-C se tomó 1ml y transfirió a un matraz volumétrico de 10ml y se

llevó a la marca de aforo con la solución del compartimento B del SIPROCIN (SOL-T1) y se identificó como SOL-A1.

El procedimiento anterior se realizó para las soluciones SOL-T2 Y SOL-T3, y para así obtener tres muestras adicionadas SOL-A1, SOL-A2, SOL-A3.

Para estimar la concentración de las muestras no adicionadas y adicionadas se realizó de acuerdo al método analítico del Anexo 2 y así obtener un valor de concentración teórica final de 6.12  $\mu\text{g/ml}$ .

La preparación de las muestras no adicionadas y adicionadas compone a un solo ensayo, así que para evaluar la exactitud y precisión el ensayo se realizó por sextuplicado. Además se realizó una prueba de t de student para comparar la media muestral contra la media poblacional, para determinar si había diferencia entre el valor de concentración recobrada y la concentración adicionada. Los resultados de los ensayos y de la prueba de t de student, se encuentran en la tabla 18 y 19 respectivamente.

Tabla 18. Resultado de los ensayos de adición patrón. Evaluación de exactitud y precisión.

Ensayo	Concentración Adicionada $\mu\text{g/ml}$	Concentración Recuperada $\mu\text{g/ml}$	% Recuperado
1	6.1056	6.0351	98.8459
2	6.1056	6.1099	100.0718
3	6.1056	6.0316	98.7885
4	6.1056	6.0602	99.2570
5	6.1056	6.0954	99.8337
6	6.1056	6.0882	99.7152
		PROMEDIO	99.4187
		DESVEST	0.5363
		CV	0.5394

Tabla 19. Resultados de la prueba de t de student, de la comparación de la media muestral vs la media poblacional.

<b>Coficiente</b>	<b>Valor</b>
$\bar{x}$	6.0701
<b>Sx (Desvest)</b>	0.0327
$\mu$	6.1056
<b>n</b>	6
$\alpha$	0.05
<b>gl</b>	5
<b>t calculada</b>	1.0838
<b>t tablas</b>	2.015

$$t^* = \frac{\bar{x} - \mu}{Sx} \quad \text{Ec. (23)}$$

H0: No hay diferencia en las medias:  $t \text{ calculada} \leq t \text{ de tablas}$

H1: Si hay diferencia en las medias:  $t \text{ calculada} \geq t \text{ de tablas}$

Como la t calculada es menor a la t de tablas no se rechaza la hipótesis nula, es decir no hay evidencia para decir que exista diferencia entre las medias, de la concentración adicionada y la concentración recuperada.

Tabla 20. Resultados de la evaluación de la exactitud y precisión del método.

<b>Parámetro</b>	<b>Parámetro Estadístico</b>	<b>Criterio de Aceptación</b>	<b>Valor Obtenido</b>	<b>Evaluación</b>
<b>Exactitud</b>	%CV	$\leq 3\%$	0.5394	Aceptable
	IC ( $\mu$ )	97-103%	99.4187	Aceptable
<b>Precisión</b>	% CV	$\leq 3\%$	0.5394	Aceptable

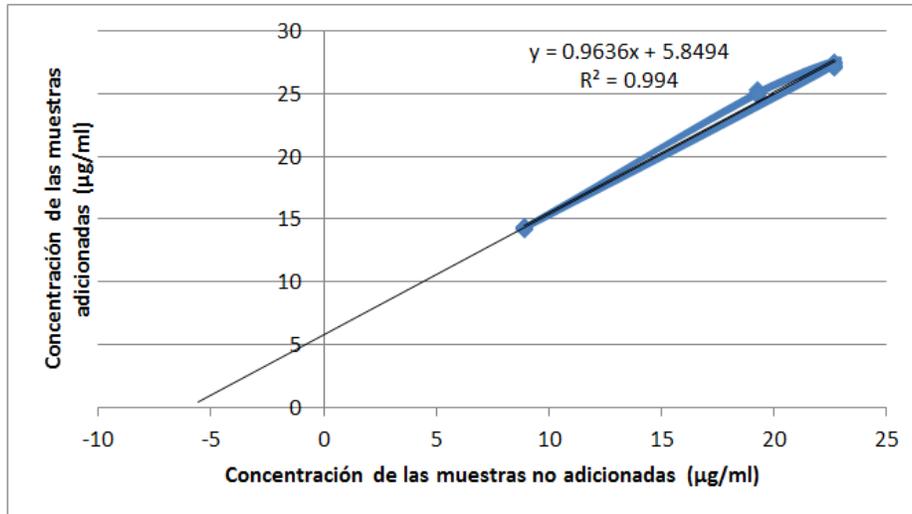


Gráfico 5. Concentración de las muestras adicionadas contra las no adicionadas. Evaluación de la exactitud y precisión del método.

La tabla 20 y el gráfico 5 indican que los valores de los criterios de aceptación para los parámetros estadísticos de la exactitud y precisión son aceptables. Por lo tanto se concluye que el método es exacto y preciso. Los resultados de cada muestra de cada uno de los ensayos se encuentran en el anexo 4.

#### **Linealidad del Método por el Método de Adiciones Patrón.**

La evaluación de la linealidad del método, tiene el mismo principio que en la evaluación de la exactitud y precisión del método, ya que también para este caso se tienen que preparar muestras adicionadas y no adicionadas.

La preparación de las muestras no adicionadas, se realiza de la misma manera que en la evaluación de la exactitud y la precisión. Mientras que en la preparación de las muestras adicionadas se realizaron 5 niveles de concentración de la solución SOL-C (170, 340, 510, 680, 850 µg/ml) el resto del procedimiento se realiza de la misma manera en la que está establecida en la evaluación de la exactitud y precisión del método hasta obtener 15 soluciones adicionadas (SOL-A1, SOL-A2.....SOL-A15) y 3 soluciones no adicionadas (MTA-T1, MTA-T2, MTA-T3).

Para estimar la concentración de las muestras no adicionadas y adicionadas se realizó de acuerdo al método analítico del Anexo 2 y así obtener valores de concentraciones finales aproximadas de 2.04, 4.08, 6.12, 8.16, y 10.20 µg/ml.

La preparación de las muestras no adicionadas y adicionadas compone a un solo ensayo, así que para evaluar la linealidad el ensayo se realizó por triplicado, un ensayo por día. Para determinar que no hubo influencia del día se realizó un diseño de bloques al azar. Los resultados de los ensayos y el análisis de variancia se encuentran en la tabla 21 y 22 respectivamente.

Tabla 21. Resultados de los ensayos de adición patrón. Evaluación de la linealidad.

Ensayo	Concentración Real Adicionada µg/ml	Concentración Estimada Recuperada µg/ml	% de Recuperación
1	2.0428	2.007	98.25%
2	2.0428	2.015	98.64%
3	2.0428	2.070	101.34%
1	4.0857	4.087	100.02%
2	4.0857	4.062	99.41%
3	4.0857	4.055	99.24%
1	6.1286	6.138	100.15%
2	6.1286	6.156	100.45%
3	6.1286	6.134	100.09%
1	8.1715	8.187	100.19%
2	8.1715	8.128	99.47%
3	8.1715	8.117	99.34%
1	10.2144	10.148	99.35%
2	10.2144	10.266	100.50%
3	10.2144	10.211	99.97%
<b>Coefficiente de correlación ( r )</b>		0.9999	
<b>Coefficiente de determinación (R<sup>2</sup>)</b>		0.9998	
<b>Pendiente</b>		1.0001	
<b>Ordenada al origen</b>		-0.0106	
<b>CV (factor de proporcionalidad)</b>		0.9514	
<b>Intervalo de confianza de la pendiente (β1)</b>		0.9933 a 1.0068	
<b>Intervalo de confianza de la ordenada al origen (β0)</b>		-0.0563 a 0.0351	

Tabla 22. Análisis de la variancia realizado para determinar si existe influencia del efecto día sobre el resultado de los ensayos que evaluaron la linealidad.

Fuente de Variación	gl	Suma de Cuadrados	Cuadrados Medios	F calculada	F de tablas
Nivel de Concentración	4	125.2336	31.3084	19804.8707	3.8378
Día	2	0.0003	0.0001	0.1199	4.4589
Error	8	0.0126	0.0015		
Total	14	125.2466			

H0: No existe influencia del día sobre los resultados de los ensayos:

$F \text{ calculada} \leq F \text{ de tablas}$ .

H1: Si existe influencia del día sobre los resultados de los ensayos:

$F \text{ calculada} \geq F \text{ de tablas}$ .

Los resultados de la tabla 22 que muestran la ANADEVIA, muestra que el bloque día tiene una F de tablas mayor que la F calculada, por lo tanto no se rechaza la hipótesis nula, por lo que se concluye que no hay influencia del día sobre los resultados de los ensayos.

Tabla 23. Resultados de la evaluación de la linealidad del método.

Parámetro	Parámetro Estadístico	Criterio de Aceptación	Valor Obtenido	Evaluación
Linealidad	Coeficiente de correlación (r)	$r \geq 99$	0.9999	Aceptable
	Coeficiente de determinación ( $R^2$ )	$R^2 \geq 98$	0.9998	Aceptable
	Intervalo de confianza de la pendiente ( $\beta_1$ )	( $\beta_1$ ) debe incluir la unidad	0.9933 a 1.0068	Aceptable
	Intervalo de confianza de la ordenada al origen ( $\beta_0$ )	( $\beta_0$ ) debe incluir el cero	-0.0563 a 0.0351	Aceptable
	CV	$CV \leq 3\%$	0.9514	Aceptable

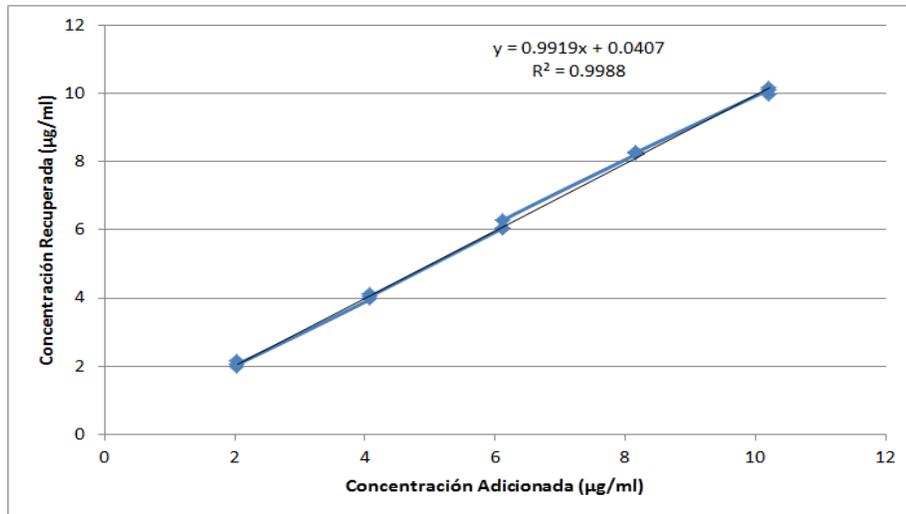


Gráfico 6. Concentración de las muestras adicionadas con las no adicionadas. Evaluación de la linealidad del método.

La tabla 23 y el gráfico 6 indican que los valores de los criterios de aceptación para los parámetros estadísticos de la linealidad del método son aceptables. Por lo tanto se concluye que el método es lineal. Los resultados de cada muestra de cada uno de los ensayos se encuentran en el anexo 5.

### Límite de Detección y Límite de Cuantificación.

Cuando un método analítico se utiliza para análisis de trazas o en casos donde la legislación requiere la ausencia de ciertos analitos, los límites de detección y cuantificación deben estimarse de forma rigurosa,. Su cálculo debe contemplar la totalidad del proceso analítico, es decir se puede o no cuantificar bajo las condiciones experimentales descritas para dicho método con una adecuada exactitud y precisión, y con ello despreciar las probabilidades de considerar valores erróneos y con ello tomar decisiones falsas.

Para el método analítico desarrollado en el presente trabajo fue necesario evaluar los límites de detección y cuantificación, ya que las muestras obtenidas de un perfil de disolución dan como resultado valores de diferentes concentraciones, en algunos casos las concentraciones pueden tomar valores muy pequeños, de ahí la necesidad de evaluar estos parámetros.

Para la evaluación de los límites de detección y cuantificación se elaboraron placebos cargados esto con la finalidad de obtener muestras semejantes a las muestras de los perfiles de disolución. Cabe hacer mención que la evaluación de estos parámetros, se realizó dos veces, ya que una evaluación era para aquellas tabletas que solo contenían acetaminofén DC 90 (Producto A y B), y la segunda evaluación se realizó para las tabletas que contenían acetaminofén DC 90 y 5% de HPMC (Producto C). En ambos casos el procedimiento se realizó de la misma manera.

Se pesó el polvo equivalente a 18.5mg de acetaminofén y se disolvieron en 30ml de HCl 0.1N, se filtró esta muestra con papel Whatman No. 42 y trasvasó a un matraz volumétrico de 50ml, llevando a marca de aforo con HCl 0.1N. y se identificó como solución stock. De la solución stock se tomaron alícuotas de 1, 2, 4, 8, ml y cada una de ellas se transfirió correspondientemente a un matraz volumétrico de 50ml las cuales se llevaron a la marca de aforo con HCl 0.1N. y así obtener cuatro soluciones, las cuales se identificaron como. CON-1, CON-2, CON-3 y CON-4 respectivamente.

Para estimar la concentración de las soluciones (CON-1, CON-2, CON-3, CON-4) se realizó de acuerdo al método analítico del Anexo 2 y así obtener valores de concentraciones finales aproximadas de 0.88, 1.77, 3.55, 7.10  $\mu\text{g/ml}$

El procedimiento anterior corresponde a un solo ensayo, para valorar los límites de detección y cuantificación se realizó por sextuplicado el ensayo anterior, esto con la finalidad de evaluar la precisión y exactitud de las respuestas analíticas para así establecer los siguientes dictámenes:

- Respuestas analíticas precisas y exactas: detectable y cuantificable.
- Respuestas analíticas precisas pero no exactas: es detectable, pero no cuantificable.
- Respuestas analíticas no precisas y no exactas: no detectable y no cuantificable.

Además se realizó una prueba de t de student para comparar la media muestral contra la media poblacional, para determinar si había diferencia entre el valor de concentración estimada y la concentración real. Los resultados de los ensayos y de la prueba de t de student, se encuentran en la tabla 24 y 25 respectivamente para las tabletas del producto A y B, mientras que para las tabletas del producto C se muestran en las tablas 26 y 27.

Tabla 24. Resultados de los ensayos. Valoración de la precisión y exactitud para los límites de detección y cuantificación para las tabletas del producto A y B.

Ensayo	CON-1 % de Recobro	CON-2 % de Recobro	CON-3 % de Recobro	CON-4 % de Recobro
1	97.7606	100.7653	100.3676	100.1281
2	98.2286	101.5530	100.6462	99.3704
3	102.8631	100.2067	100.2869	100.1685
4	98.0837	102.8435	99.8495	99.9888
5	102.3841	99.4078	100.2089	99.8495
6	97.9166	101.2290	97.7743	98.4735
<b>Promedio</b>	99.5395	101.0009	99.8556	99.6631
<b>Desvest</b>	2.3989	1.1812	1.0516	0.6501
<b>CV</b>	2.4100	1.1695	1.0531	0.6523

Tabla 25. Resultados de la prueba de t de student, de la comparación de la media. Valoración de la precisión y exactitud para los límites de detección y cuantificación para las tabletas del producto A y B.

Coeficiente	CON-1	CON-2	CON-3	CON-4
$\bar{x}$	0.8934	1.8079	3.5848	7.1558
<b>Sx (Desvest)</b>	0.0215	0.0211	0.0377	0.0466
$\mu$	0.8976	1.79	3.59	7.18
<b>n</b>	6	6	6	6
<b><math>\alpha</math></b>	0.05	0.05	0.05	0.05
<b>gl</b>	5	5	5	5
<b>t calculada</b>	0.1919	0.8473	0.1372	0.5180
<b>t tablas</b>	2.015	2.015	2.015	2.015

H0: No hay diferencia en las medias:  $t$  calculada  $\leq t$  de tablas

H1: Si hay diferencia en las medias:  $t$  calculada  $\geq t$  de tablas

Tabla 26. Resultados de los ensayos. Valoración de la precisión y exactitud para los límites de detección y cuantificación para las tabletas del producto C.

Ensayo	CON-1 % de Recobro	CON-2 % de Recobro	CON-3 % de Recobro	CON-4 % de Recobro
1	97.9252	96.7678	97.7766	98.4744
2	98.0847	102.8482	99.8502	99.9897
3	97.1254	97.0877	100.6477	99.3717
4	102.8693	100.2091	100.2888	100.1692
5	97.7657	100.7689	100.3686	100.1293
6	102.3908	99.4093	100.2091	99.8502
<b>Promedio</b>	99.3602	99.5152	99.8568	99.6641
<b>Desvest</b>	2.5581	2.3071	1.0512	0.6500
<b>CV</b>	2.5746	2.3183	1.0527	0.6522

Tabla 27. Resultados de la prueba de  $t$  de student, para la comparación de la media. Valoración de la precisión y exactitud para los límites de detección y cuantificación para las tabletas del producto C.

Coefficiente	CON-1	CON-2	CON-3	CON-4
$\bar{x}$	0.8918	1.7813	3.5848	7.1558
<b>Sx (Desvest)</b>	0.0229	0.0412	0.0377	0.0466
$\mu$	0.8976	1.79	3.59	7.18
<b>n</b>	6	6	6	6
<b><math>\alpha</math></b>	0.05	0.05	0.05	0.05
<b>gl</b>	5	5	5	5
<b>t calculada</b>	0.2500	0.2101	0.1361	0.5166
<b>t tablas</b>	2.015	2.015	2.015	2.015

H0: No hay diferencia en las medias:  $t$  calculada  $\leq t$  de tablas

H1: Si hay diferencia en las medias:  $t$  calculada  $\geq t$  de tablas

En las tablas 25 y 27 demuestran que la  $t$  calculada es menor a la  $t$  de tablas para todas las concentraciones preparadas para cada producto, por lo tanto no se rechaza la hipótesis nula, es decir no hay diferencias entre las medias, y con ello se puede concluir que el valor de la concentración estimada y la concentración real es el mismo estadísticamente hablando.

Tabla 28. Resultados de la evaluación de la exactitud y precisión para los límites de detección y cuantificación para los productos A, B.

Parámetro	Parámetro Estadístico	Criterio de Aceptación	Valor Obtenido	Evaluación	Dictamen
<b>CON-1</b>					
<b>Exactitud</b>	%CV	$\leq 3\%$	2.4100	Aceptable	Detectable Y Cuantificable
	IC ( $\mu$ )	97-103%	99.5395	Aceptable	
<b>Precisión</b>	% CV	$\leq 3\%$	2.4100	Aceptable	
<b>CON-2</b>					
<b>Exactitud</b>	%CV	$\leq 3\%$	1.1695	Aceptable	Detectable Y Cuantificable
	IC ( $\mu$ )	97-103%	101.0009	Aceptable	
<b>Precisión</b>	% CV	$\leq 3\%$	1.1695	Aceptable	
<b>CON-3</b>					
<b>Exactitud</b>	%CV	$\leq 3\%$	1.0531	Aceptable	Detectable Y Cuantificable
	IC ( $\mu$ )	97-103%	99.8556	Aceptable	
<b>Precisión</b>	% CV	$\leq 3\%$	1.0531	Aceptable	
<b>CON 4</b>					
<b>Exactitud</b>	%CV	$\leq 3\%$	0.6523	Aceptable	Detectable Y Cuantificable
	IC ( $\mu$ )	97-103%	99.6631	Aceptable	
<b>Precisión</b>	% CV	$\leq 3\%$	0.6523	Aceptable	

Tabla 29. Resultados de la evaluación de la exactitud y precisión para los límites de detección y cuantificación para el producto C.

Parámetro	Parámetro Estadístico	Criterio de Aceptación	Valor Obtenido	Evaluación	Dictamen
<b>CON-1</b>					
<b>Exactitud</b>	%CV	≤3%	2.5746	Aceptable	Detectable Y
	IC (μ)	97-103%	99.3602	Aceptable	
<b>Precisión</b>	% CV	≤3%	2.5746	Aceptable	Cuantificable
<b>CON-2</b>					
<b>Exactitud</b>	%CV	≤3%	2.3183	Aceptable	Detectable Y
	IC (μ)	97-103%	99.5152	Aceptable	
<b>Precisión</b>	% CV	≤3%	2.3183	Aceptable	Cuantificable
<b>CON-3</b>					
<b>Exactitud</b>	%CV	≤3%	1.0527	Aceptable	Detectable Y
	IC (μ)	97-103%	99.8568	Aceptable	
<b>Precisión</b>	% CV	≤3%	1.5527	Aceptable	Cuantificable
<b>CON 4</b>					
<b>Exactitud</b>	%CV	≤3%	0.6522	Aceptable	Detectable Y
	IC (μ)	97-103%	99.6641	Aceptable	
<b>Precisión</b>	% CV	≤3%	0.7522	Aceptable	Cuantificable

Las tablas 28 y 29 indican que los valores de los criterios de aceptación para los parámetros estadísticos de la exactitud y precisión son aceptables para cada una de las concentraciones. Por lo tanto se concluye que el método puede detectar y cuantificar aun en la concentración más pequeña que es de 0.89 μg/ml. Los resultados de cada muestra de cada uno de los ensayos se encuentran en el anexo 6.

#### 4.4 Condiciones de los Ensayos de Disolución

Se tomaron como base los trabajos de Guerrero González Alejandra J. 2010, López Cervantes Israel 2014, Martínez García Mario 2010, Nazario López Nora Nelly 2010, respectivamente, los cuales trabajaron con simuladores compartimentales seriados.

Se establecieron las condiciones de trabajo experimental, es decir se propuso un montaje experimental el cual concordara con el modelo esquemático y el modelo matemático que se mencionan en el punto 3.4.2 de este trabajo, para ello se propuso un montaje experimental como se muestra en las Figura 10 y 11.

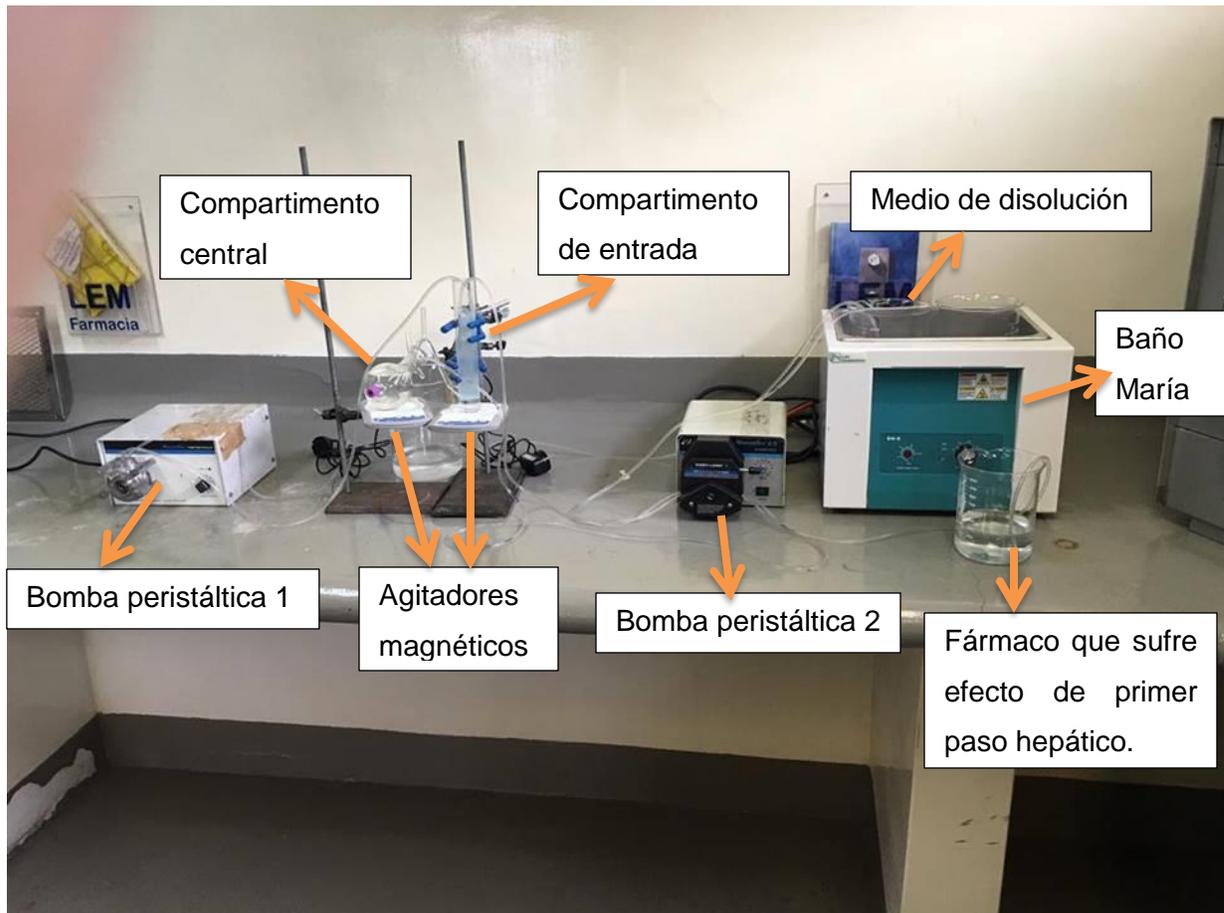


Figura 10. Montaje del Simulador Farmacocinético con Efecto de Primer Paso Hepático

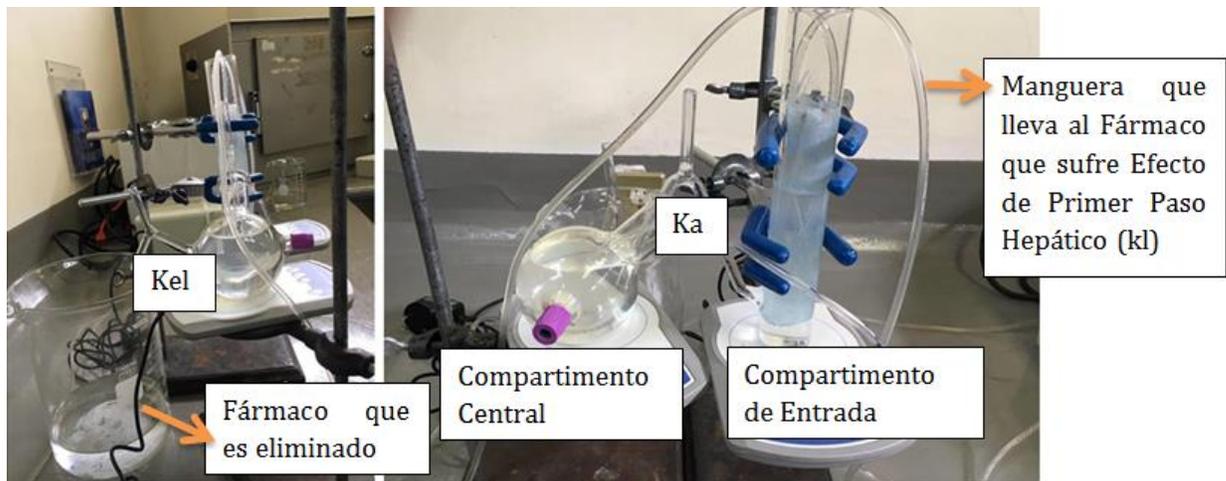


Figura 11. Fotografía lateral y frontal de los dispositivos que conforman el SIPROCIN con efecto de primer paso hepático

Los trabajos de tesis mencionadas anteriormente se tomaron como base para establecer las condiciones para los ensayos:

- I. Numero de ensayos: al tratarse de un estudio exploratorio en el cual únicamente se necesita de información estadística suficiente para llegar a una conclusión sobre la influencia de la velocidad de liberación en efecto de primer paso y con ello en la eficacia de los medicamentos, se propuso elaborar únicamente 6 perfiles de disolución para cada producto de tabletas, para tener un total de 18 perfiles.
- II. Volumen de disolución: aproximadamente 2700ml por ensayo.
- III. Volumen de la muestra: 5ml.
- IV. Volumen de la muestra analítica: 3ml.
- V. Agitación aproximadamente: 75rpm.
- VI. Temperatura:  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$
- VII. Flujo:  $15\text{ml} \pm 1\text{ml}$  al dispositivo de entrada (Bomba Peristáltica 1)
- VIII. Una simulación de efecto de primer paso del 50%, para ello se estableció un flujo de 7.5ml que salen del dispositivo de entrada (Bomba Peristáltica 2)
- IX. Tiempos de muestreo: 3, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 80, 100. 120 min.

- X. Forma de muestreo: Introducir la jeringa al compartimento central 10 segundos antes del tiempo de muestreo y succionar lentamente.
- XI. Forma de colocar la unidad de dosis: se colocó una tableta dentro de la red que se encuentra en el dispositivo de entrada.
- XII. Unidades de dosis empleadas: 6 tabletas de cada producto.
- XIII. Se realizó un perfil de una tableta de cada producto: A, B y C, por día en tres días diferentes por 3 semanas consecutivas.
- XIV. Asignación de orden: se realizó por aleatorización.

La elaboración de dichos perfiles se realizó de acuerdo con el siguiente diseño de bloques al azar, para eliminar el efecto día.

Semana	Sesión	DIA		
		1	2	3
1	Mañana	C	B	A
	Tarde	B	C	A
2	Mañana	B	A	C
	Tarde	A	B	C
3	Mañana	A	C	B
	Tarde	C	A	B

A: Producto APAP-2TON

B: Producto APAP-4TON

C: Producto APAP-4TON-HPMC

Los protocolos del montaje así como de la realización de los perfiles se encuentran en los anexos 7 y 8 respectivamente.

## 5. RESULTADOS.

Una vez que ya se establecieron y se controlaron las condiciones para los ensayos de disolución con el SIPROCIN con efecto de primer paso hepático, se realizaron los perfiles de disolución en medio de HCl 0.1N pH 1.2 de las tabletas de 300mg de acetaminofén de los tres productos manufacturados..

### 5.1 Perfiles de Disolución Tabletadas de Acetaminofén DC90 a 2 Toneladas (Producto A).

En el grafico número 7 se muestra el perfil de disolución de las concentraciones promedio de acetaminofén en función del tiempo del compartimento central (compartimento B) del SIPROCIN con efecto de primer paso, de las tabletas de acetaminofén del Producto A en medio de HCl 0.1N pH 1.2

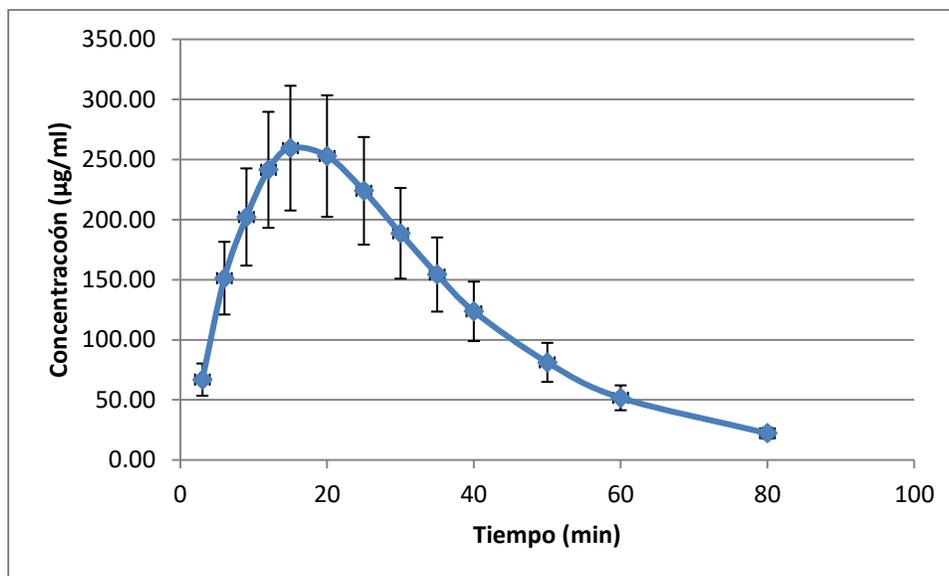


Gráfico 7. Perfil de disolución promedio de las tabletas de acetaminofén del Producto A en HCl 0.1N pH 1.2

En la tabla 30 se muestran las concentraciones obtenidas en cada uno de los ensayos de disolución de las tabletas de acetaminofén que fueron elaboradas a 2 toneladas de compresión, con sus respectivos valores de promedio, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalos de confianza, para cada tiempo. Los valores sombreados corresponden a las  $C_{máx.}$  de cada ensayo.

Tabla 30. Concentraciones de los seis perfiles de disolución elaborados en HCl 0.1N pH 1.2 de las tabletas del Producto A

Tiempo (min)	Perfil 1 µg/ml	Perfil 2 µg/ml	Perfil 3 µg/ml	Perfil 4 µg/ml	Perfil 5 µg/ml	Perfil 6 µg/ml	Media	Desvest	CV	ICS	ICI
3	103.03	49.53	79.66	54.64	69.60	44.93	66.90	21.95	32.82	80.13	53.67
6	203.70	133.08	180.86	127.36	183.72	78.96	151.28	46.49	30.73	179.29	123.27
9	261.58	171.31	245.43	183.45	231.42	119.93	202.19	53.52	26.47	234.44	169.94
12	305.22	224.79	292.16	210.42	261.63	154.30	241.42	56.36	23.34	275.38	207.46
15	323.38	265.69	291.67	229.63	272.37	174.29	259.50	51.91	20.00	290.78	228.23
20	296.58	258.46	277.23	237.81	261.16	186.06	252.88	38.19	15.10	275.89	229.87
25	254.14	207.62	242.53	226.36	230.23	182.91	223.96	25.50	11.39	239.33	208.60
30	209.13	167.24	188.01	206.24	191.87	169.11	188.60	17.77	9.42	199.31	177.89
35	162.86	131.12	149.27	177.09	154.80	150.80	154.32	15.28	9.90	163.53	145.12
40	121.92	105.60	114.86	149.85	124.60	125.33	123.69	14.81	11.97	132.62	114.77
50	77.74	69.29	75.49	99.16	73.32	92.30	81.22	11.78	14.51	88.32	74.12
60	46.85	44.97	39.32	62.61	45.22	71.49	51.74	12.45	24.06	59.24	44.24
80	23.54	11.78	15.79	24.41	15.86	41.72	22.18	10.75	48.45	28.66	15.71

\*\*Las concentraciones a los tiempos de 100 y 120 minutos no fueron considerados, ya que se obtuvieron valores considerados como no cuantificables

En la misma tabla 30 se puede observar que en los tiempos de muestreo de 100 y 120 minutos no se tomaron en cuenta, ya que la concentración es demasiado pequeña para poder estimarlas de ahí que se utilice en ellas el término de “No cuantificable”. Cabe recordar que en la validación del método analítico, una muestra considerada como “No cuantificable” debe tener una concentración menor a 0.89  $\mu\text{g/ml}$  de acetaminofén.

En la figura 12 se muestran los seis perfiles de disolución de acetaminofén obtenidos del Producto A, mientras que en la tabla 31 se pueden observar los parámetros cinéticos obtenidos de cada uno ellos. La constante de absorción y de eliminación aparentes ( $K_a$  y  $K_{el}$ ) que en términos cinéticos en este caso van a ser denominadas como constante de entrada y de salida correspondientemente, se obtuvieron por el método de residuales en el caso de constante de entrada, y la constante de salida por una regresión lineal en la fase terminal de la gráfica semilogarítmica. Igualmente en estos parámetros se muestra a la constante de liberación o también conocida como la constante de la velocidad de disolución aparente ( $k_l$ ), esta fue obtenida mediante al procedimiento establecido en la tesis de Nazario López N.N. 2010. Otro parámetro mostrado en esta misma tabla es el área bajo la curva ( $ABC_{0-\infty}$ ) este parámetro fue estimado por el método de los trapecios.

En la tabla 32 se muestra un análisis de balance de masas esto con la finalidad de observar la transferencia de masa en todo el montaje experimental y así examinar como es esta transferencia hacia el efecto de primer paso. El balance se realizó tomando muestras al final del ensayo de disolución de los dispositivos A y B de SIPROCIN así como también de los volúmenes recolectados de las respectivas salidas del compartimento A y B del SIPROCIN, la salida del compartimento A es el que genera la pérdida o efecto de primer paso. A estas muestras se realizó el mismo método analítico para determinar la cantidad de acetaminofén en ellas. En esta misma tabla se realizó una comparación entre la cantidad estimada por el balance de masas y la dosis administrada.

Tabla 31. Parámetros cinéticos obtenidos de los perfiles de disolución de las tabletas del Producto A

Parámetro	Perfil 1	Perfil 2	Perfil 3	Perfil 4	Perfil 5	Perfil 6
<b>Ka entrada (min<sup>-1</sup>)</b>	0.2204	0.1359	0.1790	0.1328	0.1563	0.1210
<b>t ½ entrada (min)</b>	3.145	5.099	3.873	5.220	4.434	22.407
<b>Kel salida (min<sup>-1</sup>)</b>	0.0419	0.0533	0.0477	0.0394	0.0466	0.0309
<b>t ½ salida (min)</b>	16.5355	13.0155	14.5231	17.5846	14.8731	22.4075
<b>Dosis (mg)</b>	300	299.72	300.09	299.45	300.99	300.90
<b>tmáx. (min)</b>	15	15	12	20	15	20
<b>Cmáx. (µg/ml)</b>	323.379	265.690	292.157	237.808	272.365	186.057
<b>ABC<sub>0-∞</sub> (µg*ml/min)</b>	11865.002	9127.065	10592.142	10910.294	10424.825	9974.329
<b>KI (min<sup>-1</sup>)</b>	0.3181	0.1565	0.2628	0.1285	0.2457	0.0710

Tabla 32. Resultados de los balances de masas de cada uno de los perfiles de disolución de las tabletas del Producto A

Cantidad mg	Perfil 1	Perfil 2	Perfil 3	Perfil 4	Perfil 5	Perfil 6
<b>Cantidad que se fue al efecto de primer paso</b>	142.8541	147.6141	137.8372	146.5046	150.3578	148.5317
<b>Cantidad en el compartimento A</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Cantidad en el compartimento B</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Cantidad que paso por el compartimento B</b>	145.0325	145.0325	152.5861	149.2394	140.7594	150.2250
<b>Cantidad que hay en las muestras</b>	11.9483	9.2217	10.9975	9.0377	10.6311	8.1280
<b>Cantidad Total</b>	299.8349	301.8684	303.4209	304.7817	301.7483	308.8847
<b>%</b>	99.9%	100.7%	101.1%	101.7%	100.3%	101.9%

\*NC: No cuantificable.

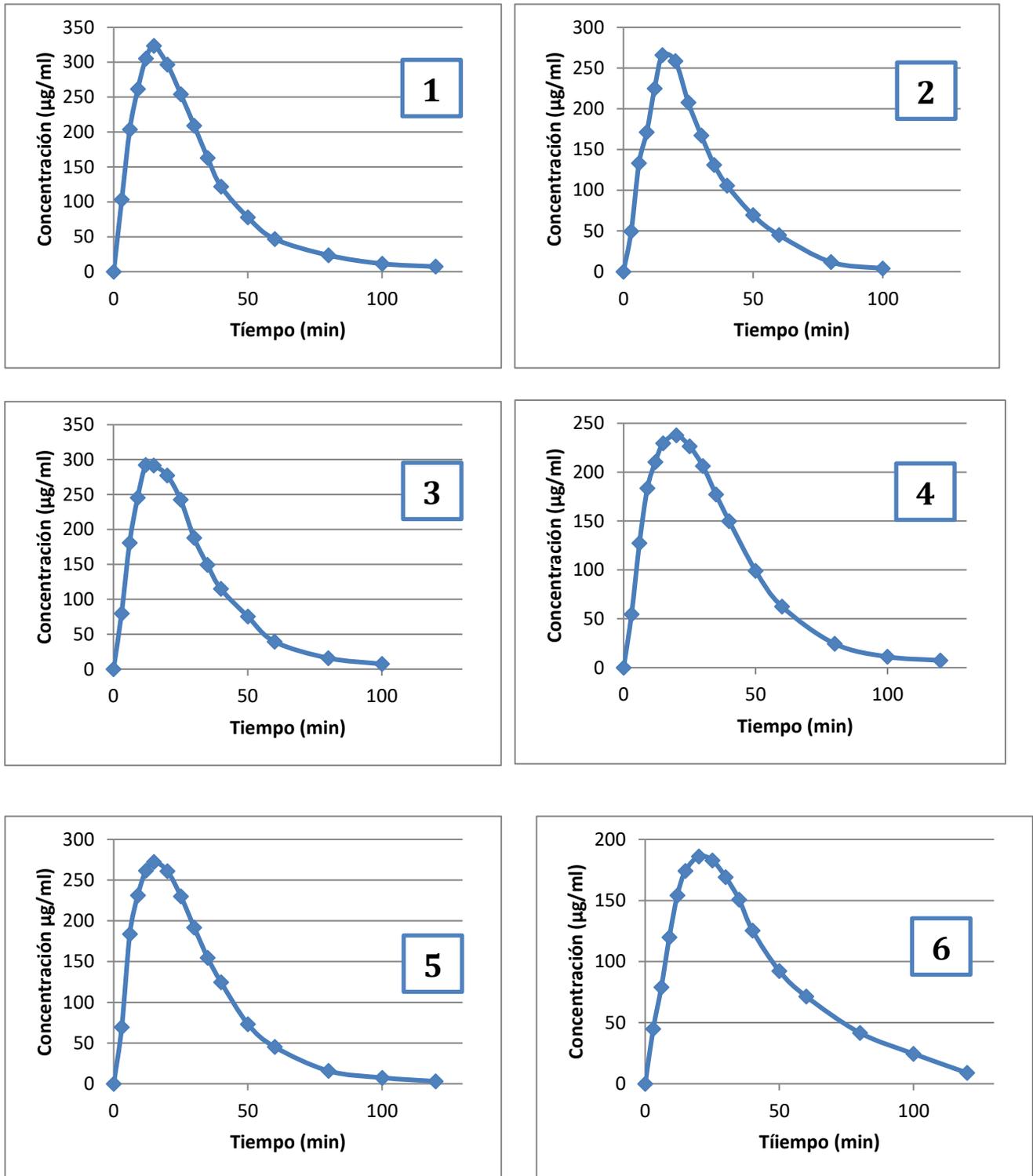


Figura 12. Perfiles de disolución de las tabletas del Producto A en HCL 0.1N pH 1.2.  
 Nota, el número corresponde al número de ensayo.

## 5.2 Perfiles de Disolución Tabletas de Acetaminofén DC90 a 4 Toneladas (Producto B).

En el gráfico número 8 se muestra el perfil de disolución de las concentraciones promedio de acetaminofén del compartimento central (compartimento B) del SIPROCIN con efecto de primer paso, de las tabletas de acetaminofén del Producto B en medio de HCl 0.1N pH 1.2

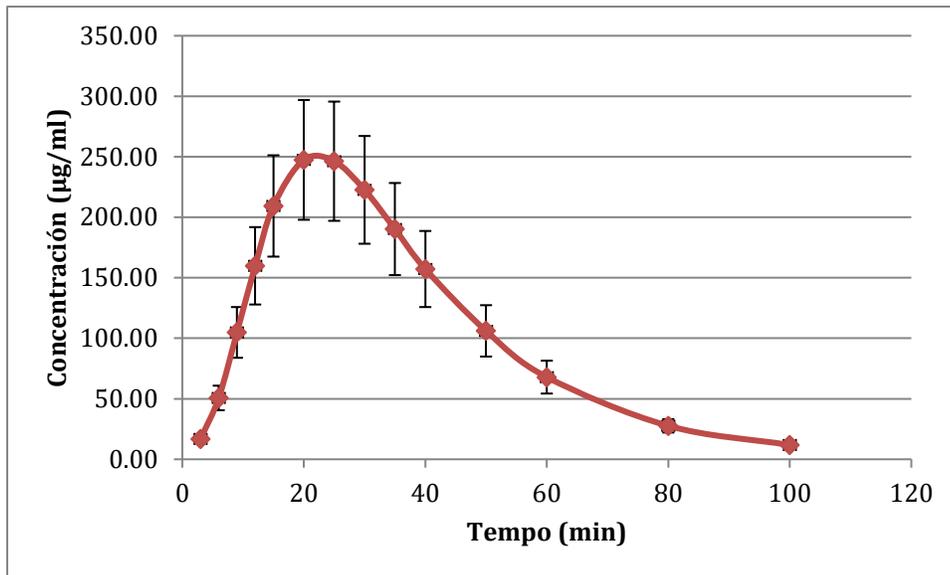


Grafico 8. Perfil de disolución promedio de las tabletas de acetaminofén del Producto B en HCl 0.1N pH 1.2

En la tabla 33 se muestran las concentraciones obtenidas en cada uno de los ensayos de disolución de las tabletas de acetaminofén del Producto B, con sus respectivos valores de promedio, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalos de confianza, para cada tiempo. Los valores sombreados corresponde a las  $C_{m\acute{a}x}$ . de cada ensayo.

En la misma tabla 33 se puede observar que en el tiempo de muestreo 120 minutos no fue tomado en cuenta, ya que la concentración fue demasiado pequeña para poder estimarla de ahí que se utilice en ellas el término de “No cuantificable”.

Tabla 33. Concentraciones de los seis perfiles de disolución elaborados en HCl 0.1N pH 1.2 de las tabletas del Producto B

Tiempo (min)	Perfil 1 $\mu\text{g/ml}$	Perfil 2 $\mu\text{g/ml}$	Perfil 3 $\mu\text{g/ml}$	Perfil 4 $\mu\text{g/ml}$	Perfil 5 $\mu\text{g/ml}$	Perfil 6 $\mu\text{g/ml}$	Media	Desvest	CV	ICS	ICI
3	17.97	7.18	11.87	21.87	22.78	19.18	16.81	5.55	33.06	20.16	13.46
6	67.42	33.29	38.81	69.77	44.91	49.89	50.68	13.67	26.97	58.92	42.44
9	138.70	67.63	92.14	153.32	74.95	102.22	104.83	31.47	30.02	123.79	85.87
12	190.42	116.98	159.04	233.28	119.27	140.27	159.88	41.22	25.78	184.71	135.04
15	229.81	175.38	225.17	284.74	155.29	185.65	209.34	42.79	20.44	235.13	183.55
20	258.32	229.18	287.04	301.21	200.47	208.30	247.42	37.96	15.34	270.30	224.54
25	250.31	234.35	288.48	275.91	210.22	218.63	246.32	28.52	11.57	263.51	229.13
30	223.24	214.75	253.25	232.96	204.04	207.67	222.65	16.71	7.50	232.72	212.58
35	187.40	183.27	208.50	191.85	177.87	192.76	190.28	9.59	5.04	196.06	184.50
40	151.60	153.85	161.41	150.48	155.43	170.61	157.23	6.93	4.40	161.41	153.05
50	92.09	107.42	96.48	91.75	117.69	131.17	106.10	14.48	13.65	114.83	97.37
60	54.26	71.07	56.95	54.76	75.47	94.79	67.88	14.54	21.42	76.65	59.12
80	19.06	30.72	19.48	20.25	31.00	45.23	27.62	9.35	33.86	33.26	21.99
100	7.60	8.52	7.53	7.78	13.89	25.73	11.79	6.62	56.23	15.78	7.80

\*\*Las concentraciones a los 120 minutos no fueron considerados , ya que se obtuvieron valores considerados como no cuantificables

En la figura 13 se muestran los seis perfiles de disolución de acetaminofén obtenidos de las tabletas del Producto B, mientras que en la tabla 34 se pueden observar los parámetros cinéticos obtenidos de cada uno ellos.

En la tabla 35 se muestra un análisis de balance de masas esto con la finalidad de observar la transferencia de masa en todo el montaje experimental. En esta misma tabla se realizó una comparación entre la cantidad estimada por el balance de masas y la dosis administrada.

Tabla 34. Parámetros cinéticos obtenidos de los perfiles de disolución de las tabletas del Producto B.

Parámetro	Perfil 1	Perfil 2	Perfil 3	Perfil 4	Perfil 5	Perfil 6
<b>Ka entrada (min<sup>-1</sup>)</b>	0.10397	0.08043	0.09029	0.12391	0.07821	0.08586
<b>t ½ entrada (min)</b>	6.6665	8.6180	7.6769	5.5940	8.8630	8.0728
<b>Kel salida (min<sup>-1</sup>)</b>	0.04639	0.04742	0.05379	0.04660	0.03617	0.03212
<b>t ½ salida (min)</b>	14.943	14.618	12.886	14.873	19.165	21.577
<b>Dosis (mg)</b>	297.65	299.567	299.819	299.729	300.81	300.63
<b>tmáx. (min)</b>	20	25	25	20	25	25
<b>Cmáx. (µg/ml)</b>	258.318	288.481	288.481	301.211	210.224	218.634
<b>ABC<sub>0-∞</sub> (µg*ml/min)</b>	10296.008	9858.441	10610.557	11139.697	10117.334	11737.678
<b>KI (min<sup>-1</sup>)</b>	0.11475	0.0916	0.0908	0.1371	0.0615	0.0678

Tabla 35. Resultados de los balances de masas de cada uno de los perfiles de disolución de las tabletas del Producto B

Cantidad mg	Perfil 1	Perfil 2	Perfil 3	Perfil 4	Perfil 5	Perfil 6
<b>Cantidad que se fue al efecto de primer paso</b>	140.830	134.452	130.534	138.044	157.930	133.151
<b>Cantidad en el compartimento A</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Cantidad en el compartimento B</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Cantidad que paso por el compartimento B</b>	146.148	148.393	159.357	151.576	133.245	149.715
<b>Cantidad que hay en las muestras</b>	9.403	9.493	8.183	10.411	8.066	9.020
<b>Cantidad Total</b>	298.052	293.278	299.323	301.442	306.766	297.875
<b>%</b>	99.33%	97.9%	99.8%	100.6%	102.0%	99.1%

\*NC: No cuantificable.

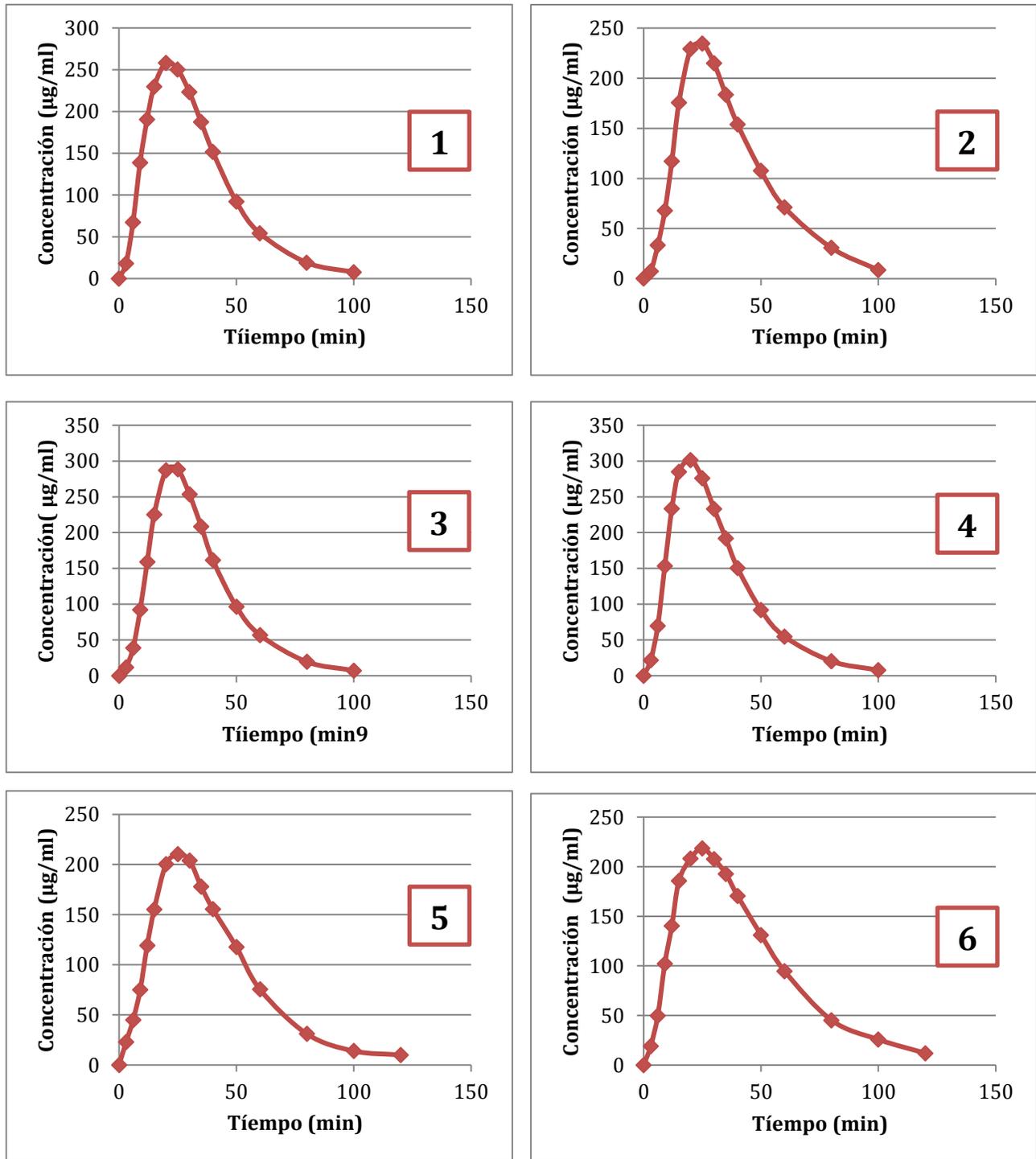


Figura 13. Perfiles de disolución de las tabletas del Producto B en HCL 0.1N pH 1.2.

Nota, el número corresponde al número de ensayo.

### 5.3 Perfiles de Disolución Tabletas de Acetaminofén DC90 y HPMC a 4 Toneladas (Producto C).

En el grafico número 9 se muestra el perfil de disolución de las concentraciones promedio de acetaminofén del compartimento central (compartimento B) del SIPROCIN con efecto de primer paso, que proceden de las tabletas de acetaminofén del Producto C en medio de HCl 0.1N pH 1.2

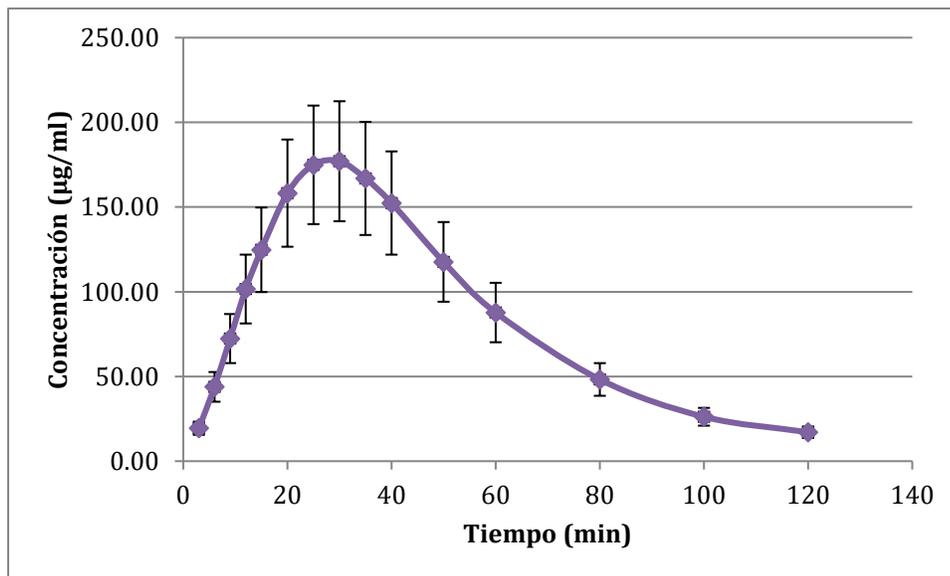


Gráfico 9. Perfil de disolución promedio de las tabletas de acetaminofén del Producto C en HCl 0.1N pH 1.2

En la tabla 36 se muestran las concentraciones obtenidas en cada uno de los ensayos de disolución de las tabletas del Producto C, con sus respectivos valores de promedio, desviación estándar, coeficiente de variación e intervalos de confianza, para cada tiempo. Los valores sombreados corresponden a las  $C_{máx.}$  de cada ensayo.

Tabla 36. Concentraciones de los seis perfiles de disolución elaborados en HCl 0.1N pH 1.2 de las tabletas del Producto C

Tiempo (min)	Perfil 1 µg/ml	Perfil 2 µg/ml	Perfil 3 µg/ml	Perfil 4 µg/ml	Perfil 5 µg/ml	Perfil 6 µg/ml	Media	Desvest	CV	ICS	ICI
3	20.96	8.81	17.20	17.15	21.62	30.95	19.45	6.6203	34.0440	23.44	15.46
6	37.52	28.40	36.75	43.52	43.96	72.97	43.85	14.0062	31.9385	52.29	35.41
9	61.89	53.33	61.61	74.95	63.57	118.86	72.37	21.7323	30.0309	85.46	59.27
12	88.62	75.34	84.41	108.82	85.99	166.44	101.60	30.6946	30.2101	120.10	83.11
15	110.16	103.46	104.73	135.65	106.58	188.09	124.78	30.3549	24.3273	143.07	106.49
20	137.86	160.85	138.62	177.40	133.52	201.07	158.22	24.5624	15.5243	173.02	143.42
25	156.37	199.08	159.66	188.06	154.25	192.06	174.91	18.5027	10.5782	186.06	163.77
30	162.03	205.72	173.15	185.14	160.09	176.20	177.06	15.3640	8.6775	186.31	167.80
35	154.35	193.16	173.69	169.64	155.35	155.23	166.90	13.9670	8.3683	175.32	158.49
40	140.40	171.58	164.69	152.44	142.91	142.28	152.38	11.9392	7.8350	159.58	145.19
50	105.87	125.02	135.28	113.65	116.29	109.66	117.63	9.8790	8.3985	123.58	111.68
60	76.76	89.04	103.86	79.38	92.40	84.95	87.73	8.9563	10.2088	93.13	82.34
80	43.98	44.51	53.20	37.96	60.05	49.68	48.23	7.1186	14.7594	52.52	43.94
100	27.31	20.76	15.87	18.12	41.76	33.47	26.21	9.1102	34.7543	31.70	20.72
120	18.01	12.39	7.15	9.80	31.26	25.83	17.07	9.0905	53.2464	22.55	11.60

En la figura 14 se muestran los seis perfiles de disolución de acetaminofén de las tabletas del Producto C, mientras que en la tabla 37 se pueden observar los parámetros cinéticos obtenidos de cada uno ellos.

En la tabla 38 se muestra un análisis de balance de masas esto con la finalidad de observar la transferencia de masa en todo el montaje experimental. En esta misma tabla se realizó una comparación entre la cantidad estimada por el balance de masas y la dosis administrada.

Tabla 37. Parámetros cinéticos obtenidos de los perfiles de disolución de las tabletas del Producto C

Parámetro	Perfil 1	Perfil 2	Perfil 3	Perfil 4	Perfil 5	Perfil 6
<b>Ka entrada (min<sup>-1</sup>)</b>	0.0682	0.0575	0.0650	0.0714	0.0656	0.1489
<b>t ½ entrada (min)</b>	10.1620	12.0579	10.6717	9.7071	10.5717	4.6553
<b>Kel salida (min<sup>-1</sup>)</b>	0.02590	0.03341	0.04384	0.03454	0.01944	0.02212
<b>t ½ salida (min)</b>	26.762	20.749	15.811	20.067	35.659	31.329
<b>Dosis (mg)</b>	299.98	299.91	300.17	300.60	300.51	301.45
<b>tmáx., (min)</b>	30	30	35	25	30	20
<b>Cmáx. (µg/ml)</b>	162.034	205.720	173.692	188.063	160.093	201.071
<b>ABC<sub>0-∞</sub> (µg*ml/min)</b>	9685.270	10378.222	9940.541	9850.704	11665.617	11069.272
<b>KI (min<sup>-1</sup>)</b>	0.0375	0.0537	0.0394	0.0509	0.0369	0.0728

Tabla 38. Resultados de los balances de masas de cada uno de los perfiles de disolución de las tabletas del Producto C

Cantidad mg	Perfil 1	Perfil 2	Perfil 3	Perfil 4	Perfil 5	Perfil 6
<b>Cantidad que se fue al efecto de primer paso</b>	146.873	135.906	148.661	144.695	138.687	131.609
<b>Cantidad en el compartimento A</b>	1.654	1.654	0.032	0.803	4.411	0.229
<b>Cantidad en el compartimento B</b>	5.204	5.204	1.225	3.295	9.342	7.756
<b>Cantidad que paso por el compartimento B</b>	133.880	150.687	141.664	146.012	154.677	156.734
<b>Cantidad que hay en las muestras</b>	6.711	6.711	7.139	7.558	7.048	8.739
<b>Cantidad Total</b>	294.322	300.162	298.721	302.362	314.166	305.067
<b>%</b>	98.1%	100.1%	99.5%	100.6%	104.5%	101.2%

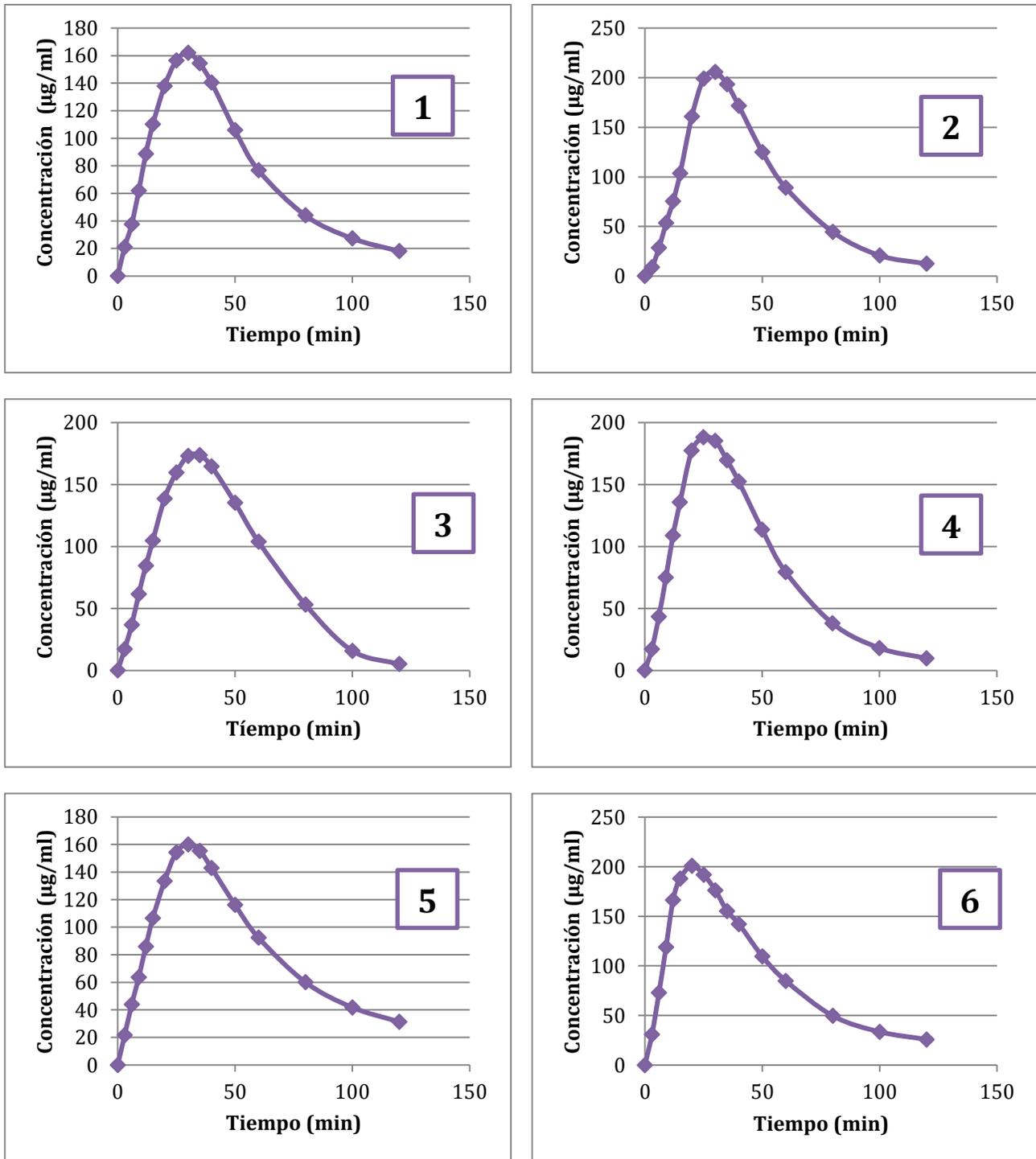


Figura 14. Perfiles de disolución de las tabletas del Producto C en HCL 0.1N pH 1.2.

Nota, el número corresponde al número de ensayo.

#### **5.4 Cálculo de la Incertidumbre para las Concentraciones de los Perfiles de Disolución.**

El cálculo se determinó durante la aplicación del método analítico (ver anexo 2) a las muestras recabadas de los ensayos, ya que la estimación de la incertidumbre se realizó en primera instancia a las soluciones que componen a la curva de calibración que se utiliza a su vez en la determinación de la respuesta analítica de las muestras problemas que se obtienen del perfil de disolución, tal y como se muestra en el punto 3.6.3. del marco teórico de este trabajo.

Por día se realizaron 2 ensayos y por cada día se realizó una curva de calibración. Los resultados de incertidumbre para cada concentración de los ensayos realizados en el presente trabajo se muestran en las tablas 39 para el producto A, 40 para el B y 41 para el producto C.

Tabla 39. Cálculo de la Incertidumbre para cada concentración de los Perfiles de Disolución de las Tabletas del Producto A.

Tiempo (min)	Perfil 1 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida	Perfil 2 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida	Perfil 3 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida
3	103.03	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	49.53	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	79.66	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
6	203.70	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	133.08	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	180.86	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
9	261.58	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	171.31	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	245.43	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
12	305.22	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	224.79	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	292.16	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
15	323.38	$\pm 0.14 \mu\text{g/ml}$	265.69	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	291.67	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
20	296.58	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	258.46	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	277.23	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
25	254.14	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	207.62	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	242.53	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
30	209.13	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	167.24	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	188.01	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
35	162.86	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	131.12	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	149.27	$\pm 0.09 \mu\text{g/ml}$
40	121.92	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	105.60	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	114.86	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
50	77.74	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	69.29	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	75.49	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
60	46.85	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	44.97	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	39.32	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
80	23.54	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	11.78	$\pm 0.13 \mu\text{g/ml}$	15.79	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
Tiempo (min)	Perfil 4 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida	Perfil 5 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida	Perfil 6 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida
3	103.03	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	49.53	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	79.66	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
6	203.70	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	133.08	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	180.86	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
9	261.58	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	171.31	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	245.43	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
12	305.22	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	224.79	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	292.16	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
15	323.38	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	265.69	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	291.67	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
20	296.58	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	258.46	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	277.23	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
25	254.14	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	207.62	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	242.53	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
30	209.13	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	167.24	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	188.01	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
35	162.86	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	131.12	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	149.27	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
40	121.92	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	105.60	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	114.86	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
50	77.74	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	69.29	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	75.49	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
60	46.85	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	44.97	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	39.32	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
80	23.54	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	11.78	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	15.79	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$

\*\*Las concentraciones a los tiempos de 100 y 120 minutos no fueron considerados, ya que se obtuvieron valores considerados como no cuantificables y por ende no se calculó la incertidumbre.

Tabla 40. Cálculo de la Incertidumbre para cada concentración de los Perfiles de Disolución de las Tabletas del Producto B.

Tiempo (min)	Perfil 1 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida	Perfil 2 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida	Perfil 3 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida
3	17.97	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	7.18	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	11.87	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
6	67.42	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	33.29	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	38.81	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
9	138.70	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	67.63	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	92.14	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
12	190.42	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	116.98	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	159.04	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
15	229.81	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	175.38	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	225.17	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
20	258.32	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	229.18	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	287.04	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
25	250.31	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	234.35	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	288.48	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
30	223.24	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	214.75	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	253.25	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
35	187.40	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	183.27	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	208.50	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
40	151.60	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	153.85	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	161.41	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
50	92.09	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	107.42	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	96.48	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
60	54.26	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	71.07	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	56.95	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
80	19.06	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	30.72	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	19.48	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
100	7.60	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	8.52	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	7.53	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$
Tiempo (min)	Perfil 4 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida	Perfil 5 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida	Perfil 6 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida
3	21.87	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	22.78	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	19.18	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$
6	69.77	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	44.91	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	49.89	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$
9	153.32	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	74.95	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	102.22	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$
12	233.28	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	119.27	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$	140.27	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$
15	284.74	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	155.29	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$	185.65	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$
20	301.21	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	200.47	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$	208.30	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$
25	275.91	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	210.22	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$	218.63	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$
30	232.96	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	204.04	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$	207.67	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$
35	191.85	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	177.87	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$	192.76	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$
40	150.48	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	155.43	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$	170.61	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$
50	91.75	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	117.69	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$	131.17	$\pm 0.06 \mu\text{g/ml}$
60	54.76	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	75.47	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	94.79	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$
80	20.25	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	31.00	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	45.23	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$
100	7.78	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	13.89	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$	25.73	$\pm 0.07 \mu\text{g/ml}$

\*\*Las concentraciones a los tiempos de 100 y 120 minutos no fueron considerados, ya que se obtuvieron valores considerados como no cuantificables y por ende no se calculó la incertidumbre

Tabla 41. Cálculo de la Incertidumbre para cada concentración de los Perfiles de Disolución de las Tabletas del Producto C.

Tiempo (min)	Perfil 1 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida	Perfil 2 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida	Perfil 3 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida
3	20.96	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	8.81	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	17.20	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
6	37.52	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	28.40	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	36.75	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
9	61.89	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	53.33	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	61.61	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
12	88.62	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	75.34	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	84.41	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
15	110.16	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	103.46	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	104.73	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
20	137.86	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	160.85	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	138.62	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
25	156.37	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	199.08	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	159.66	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
30	162.03	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	205.72	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	173.15	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
35	154.35	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	193.16	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	173.69	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
40	140.40	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	171.58	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	164.69	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
50	105.87	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	125.02	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	135.28	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
60	76.76	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	89.04	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	103.86	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
80	43.98	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	44.51	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	53.20	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
100	27.31	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	20.76	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	15.87	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
120	18.01	$\pm 0.10 \mu\text{g/ml}$	12.39	$\pm 0.04 \mu\text{g/ml}$	7.15	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
Tiempo (min)	Perfil 4 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida	Perfil 5 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida	Perfil 6 $\mu\text{g/ml}$	Incertidumbre Expandida
3	17.15	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	21.62	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	30.95	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
6	43.52	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	43.96	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	72.97	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
9	74.95	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	63.57	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	118.86	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
12	108.82	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	85.99	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	166.44	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
15	135.65	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	106.58	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	188.09	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
20	177.40	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	133.52	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	201.07	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
25	188.06	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	154.25	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	192.06	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
30	185.14	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	160.09	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	176.20	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
35	169.64	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	155.35	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	155.23	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
40	152.44	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	142.91	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	142.28	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
50	113.65	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	116.29	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	109.66	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
60	79.38	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	92.40	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	84.95	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
80	37.96	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	60.05	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	49.68	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
100	18.12	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	41.76	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	33.47	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$
120	9.80	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	31.26	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$	25.83	$\pm 0.08 \mu\text{g/ml}$

## 5.5 Análisis Estadístico del Diseño de Bloques

En cualquier experimento, la variabilidad proveniente de un factor de ruido que puede afectar los resultados. El objetivo de un diseño experimental es bloquear estos factores y tener así comparaciones precisas entre los tratamientos bajo estudio. Utilizar bloques es una forma de reducir y controlar el error experimental a través de un Análisis de Variancia (ANADEVA) para tener mayor precisión.

En el diseño de bloques las unidades experimentales quedan agrupadas en bloques de unidades homogéneas, cada tratamiento se asigna al azar a un número igual de unidades experimentales en cada bloque y es posible hacer comparaciones más precisas entre los tratamientos dentro del conjunto homogéneo de unidades experimentales en un bloque<sup>5</sup>.

Un factor de ruido es un factor que probablemente tiene un efecto en la respuesta pero que no nos interesa estudiar. En este caso el efecto de ruido es la secuencia de los ensayos por día, es por ello que se utilizó la formación de bloque por día eliminando este efecto y así comparar los productos de las tabletas (Producto A, Producto B y Producto C)

Este análisis se le realizó a los parámetros cinéticos de:  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{m\acute{a}x}$ ,  $ABC_{0-\infty}$ . con la finalidad de observar como es la afectación de la velocidad de liberación de las tabletas del Producto A, Producto B y Producto C a estos parámetros cuando hay una simulación de efecto de primer paso hepático. Por esta razón se realizó también este análisis al parámetro de KI para determinar si realmente la velocidad liberación entre producto es diferente o no.

El modelo estadístico del diseño es el siguiente:

$$y_{ij} = \mu + \tau_i + \beta_j + \varepsilon_{ij} \text{ (Ec. 29)}$$

### Hipótesis:

H0:  $\mu_1 = \mu_2$

H1:  $\mu_1 \neq \mu_2$

## Criterios

Si  $F$  calculado  $\leq F$  de tablas; No se rechaza la  $H_0$

Si  $F$  calculado  $\geq F$  de tablas; Se rechaza la  $H_1$

Tabla 42. Análisis de variancia para la KI

Fuente de Variación	gl	Suma de Cuadrados	Cuadros Medios	F calculada	F Tablas
Producto	2	0.0696	0.0348	9.7157	4.1028
Día	5	0.0128	0.0026	0.7134	3.3258
Error	10	0.0358	0.0036		
Total	17	0.1182			

En la tabla 42 se muestra el análisis de variancia para la KI en él se demuestra que el factor día no afecta al resultado de los ensayos, ya que  $F$  de tablas es mayor que  $F$  de calculada.

En la gráfica número 10 se muestran el promedio y los intervalos de confianza de las constantes de liberación de cada uno de los productos.

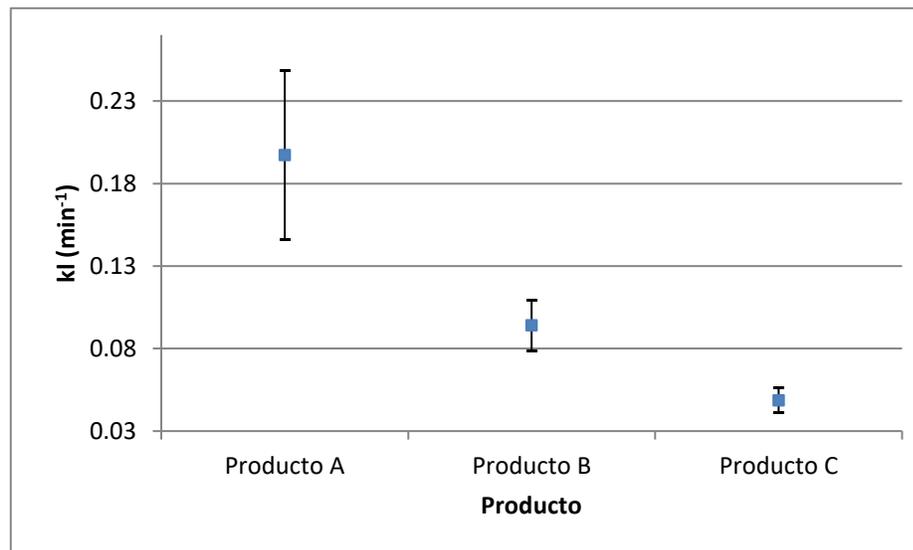


Gráfico 10. Intervalos de confianza de las constantes de liberación para cada producto de las tabletas de acetaminofén.

Tabla 43. Análisis de variancia para la  $C_{m\acute{a}x}$ .

Fuente de Variación	gl	Suma de Cuadrados	Cuadros Medios	F calculada	F Tablas
Producto	2	23233.7317	11616.8658	8.2332	4.1028
Día	5	5908.6047	1181.7209	0.8375	3.3258
Error	10	14109.6167	1410.9616		
Total	17	43251.9531			

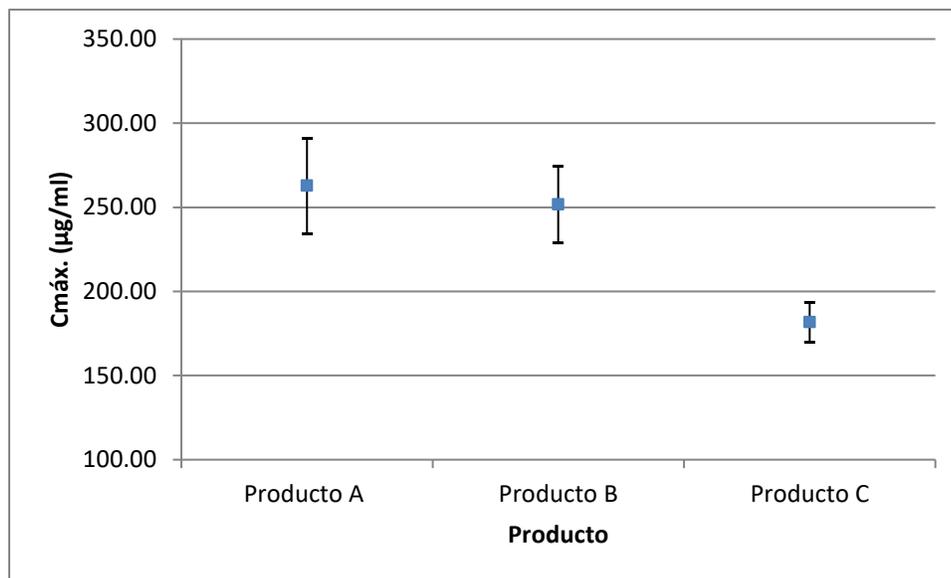


Gráfico 11. Intervalos de confianza de las concentraciones máximas para cada producto de las tabletas de acetaminofén.

Tabla 44. Análisis de variancia para la  $t_{m\acute{a}x}$ .

Fuente de Variación	gl	Suma de Cuadrados	Cuadros Medios	F Calculada	F Tablas
Producto	2	448.7777	224.3888	11.1883	4.1028
Día	5	16.9444	3.3888	0.1689	3.3258
Error	10	200.5555	20.0555		
Total	17	666.2777			

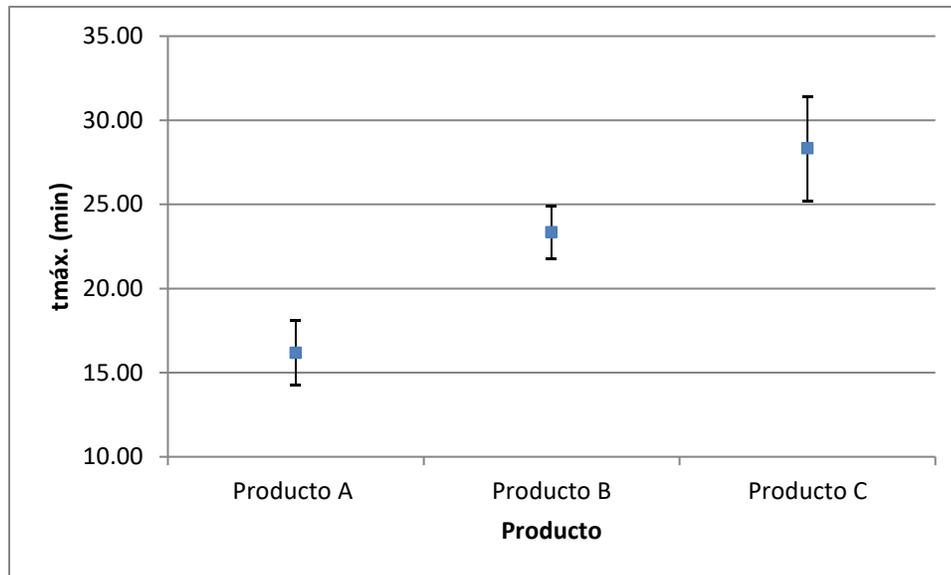


Gráfico 12. Intervalos de confianza de los tiempos máximos para cada producto de las tabletas de acetaminofén.

En las tablas 43 y 44 se encuentran el análisis de variancia para los parámetros de  $C_{máx.}$  y  $t_{máx.}$ , en ellas se observa que en ambos parámetros el factor día no afecta al resultado de los ensayos ya que  $F$  de tablas es mayor a  $F$  calculada.

En las gráficas 11 y 12 se muestran los promedios y los intervalos de confianza de las  $C_{máx.}$  y  $t_{máx.}$  de cada uno de los productos.

Tabla 45. Análisis de variancia para el  $ABC_{0-\infty}$ .

Fuente de Variación	gl	Suma de Cuadrados	Cuadros Medios	F Calculada	F Tablas
<b>Producto</b>	2	70186.7792	35093.3896	0.0420	4.1028
<b>Día</b>	5	3473025.49	694605.098	0.8303	3.3258
<b>Error</b>	10	8365345.2	836534.52		
<b>Total</b>	17	11908557.5			

En la tabla 45 se muestra el análisis de variancia del  $ABC_{0-\infty}$ , en este análisis se muestra que el factor día no afecta al resultado de los ensayos ya que la F de tablas es mayor a F calculada.

En la gráfica 13 se muestran el promedio y los intervalos de confianza de las constantes de liberación de cada uno de los productos.

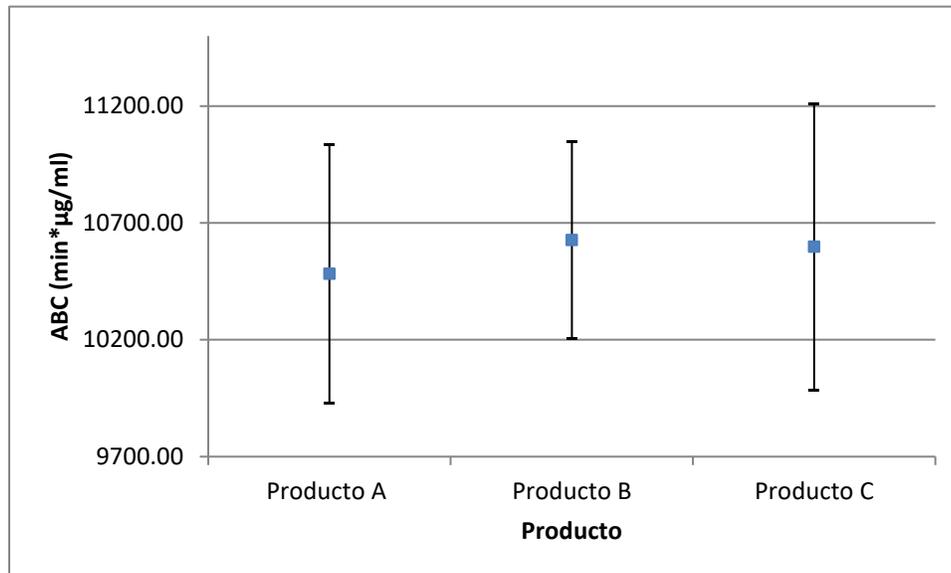


Gráfico 13. Intervalos de confianza de las áreas bajo la curva para cada producto de las tabletas de acetaminofén.

## 6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Los trabajos de investigación requieren de resultados confiables. La confiabilidad de los resultados del presente trabajo, se midió mediante la evaluación de desempeño del método analítico utilizado en los estudios de disolución. Para métodos analíticos espectrofotométricos está establecido que el método es confiable si es preciso, exacto y lineal con un coeficiente de variación menor al 3%. En la tabla 20 se puede apreciar que el coeficiente de variación obtenido para la precisión y exactitud fue de 0.5394%, mientras que en la tabla 23 se muestra que el coeficiente de variación para la linealidad fue de 0.9514%. Al evaluar los límites de detección y cuantificación se demostró que las muestras que se obtenían al final de los perfiles de disolución son consideradas como detectables pero no cuantificables solo si la concentración es menor a 0.89 µg/ml. Los resultados anteriores demuestran que la estimación a través de Mínimos Cuadrados Parciales es más precisa y por ende confiable.

Las evaluaciones aplicadas al método analítico tienen como finalidad, proporcionar datos sobre el desempeño global y sobre la influencia de factores individuales que pueden afectar a la estimación del resultado analítico y a la incertidumbre analítica.

En general, el uso de la palabra incertidumbre se relaciona con el concepto duda, pero la incertidumbre de la medición no implica duda acerca de la validez de un mesurando sino por lo contrario, el conocimiento de la incertidumbre implica el incremento de la confianza en la validez del resultado de una medición. En las tablas 39, 40, y 41 se aprecian los resultados de la medición de la incertidumbre de las concentraciones de cada ensayo de disolución para los productos A, B y C respectivamente, todos con un valor menor a  $\pm 0.1$  µg/ml.

Con lo descrito anteriormente se demuestra que el grado de confiabilidad de los resultados obtenidos en el presente trabajo es mayor al de otros estudios con métodos analíticos espectrofotométricos.

Los resultados obtenidos para el presente trabajo se pueden discutir en tres aspectos:

1. El efecto de primer paso como tal.
2. El efecto de la velocidad de liberación de una forma de dosificación sólida, y
3. La probable afectación de la eficacia del medicamento.

En la evaluación del efecto de la velocidad de liberación sobre el efecto de primer paso se tomaron en cuenta la forma de dosificación sólida y el medio de disolución. La forma de dosificación sólida que se eligió fue la tableta, de la cual se modificaron dos factores: proceso de manufactura y formulación para así obtener diferentes velocidades de disolución. Por otro lado en el medio de disolución se tomó en cuenta el poder discriminativo. En el proceso de manufactura se modificó la fuerza de compresión a 2 y 4 toneladas en los productos A y B respectivamente, y la formulación se modificó en el producto C, pues en comparación de los productos A y B que solo contenían Acetaminofén DC 90, al producto C se le agregó HPMC y se comprimó a 4 toneladas.

El medio diferenciador en este caso es el HCl 0.1N, ya que el acetaminofén es un ácido con un pka de 9.5, y por lo tanto se establece que en dicho medio predomina la especie no ionizada y con ello una baja solubilidad, propiedad que se ve reflejada en los ensayos de disolución.

En la tabla 42 y la gráfica 10 se muestra la diferencia estadística que existe en la constante de liberación (KI) entre los productos. La diferencia de las constantes de liberación entre el producto A y B es debida a la fuerza de compresión, mientras que entre los productos B y C la formulación es la responsable de la diferencia.

La diferencia de las constantes de liberación entre productos se ve reflejada también sobre algunos parámetros cinéticos de los perfiles de disolución de los productos elaborados. Dentro de los parámetros cinéticos podemos mencionar a las constantes aparentes de entrada y salida, y el tiempo de vida media.

La relación que existe entre las constantes de liberación y las constantes de entrada y de salida es directamente proporcional es decir mientras más pequeña es la constante de liberación, el valor de las constantes aparentes de entrada y de salida

es pequeño, mientras que la afectación a los tiempos de vida media se da de una manera inversa, es decir, mientras más pequeñas son las constantes de entrada y de salida, los tiempos de vida media de salida se incrementan.

La relación mencionada anteriormente da como consecuencia que se obtengan perfiles de disolución diferentes entre productos y con ello un efecto sobre parámetros cinéticos importantes como la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $t_{m\acute{a}x}$ .

En las tablas 43 y 44 se muestra que hay diferencia estadística entre la  $C_{m\acute{a}x}$  y  $t_{m\acute{a}x}$  respectivamente entre productos. De los tres productos, el producto A, fue el que obtuvo la constante de liberación más grande con un valor promedio de  $0.1971 \text{ min}^{-1}$  y con ello valores de  $t_{m\acute{a}x}$  cortos y  $C_{m\acute{a}x}$  mayores, con promedio de 16 minutos y  $262.90 \text{ }\mu\text{g/ml}$  respectivamente. Caso contrario con el producto C, pues su constante de liberación fue la más pequeña, con un valor promedio de  $0.0485 \text{ min}^{-1}$ , y por ende valores de  $t_{m\acute{a}x}$  largos y  $C_{m\acute{a}x}$  menores, con promedios de 28 min. y  $181.77 \text{ }\mu\text{g/ml}$  respectivamente. Mientras que el producto B cae en un caso intermedio de los productos A y C con valores promedio de constantes de liberación  $t_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  de  $0.0939 \text{ min}^{-1}$ , 23 min. y  $251.87 \text{ }\mu\text{g/ml}$  respectivamente.

La influencia de la velocidad de disolución sobre efecto de primer paso se demuestra mediante el análisis del  $ABC_{0-\infty}$ . El  $ABC_{0-\infty}$  es un parámetro en el cual se ve reflejada la cantidad que entra al dispositivo B del SIPROCIN. En la tabla 45 se muestra que no hay diferencia estadística de las  $ABC_{0-\infty}$  entre productos, todas tienen un valor promedio de  $147 \text{ min}\cdot\mu\text{g/ml}$  aproximadamente. Cada producto tiene una constante de liberación diferente con lo que se establece que no importa la velocidad de liberación, la cantidad que entra al compartimento B o central siempre es la misma.

## 7. CONCLUSIONES.

- ④ El método analítico utilizado en este trabajo es más confiable que la mayoría de los métodos espectrofotométricos debido a la estimación con Mínimos Cuadrados Parciales, por lo cual los resultados obtenidos de las concentraciones cuantificadas en los estudios de disolución tienen un grado alto de veracidad, esto se corrobora con el resultado de la incertidumbre analítica.
- ④ Los tres productos de tabletas de Acetaminofén de 300mg tienen constantes de liberación diferentes entre sí, con valores de 0.1971, 0.0939 y 0.0485 min<sup>-1</sup> correspondientes al producto A, B y C respectivamente.
- ④ No existe influencia de la velocidad de liberación sobre la magnitud del efecto de primer paso hepático, las  $ABC_{0-\infty}$  de los perfiles de disolución de los tres productos no muestran diferencia estadística.

## 8. REFERENCIAS

- [1] Aguilar A., Camaño S., & Félix M. (2014). Biofarmacia y Farmacocinética: Ejercicios y Problemas Resueltos (1st ed., pp. 15-17). Barcelona: Elsevier.
- [2] Aulton, M. (2004). Farmacia: La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas (1st ed., pp. 16,19). Madrid: Elsevier.
- [3] Aiache J., (1983). Biofarmacia (2nd ed., p. 75). México: Manual Moderno.
- [4] Banks, H., Holm, K., Wanner, N., Cintrón-Arias, A., Kepler, G., & Wetherington, J. (2009). A mathematical model for the first-pass dynamics of antibiotics acting on the cardiovascular system. *Mathematical And Computer Modelling*, 50(7-8), 959-974. Recuperado de [www.elsevier.com/locate/mcm](http://www.elsevier.com/locate/mcm) 12/febrero/2016
- [5] Barragán Guerrero, G. (2015). Estudio comparativo de disolución de capsulas de cloranfenicol mediante un modelo compartimental seriado (Licenciatura). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM.
- [6] Bruce C., S. (1989). *An Introduction to Pharmacokinetics* (3rd ed., p. 56). España: Acribia.
- [7] Cárdenas R. H., & Cortés A. A. (1996). Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos (pp. 24, 54). México: UAM. Unidad Xochimilco.
- [8] CENAM Guía para estimar la incertidumbre de la medición, CENAM, Centro Nacional de Metrología México
- [9] Domenech J, Lanao J, Pla J, (2001). "Biofarmacia y Farmacocinética"(pp. 501, 172, 173, 177, 180, 514) España: Síntesis.
- [10] Domínguez P. Daniel, Pérez R. Natalia, Reséndiz R. José. Los medicamentos genéricos intercambiables: su origen e impacto en México durante el periodo de 1998-2005. Pág. 91-99. Recuperado de <http://www.mundosigloxxi.ciecas.ipn.mx/pdf/v03/11/07.pdf> 28/Enero/2016

- [11] Estévez, F., & Parillo, S. (2002). Estudios de bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos. *Revista Médica De Uruguay*, 28(3), 165-173. Recuperado de <http://www.rmu.org.uy/revista/2012v3/art2.pdf> el 13/Enero/2016
- [12] EUROCHEM / CITAC Guide. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement 2000
- [13] Florey, K. (1991). *Analytical profiles of drug substances* (p. 18). San Diego [Calif.]: Academic Press.
- [14] Gibaldi, M. (1991). *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics* (pp. 138-140). Philadelphia: Lea & Febinger.
- [15] González. I. Cabrera M. Bermejo M. (2015) *Metodologías Biofarmaceuticas en el desarrollo de medicamentos*. Universidad Miguel Hernández de Elche. España.
- [16] Gómez A. L., López A. R., García C. M., Cervantes S., Rivera P. (2005) *Bioequivalencia*. (pp 222-224). UNAM, Estado de México. México
- [17] Guerrero Gonzalez, A. (2010). *Influencia de la formulación sobre la liberación de fármacos en forma farmacéutica sólida, evaluada mediante un modelo compartimental seriado*. Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.
- [18] Harrison R., Braunwald E., Fauci S., Kasper.L., Hausener L., Longo D., Jameson. J. (2002). *Principios de Medicina Interna*. México D.F McGraw Hill.. Pag: 1905
- [19] Jambhekar S. Breen J. (2013) Drug dissolution: significance of physicochemical properties and physiological conditions. *Drug Discovery Today* 18 (24). Recuperado de:[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleListURL&\\_method=list&\\_Article](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleListURL&_method=list&_Article) L. El 13/Enero/2016
- [20] Jinping C. & Sandy P. (1996) *Effect of Flow on First-Pass Metabolism of Drugs: Single Pass Studies on 4-Methylumbelliferone Conjugation in the Serially Perfused*

Rat Intestine and Liver Preparations. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 280 Recuperado de <http://jpet.aspetjournals.org/content/280/1/24.full.pdf>

[21] López Cervantes Israel. (2014). Determinación de las condiciones de funcionamiento del simulador monocompartimental para evaluar la liberación de fármacos en medicamentos administrados por vía intramuscular. Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

[22] Martínez García Mario. Aplicación de los procesos cinéticos seriados como fundamentos en el estudio de liberación de fármacos, en un aparato de simulación cinética. Formas farmacéuticas sólidas. Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

[23] Nazario López Nora Nelly. (2010). Evaluación de la liberación de fármacos mediante un modelo compartimental seriado. Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

[24] Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, 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 de intercambiabilidad.....Recuperado de [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013).

[25] Olivieri Alejandro C, Faber M. Nicolass, Ferre Joan (2006) Uncertainty Estimation and Figures of Merit for Multivariate Calibration. Pure Appl. Chem., 78, (3) pp. 633-661

[26] PINO Coate, M. A. (2008). Cuantificación Espectrofotométrica UV de Aspirina y Cafeína Contendida en tabletas, aplicando el Método de Mínimos Cuadrados Parciales. Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

[27] Rodríguez Patiño Gabriela. (2008) Evaluación de la velocidad de disolución intrínseca de los fármacos en base de su clasificación biofarmceutica. Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

[28] Susan M., Pond Tozer, Thomas Tozer . (1984) First-Pass Elimination: Basic Concepts and Clinical Consequences. Clinical Pharmacokinetics.. Recuperado de [www.adispresslimited.com](http://www.adispresslimited.com).

[29] Thorn Anna H.(2012). First-Pass Intestinal Metabolism Of Drugs; Experiences from in vitro, in vivo and simulation studies Uppsala Univessitet. Recuperado de <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:474024/FULLTEXT01.pdf> Pag 1  
13/Enero/2016

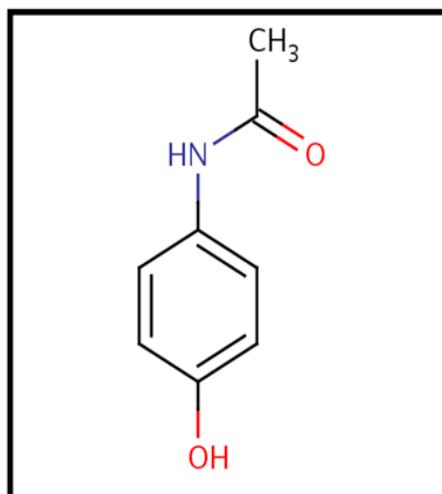
[30] Y. Baena<sup>1</sup>, L.F. Ponce D'León. (2008) Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas. 37 (1), pp 73-82

## 9. ANEXOS.

ANEXO 1 Monografía de Acetaminofén<sup>13</sup>.

Propiedades Fisicoquímicas.

<b>Nombre IUPAC</b>	<b>N-(4-hidroxifenil)acetamida</b>
<b>Formula Química</b>	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>
<b>Peso Molecular</b>	151.16 g/mol
<b>Punto de fusión</b>	169-171°C
<b>Solubilidad</b>	14.3 mg/ml a 20°C 14.7 mg/ml a 25°C 23.7 mg/ml a 37°C
<b>pKa</b>	9.5
<b>Log P</b>	0.5
<b>Clasificación Biofarmaceutica</b>	III
<b>Polimorfismo</b>	Hay tres formas polimórficas. Para compresión directa se utiliza el acetaminofén ortorrómbico.
<b>Estabilidad</b>	En estado sólido es muy estable a temperaturas por debajo de 50°C, es sensible a la humedad, ya que si esta es alta se puede producir hidrolisis En estado líquido se produce una descomposición por hidrolisis que es de primer orden.



**Ultraviolet Spectrum** Aqueous acid—245 nm ( $A_1^1 = 668a$ ); aqueous alkali—257 nm ( $A_1^1 = 715a$ )

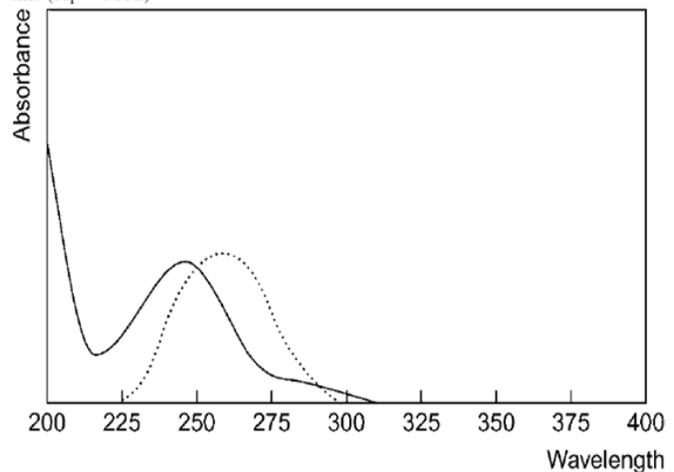


Figura 7. Estructura química del Acetaminofén y Espectro ultravioleta del Acetaminofén en medio ácido y Alcalino<sup>11</sup>

## Farmacocinética:

### Absorción

La farmacocinética de paracetamol es lineal hasta 2 g después de la administración intravenosa de una sola dosis y después de la administración repetida durante 24 horas.

La biodisponibilidad de paracetamol después de la perfusión de 1 g de paracetamol es similar a la observada después de la perfusión de 2 g de propacetamol (que contiene 1 g de paracetamol). La concentración máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de paracetamol observada después de la perfusión intravenosa de 1 g de paracetamol durante 15 minutos es de aproximadamente  $30\mu\text{g/ml}$ .

### Distribución

El volumen de distribución de paracetamol es de aproximadamente 1 l/kg, El paracetamol no se une extensivamente a proteínas plasmáticas. Después de la perfusión de 1 g de paracetamol, se observaron concentraciones significativas de paracetamol (aproximadamente  $1,5\mu\text{g/ml}$ ) en el líquido cefalorraquídeo transcurridos 20 minutos desde la perfusión.

### Biotransformación

El paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado siguiendo dos rutas hepáticas principales: conjugación con ácido glucurónico y conjugación con ácido sulfúrico. Esta última ruta se puede saturar rápidamente a posologías que exceden las dosis terapéuticas.

Una pequeña fracción (menor del 4%) se metaboliza por el citocromo P450 produciendo un intermedio reactivo (N-acetil benzoquinona imina) que, en condiciones normales de uso, se detoxifica rápidamente por el glutatión reducido y se elimina en la orina después de la conjugación con cisteína y con ácido mercaptúrico. Sin embargo, durante sobredosis masiva, aumenta la cantidad de este metabolito tóxico.

## Eliminación

Los productos de biotransformación del paracetamol se excretan principalmente por la orina. El 90% de la dosis administrada se excreta en 24 horas, principalmente en forma glucuroconjugada (60-80%) y sulfoconjugada (20-30%). Menos de un 5% se elimina de forma inalterada.

La vida media en plasma es de 2,7 horas y el aclaramiento corporal total es de 18 l/h.

**ANEXO 2. Protocolo del Método Analítico.**

 <b>UNAM</b>	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN PROYECTO DE TESIS	Fecha de inicio:  Fecha de finalización:
Protocolo del Desarrollo Método Analítico para Realizar los Perfiles de Disolución de Tabletas de 300mg de Acetaminofén, elaboradas en el LEM- Farmacia.		LEM- FARMACIA DOCUMENTO: MET-PER-APAP-1.

**OBJETIVO**

Desarrollar un método que permita determinar las concentraciones de las muestras obtenidas en los perfiles de disolución realizados con el SIPROCIN, de Tabletas de 300mg de Acetaminofén Elaboradas en el LEM- Farmacia, a través del razonamiento analítico, con la finalidad de encontrar, las condiciones idóneas del análisis.

**ALCANCE:**

Este documento deberá efectuarse al realizar el análisis de las muestras obtenidas del perfil de disolución de tabletas de 300mg de Acetaminofén elaboradas en el LEM-Farmacia.

**MATERIALES Y EQUIPO A UTILIZAR**

Número	Nombre	Cantidad	Denominación
1	Pipeta Volumétrica de 3ml	1	Material
2	Matraz Volumétrico de 25ml	19	Material
3	Micro espátula	1	Material
4	Vaso precipitado de 100ml	1	Material
5	Matraz Volumétrico de 100ml	1	Material
6	Piseta	1	Material
7	Probeta de 50ml	1	Material
8	Barra Magnética	1	Material
9	Pipeta volumétrica de 0.5ml	1	Material
10	Pipeta volumétrica de 2ml	1	Material
11	Pipeta volumétrica de 4ml	1	Material
12	Pipeta volumétrica de 6ml	1	Material
13	Pipeta volumétrica de 8ml	1	Material

14	Pipeta volumétrica de 10ml	1	Material
15	Celdas de cuarzo	2	Material
16	Matraz Volumétrico de 50ml	18	Material
16	Espectrofotómetro	1	Equipo
17	Balanza Analítica	1	Equipo
18	Agitador plano	1	Equipo
19	NaOH 0.1N	1L	Reactivo
20	Acetaminofén SR		Reactivo
21	MCP ISHEJA		Software

## PROCEDIMIENTO.

1. Tomar una alícuota de 3ml de la muestra proveniente del perfil de disolución con una pipeta volumétrica clase A.
2. Transferir el contenido de la pipeta en un matraz volumétrico de 25ml de clase A.
3. Llevar a la marca de aforo con NaOH 0.1N, y etiquetar como solución A.
4. Agitar por inversión 10 veces
5. Transferir manualmente una muestra de la solución A contenida en el matraz a una de las celdas cuarzo. Esta muestra debe ocupar  $\frac{3}{4}$  partes del volumen total de la celda de cuarzo
6. Colocar la celda que contiene la solución de análisis en el espectrofotómetro.
7. Determinar la absorbancia de la muestra a las longitudes de onda de 296, 287, 278.5, 273.6, 269, 256, 246, 240, 231 y 224 nm. Usar una mezcla de 3ml de HCl 0.1N en 25ml de NaOH 0.1N como blanco.

8. Repetir del paso 1 al 7 para obtener el resultado para todos los tiempos evaluados en el perfil en el medio de disolución HCl pH 1.2.
9. Enjuagar perfectamente la celda de cuarzo con el medio de solución NaOH 0.1N cada vez que se realice el procedimiento de análisis para cada tiempo.
10. Determinar la concentración de Acetaminofén en la muestra, utilizando el programa MCP ISHEJA. Ver Adjunto 1
11. Registrar los resultados obtenidos.

#### ADJUNTO 1. Manejo del programa MCP ISHEJA.

##### Preparación de la Calibración.

1. Pesar aproximadamente bien conocidos 18.5 mg de Acetaminofén sustancia de referencia en un vaso de precipitados de 100ml sobre una balanza analítica.
2. Disolver la sustancia de referencia en 20ml de NaOH 0.1N
3. Transvasar cuidadosamente a un matraz volumétrico de 100 ml.
4. Enjuagar el vaso de precipitado tres veces con 15 ml de NaOH 0.1N vertiendo el contenido al matraz
5. Llevar a la marca de aforo con NaOH 0.1N
6. Homogenizar la solución con movimientos suaves de inversión e identificar el matraz como solución stock.

7. Tomar tres alícuotas de 1ml de la solución stock con una pipeta volumétrica y transferirla correspondientemente a un matraz volumétrico de 25ml.
8. Llevar a la marca de aforo a cada matraz con NaOH 0.1N, homogenizando las soluciones con movimientos de inversión.
9. De manera aleatoria, repetir los pasos 7 y 8 utilizando 2, 4, 6, 8 y 10 ml de la solución stock, para obtener un total de 18 soluciones.
10. Determinar la absorbancia de la muestra a las longitudes de onda de 296, 287, 278.5, 273.6, 269, 256, 246, 240, 231 y 224 nm. Usar una mezcla de 3ml de HCl 0.1N en 25ml de NaOH 0.1N como blanco.
11. Registrar las absorbancia.

#### Predicción de las Concentraciones de las Muestras.

1. Abrir MCP ISHEJA. Del menú de inicio seleccionar la opción de PRESS.
2. Introducir en los espacios correspondientes el número de concentraciones de la curva de calibración, número de longitudes de onda a las cuales se determinó la absorbancia, y el número de analitos a determinar. Oprimir el botón de siguiente.
3. Introducir el nombre del analíto. Oprimir el botón de siguiente.
4. Introducir en los espacios correspondientes que asigna el programa, el valor de las concentraciones reales de cada una de las soluciones que componen la curva de calibración y las absorbancias obtenidas a cada longitud de onda

para cada una de ellas en un orden de menor a mayor. Oprimir el botón de siguiente,

5. Realizar una gráfica de los valores que arroja el programa, en donde el valor de “h” representa el eje de las “x” y los valores que PRESS en el eje de las “y”.
6. Seleccionar el valor número de factores “óptimo”, el cual es aquel valor asignado para el análisis se mantiene constante en la gráfica. Oprimir el botón de inicio.
7. Seleccionar la opción de linealidad del menú de inicio. Introducir en los espacios correspondientes que asigna el programa, el valor de número de factores óptimo que se seleccionó del análisis PRESS. Oprimir el botón de siguiente.
8. Automáticamente el programa se llena con los datos proporcionados de la curva de calibración. No realizar modificaciones y oprimir el botón de siguiente.
9. Verificar que el análisis de la regresión cumpla con los parámetros estadísticos establecidos. Y oprimir el botón de inicio. De no cumplir con los parámetros estadísticos, realizar nuevamente el análisis de PRESS los cuales comprende desde el paso 1 al 6 de: Predicción de la Calibración de este adjunto.
10. Seleccionar la opción de outliers del menú de inicio. Introducir en los espacios correspondientes que asigna el programa, el valor de número de factores óptimo que se seleccionó del análisis PRESS. Oprimir el botón de siguiente.

11. Automáticamente el programa se llena con los datos proporcionados de la curva de calibración. No realizar modificaciones y oprimir el botón de siguiente.
12. Verificar que el análisis de outliers en ningún valor de concentración de un valor más allá del 2% de error. Y oprimir el botón de inicio. En caso de que en alguna concentración rebase el valor de error, realizar nuevamente el análisis de PRESS los cuales comprende desde el paso 1 al 6 de: Predicción de la Calibración de este adjunto.
13. Seleccionar la opción de predicción del menú de inicio. Introducir en los espacios correspondientes que asigna el programa, el valor de número de factores óptimo que se seleccionó del análisis PRESS y el número de muestras a determinar, que en este primer caso es número de soluciones que comprende la curva de calibración. Oprimir el botón de siguiente.
14. Introducir en los espacios correspondientes que asigna el programa, el valor de las absorbancias de cada una de las soluciones que componen la curva de calibración obtenidas a cada longitud de onda para cada una de ellas en un orden de menor a mayor. Oprimir el botón de siguiente,
15. Registrar las concentraciones de la curva de calibración estimadas por el programa de MCP ISHEJA. Oprimir el botón de inicio.
16. Seleccionar la opción de predicción del menú de inicio. Introducir en los espacios correspondientes que asigna el programa, el valor de número de factores óptimo que se seleccionó del análisis PRESS y el número de muestras a determinar que en este segundo caso es el número de las muestras problema. Oprimir el botón de siguiente.

17. Introducir en los espacios correspondientes que asigna el programa, el valor de las absorbancias de cada una de las muestras problema obtenidas a cada longitud de onda para cada una de ellas en un orden de menor a mayor. Oprimir el botón de siguiente,
18. Registrar las concentraciones de las muestra problema estimadas por el programa de MCP ISHEJA. Oprimir el botón de Finalizar.

Elaborado por: Francisco Ávila García	Verificado por: Q.F.B. José Antonio Garduño Rosas	Aprobado por:
--	--	---------------

**ANEXO 3. Resultados Farmacotécnicos de Tabletas.****Resultados de masa, diámetro y espesor de tabletas de acetaminofén**

Tableta	PRODUCTO A			PRODUCTO B			PRODUCTO C		
	M (mg)	D (mm)	E (mm)	M (mg)	D (mm)	E (mm)	M (mg)	D (mm)	E (mm)
1	328	11.11	2.97	337	11.11	2.94	348	11.11	3.07
2	339	11.11	3.06	338	11.13	2.85	351	11.09	2.98
3	328	11.11	3.06	332	11.13	2.99	349	11.08	2.97
4	328	11.11	3.06	338	11.11	2.85	352	11.08	3.01
5	336	11.11	3.06	329	11.11	2.89	353	11.08	3.06
6	339	11.07	3.06	334	11.11	2.88	351	11.08	3.01
7	338	11.14	3.05	335	11.1	2.87	353	11.09	2.98
8	328	11.13	2.94	335	11.1	2.87	349	11.08	3.04
9	330	11.09	2.97	337	11.1	2.95	355	11.11	3.04
10	328	11.13	3.02	331	11.11	2.95	348	11.1	3.02
11	335	11.12	3.09	339	11.1	2.96	347	11.09	3.05
12	327	11.13	3.02	331	11.09	2.85	352	11.09	2.93
13	335	11.13	2.92	336	11.11	2.87	355	11.09	3.02
14	328	11.13	2.97	338	11.1	2.83	350	11.09	3.07
15	327	11.12	3.01	336	11.09	2.8	347	11.1	2.98
16	329	11.14	3.09	334	11.1	2.83	347	11.09	3.03
17	329	11.12	3.02	327	11.11	2.88	355	11.1	3.01
18	337	11.14	3.06	335	11.1	2.97	351	11.09	2.99
19	329	11.12	2.95	335	11.1	2.91	352	11.1	3.04
20	331	11.13	3.07	338	11.1	2.97	352	11.09	3.02
Promedio	331.45	11.1195	3.0225	334.75	11.1055	2.8955	350.85	11.0915	3.016
Desvest	4.3826	0.0173	0.0521	3.2747	0.0105	0.0555	2.6611	0.0093	0.0363
CV	1.3222	0.1556	1.7237	0.9782	0.0945	1.9195	0.7584	0.0841	1.2046

\*M: Masa, D: Diámetro, E: Espesor

**Resultados de Friabilidad de Tabletas de Acetaminofén**

Friabilidad %	PRODUCTO A	PRODUCTO B	PRODUCTO C
<b>Peso inicial</b>	3.339	3.332	3.501
<b>peso final</b>	3.313	3.305	3.479
<b>Peso perdido</b>	0.026	0.027	0.022
<b>%</b>	1.1115	1.1578	0.6283

**Resultados de Dureza de las Tabletas de Acetaminofén.**

Tableta	PRODUCTO A (Kp)	PRODUCTO B (Kp)	PRODUCTO C (Kp)
1	8.4	11.3	12.3
2	8.4	11.4	12.2
3	8	11.5	12.4
4	8.4	11	12.3
5	8.3	11.5	12.6
6	8.3	11.3	12.2
7	8.2	11.5	12.6
8	8.3	11.3	12.7
9	8.4	11.2	12.6
10	8.4	11.2	12
<b>Promedio</b>	8.31	11.32	12.39
<b>Desvest</b>	0.1286	0.1619	0.2282
<b>CV</b>	1.5483	1.4305	1.8424

**Resultados de Desintegración de las tabletas de Acetaminofén.**

Tableta	PRODUCTO A		PRODUCTO B		PRODUCTO C	
	Peso	Tiempo	Peso	Tiempo	Peso	Tiempo
1	328	56s	337	4 min	348	23min
2	339	53s	338	4 min	351	22 min
3	328	57s	332	5 min	349	26 min
4	328	55s	338	5 min	352	25min
5	336	55s	329	6 min	353	29 min
6	339	59s	334	4min	351	26 min

#### ANEXO 4. Resultados de los Ensayos de la Evaluación de la Exactitud y Precisión del Método.

Tiempo	Concentración de muestra no adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ensayo 1 Concentración de muestra adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ensayo 2 Concentración de muestra adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ensayo 3 Concentración de muestra adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	8.9390	14.3858	14.4107	14.2419
2	19.2532	25.1827	24.8347	25.0597
3	22.6450	27.3789	27.4273	27.0833
<b>Pendiente</b>		0.9710	0.9639	0.9630
<b>Intercepto</b>		5.8604	5.8896	5.8087
<b>R<sup>2</sup></b>		0.9934	0.9974	0.9914
<b>Cantidad Adicionada</b>		6.0351	6.1099	6.0316
Tiempo	Concentración de muestra no adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ensayo 4 Concentración de muestra adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ensayo 5 Concentración de muestra adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ensayo 6 Concentración de muestra no adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	8.9390	14.3099	14.2759	14.3034
2	19.2532	24.9446	24.9878	24.8530
3	22.6450	27.2298	27.1095	27.2050
<b>Pendiente</b>		0.9632	0.9602	0.9603
<b>Intercepto</b>		5.8377	5.8529	5.8467
<b>R<sup>2</sup></b>		0.9946	0.9927	0.9953
<b>Cantidad Adicionada</b>		6.0602	6.0954	6.0882

## ANEXO 5. Resultados de los Ensayos de la Evaluación de la Linealidad del Método.

Diseño de Bloques al Azar			
Tratamiento/Bloque	Día 1	Día 2	Día 3
Con 1	2.007	2.015	2.070
Con 2	4.087	4.062	4.055
Con 3	6.138	6.156	6.134
Con 4	8.187	8.128	8.117
Con 5	10.148	10.266	10.211

Día 1				
Tiempo	Concentración de muestra no adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )	ENSAYO 1 Concentración de muestra adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )	ENSAYO 2 Concentración de muestra adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )	ENSAYO 3 Concentración de muestra adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	13.7542	15.8158	17.8522	19.8263
2	16.4544	18.4740	20.5220	22.5221
3	23.3066	25.3899	27.3901	29.3178
<b>Pendiente</b>		1.0020	0.9998	0.9968
<b>Intercepto</b>		2.0112	4.0860	6.1180
<b>R<sup>2</sup></b>		0.9999	0.9999	0.9999
<b>Cantidad Adicionada</b>		2.0071	4.0866	6.1376
Tiempo	Concentración de muestra no adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )	ENSAYO 4 Concentración de muestra adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ensayo 5 Concentración de muestra adicionada ( $\mu\text{g/ml}$ )	
1	13.7542	21.8380	23.8527	
2	16.4544	24.5701	26.6819	
3	23.3066	31.3324	33.4630	
<b>Pendiente</b>		0.9961	1.00042	
<b>Intercepto</b>		8.1556	10.1518	
<b>R<sup>2</sup></b>		0.9999	0.9999	
<b>Cantidad Adicionada</b>		8.1868	10.1475	

Día 2				
Tiempo	Concentración de muestra no adicionada (µg/ml)	ENSAYO 1 Concentración de muestra adicionada (µg/ml)	ENSAYO 2 Concentración de muestra adicionada (µg/ml)	ENSAYO 3 Concentración de muestra adicionada (µg/ml)
1	12.4448	14.4503	16.6643	18.7420
2	22.1873	24.1021	26.3750	28.4059
3	27.6917	29.6670	31.9112	33.9678
<b>Pendiente</b>		0.9978	0.9998	0.9984
<b>Intercepto</b>		2.0107	4.0609	6.1463
<b>R<sup>2</sup></b>		0.9999	0.9999	0.9999
<b>Cantidad Adicionada</b>		2.0149	4.0616	6.1559
Tiempo	Concentración de muestra no adicionada (µg/ml)	ENSAYO 4 Concentración de muestra adicionada (µg/ml)	Ensayo 5 Concentración de muestra adicionada (µg/ml)	
1	12.4448	20.7592	22.7719	
2	22.1873	30.5366	32.5493	
3	29.6917	35.0380	37.9598	
<b>Pendiente</b>		1.0019	0.9969	
<b>Intercepto</b>		8.1437	10.2342	
<b>R<sup>2</sup></b>		0.9999	0.9999	
<b>Cantidad Adicionada</b>		8.1280	10.2659	

Día 3				
Tiempo	Concentración de muestra no adicionada (µg/ml)	ENSAYO 1 Concentración de muestra adicionada (µg/ml)	ENSAYO 2 Concentración de muestra adicionada (µg/ml)	ENSAYO 3 Concentración de muestra adicionada (µg/ml)
1	2.3732	4.4526	6.4550	8.5293
2	21.4026	23.5396	25.3979	27.5155
3	24.0503	26.1729	28.2617	30.2928
<b>Pendiente</b>		1.0023	1.0020	1.0016
<b>Intercepto</b>		2.0751	4.0631	6.1440
<b>R<sup>2</sup></b>		0.9999	0.9999	0.9999
<b>Cantidad Adicionada</b>		2.0701	4.0547	6.1338
Tiempo	Concentración de muestra no adicionada (µg/ml)	ENSAYO 4 Concentración de muestra adicionada (µg/ml)	Ensayo 5 Concentración de muestra adicionada (µg/ml)	
1	2.3732	10.4884	12.5772	
2	21.4026	29.5034	31.4625	
3	24.0503	32.1655	34.2975	
<b>Pendiente</b>		0.9997	0.9984	
<b>Intercepto</b>		8.1149	10.1952	
<b>R<sup>2</sup></b>		0.9999	0.9999	
<b>Cantidad Adicionada</b>		8.1171	10.2111	

## ANEXO 6. Resultados de los Ensayos. Valoración de la Precisión y Exactitud para los Límites de Detección y Cuantificación.

### Resultados de los Ensayos. Valoración de la Precisión y Exactitud para los Límites de Detección y Cuantificación para las Tabletas de los Producto A y B.

Ensayo	Concentración 1			Concentración 2		
	Concentración Real (µg/ml)	Concentración Estimada (µg/ml)	% Recuperado	Concentración real (µg/ml)	Concentración Estimada (µg/ml)	% Recuperado
1	0.8976	0.8775	97.7606	1.79	1.8037	100.7653
2	0.8976	0.8817	98.2286	1.79	1.8178	101.5530
3	0.8976	0.9233	102.8631	1.79	1.7937	100.2067
4	0.8976	0.8804	98.0837	1.79	1.8409	102.8435
5	0.8976	0.9190	102.3841	1.79	1.7794	99.4078
6	0.8976	0.8789	97.9166	1.79	1.8120	101.2290
<b>Promedio</b>		0.8935	99.5395	<b>Promedio</b>	1.8079	101.0009
<b>Desvest</b>		0.0215	2.3989	<b>Desvest</b>	0.0211	1.1812
<b>CV</b>		2.4100	2.4100	<b>CV</b>	1.1695	1.1695
Ensayo	Concentración 3			Concentración 4		
	Concentración Real (µg/ml)	Concentración Estimada (µg/ml)	% Recuperado	Concentración real (µg/ml)	Concentración Estimada (µg/ml)	% Recuperado
1	3.59	3.6032	100.3676	7.18	7.1892	100.1281
2	3.59	3.6132	100.6462	7.18	7.1348	99.3704
3	3.59	3.6003	100.2869	7.18	7.1921	100.1685
4	3.59	3.5846	99.8495	7.18	7.1792	99.9888
5	3.59	3.5975	100.2089	7.18	7.1692	99.8495
6	3.59	3.5101	97.7743	7.18	7.0704	98.4735
<b>Promedio</b>		3.5848	99.8556	<b>Promedio</b>	7.1558	99.6631
<b>Desvest</b>		0.0377	1.0516	<b>Desvest</b>	0.0466	0.6501
<b>CV</b>		1.0531	1.0531	<b>CV</b>	0.6523	0.6523

**Resultados de los Ensayos. Valoración de la Precisión y Exactitud para los Límites de Detección y Cuantificación para las Tabletas del Producto C.**

Ensayo	Concentración 1			Concentración 2		
	Concentración Real (µg/ml)	Concentración Estimada (µg/ml)	% Recuperado	Concentración real (µg/ml)	Concentración Estimada (µg/ml)	% Recuperado
1	0.8976	0.8775	97.7657	1.79	1.8038	100.7689
2	0.8976	0.8718	97.1254	1.79	1.7379	97.0877
3	0.8976	0.9234	102.8693	1.79	1.7937	100.2091
4	0.8976	0.8804	98.0847	1.79	1.8410	102.8482
5	0.8976	0.9191	102.3908	1.79	1.7794	99.4093
6	0.8976	0.8790	97.9252	1.79	1.7321	96.7678
<b>Promedio</b>		0.8919	99.3602	<b>Promedio</b>	1.7813	99.5152
<b>Desvest</b>		0.0229	2.5581	<b>Desvest</b>	0.0412	2.3071
<b>CV</b>		2.5746	2.5746	<b>CV</b>	2.3183	2.3183
Ensayo	Concentración 3			Concentración 4		
	Concentración Real (µg/ml)	Concentración Estimada (µg/ml)	% Recuperado	Concentración real (µg/ml)	Concentración Estimada (µg/ml)	% Recuperado
1	3.59	3.6032	100.3686	7.18	7.1893	100.1293
2	3.59	3.6133	100.6477	7.18	7.1349	99.3717
3	3.59	3.6004	100.2888	7.18	7.1922	100.1692
4	3.59	3.5846	99.8502	7.18	7.1793	99.9897
5	3.59	3.5975	100.2091	7.18	7.1692	99.8502
6	3.59	3.5102	97.7766	7.18	7.0705	98.4744
<b>Promedio</b>		3.5849	99.8568	<b>Promedio</b>	7.1559	99.6641
<b>Desvest</b>		0.0377	1.0512	<b>Desvest</b>	0.0466	0.6500
<b>CV</b>		1.0527	1.0527	<b>CV</b>	0.6522	0.6522

**Anexo 7. Protocolo de Montaje Experimental.**

 <b>UNAM</b>	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN PROYECTO DE TESIS	Fecha de inicio:  Fecha de finalización:
Protocolo del Montaje del SIPROCIN para la Elaboración de los Perfiles de Disolución de Tabletas de Acetaminofén de 300mg con Efecto de Primer Paso Hepático		LEM- FARMACIA. DOCUMENTO: MONT-SIPROCIN -1

**Objetivo**

Describir el Procedimiento de Montaje del SIPROCIN para la elaboración de las Tabletas de Acetaminofén de 300mg elaboradas en el LEDEFAR.

**Alcance**

El presente documento deberá efectuarse en el momento de elaborar los perfiles de disolución de las tabletas de Acetaminofén de 300mg elaboradas en el LEDEFAR

**Materiales y Equipo a Utilizar**

Numero	Nombre	Cantidad	Denominación
1	SIPROCIN (Dispositivos A, B y Red)*	1	Material
2	Soportes Universales	2	Material
3	Llaves de 3 dedos	2	Material
4	Nueces	2	Material
5	Aros Metálicos	2	Material
6	Manguera Tygon® de 2 metros Aprox.	3	Material
7	Termómetro	1	Material
8	Cronometro	1	Material
9	Vasos Precipitados de 2L	3	Material
10	Vasos Precipitados de 1L	1	Material
11	Barras Magnéticas	2	Material
12	Jeringa de 5ml	1	Material
13	Tubos de Ensaye	15	Material
14	Gradilla	1	Material
15	Agitadores Magnéticos Planos	2	Equipo
16	Bombas Peristálticas Masterflex®	2	Equipo
17	Baño María	1	Equipo
18	Tabletas de Acetaminofén de 300mg	1	Reactivo

## Procedimiento

1. Verificar que se cuenta con el equipo y material necesario para llevar a cabo el montaje.
2. Realizar el presente montaje en un lugar donde haya contactos de energía eléctrica suficientes para conectar los equipos.
3. Etiquetar los soportes universales como "A" y "B".
4. Montar en cada uno de los soportes universales 1 aro metálico a una distancia de 15 cm aproximadamente de la base del soporte universal.
5. Verificar que el soporte universal y el aro metálico queden rígidos ante movimientos.
6. Colocar un agitador magnético plano sobre cada aro y conectar el agitador magnético plano a una fuente de energía.
7. En el soporte universal "A", montar una llave de nuez con una separación de 10 cm del aro metálico y el agitador magnético.
8. En el mismo soporte universal "A", colocar la segunda llave de nuez con una separación de 5 cm de la primera llave de nuez.
9. En cada una de las llaves de nuez que se encuentran en el soporte universal "A", colocar una llave de 3 dedos.
10. Colocar el Dispositivo "A" del SIPROCIN en soporte universal "A" el cual será sujetado por las llaves de tres dedos.
11. Colocar una barra magnética dentro del dispositivo "A" del SIPROCIN.
12. Colocar dentro del dispositivo "A" la red que forma parte del simulador a una distancia no mayor de 1cm entre la barra magnética la base de la red.
13. En el soporte universal "B" colocar sobre el agitador magnético plano el dispositivo B del SIPROCIN.
14. Colocar una barra magnética dentro del dispositivo B del SIPROCIN.

15. Unir el dispositivo A y B, colocando el vástago del dispositivo A dentro del dispositivo B, observar la figura 2.
16. Llenar con medio de disolución 2 vasos de precipitados dos litros, y colocarlos dentro de un Baño María a una temperatura aproximada de  $60^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .
17. Montar una manguera Tygon® en una de las bombas peristálticas.
18. Colocar el extremo de entrada de la manguera dentro del medio de disolución que se encuentra en Baño María.
19. Encender la Bomba peristáltica y fijar un flujo a  $15\text{ml}/\text{min} \pm 1\text{ml}/\text{min}$ .
20. Una vez fijado el flujo colocar el otro extremo de salida de manguera en el dispositivo A del SIPROCIN
21. Montar dos mangueras Tygon® en una segunda bomba peristáltica.
22. Colocar el extremo de entrada de una de las dos mangueras dentro del medio de disolución que se encuentra en Baño María.
23. Encender la Bomba peristáltica y fijar un flujo a  $7.5\text{ml}/\text{min} \pm 1\text{ml}/\text{min}$ .
24. Una vez fijado el flujo colocar el otro extremo de salida de manguera en el dispositivo B del SIPROCIN.
25. Colocar el extremo de entrada de la segunda manguera en el dispositivo A del SIPROCIN y el extremo de salida en un vaso precipitado de 1L.
26. Llenar el SIPROCIN con medio de disolución hasta el nivel del vástago del dispositivo B
27. El montaje final del SIPROCIN se puede observar en el anexo 1 en la figura 3.
28. Colocar una tableta de Acetaminofén de 300 mg dentro de la Red del SIPROCIN
29. Tomar una muestra de 5ml del dispositivo B del SIPROCIN a los minutos 3, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 80, 100, 120.

30. Depositar los 5ml de muestra en un tubo en ensaye.

31. Para determinar la cantidad disuelta del Acetaminofén seguir el método analítico del documento MET-PER-APAP-1.

Elaborado por: Francisco Ávila García	Verificado por: Q.F.B. José Antonio Garduño Rosas	Aprobado por:
--	---	---------------

**Anexo 8. Protocolo de Elaboración de los Perfiles de Disolución**

 <b>UNAM</b>	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN PROYECTO DE TESIS	Fecha de inicio:  Fecha de finalización:
Protocolo de Elaboración de los perfiles de disolución de las tabletas de 300mg de Acetaminofén		LEM- FARMACIA DOCUMENTO: ELE-PER-APAP-1

**OBJETIVO**

Realizar los perfiles de disolución de tabletas de 300mg de acetaminofén de los productos APAP-2TON, APAP-4TON, APAP-4TON-HPMC elaboradas en el LEM-Farmacia.

**ALCANCE**

Aplica únicamente a las tabletas de acetaminofén de los productos: APAP-2TON, APAP-4TON, APAP-4TON-HPMC elaboradas en LEM-Farmacia

**MATERIALES Y EQUIPO A UTILIZAR**

Número	Nombre	Cantidad	Denominación
1	Pipeta Volumétrica de 3ml	1	Material
2	Matraz Volumétrico de 25ml	19	Material
3	Micro espátula	1	Material
4	Vaso precipitado de 100ml	1	Material
5	Matraz Volumétrico de 100ml	1	Material
6	Piseta	1	Material
7	Probeta de 50ml	1	Material
8	Barra Magnética	1	Material
9	Pipeta volumétrica de 0.5ml	1	Material
10	Pipeta volumétrica de 2ml	1	Material
11	Pipeta volumétrica de 4ml	1	Material
12	Pipeta volumétrica de 6ml	1	Material
13	Pipeta volumétrica de 8ml	1	Material
14	Pipeta volumétrica de 10ml	1	Material
15	Celdas de cuarzo	2	Material
16	Matraz Volumétrico de 50ml	18	Material
17	SIPROCIN	1	Material
18	Espectrofotómetro	1	Equipo
19	Balanza Analítica	1	Equipo
20	Agitador plano	1	Equipo
21	NaOH 0.1N	1L	Reactivo
22	Acetaminofén SR		Reactivo
23	MCP ISHEJA		Software

## PROCEDIMIENTO

### A) ELABORACIÓN DE LOS PERFILES

1. Realizar el montaje del SIPROCIN de acuerdo al documento MONT-SIPROCIN-1.
2. Colocar una tableta de 300mg de Acetaminofén del producto APAP-2TON en el compartimento A del SIPROCIN, e iniciar la disolución.
3. Tomar con una jeringa una muestra de 5ml del compartimento B del SIPROCIN a los 3, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 80, 100, 120 minutos de haber iniciado la disolución. Colocar la muestras en un tubo de ensaye y etiquetar como M1-3, M1-6, M1-9, M1-12, M1-15, M1-20, M1-25, M1-30, M1-35, M1-40, M1-50, M1-60, M1-80, M1-100, M1-120 respectivamente.
4. Colocar una tableta de 300mg de Acetaminofén del producto APAP-4TON en el compartimento A del SIPROCIN, e iniciar la disolución.
5. Tomar con una jeringa una muestra de 5ml del compartimento B del SIPROCIN a los 3, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 80, 100, 120 minutos de haber iniciado la disolución. Colocar la muestras en un tubo de ensaye y etiquetar como M2-3, M2-6, M2-9, M2-12, M2-15, M2-20, M2-25, M2-30, M2-35, M2-40, M2-50, M2-60, M2-80, M2-100, M2-120 respectivamente.
6. Colocar una tableta de 300mg de Acetaminofén del producto APAP-4TON-HPMC en el compartimento A del SIPROCIN, e iniciar la disolución.
7. Tomar con una jeringa una muestra de 5ml del compartimento B del SIPROCIN a los 3, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 80, 100, 120 minutos de haber iniciado la disolución. Colocar la muestras en un tubo de ensaye y etiquetar como M3-3, M3-6, M3-9, M3-12, M3-15, M3-20, M3-25, M3-30, M3-35, M3-40, M3-50, M3-60, M3-80, M3-100, M3-120 respectivamente.

### B) ENSAYO DE LA MUESTRAS OBTENIDAS DEL LOS PERFILES

1. Determinar la concentración de Acetaminofén de las muestras de acuerdo al ensayo del documento MET-PER-APAP.1.

### C) ANÁLISIS DE LOS PERFILES

1. Realizar un perfil de una tableta de cada producto: APAP-2TON, APAP-4TON APAP-4TON-HPMC, por día en seis días diferentes. La elaboración de dichos perfiles se realizara de acuerdo al siguiente diseño experimental:

Semana	Sesión	DIA		
		1	2	3
1	Mañana	C	B	A
	Tarde	B	C	A
2	Mañana	B	A	C
	Tarde	A	B	C
3	Mañana	A	C	B
	Tarde	C	A	B

- A: PRODUCTO APAP-2TON  
 B: PRODUCTO APAP-4TON  
 C: PRODUCTO APAP-4TON-HPMC

2. Anotar los resultados en la siguiente tabla

Tiempo	Concentración µg/ml																	
	PRODUCTO. A						PRODUCTO: B						PRODUCTO: C					
	Día						Día						Día					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
3																		
6																		
9																		
12																		
15																		
20																		
25																		
30																		
35																		
40																		
50																		
60																		
80																		
100																		
120																		

3. Graficar las concentraciones obtenidas de las muestras en el eje de las “y” contra el tiempo en cual se obtuvieron las muestras en el eje de las “x”.

4. Obtener la  $C_p$  max que muestran los perfiles de disolución
5. Determinar el  $ABC_{0-\infty}$  de la siguiente forma
- a) Determinar el área bajo la curva (ABC) entre dos tiempos de muestreo, mediante la siguiente formula:

$$ABC_n^{n-1} = \frac{(C_{n-1} + C_n) * (t_n - t_{n-1})}{2}$$

Donde  $C_n$  y  $C_{n-1}$  corresponden a las concentraciones.

Donde  $t_n$  y  $t_{n-1}$  representan los tiempos correspondientes.

- b) Para determinar el área bajo la curva de tiempo 0 hasta el último tiempo de muestreo ( $ABC_{0-t}$ ) se suman las diferentes áreas bajo la curva individuales.
- c) Calcular el área bajo la curva del último tiempo a infinito ( $ABC_{t-\infty}$ ) mediante la siguiente formula:

$$ABC_t^\infty = \frac{C_{pt}}{K_e}$$

Donde  $C_{pt}$  equivale a la última concentración experimental y  $K_e$  es la constante de Eliminación.

- d) Para determinar el área bajo la curva de tiempo 0 hasta infinito ( $ABC_{0-\infty}$ ) se suman el área bajo la curva de tiempo 0 hasta el último tiempo de muestreo ( $ABC_{0-t}$ ) y el área bajo la curva del último tiempo a infinito ( $ABC_{t-\infty}$ ):

$$ABC_0^\infty = ABC_0^t + ABC_t^\infty$$

Elaborado por: Francisco Ávila García	Verificado por: Q.F.B. José Antonio Garduño Rosas	Aprobado por:
--	---	---------------