



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

"DISEÑO DE UNA TABLETA ORAL TIPO MATRIZ DE LIBERACION PROLONGADA PARA CEFALEXINA"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
LETICIA MARTINEZ HERNANDEZ

ASESOR: M. en C. RAFAEL VILLALOBOS GARCIA

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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.

PAGINACIÓN

DISCONTINUA



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



**DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E**

**ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán**

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

Diseño de una tableta oral tipo matriz
de liberación prolongada para cefalexina.

que presenta 1a pasante: Leticia Martínez Hernández
con número de cuenta: 9202976-1 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

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

A T E N T A M E N T E

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 5 de Octubre de 2001

PRESIDENTE D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL M. en C. Eva M. Molina Trinidad

SECRETARIO M. en C. Rafael Villalobos García

PRIMER SUPLENTE Dra. F. Adriana Ganem Rondero

SEGUNDO SUPLENTE O.F.B. Enrique Amador González

DEDICATORIAS.

A mis papás M^a del Carmen y Severiano:

Gracias, por todo su amor, apoyo, consejos y regaños que me han brindado hasta la fecha, ya que gracias a ustedes pude lograr que se cumpliera uno de los más grandes objetivos de mi vida, el terminar mi carrera y titularme, por tanto quisiera que este logro lo tomarán también como suyo ya que durante todo este tiempo siempre estuvieron conmigo en todo momento.

A mi hermano Alonso:

Gracias por tu apoyo y por ser un ejemplo de tenacidad, ya que logras lo que te propones en esta vida.

AGRADECIMIENTOS.

Al M. en C. Rafael Villalobos García por sus consejos, su amistad, y en especial por sus enseñanzas, ya que me ayudaron mucho para la culminación de este trabajo.

A mis sinodales por que gracias a ellos este trabajo se cultivo aún más con los conocimientos que ellos mismos aportaron.

A la UNAM y en especial a mis profesores de la carrera de QFB ya que gracias a sus conocimientos y enseñanzas a lo largo de la misma he aprendido mucho a desarrollarme como una gran profesionista y así mismo a defender a toda costa ésta carrera.

A mi familia, tíos, primos, y en especial a mis abuelos maternost y paternost porque siempre estuvieron conmigo apoyándome y aconsejándome en todo momento, ya que gracias a ellos logre culminar este trabajo. Espero que donde quiera que estén se sientan orgullosos de esta tesis.

A mis amigos porque como dicen: los amores van y vienen pero solo una cosa queda intacta en esta vida y eso es la amistad. Gracias por todo su apoyo a la generación 22ava y en especial a: Rafael Hernández, Beatriz Ocampo, José Luis Guerrero, Mónica Peña, Guadalupe Arce, Luis A. González, Lourdes Ramos, Ana Rosa López, Leticia Fajardo, Guadalupe Enriquez, Carlos Sandoval, porque siempre estuvieron conmigo en todo momento y porque gracias a todas las experiencias que hemos vivido me ha servido para darme cuenta que siempre contaré con buenos amigos en donde quiera que nos encontremos.

Disfruta de tus éxitos, lo mismo que de tus planes,
mantén el interés en tu propia carrera por humilde que esta sea,
ella es un verdadero tesoro en el fortuito cambiar de los tiempos.
Sé cauto en tus negocios pues el mundo está lleno de engaños,
más no dejes que esto te vuelva ciego para la virtud que existe.
Hay muchas personas que se esfuerzan por alcanzar nobles ideales,
la vida esta llena de heroísmo, se sincero contigo mismo
en especial no finjas el afecto y no seas cínico en el amor
pues en medio de todas las aricesdes y desengaños
es permanente como la hierba.
Por eso, debes estar en paz con Dios
cualquiera que sea tu idea de él y
sean cualesquiera tus trabajos y aspiraciones,
conserva la paz de tu alma en la bulliciosa confusión de la vida
aun con toda su farsa, penalidades y sueños fallidos,
el mundo es todavía hermoso
Sé cauto, y esfuérzate por ser feliz.

Ehrmann-Werner

**DISEÑO DE UNA TABLETA ORAL
TIPO MATRIZ DE LIBERACIÓN
PROLONGADA PARA CEFALEXINA.**

ÍNDICE GENERAL.

Índice de Figuras	i
Índice de Tablas	iii
Abreviaturas	v
RESUMEN	1
I. INTRODUCCIÓN	2
1. Antibióticos	2
1.1 Generalidades	2
1.1.1 Definición	2
1.1.2 Espectro de acción	3
1.1.3 Características requeridas	3
1.1.4 Vía de administración	4
1.1.5 Modo de acción de los antibióticos	5
1.2 Cefalosporinas	7
1.2.1 Historia y origen	7
1.2.2 Química	7
1.2.3 Clasificación	8
1.2.4 Farmacodinamia	11
1.2.5 Farmacocinética	12
1.2.5.1 Comienzo y duración del efecto	14
1.2.6 Reacciones Adversas	14
1.2.7 Usos clínicos	16
1.2.8 Preparados y vías de administración	19

1.3 Cefalexina	21
1.3.1 Descripción	21
1.3.2 Origen y Química	22
1.3.3 Propiedades físicas	22
1.3.4 Solubilidad	25
1.3.5 Constante de disociación	25
1.3.6 Dispersión óptica rotatoria	26
1.3.7 Estabilidad	26
1.3.8 Métodos de análisis	26
1.3.9 Farmacodinamia	29
1.3.10 Farmacocinética	29
1.3.10.1 Biodisponibilidad	30
1.3.11 Indicaciones y Dosificación	30
1.3.12 Reacciones Adversas	30
1.3.13 Interacciones y consideraciones especiales	31
1.3.14 Preparados y vía de administración	32
2. Disolución de formas farmacéuticas convencionales	33
2.1 Generalidades	33
2.2 Formas farmacéuticas convencionales	34
2.2.1 Etapas de la disolución de una tableta convencional	35
2.3 Disolución de formas farmacéuticas no convencionales	35
2.4 Factores que modifican la velocidad de disolución	36
2.4.1 Factores intrínsecos al producto	37
2.4.1.1 Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco	37

2.4.1.2 Factores relacionados con la forma de dosificación sólida	38
2.4.2 Factores extrínsecos al producto	39
2.4.2.1 Factores que modifican el proceso de disolución	39
2.4.2.2 Factores que conciernen al método de disolución	41
2.5 Importancia de la disolución de formas farmacéuticas sólidas orales	46
2.6 Determinación de la velocidad de disolución	46
2.7 Importancia de la prueba de disolución	47
2.7.1 Automatización en las pruebas de disolución	48
2.8 Desarrollo de un nuevo método de disolución	48
3. Liberación del fármaco a partir de formas farmacéuticas no convencionales	50
3.1 Generalidades	50
3.2 Tipos de liberación	52
3.3 Aceleración de la liberación	54
3.4 Determinación de la liberación de medicamentos de formas farmacéuticas de liberación no inmediata	55
3.4.1 Control ideal de la liberación de fármacos	55
3.4.2 Métodos para formas farmacéuticas de liberación no inmediata	56
3.5 Liberación prolongada	57
3.5.1 Generalidades	57
3.5.2 Objetivos de los sistemas de liberación prolongada	58
3.5.3 Ventajas de los sistemas de liberación prolongada	59
3.5.4 Consideraciones a tomar para elaborar una formulación de liberación prolongada	59
3.5.5 Requisitos ideales de un sistema de liberación prolongada	60

3.5.6 Teoría de liberación prolongada	60
3.6 Fundamentos de la prolongación del efecto	61
3.6.1 Manera de prolongar la duración de la acción de los medicamentos	62
3.7 Métodos más comunes utilizados para lograr una liberación prolongada	63
II. OBJETIVOS	68
III. HIPOTESIS	69
IV. PARTE EXPERIMENTAL	70
1. Materiales y equipo	70
1.1 Materiales y reactivos	70
1.2 Equipo	70
2. Métodos	70
2.1 Evaluaciones previas	70
2.2 Elaboración de mezclas activo – excipientes	72
2.3 Elaboración de tabletas activo – excipientes	73
2.4 Perfil de liberación de las tabletas de cefalexina-excipientes	74
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	75
1. Evaluaciones previas	75
2. Perfil de liberación de las tabletas de cefalexina-excipientes	83
3. Obtención de los t50 y t90 de cada mezcla	86
4. Obtención de la mezcla teórica activo – excipientes	86
5. Perfil de liberación de la mezcla teórica activo – excipientes	88
VI. CONCLUSIONES	91
APENDICES	92

<i>Apéndice A.</i> Datos obtenidos a partir de los perfiles de liberación de las mezclas elaboradas de activo-excipientes _____	92
<i>Apéndice B.</i> Obtención de los respectivos t_{50} y t_{90} de cada mezcla elaborada _____	106
<i>Apéndice C.</i> Resultados de los datos obtenidos a partir del perfil de liberación de la mezcla teórica activo – excipientes _____	111
BIBLIOGRAFIA _____	112

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Estructura general de las cefalosporinas, penicilinas _____	8
Figura 2. Estructura general de la cefalosporina C _____	9
Figura 3. Espectro infrarrojo para la cefalexina monohidratada _____	22
Figura 4. Espectro de resonancia magnética nuclear para la cefalexina monohidratada _____	23
Figura 5. Espectro de absorción ultravioleta de la cefalexina monohidratada _____	24
Figura 6. Polarograma de la cefalexina para 6.15×10^{-3} M en solución acuosa de HCl 5.0 N _____	28
Figura 7. Efectos de la temperatura sobre las velocidades de disolución de tabletas _____	42
Figura 8. Influencia de la intensidad de agitación rotatoria sobre la velocidad de disolución y tipo de agitación _____	43
Figura 9. Perfiles típicos plasmáticos _____	54
Figura 10. Problemas para el control de la liberación de fármacos _____	55
Figura 11. Teoría en el diseño de formas farmacéuticas de liberación prolongada _____	60
Figura 12. Representación de un dispositivo de difusión a partir de un reservorio _____	63
Figura 13. Representación del modelo físico de un dispositivo de difusión de una matriz _____	65

Figura 14. Sistemas de liberación por control químico	66
Figura 15. Representación de un comprimido osmótico	66
Figura 16. Diseño reticulado cuártico	72
Figura 17. Espectros de absorción ultravioleta de cefalexina en agua, FGS y FIS	75
Figura 18. Curva de calibración de cefalexina en agua	76
Figura 19. Curva de calibración de cefalexina en FGS	77
Figura 20. Curva de calibración de cefalexina en FIS	78
Figura 21. Perfiles de liberación de cefalexina a partir de diferentes sistemas elaborados	83
Figura 22. Perfiles de liberación de cefalexina a partir de diferentes sistemas elaborados	84
Figura 23. Perfiles de liberación de cefalexina a partir de diferentes sistemas elaborados	85
Figura 24. Tiempo necesario para liberar el 90% de cefalexina a partir de diferentes formulaciones	87
Figura 25. Perfil de liberación de la mezcla teórica activo – excipientes	89

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Clasificación de las cefalosporinas de acuerdo al orden de aparición y a su vía de administración _____	10
Tabla 2. Relación de solubilidad de la cefalexina monohidratada con diferentes solventes a 25°C _____	25
Tabla 3. Relación solubilidad – pH de la cefalexina monohidratada en agua a 37°C _____	25
Tabla 4. Constantes de disociación para la cefalexina monohidratada _____	25
Tabla 5. Posibilidades de prolongación del efecto de un medicamento _____	61
Tabla 6. Ejemplos de formas farmacéuticas con actividad prolongada del medicamento _____	62
Tabla 7. Productos de difusión de reservorio _____	64
Tabla 8. Productos de difusión de matriz _____	65
Tabla 9. Productos de intercambio iónico _____	67
Tabla 10. Mezclas utilizadas de principio activo – excipientes _____	73
Tabla 11. Análisis estadístico de la curva patrón de cefalexina en agua _____	76
Tabla 12. Análisis estadístico de la curva patrón de cefalexina en FGS _____	77
Tabla 13. Análisis estadístico de la curva patrón de cefalexina en FIS _____	78

Tabla 14. Resultados de solubilidad de la cefalexina en medio FGS y FIS _____	79
Tabla 15. Resultados de la prueba de t student para la solubilidad de la cefalexina _____	79
Tabla 16. Resultados de pureza de la cefalexina _____	80
Tabla 17. Datos de estabilidad de la cefalexina en medio FGS _____	80
Tabla 18. Tabla de análisis de varianza de estabilidad para FGS _____	81
Tabla 19. Datos de estabilidad de la cefalexina en medio FIS _____	81
Tabla 20. Tabla de análisis de varianza de estabilidad para FIS _____	82
Tabla 21. Resultados de t50 y t90 estimados de las mezclas elaboradas de cefalexina- excipientes _____	86
Tabla 22. Resultados de la cantidad liberada de la mezcla teórica activo – excipientes _____	88
Tabla 23. Resultados del análisis estadístico de la mezcla teórica activo – excipientes _____	89

ABREVIATURAS.

CMI : Concentración Mínima Inhibitoria.

DNA : Acido Desoxirribonucleico.

RNA : Acido Ribonucleico.

6-APA : 6-aminopenicilánico.

7-ACA : 7-aminocefalosporánico.

SNC : Sistema Nervioso Central.

LCR : Líquido Cefalorraquideo.

DMF : Dimetilformamida.

RSD : Desviación Estándar Relativa (*Relative Standard Deviation*)

PPM : Partes Por Millón.

IVIVC : Correlación in vitro – in vivo.

Cs : Concentración de saturación.

NF : National Formulary.

FGS : Fluido Gástrico Simulado.

FIS : Fluido Intestinal Simulado.

G.R : Grado Reactivo.

G.F. : Grado Farmacéutico.

C.V.: Coeficiente de Variación.

M.P.: Materia Prima.

t₅₀ : Tiempo necesario para liberar el 50% de principio activo.

t₉₀ : Tiempo necesario para liberar el 90% de principio activo.

C_{corr}g : Concentración corregida.

RESUMEN.

La cefalexina, es un antibiótico cefalosporínico, bactericida, activo contra una amplia gama de gérmenes gram (+) y varios gram (-). Tanto las cepas de *Staphylococcus* productores de penicilinas como las no productoras son susceptibles. La absorción de la cefalexina después de su administración oral es rápida y virtualmente completa, ya que es una sustancia ácido-estable y no se destruye en el estómago. Después de haber administrado tabletas convencionales con dosis de 250, 500 y 1,000 mg se obtienen a la hora, concentraciones séricas máximas de aproximadamente 9, 18 y 32 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente. Los regímenes que utilizan formas farmacéuticas de liberación inmediata generan altos picos plasmáticos y posteriormente concentraciones plasmáticas subterapéuticas ($\text{CMI} = 1 \mu\text{g/ml}$) durante la parte final del intervalo de dosis. Para disminuir las desventajas anteriores resulta conveniente formular la cefalexina en una forma farmacéutica oral de liberación prolongada.

El objetivo de este estudio fue diseñar y evaluar (in vitro) una tableta oral tipo matriz de liberación prolongada para cefalexina. Para el diseño y evaluación de lo anterior fueron elaborados comprimidos de 1 gramo para 15 mezclas diferentes de principio activo - excipientes (lactosa, alginato de sodio y carbopol), estas mezclas se obtuvieron a partir de un diseño reticulado cuártico, teniendo una cantidad constante de cefalexina de 750 mg, y los restantes 250 mg se completaban con mezclas de los excipientes. A estos comprimidos se les evaluó su perfil de disolución en un aparato tipo USP 2 (paletas) con 1,000 ml de medio Fluido Gástrico Simulado (sin enzimas), con un pH 1.2, a 37°C y 60 r.p.m., durante las primeras dos horas del ensayo, pasado este tiempo se realizó cambio de medio, utilizando 1,000 ml de medio Fluido Intestinal Simulado (sin enzimas) con un pH 7.5 ± 0.1 , a 37°C y 60 r.p.m. durante las 8 horas posteriores del estudio.

A partir de los resultados obtenidos se construyeron los perfiles de disolución de todas las mezclas y se obtuvieron sus respectivos t_{50} y t_{90} por medio de la ecuación de Hixon-Crowell. Se encontró que conforme se aumentaba la cantidad de lactosa en la formulación la velocidad de disolución aumentaba, mientras que al aumentar la cantidad de alginato como del carbopol la velocidad de disolución disminuía, encontrándose la mínima velocidad de disolución con el porcentaje más alto de carbopol. En base a los t_{90} de las diferentes mezclas fue elaborado un diagrama de contorno ternario, esto con el fin de determinar la mezcla teórica activo-excipientes que se ajustará al perfil de disolución deseado del fármaco (es decir, un t_{90} de 7 horas), la mezcla estimada fue de 750 mg de cefalexina, 150 mg de lactosa, 55 mg de alginato de sodio y 45 mg de carbopol. Con esta composición se elaboraron comprimidos a los cuales se les determinó su perfil de liberación experimental y se comparó con el perfil de disolución deseado. La mezcla obtenida consiguió alcanzar el perfil esperado para lograr una liberación muy cercana al 90% de principio activo en 7 horas.

Concluyendo así que cuando se trabaja con mezclas, se requieren de diseños reticulados particulares para poder obtener una estimación de la superficie de respuesta con la mejor distribución posible. Una mezcla adecuada de excipientes puede generar el perfil de disolución deseado del principio activo, lo cual resulta especialmente útil en formulaciones de tabletas de liberación prolongada.

I. INTRODUCCIÓN.

1. ANTIBIÓTICOS.

1.1 Generalidades.

1.1.1 Definición.

El diccionario Médico Blakiston define la palabra "antibiótico":

1. Perteneciente a antibiosis.
2. Perteneciente a productos de algunos microorganismos (como la penicilina); usados contra infecciones causadas por otros microorganismos.
3. Una sustancia antibiótica (Bryant, M.C. 1976).

Los antibióticos son metabolitos microbianos que en elevada dilución, pueden inhibir el crecimiento de los microorganismos. Existen numerosas sustancias antimicrobianas, por ejemplo los antisépticos de síntesis pero, a go ser que se encuentren relacionadas con los productos microbianos, no se les considera propiamente antibióticos (Foye, O.W. 1984).

El término antibiótico fue propuesto por Waksman en 1942, descubridor de la estreptomina, para definir sustancias dotadas de actividad antimicrobiana y extraídas de estructuras orgánicas vivientes (Bergoglio, M.R. 1993); que anteriormente, las sustancias antimicrobianas producidas por microorganismos se denominaban toxinas, lisinas, micoínas y agentes bacteriostáticos o bacteriolíticos (Foye, O.W. 1984), pero ya en plena era antibiótica, el término significó, durante algún tiempo, sustancia extraída de seres vivos, ya fueren bacterias, hongos o algas, con capacidad para anular la vida de diversos microorganismos.

Los hechos precedentes demuestran las dificultades para definir el término antibiótico con toda propiedad. Por lo tanto, más que una definición existe un concepto que asigna a esta palabra el valor de una sustancia dotada de actividad antibacteriana, originada de seres vivos (microorganismos, hongos), aunque con posterioridad se haya obtenido sintéticamente (Bergoglio, M.R. 1993).

En los últimos 20 años los antibióticos se han vuelto una parte aceptada en la medicina moderna. Desde el descubrimiento original de la penicilina por Fleming, se han descubierto numerosos antibióticos y se han aplicado a la clínica. Para conservar su eficacia, se requiere pleno conocimiento de todos los antibióticos que puedan emplearse en las infecciones bacterianas y por hongos. Estos agentes se clasifican en varios grupos como sigue: (Bryant, M.C. 1976)

- a) Bactericidas (penicilina, ampicilina).
- b) Bacteriostáticos y Fungistáticos (tetraciclinas, eritromicina).
- c) De amplio espectro (kanamicina, cefalexina, rifampicina).
- d) De bajo espectro.
- e) Agentes específicos de acción local (ácido nalidixico y la nitrofurantoina).
- f) Agentes de aplicación tópica (framisetina).

1.1.2 Espectro de acción.

Los antibióticos se caracterizan por una acción selectiva sobre los microorganismos. Algunos afectan principalmente a las bacterias gram (+), otros inhiben a las gram (-) y un tercer tipo es tóxico para hongos, levaduras o protozoarios. Aquéllas sustancias que inhiben a un único grupo de microorganismos se denominan antibióticos de espectro limitado. Algunos antibióticos inhiben tanto a las bacterias gram (+) como a las gram (-), así como a gérmenes intracelulares como los causantes de la psitacosis, linfogranuloma o las rickettsias; este grupo de fármacos recibe el nombre de antibióticos de amplio espectro.

1.1.3 Características requeridas.

A continuación se dará una relación de las características requeridas en un antibiótico antibacteriano como son:

1. Actividad específica elevada, de modo que el organismo infeccioso se inhiba con pequeñas cantidades de antibiótico,
2. Circulación en el cuerpo razonablemente rápida y excreción en un período limitado,
3. Baja incidencia de efectos secundarios y carácter reversible para éstos,
4. Compatibilidad con otra medicación que pueda recibir el paciente,
5. Potencia antimicrobiana suficiente, de forma que los microorganismos resistentes no puedan desarrollarse durante el tratamiento,
6. Adaptabilidad a diferentes formas farmacéuticas, que incluyan la vía oral,
7. Estabilidad química durante el proceso de fabricación y en la forma farmacéutica final, y
8. Un precio razonable (Foye, O.W. 1984).

Un estudio más detallado de otras condiciones será efectuado más adelante, dejando aquí señalado que las cualidades de un antibiótico requieren determinadas condiciones para su aprovechamiento terapéutico:

1. Importante acción bacteriostática o bactericida in vitro, con una correlación exacta o aproximada in vivo,
2. Capacidad para obtener una concentración adecuada en tejidos y órganos, lo cual requiere, entre otras, buena absorción, discreta conjugación proteica y eliminación lenta,
3. Escasa toxicidad orgánica con poca o ninguna sensibilización posterior,
4. Un pH óptimo próximo al pH sanguíneo para su mejor utilización,
5. Estabilidad en el tiempo sin pérdida apreciable de su potencia, de modo que permita comercializarlo (Bergoglio, M.R. 1993).

Si nos preguntáramos cuál es la principal propiedad de un antimicrobiano para que pueda usarse clínicamente, la respuesta sería que tal producto debía mostrar una toxicidad 100 % selectiva, inhibiendo o destruyendo a los microorganismos pero sin dañar al huésped. Podríamos agregar como propiedades del antimicrobiano ideal, que no propiciará la selección de cepas resistentes, que fuera efectivo en contra de un amplio espectro de microorganismos, que no cause alergias, ni mostrar efectos adversos a pesar de su administración a dosis elevadas. A todo esto podríamos agregar que el medicamento permaneciera activo en diversos fluidos orgánicos y aún en exudados, que sea hidrosoluble, que alcance niveles bactericidas en diferentes sitios de la economía en forma rápida, así como que estas concentraciones se mantengan en períodos prolongados. Obviamente los antimicrobianos empleados en la práctica distan mucho de tener las

características citadas, de tal manera que cuando se piensa en la aplicación de alguno de ellos hay que valorar los beneficios que se obtengan, así como los efectos adversos inherentes e inevitables (Calderón, J.E. 1984).

1.1.4 Vía de administración.

El modo más fácil de suministrar un antibiótico lo constituye la ingestión de éste a intervalos regulares. Su paso por el estómago donde hay secreción gástrica de pH ácido determina condiciones adversas para determinados antibióticos.

La absorción del antibiótico a nivel intestinal no es igual para todos. Ciertos antibióticos, como el cloranfenicol, son fáciles y totalmente absorbibles. Algunos, como las tetraciclinas, tienen limitada esta difusión a través del intestino y por lo tanto, el aumento de la dosis no trae consigo un incremento para poder pasar a los linfáticos y el torrente sanguíneo. Otros no tienen absorción pero actúan in situ como la neomicina y la estreptomina.

Con absorción o sin ella, los fármacos de amplio espectro provocan un deterioro de los microorganismos habituales del intestino, originando una falla del equilibrio normal, dado que ciertos gérmenes resistentes tienen un desarrollo inusitado.

La alteración intestinal se acompaña de otras a nivel gástrico por irritación de la mucosa, expresadas por pirosis, eructos, ardor y cuando la acción es más intensa por vómitos y dolor. Sin embargo el perfeccionamiento de la forma farmacéutica aleja cada vez más esta última contingencia porque la cubierta de las cápsulas es gastroresistente cuando existe la posibilidad de provocar irritación estomacal.

Tipos de antibióticos:

a) La vía oral es selectiva para ampicilina, cloranfenicol, cefalosporinas orales, quinolonas, macrólidos y tuberculostáticos. Se obtienen niveles sanguíneos rápidos y eficientes.

La vía oral es selectiva para el tratamiento de numerosas infecciones agudas y crónicas, pero a menudo es motivo de intolerancia gastroduodenal. Por otra parte, la ingestión de antiácidos interfiere la absorción de las tetraciclinas. La presencia de alimentos en el estómago puede deteriorar mucho la absorción de algunos fármacos (roxitromicina) mientras que otras se absorben bien, incluso en presencia de alimentos (cefalexina).

b) La vía parenteral es común a casi todos los antibióticos en uso, exceptuándose algunos de ellos, cuya utilización se hace exclusivamente por la boca. Por ejemplo, la nistatina (micostatin, comercialmente) no se emplea por vía parenteral.

La vía parenteral es preferente para gentamicina, lincomicina, estreptomina y aminoglucósidos. Esta vía requiere utilización en periodos más o menos regulares, según el fármaco, para mantener una concentración sanguínea uniforme. Naturalmente esta condición depende de la rapidez de eliminación (Bergoglio, M.R. 1993).

1.1.5 Modo de acción de los antibióticos.

El antibiótico introducido en el organismo por vía oral, parenteral o directamente aplicado en la superficie cutaneomucosa despliega una actividad contra las bacterias o microorganismos sensibles, cuyo efecto se expresa en dos alternativas: destruye el microbio o lo inhibe en su crecimiento y reproducción. En el primer caso, la lisis o muerte se denomina efecto bacteriolítico o bactericida, mientras que la inmovilización vital se designa efecto bacteriostático. Ambas consecuencias de la acción antibiótica son útiles al organismo para el tratamiento de enfermedades e infecciones pero existen diferencias, a veces sutiles, cuyo conocimiento reviste mucha importancia.

Este modo genérico de acción ha servido para diferenciar o dividir a los antibióticos en dos grandes grupos: bactericidas o bacteriostáticos, separación que entraña una trascendencia clinicoterapéutica.

La bacteriostasis o bacteriolisis se obtienen según diversos mecanismos moleculares provocados por el antibiótico en el interior de la bacteria:

- a) Antibióticos que impiden la síntesis de ácidos nucleicos (novobiocina, griseofulvina, rifampicina): la replicación es necesaria para transmitir los caracteres hereditarios y se efectúa por intermedio de una DNA polimerasa, mientras que la transcripción se efectúa por la RNA polimerasa (otra enzima). La replicación y transcripción pueden ser afectadas por varios antibióticos.
- b) Antibióticos que interfieren en la síntesis proteica (cloranfenicol, estreptomina, tetraciclinas): la proteinosíntesis es fundamental para la vida bacteriana y los diferentes pasos químicos para obtenerla pueden ser interferidos por los antibióticos. Un grupo de estos inhiben por diversos mecanismos la síntesis de las cadenas polipeptídicas, mientras que los aminoglicosídicos producen anomalías en la lectura del código genético, originando proteínas erróneas.
- c) Antibióticos que actúan sobre la membrana celular (polimixina, colistina, anfotericina): la membrana celular ubicada por debajo de la pared cumple funciones importantes para la vitalidad de la bacteria. Los antibióticos pueden alterar la permeabilidad actuando como detergentes catiónicos y provocando la salida de sustancias del interior de la célula. La anfotericina B y la nistatina se unen a un grupo esteroide de la membrana que sólo contienen los microorganismos contra los cuales se utilizan estos antibióticos.
- d) Antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana (penicilinas, cefalosporinas, bacitracina, vancomicina): la pared bacteriana protege a la célula contra los cambios osmóticos y contiene elementos patogénicos característicos de cada especie. El basamento químico de la pared (mucopéptidos) lo constituye la unión tridimensional de péptidos, acetilglucosamina y acetilmurámico. Los microorganismos gram (+) contienen 40-90 % de muramilpéptidos, mientras que los gram (-) solo 4-10 %. El proceso formativo de la pared bacteriana está integrado por numerosos pasos sucesivos en cada uno de los cuales puede actuar un antibiótico.

La penicilina impide la unión química de las diversas estructuras del mucopéptido, base interna o sostén de la pared bacteriana. Como consecuencia de esta interferencia, la célula bacteriana sin pared no resiste los cambios osmóticos, se hincha y estalla. Por eso las penicilinas,

las cefalosporinas, la vancomicina y la bacitracina se denominan antibióticos bactericidas, y los microorganismos gram (+) son los más susceptibles porque tienen un alto contenido de muramipéptidos (Bergoglio, M.R. 1993).

Este grupo de antibióticos poseen como característica común en su estructura química un anillo tiazolidínico unido a un anillo betalactámico a los que se les unen cadenas laterales, que son los responsables de muchas de las propiedades farmacológicas y antimicrobianas. La región activa en todos ellos esta formada por los anillos antes mencionados. Su mecanismo de acción antibacteriana tiene lugar en la última fase de la síntesis de la pared celular, esto es, en el entrecruzamiento de las cadenas lineales del mucopéptido. Esta es la llamada reacción de transpeptidación, donde se forma un enlace peptídico. Además de la enzima de transpeptidación (transpeptidasa), las bacterias sensibles contienen otras enzimas susceptibles de ser inhibidas por los betalactámicos, mecanismo que aun hoy no esta suficientemente entendido en todos sus detalles. Sin embargo, se ha demostrado que existen diversas proteínas fijadoras de penicilina, cuyas propiedades seguramente influyen en la resistencia o sensibilidad que pretendan determinar microorganismos.

La resistencia a los betalactámicos puede ser consecuencia de la ruptura del anillo betalactámico o de alteraciones en los sitios blanco (proteínas fijadoras de penicilina) sobre los que actúan estos antibióticos. La principal causa de resistencia a la penicilina y otros fármacos betalactámicos son diversas enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico, transformando la penicilina en ácido peniciloico. Estas enzimas (betalactamasas) se encuentran tanto en bacterias gram (+) como en gram (-). El diferente comportamiento de estas bacterias contra los betalactámicos se deriva del tipo de enzima producida, esto es, las betalactamasas de bacterias gram (+) son extracelulares, inducibles y con alta afinidad por sus substratos. Por el contrario, las betalactamasas de los gram (-) se producen en cantidades pequeñas, son constitutivas y tienen una menor afinidad por sus substratos. La membrana externa de las bacterias gram (-) constituye además una barrera de permeabilidad que impide el acceso de los antibióticos a los sitios donde pudiera ejercer su acción inhibitoria (Calderón, J.E. 1984).

Por todo lo anterior y por la importancia que tienen los antibióticos en la Industria Farmacéutica se decidió estudiar más a fondo a estos y en especial a las cefalosporinas, siendo que como estas tienen una gran importancia y semejanza a las penicilinas, fue la elección de investigarlas con más detalle y en especial a los antibióticos betalactámicos, ya que estos en especial tienen un diferente comportamiento farmacológico a diferencia de los demás antibióticos.

1.2 Cefalosporinas.

1.2.1 Historia y Origen.

En el año de 1945 Guisepppe Brotzu descubrió en agua de albañal de la costa de Cerdeña un hongo (*Cephalosporium acremonium*), el cual fue enviado en 1948 a Oxford donde el grupo de trabajo de Lorey lo siguió investigando entre 1955 y 1962. Se comprobó que filtrados crudos de cultivos de este hongo inhibían el crecimiento in vitro de *Staphylococcus aureus* y curaban infecciones estafilococicas, brucelosis y fiebre tifoidea en el hombre (Ferro, R.A. 1998).

Se halló que este hongo *Cephalosporium* producía diversos antibióticos que parecían penicilinas pero que eran resistentes a la betalactamasa y resultaban activos contra bacterias gram (+) y gram (-) (Meyers, H.F. 1980).

Finalmente se logro aislar del metabolismo de este hongo a la Cefalosporina C, esta misma sustancia era la base y principio activo para el ácido 7-amino-céfalo-esporánico, el elemento estructural de las cefalosporinas. En 1962 apareció en el mercado la primera cefalosporina.

Las cefalosporinas son derivados del ácido 7-amino-céfalo-esporánico, sustancia que se parece químicamente al ácido 6-amino-penicilánico; estructura básica de la penicilina. Las cefalosporinas pertenecen junto con las penicilinas y los carbapenemes al grupo de los β -lactámicos (Ferro, R.A. 1998).

Se ha desarrollado una producción impresionante de cefalosporinas semisintéticas, dificultándole al médico la selección de un medicamento apropiado. Además de los sintéticos derivados del ácido cefalosporánico, las cefamicinas (productos de fermentación de Streptomices) pueden considerarse bajo el mismo encabezado debido a sus propiedades muy semejantes (Meyers, H.F. 1980).

1.2.2 Química.

Desde el punto de vista químico, las cefalosporinas derivan de un núcleo común, el ácido cefalosporánico, sistema anular semejante al del ácido penicilánico, con su anillo beta-lactámico y con la diferencia que en vez del anillo pentagonal de tiazolidina, el ácido cefalosporánico posee uno hexagonal de dihidrotiazina (Litter, M. 1986).

En los últimos 25 años, la investigación de las cefalosporinas ha perseguido básicamente dos objetivos, el primero y el más importante fue el aumento de la intensidad de la acción bactericida y la ampliación del efecto antibacteriano; la segunda trayectoria pretende modificar las características farmacocinéticas de las sustancias.

Las cefalosporinas pueden ser parcialmente desactivadas por β -lactamasas y en menor grado, por las penicilasas de las bacterias a través del anillo β -lactámico. Mediante la introducción de sustitutos adecuados se ha logrado desarrollar cefalosporinas de diferentes grados de sensibilidad hasta alcanzar una total resistencia frente a los β -lactamasas (Ferro, R.A. 1998).

El núcleo de las cefalosporinas, el ácido 7-aminocefalosporánico, guarda una semejanza estrecha con el núcleo de las penicilinas, el ácido 6-aminopenicilánico, como se puede ver a continuación:

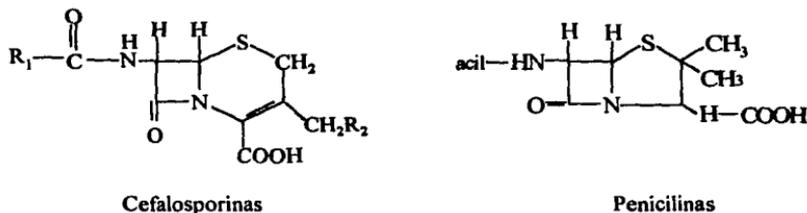


Figura 1. Estructura general de las cefalosporinas, penicilinas (Meyers, H.F. 1980)

La actividad intrínseca antimicrobiana de las cefalosporinas naturales es baja, pero la inserción de grupos R_1 y R_2 ha dado compuestos de elevada actividad terapéutica y baja toxicidad (Meyers, H.F. 1980). Por ejemplo, la inserción del grupo 7-metoxi le da estabilidad frente a las penicilinasas e inhiben a las cefalosporinasas. En el caso de que sea un grupo carboxilo el sustituto le confiere ampliación del espectro gram (-), actividad contra *Pseudomonas* y estabilidad frente a las β -lactamasas (Ferro, R.A. 1998).

Las cefalosporinas tienen pesos moleculares de 400-450, son de color crema, libremente solubles en agua y relativamente estables a los cambios de pH y temperatura. Varían en resistencia a las β -lactamasas (penicilinasas y cefalosporinasas) (Meyers, H.F. 1980).

1.2.3 Clasificación.

Como sucede para el caso de la penicilina, aquí las distintas cefalosporinas se distinguen por sus cadenas laterales, y por su origen pueden ser naturales y semisintéticas:

A) Cefalosporinas Naturales.- De cultivos de hongos del género *Cephalosporium* se extraen una serie de antibióticos denominados cefalosporinas P, N y C.

Burton y Abraham encontraron que las cefalosporinas son un grupo complejo de cinco antibióticos, solubles en disolventes orgánicos designados como cefalosporinas P₁, P₂, P₃, P₄ y P₅.

La cefalosporina P es un antibiótico esteroideo cuya estructura es afín a la del ácido fusídico y posee alguna actividad contra microorganismos gram (+) (Hidalgo y M.C. 1969).

La cefalosporina N que es soluble en agua es en realidad una penicilina (penicilina N), dado que posee un núcleo 6-APA con una cadena lateral derivada del ácido D- α -aminoadípico; muestra débil actividad contra gram (+) y gram (-).

La cefalosporina C es la más importante, y de ella se han sintetizado antibióticos nuevos y prometedores. Posee una cadena lateral derivada del ácido D- α -aminoadípico unida al ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) que es el "esqueleto" de la cefalosporina.

El ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) está compuesto de un anillo beta-lactama, que es esencial para actividad antibacteriana, unido a un anillo dihidrotiacina (en vez del anillo de tiazolidina de la penicilina), 7-ACA pudo aislarse fácilmente por hidrólisis de la cefalosporina C con ácido diluido, y puede considerarse que guarda analogía con el sistema del anillo 6-APA de las penicilinas (Bevan, A.J. 1982).

Aunque solamente tiene una moderada actividad antibacteriana, posee un alto grado de resistencia a la penicilinas. La cefalosporina C ha sido retocada químicamente de la misma forma que la penicilina para obtener ácido 7-aminocefalosporánico a partir del cual se obtienen derivados como la cefalotina. Estos preparados son activos contra las bacterias gram (+) y gram (-) y resistentes a la penicilinas estafilocócica. Al igual que la penicilina son, no obstante, susceptibles a las β -lactamasas producidas por ciertas bacterias gram (-) (Hammond, M.S. 1980).

Ninguna se utiliza en terapéutica por no poseer acción antibacteriana potente.

B) Cefalosporinas Semisintéticas.- Por hidrólisis de la cefalosporina C puede obtenerse la separación de la cadena lateral alifática unida al anillo beta-lactámico, dando origen al ácido 7-aminocefalosporánico, a partir del cual se han obtenido diversas cefalosporinas semisintéticas más potentes que las naturales, para ello las sustituciones se han efectuado en las posiciones 3 y 7 de la estructura general. Las cefalosporinas semisintéticas son en general penicilinas resistentes- no del todo- y pueden ser utilizadas para los estafilococos resistentes a la penicilina y además son de espectro más amplio que la penicilina G, asemejándose a las penicilinas de amplio espectro, como la ampicilina y la amoxicilina.

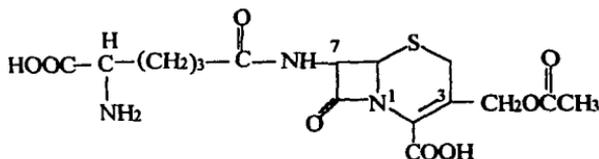


Figura 2. Estructura general de la cefalosporina C (Hammond, M.S. 1980)

Estas son utilizadas actualmente y se clasifican en primera, segunda y tercera generación y esta clasificación se basa no tanto por el orden cronológico de aparición, sino sobre todo por su actividad contra las bacterias gram (-), y se clasifican como sigue:

Tabla 1. Clasificación de las cefalosporinas de acuerdo al orden de aparición y a su vía de administración (Bergoglio, M.R. 1993)

<i>1ª Generación.</i>	<i>2ª Generación.</i>	<i>3ª Generación.</i>
Vía Parenteral	Vía Parenteral	Vía Parenteral
Cefaloridina	Cefamandol	Cefepima
Cefalotina	Cefmetazol	Cefmenoxima
Cefapirina	Cefonicida	Cefodizima
Cefazolina	Ceforanida	Cefoperazona
Cefradina	Cefotetan	Cefotaxima
	Cefotian	Cefpiramida
Vía oral	Vía oral	Vía oral
Cefadroxil	Cefaclor	Cefixima
Cefalexina	Cefatrizina	Cefpodoxima
Cefradina	Cefuroxima axetil	Ceftibuten
		Cefetamet
		Cefdinir

1.- Cefalosporinas de primera generación.- Entre estas destacan por su importancia clínica: a) la cefalotina sódica, en la que se ha reemplazado la cadena alifática de la cefalosporina C en la posición 7 por un radical heterocíclico derivado del tiofeno, lo que aumenta la acción antibacteriana, pero dicho compuesto es mal absorbido en el tracto digestivo y requiere la administración parenteral, b) la cefaloridina en la que se ha reemplazado a la molécula anterior el radical acetoxilo de la posición 3 por el catión piridinio dando lugar a una sal interna, lo que hace más estable al fármaco en el organismo pero siempre es necesario el empleo de la vía parenteral, c) la cefazolina sódica en la que se ha reemplazado el tiofeno de los fármacos anteriores por el heterociclo tetrazol y el acetoxilo del ácido 7-aminocefalosporánico por un heterociclo con azufre y nitrógeno, que requiriendo la vía parenteral da lugar a niveles plasmáticos mayores que los anteriores debido a su menor velocidad de excreción renal, d) cefalexina, en la que se ha reemplazado la cadena alifática de la cefalosporina C por una aromática, derivada del benceno, y además se ha separado el radical acetoxilo, lo que da a la sustancia una estabilidad que permite su administración por vía bucal, e) cefradina, semejante a la cefalexina, por reemplazo del anillo bencénico por ciclohexadieno y es la única cefalosporina que puede usarse por vía bucal y parenteral (Litter, M. 1986).

Estas ejercen una adecuada actividad contra las bacterias gram (+) y una actividad moderada contra las gram (-).

Las cefalosporinas inyectables se emplean en sanatorios y hospitales para el tratamiento de infecciones provocadas especialmente por *St. aureus* y tienen amplia aceptación en la profilaxis de heridas operatorias. No tienen penetración en el líquido cefalorraquídeo y no son útiles para el tratamiento de meningitis, aunque fuera provocada por microorganismos sensibles. No actúan contra *Enterococos* ni contra *Pseudomona*.

Las cefalosporinas orales son alternativas útiles para el tratamiento de personas con hipersensibilidad a la penicilina (Ferro, R.A. 1998).

2.- Cefalosporinas de segunda generación.- Como se ha indicado anteriormente, poseen un espectro antimicrobiano más amplio que las cefalosporinas de primera generación y las principales son: a) el cefamandol, en la que se ha reemplazado la cadena alifática de la cefalosporina C en la posición 7 por un radical aromático derivado del benceno, mientras que el acetoxilo de la posición 3 ha sido sustituido por un radical derivado del tetrazol a través de un átomo de azufre y este compuesto no se emplea como tal por ser inestable, sino como una forma éster, el formilcefamandol y cuya sal sódica, el nafato de cefamandol debe emplearse por vía parenteral, pero es rápidamente hidrolizado en el organismo liberando el cefamandol sódico, b) el cefaclor posee una estructura química similar a la cefalexina, pero lleva un átomo de cloro en el núcleo fundamental, en la posición 3 en vez del metilo; puede usarse por vía bucal como aquella, pero posee un espectro antimicrobiano más amplio.

3.- Cefalosporinas de tercera generación.- Estas poseen un espectro más amplio que las de segunda generación y el exponente principal es: a) la cefotaxima sódica que es un metoximinoderivado que lleva un anillo de tiazol en la posición 7 del ácido aminocefalosporánico, actúa sobre bacterias gram (+) y gram (-), con importante actividad sobre la *Pseudomona aeruginosa* y la *Serratia marcescens* que no poseen o poco las cefalosporinas anteriores y con mucha resistencia a la betalactamasa, pero sólo puede utilizarse por vía parenteral (Litter, M. 1986).

1.2.4 Farmacodinamia.

a) Acción Antimicrobiana.

Las cefalosporinas son activas in vitro a concentraciones de 1-10 µg/ml contra la mayor parte de microorganismos gram (+) (excepto *Streptococcus faecalis*). La acción antimicrobiana que ejercen las cefalosporinas sobre las bacterias gram (+) son principalmente en cocos, como la *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*; donde los resultados han sido favorables utilizando cefalosporinas de primera generación.

En bacilos como la *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella* y *P. aeruginosa*, se han utilizado cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación sobre todo estas últimas en *E.coli* y *P.aeruginosa* por presentar ya resistencia a las dos anteriores (Ferro, R.A. 1998). Entre los microorganismos gram (-), muchas cepas de *E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus mirabilis*, son susceptibles, mientras que *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, la mayoría de *Proteus* y *Providencia* son resistentes. Hay resistencia cruzada extensa entre las cefalosporinas y las penicilinas resistentes a las beta-lactamas.

Las cefalosporinas son bactericidas para las bacterias susceptibles, debido a que bloquean la transpeptidación terminal de los mucopéptidos de la pared celular en una forma análoga a la acción de las penicilinas (Meyers, H.F. 1980).

El espectro antibacteriano de las cefalosporinas originales (cefalotina, cefapirina, cefalexina y cefazolin) es similar al de las penicilinas resistentes a la penicilinas. El cefaclor y el cefamandol son activos contra *H. influenzae*, un patógeno importante en el grupo de edad pediátrico. Las cefalosporinas más recientes, moxalactam, cefadroxilo y cefotaxima son activas también contra una amplia gama de gérmenes gram (-), entre ellos *E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* y *B. fragilis*. El moxalactam y la cefotaxima son las únicas cefalosporinas disponibles por ahora con penetración suficiente en el líquido cefalorraquídeo para justificar su uso en el tratamiento de la meningitis. Así pues, es posible que se conviertan en los fármacos de elección para tratar la meningitis neonatal por gérmenes gram (-) (Goth, A. 1984).

b) Mecanismo de acción.

Las cefalosporinas son bactericidas y bacteriostáticas, dependiendo de la susceptibilidad del microorganismo, la velocidad de sus procesos mitóticos, la dosis del medicamento y las concentraciones sanguíneas y tisulares. Al inhibir la síntesis de la pared celular la hacen menos estable a los fenómenos osmóticos. Son más eficaces contra organismos jóvenes, en división rápida, que contra células maduras en interfase, que no están en síntesis activa de paredes celulares (Gever, N.L. 1984).

Las cefalosporinas probablemente actúan por mecanismos similares a los de las penicilinas. La resistencia bacteriana puede depender de la incapacidad de penetración del antibiótico o bien de la producción de β -lactamasa (cefalosporinasa); las cefalosporinas no son destruidas por la penicilinas y en realidad a veces la absorben. A semejanza de esta última enzima, la cefalosporinasa puede ser medida por factores R (material genético) y ser de tipo exo o endocelular, y constitutiva o inducible (Bevan, A.J. 1982).

Su mecanismo de acción es el mismo que el de las penicilinas, las cefalosporinas actúan como bactericidas sobre los microorganismos en crecimiento, producen la desintegración de la pared celular, lo que provoca la lisis o la formación de protoplastos o esferoplastos, en medios hipertónicos. Como sucede con las penicilinas, las cefalosporinas inhiben la síntesis del mucopéptido mureína o peptidoglucano que forma la pared celular bacteriana, deprimiendo la formación de los enlaces cruzados entre las capas del mismo, lo que efectúa por inhibición de la transpeptidasa, el último paso en la síntesis del mucopéptido.

1.2.5 Farmacocinética.

1.- Absorción.

El alimento que esta en el aparato digestivo retarda la absorción de las cefalosporinas administradas por vía oral, por lo que las concentraciones sanguíneas son bajas y tardan más tiempo en alcanzar el grado máximo; sin embargo, esto no disminuye la cantidad total de medicamento absorbido.

El cefaclor, el cefadroxil, la cefalexina, la cefaloglicina y la cefradina se administran por vía oral debido a que el aparato digestivo las absorbe bien. En cambio, el aparato digestivo absorbe muy poco las siguientes cefalosporinas: cefamandol, cefazolina, cefotaxima, cefoxitina, cefaloridina, cefalotina y moxalactam.

Existen fármacos que exigen la vía parenteral y se absorben bien cuando se inyectan por vía intramuscular, el nivel plasmático máximo se obtiene de los 30 a 75 minutos, después de la inyección (Gevert, N.L. 1984). Por otra parte existen cefalosporinas que se absorben bien por todas las vías, incluyendo la vía bucal, después de la ingestión, el nivel plasmático máximo se produce a la hora.

2.- Distribución.

Las cefalosporinas se van a combinar con las proteínas sanguíneas, distribuyéndose por todo el organismo, y no pasan fácilmente al líquido cefalorraquídeo. El grado de unión a las proteínas plasmáticas muestra considerables variaciones, que oscilan entre el 10 % y el 95 %. Sin embargo, el grado de unión a las proteínas no tiene efecto clínico alguno.

La mayor parte de las cefalosporinas se distribuyen extensamente en los tejidos y líquidos corporales, pero al líquido cefalorraquídeo pasan en cantidades pequeñas. En la mayoría de los tejidos se almacenan concentraciones terapéuticas de estos antibióticos. La cefotaxima y moxalactam penetran bien al líquido cefalorraquídeo.

Todas las cefalosporinas administradas por vía parenteral se encuentran ampliamente distribuidas en los tejidos y los líquidos corporales, incluyendo los ojos y el líquido sinovial, pero la concentración en el SNC y el LCR es mínima. Las cefalosporinas no resultan apropiadas para el tratamiento de las infecciones del SNC y de la meningitis (Meyers, H.F. 1980).

3.- Biotransformación.

De todas las cefalosporinas aquí estudiadas, solamente dos sufren una biotransformación importante en el organismo, las demás no se metabolizan, a saber: a) la cefalotina sufre una desacetilación, para transformarse en desacetilcefalotina poco activa y esta biotransformación se estima en el 30% de la dosis, b) la cefotaxima sufre también una desacetilación y la desacetilcefotaxima se transforma en la lactona correspondiente y luego se produce la apertura del anillo beta-lactámico. Todos estos metabolitos de la cefotaxima son muy poco activos, la biotransformación se alcanza al 70 % y se produce especialmente a nivel del hígado y el riñón.

4.- Excreción.

La mayor parte de las cefalosporinas administradas se excretan en la orina, el fármaco libre y sus metabolitos cuando existen. La cantidad eliminada varía entre el 70 y el 90 % de la dosis, salvo la cefotaxima que se excreta en un 60 % debido a su extensa biotransformación, y en todos los casos las concentraciones obtenidas en la orina son bactericidas para los microorganismos susceptibles.

Los estudios de aclaramiento han demostrado que las cefalosporinas, al igual que las penicilinas se eliminan por filtración glomerular y secreción tubular, y pueden alcanzar niveles de 200-2000 $\mu\text{g/ml}$, y la administración de agentes bloqueadores de los túbulos (por ejemplo, probenecida) elevan los niveles plasmáticos de las cefalosporinas.

Además de la vía renal, las cefalosporinas se excretan por el hígado a la bilis, pero las concentraciones son inferiores a las del plasma sanguíneo, siendo bajas para las cefalosporinas de primera y segunda generación y son algo mayores para la cefalexina, en cambio, para la cefotaxima se producen niveles significativos en la bilis (Litter, M. 1986).

Aquellas cefalosporinas que contienen grupos acetilo en la posición R_2 (fig.1) como la cefalotina y la cefapirina, son desacetiladas en el hígado y el producto metabólico es menos activo biológicamente. En la insuficiencia renal, la excreción de cefalosporinas puede estar marcadamente menoscabada y los elevados valores históricos pueden ejercer efectos tóxicos, las cifras de cefalosporinas en la bilis son semejantes a las del suero (Meyers, H.F. 1980).

Las cefalosporinas se destruyen parcialmente en el organismo, no se conocen bien sus metabolitos y la mayor parte de la dosis es excretada en la orina. Dependiendo de la dosis se puede generar una acumulación en las células epiteliales de los túbulos renales, lo cual puede causar trastornos en el funcionamiento del riñón. Pero como en los derivados más recientes se usa una dosificación relativamente baja, el riesgo es mínimo.

1.2.5.1 Comienzo y duración del efecto.

Dependen de la vía de administración y de la función renal del paciente:

- Las concentraciones sanguíneas máximas se forman de 1-2 horas después de la administración oral.
- La formación de los niveles máximos, después de la administración intravenosa, depende de la velocidad de la infusión, y aparecen cuando ésta ha pasado totalmente.
- Cuando la administración es por vía intravenosa, los niveles sanguíneos máximos se alcanzan de 30 minutos a 2 horas (Gever, N.L. 1984).

1.2.6 Reacciones Adversas.

Todas las cefalosporinas pueden ocasionar reacciones adversas similares, pero algunos miembros del grupo muestran predisposición particular a causar lesiones específicas.

El punto más importante en lo que toca a reacciones adversas de las cefalosporinas es el dilema de la posible sensibilización cruzada entre estos antibióticos y las penicilinas. Hasta la fecha el balance de la experiencia clínica sugiere que es rara la sensibilidad cruzada de importancia clínica, ello no debe sorprender, porque a diferencia de las penicilinas, pocas veces hay hidrólisis del anillo β -lactama de las cefalosporinas y cuando surge, los compuestos resultantes son muy inestables y no forman fácilmente haptenos. Sin embargo, se han señalado algunos casos de sensibilidad cruzada.

Las cefalosporinas son antibióticos poco tóxicos, sin embargo son capaces de provocar trastornos como:

* Trastornos gastrointestinales.- Pueden observarse con el cefadroxilo, cefradina y cefaclor administrados por vía bucal y consiste en náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

* Trastornos renales.- Se observan especialmente con la cefaloridina y algunas veces con la cefalotina, muy poco o nada con las otras cefalosporinas, y consisten en proteinuria, cilindruria, albuminuria, pudiendo llegarse a la oliguria y azoemia (insuficiencia renal), siendo la lesión una necrosis tubular, hasta llegar a la muerte. Debe señalarse que diuréticos potentes tales como la furosemida pueden aumentar la toxicidad renal de la cefaloridina.

Se ha demostrado toxicidad renal, productora de la necrosis de los túbulos para varias cefalosporinas. Por esta razón no debe emplearse la cefaloridina.

En algunas personas que han recibido dosis de cefalotina mayores de 10 a 12 gramos al día, se ha señalado una prueba positiva de Coombs, particularmente en presencia de hipoalbuminemia y disminución de la función renal. La reacción no tiene naturaleza inmunológica, pero es resultado del recubrimiento de los eritrocitos en forma inespecífica con un complejo de cefalotina y globulina que reacciona con el suero de Coombs in vitro.

En raras ocasiones la cefalotina produce anemia hemolítica. Dicho antibiótico puede originar toxicidad en riñón en personas con nefropatía previa, o cuando se administra junto con gentamicina.

Se ha señalado que después de aplicar grandes dosis de cefalosporinas en individuos con insuficiencia renal, se presenta una especie de "descamación" en las uñas (Bevan, A.J. 1982).

* Trastornos alérgicos.- Está comprobado que las cefalosporinas pueden ser sensibilizantes y que las reacciones específicas de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxis, pueden ocurrir. A causa de la diferencia química en la estructura del núcleo de los medicamentos, la antigenicidad de las cefalosporinas difiere de la correspondiente a las penicilinas. En consecuencia, la mayor parte de los individuos que son hipersensibles a las penicilinas pueden tolerar las cefalosporinas. El grado de alergenidad cruzada entre las penicilinas y las cefalosporinas sigue siendo tema debatible (6-16 %). Algo de antigenicidad cruzada puede ser demostrada in vitro. Esto se presenta en menos del 5 % de los pacientes con una historia de reacción a la penicilina, por lo que se debe usar con precaución en estas personas (Meyers, H.F. 1980).

Las personas con hipersensibilidad registrada a la penicilina tienen una probabilidad 4 veces mayor de reaccionar a una cefalosporina que las personas sin tal antecedente; sin embargo, muchos toleran una cefalosporina sin tener reacción.

Dentro de los trastornos son: hipersensibilidad tipos I a IV que consisten en erupciones cutáneas urticarianas y maculopapulosis, acompañadas de eosinofilia, algunas veces fiebre y raras veces leucopenia, excepcionalmente han ocurrido fenómenos anafilácticos.

* Trastornos locales.- Las manifestaciones locales son el dolor por la inyección intramuscular y flebitis por inyección intravenosa. La cefalotina es el fármaco más irritante, siguiendo luego la cefaloridina, cefoxitina, cefotaxima, cefazolina, cefamandol y finalmente la cefuroxima, la que menos produce fenómenos locales (Litter, M. 1986).

Varias cefalosporinas más nuevas pueden producir hipoprotrombinemia que requiere de la administración de vitamina K, así como efectos parecidos a los del Disulfiram. Ya no se utiliza la cefaloridina que es nefrotóxica.

* Sobreinfección.- Varias de las cefalosporinas más nuevas tienen menor actividad contra microorganismos gram (+) en particular enterococos y estafilococos. En consecuencia, durante el tratamiento de las infecciones por bacterias gram (-) puede ocurrir sobreinfección por tales microorganismos.

Hay que destacar con claridad que las demás cefalosporinas, con la excepción de la cefaloridina, no resultan ser nefrotóxicas (Chatton, J.M. 1985).

En general, las reacciones adversas de las cefalosporinas no son graves, salvo la insuficiencia renal y la anafilaxia.

1.2.7 Usos clínicos.

Las cefalosporinas pueden aplicarse a los siguientes problemas:

◆ Infecciones por gram (+) en enfermos sensibles a la penicilina.

Las cefalosporinas ocupan el segundo lugar en la elección de los antibióticos para el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* y *albus*, incluyendo los estafilococos resistentes a la penicilina G y otros antibióticos.

Se les administrará en los casos de osteomielitis, neumonía estafilocócica, empiema, absceso pulmonar, gastroenteritis, septicemias, forunculosis, impétigo.

Para las infecciones por *Streptococcus pyogenes* o estreptococo hemolítico beta, las cefalosporinas ocupan el tercer lugar en la elección, y así pueden tratarse casos de neumonía, otitis media, infección puerperal, septicemia y faringitis (angina).

Las cefalosporinas tienden a ser resistentes a la penicilina de los estafilococos; las reacciones cruzadas en la verdadera alergia a la penicilina ocurre en 6-16 % de los pacientes. Las cefalosporinas nunca deberán usarse como sustituto en las personas que han tenido reacciones anafilácticas a la penicilina. Por sí mismas las cefalosporinas inducen reacciones alérgicas (fiebre, erupciones cutáneas, eosinofilia) en 2-5 % de los enfermos (Meyers, H.F. 1980).

◆ Infecciones debidas a *Klebsiella*, Coliformes, *Proteus* (Litter, M. 1986).

Las infecciones por bacilos gram (-) que afectan el tracto urinario, provocan cistitis, pielonefritis, que son en primer lugar debidos a *Escherichia coli* o colibacilo, y además el

Proteus mirabilis, *Klebsiella pneumoniae*, son atacadas por medio del uso de cefalosporinas de primera generación.

Si se emplean las cefalosporinas de segunda generación, que son activas frente a las bacterias antes citadas y también contra el *Enterobacter aerogenes* y el *Proteus vulgaris*, el nafato de cefamandol se administra por vía intravenosa o intramuscular a la dosis de 500 a 1,000 mg cada 8 horas y aun cada 4 horas durante una semana, mientras que el cefaclor se emplea por vía bucal a las dosis de 250 a 500 mg, 3 a 4 veces por día.

Las cefalosporinas de tercera generación como la cefotaxima sódica poseen un espectro antimicrobiano más amplio e incluyen además de las especies bacterianas anteriormente citadas a la *Serratia marcescens* y *Pseudomona aeruginosa*, y se emplean por vía intramuscular o intravenosa en casos graves a la dosis de 500 mg a 2g, 3 a 6 veces por día durante una semana. Las cefalosporinas continúan siendo activas contra muchas cepas de estos organismos.

◆ Infecciones mixtas.

Las cefalosporinas pueden ser empleadas para el tratamiento de úlceras en los diabéticos.

◆ Septicemia debida a microorganismos desconocidos (con mucha probabilidad un estafilococo o alguna bacteria gram (-)).

Las cefalosporinas combinadas con medicamentos antimicrobianos, como los aminoglucósidos, pueden curar las infecciones graves por microorganismos. La nefrotoxicidad en algunos enfermos puede intensificarse.

◆ Profilaxis quirúrgica.

Las cefalosporinas pueden ser útiles en la profilaxis previa a cirugía ortopédica (en este caso sobre todo si van a emplearse implantes de plástico o de metal), cardiaca, intestinal y ginecológica:

- El cefamandol y el cefaclor son activos contra algunas cepas de *Hemophilus influenzae* resistentes a la ampicilina.
- El cefamandol, la cefotaxima, la cefoxitina y la moxalactama son más activas que otras cefalosporinas en el tratamiento contra cepas enterobacteriáceas.
- La cefoxitina y la moxalactama son antibióticos que resultan útiles en la curación de infecciones causadas por *Bacteroides fragilis*.

Estas son administradas de 6-8 horas antes y de 12-24 horas después de algún procedimiento quirúrgico que tenga más de 5 % de riesgo de infección.

Las cefalosporinas de administración parenteral y oral substituyen a la penicilina en el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias, de la piel, de los tejidos blandos y de las vías genitourinarias. Además, las cefalosporinas de administración parenteral son eficaces para

combatir infecciones osteoarticulares, septicemias y endocarditis. Las cefalosporinas de administración oral son útiles en la terapéutica de la otitis media.

Usos en la administración bucal.

La cefalexina y la cefradina parecen virtualmente idénticas en términos de absorción, cifras en sangre (10 µg/ml después de 0.5 g cada 6 horas), enlace proteico (20 %), actividad antimicrobiana y excreción urinaria. Su uso está limitado a infecciones del sistema urinario (cifras en orina pueden alcanzar 500 µg/ml) o para infecciones menores del sistema respiratorio (otitis, sinusitis, traqueobronquitis) provocadas por organismos susceptibles.

Usos en la administración parenteral.

- a) Intramuscular. La cefazolina 0.5 g cada 4 horas o 1g cada 6 horas, es la elección actual (100 mg/Kg/día para niños). Ha reemplazado a la cefaloridina, que es demasiado nefrotóxica y menos resistente a la penicilinas del estafilococo.
- b) Intravenosa. La cefalotina 1 g cada 2-4 horas en venoclisis, constituye el medicamento de elección. Tiene baja nefrotoxicidad, el 70 % se enlaza a las proteínas y alcanza cifras séricas de 5-30 µg/ml. La cefazolina 1 g cada 6 horas puede ser el equivalente y aproximadamente el 80 % se enlaza a las proteínas y alcanza cifras de 20-50 µg/ml en el suero. La cefapirina a las mismas dosis puede ser un medicamento alternativo. El cefamandol está siendo recomendado debido a su mejor espectro de actividad contra las bacterias gram (-). En la actualidad, la cefazolina tiene la cifra más alta en concentración en el suero y la vida media más larga con baja nefrotoxicidad. Esto la vuelve una buena selección como "profilaxis". No se deben emplear las cefalosporinas en la meningitis (Meyers, H.F. 1980).

Las cefalosporinas nunca figuran como los antibióticos de primera elección, sino de segunda y aún de tercera, y siempre después de las penicilinas o cuando las bacterias ya son multirresistentes, donde son utilizadas principalmente las de tercera generación y actualmente que ya están apareciendo las de cuarta generación.

Los miembros del grupo administrado por vía oral (vo) están indicados para infecciones en el aparato respiratorio, piel o huesos, cuando es necesaria la cobertura de gram (-), demostrado por cultivo o para personas alérgicas a la penicilina.

El uso de estos antibióticos debe administrarse después de realizar pruebas de sensibilidad al microorganismo aislado del paciente. Actualmente, las pruebas demuestran que las cefalosporinas de segunda y tercera generación son eficaces para una mayoría de bacilos gram (-).

En la actualidad se usan cefalosporinas de cuarta generación como cefpiroma, para tratar infecciones de bacterias gram (-) que ya son multiresistentes (Ferro, R.A. 1998).

1.2.8 Preparados y vías de administración.

Los preparados de las cefalosporinas los podemos encontrar como inyectables, cápsulas, tabletas, suspensión y jarabe:

- a) Cefalosporinas de primera generación.- Cefalotina sódica, USP (Keflin, NR); cefaloridina, USP (Ceflorin, NR); cefazolina sódica, USP (Cefalomicina, NR); cefalexina, USP (Keforal, NR); cefadroxilo, USP (Duracel, NR); cefradina, USP (Velocef, NR); las primeras tres se emplean por vía parenteral y las últimas tres por vía bucal.
- b) Cefalosporinas de segunda generación.- Nafato de cefamandol, USP (Mandokef, NR); cefuroxima sódica, (Cefurox, NR); cefoxitina sódica, USP (Mefoxin, NR); cefaclor, USP (Gliamin, NR). Las primeras tres requieren las vías parenterales, mientras que el último se emplea por vía bucal.
- c) Cefalosporinas de tercera generación.- Cefotaxima sódica, (Claforan, NR). Se utiliza por la vía parenteral.

Estabilidad de los preparados.

Los mismos son estables a la temperatura ambiente en estado sólido, pero las soluciones no lo son mucho y deben emplearse dentro de las 48 horas si se conservan en refrigeración.

Biodisponibilidad.

Se refiere a las cefalosporinas que se emplean por vía bucal, la cefalexina, cefadroxilo, cefradina, cefaclor, y la misma es elevada, llegando al 90 %.

Elección del preparado.

Como puede observarse, existen muchas cefalosporinas y se plantea la elección entre las mismas, debiendo señalarse que existen diferencias entre las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación en lo que se refiere al espectro antimicrobiano, lo que deberá tenerse en cuenta para las distintas etiologías infecciosas. Se aconseja elegir una o dos cefalosporinas por vía parenteral y otras tantas por vía bucal.

Para el caso de las cefalosporinas parenterales, la cefalotina sódica es una de las más utilizadas, pudiendo reemplazarse por la cefotaxima sódica, si es necesario un espectro más extendido o bien por la cefuroxima sódica si se teme al dolor local y la flebitis.

En cuanto a las cefalosporinas por vía bucal, la cefalexina es el fármaco con el que existe mayor experiencia clínica, pudiendo reemplazarse por el cefaclor de espectro antibacteriano más amplio, o bien por el cefadroxilo, que requiere menos tomas diarias que las anteriores.

Interacciones medicamentosas.

Las principales son las siguientes:

- **Diuréticos.** Como ya se ha dicho, la furosemida es capaz de aumentar la nefrototoxicidad de la cefaloridina y de la cefalotina, debiendo evitarse emplear ambas a la vez.
- **Fármacos uricosúricos.** Por el mecanismo de competición, la probenidica puede disminuir la excreción renal de las cefalosporinas con aumento de su nivel plasmático, lo que puede ser beneficioso, pero algunas veces perjudicial por la nefrototoxicidad, sobre todo de la cefaloridina.
- **Antibióticos de espectro reducido.** Se refiere a: 1) Los aminoglucósidos, como la gentamicina, que siendo nefrotóxicos, dicha toxicidad puede ser aumentada por las cefalosporinas, sobre todo la cefaloridina y algunas veces la cefalotina, 2) Lo mismo sucede con los antibióticos polipeptídicos, como la polimixina B y la colistina.

Vías de administración y dosis.

Las cefalosporinas parenterales se emplean por vía intramuscular o intravenosa, según la gravedad del caso, pudiendo inyectarse en este último caso directamente en la vena en forma de "bolo" o bien en la tubuladura si el paciente recibe fleboclisis, debiendo ser lenta la inyección; también estos antibióticos pueden emplearse por infusión intravenosa lenta en casos muy graves, debiendo señalarse la posibilidad de producir flebitis, sobre todo con la cefalotina, pero también posible con las otras cefalosporinas.

En cuanto a la vía bucal, como ya se ha dicho, las cefalosporinas correspondientes son menos potentes que las inyectables, y se usaran en los casos de infecciones que no sean muy severas.

En los casos de insuficiencia renal, cuando es grave especialmente, deben alargarse los intervalos entre las dosis, por ejemplo, la cefalotina sódica de 6 horas normal a 12 horas en la insuficiencia renal grave, la cefalexina de 6 horas normal a 12-24 horas en la insuficiencia grave y el cefadroxilo de 12 horas normal a 48 horas en la insuficiencia renal grave. En los niños, las dosis se calculan generalmente de acuerdo con el peso corporal, en relación a un adulto de 70 Kg, por ejemplo, la cefalotina sódica 100 mg/kg diarios, la cefalexina 25 mg/kg por día, para la ceforaxima 75 mg/kg por día (Litter, M. 1986).

Como se mencionó anteriormente, las cefalosporinas son muy importantes para el tratamiento de diversas enfermedades, las cuales se utilizan unas más que otras en tratamientos ya específicos o dependiendo del tipo de generación a la cual pertenecen.

Por tal motivo se decidió estudiar más a fondo a las cefalosporinas y en especial a la cefalexina, ya que ésta es más utilizada en comparación con otras, perteneciendo a las cefalosporinas de primera generación, la cual es administrada por vía oral, y sabiendo que todas sus propiedades son muy interesantes se prosiguió a estudiarlas más a fondo.

1.3 Cefalexina.

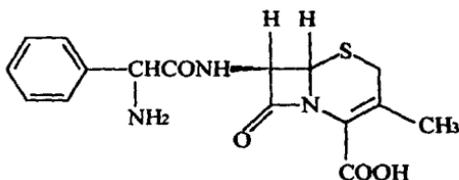
1.3.1 Descripción.

Nombre: Cefalexina.

El compendio de química designa a la cefalexina como: ácido (6R,7R)-7- [(R)-2-amino-2-fenilacetamido]-3-metil-8-oxo-5-tial-1-azabicyclo[4,2,0]-oct-2-ene-2-carboxílico monohidratado.

La cefalexina monohidratada es conocida como: a) 5-tiol-1-azobicyclo [4.2.0.]oct-2-ene-2-ácido carboxílico, 7-[(acetilfenilamino) amino]-8-oxo-3-metil monohidrato, b) 7-(D-2-monohidrato-2-fenilacetamido)-3-metil-3-cefem-4-acido carboxílico monohidratado, y c) ácido 7-(D-(amino- (-fenilacetamido-3-cefem-5-) carboxílico.

Fórmula y peso molecular:



C₁₆H₁₇N₃O₄S • H₂O

365.41

El núcleo de la cefalexina es semejante al de otros antibióticos cefalosporánicos, siendo que este núcleo es un "zwitterion", es decir, una molécula que contiene un grupo básico y un grupo ácido. El punto isoeléctrico de la cefalexina en agua es de aproximadamente 4.5 a 5.0

Hidratación:

Pfeiffer et. al (1970) obtuvieron datos de un polvo por medio de difracción de rayos-x para la cefalexina dihidratada y monohidratada. Teniendo a la cefalexina en un baño de vapor se recupera como dihidratada a partir de soluciones acuosas por medio de cristalinidad. Pero se convierte a cefalexina monohidratada cuando la humedad relativa es abajo del 70 %.

Apariencia:

La cefalexina es un polvo cristalino de color crema, teniendo un olor característico y un sabor amargo (Florey, K. 1975).

1.3.2 Origen y Química.

La cefalexina es un derivado análogo semisintético de la cefalosporina C, el cual el ácido α -aminoadípico de la cefalosporina C es reemplazado por fenilglicina y el éster enlazado al ácido acético es condensado a un simple grupo metil (Squella, J.A. et al. 1978).

La cefalexina forma parte de las cefalosporinas semisintéticas de primera generación, en que se ha reemplazado la cadena alifática de la cefalosporina C por una aromática derivada del benceno y además se ha separado el radical acetoxilo, lo que da a la sustancia una estabilidad que permite su administración por vía bucal (Litter, M. 1986).

1.3.3 Propiedades Físicas.

a) Espectro.

★ Espectro infrarrojo. El espectro infrarrojo de la cefalexina monohidratada registrada como un disco de bromuro de potasio se muestra en la siguiente figura.

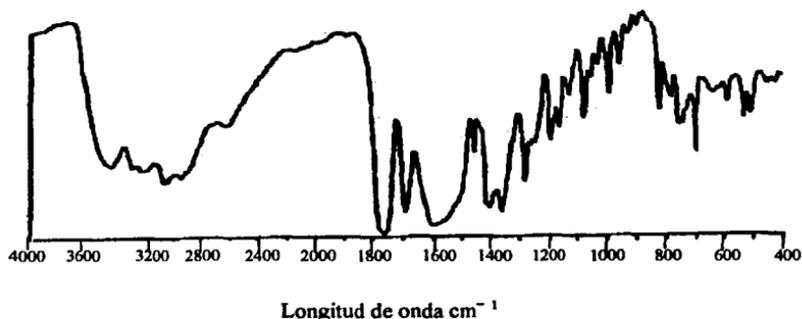


Figura 3. Espectro infrarrojo para la cefalexina monohidratada (Florey, K. 1975)

Cambios en el carbonilo beta-lactámico extendiendo la región (1760 cm^{-1}) indica una abertura en el anillo del beta-lactama. Morin y colaboradores (1969), vieron la relación que existe entre la frecuencia de extensión del carbonilo beta-lactámico y la actividad biológica.

★ Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.

La figura 4 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de la cefalexina monohidratada. El solvente usado fue óxido de deuterio, conteniendo una pequeña cantidad de ácido trifluoroacético para aumentar la solubilidad. Se adicionó sal de sodio como referencia interna. El espectro fue registrado en un instrumento Varian T60-A.

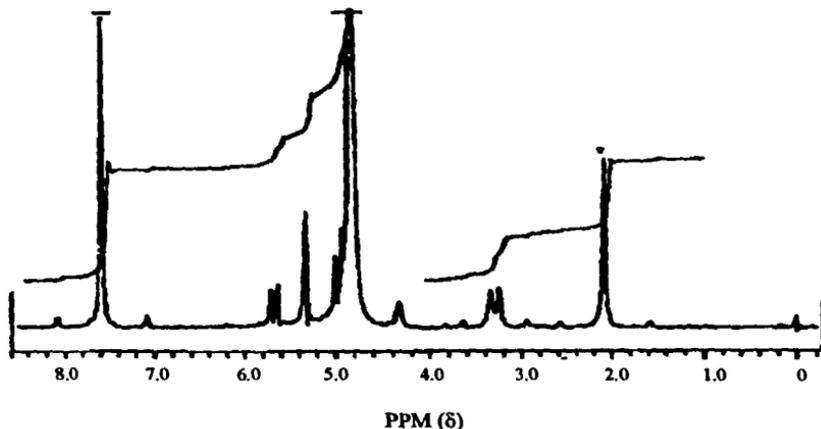


Figura 4. Espectro de resonancia magnética nuclear para la cefalexina monohidratada (en D_2O + ácido trifluoroacético) (Florej, K. 1975)

★ Absorbancia en el ultravioleta.

Una solución acuosa de cefalexina exhibe una absorción máxima en el ultravioleta a 262 nm (figura 5). El $E_{1\text{ cm}/1\%}$ (coeficiente de absortividad) reportado para la cefalexina (sobre una base anhidra) fue de 236.

La absorbancia en el ultravioleta de la cefalexina es como cada una de las otras cefalosporinas, que pueden ser atribuidas al anillo cromóforo siguiente: $O = C - N - C - C$.

Chou (1969), utiliza la absorción del ultravioleta a 262 nm para determinar el contenido de fracciones aisladas de cefalexina en una solución de una muestra de orina de un ser humano.

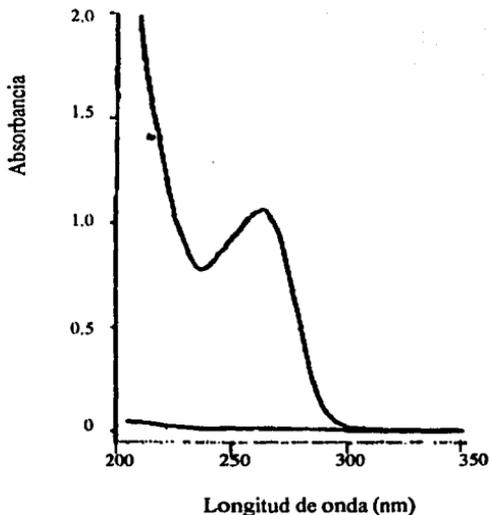


Figura 5. Espectro de absorción ultravioleta de la cefalexina monohidratada (49µg/ml H₂O) (Florey, K. 1975)

b) Propiedades cristalinas.

- Difracción de rayos x en polvos.

La cefalexina se descubrió cuando ocurre una severa solvatación en la formación de cristales y a menudo en muy diversas mezclas de estas formas. Algunas de las formas de los cristales solvatados formados fueron del hidrato, monohidrato, diacetónitrilo, formamida, metanolato e hidrato de acetónitrilo.

- Análisis térmico diferencial.

El análisis térmico diferencial para la cefalexina monohidratada fue llevada a cabo en un modelo térmico Dupon 950 en una atmósfera de nitrógeno.

Utilizando una tasa de calentamiento de 20°C por minuto se observó una endoterma a 123°C indicando la pérdida de agua y una exoterma a 203°C indicando una descomposición.

1.3.4 Solubilidad.

A continuación en la tabla 2 se reporta la solubilidad de la cefalexina monohidratada con diferentes solventes:

Tabla 2. Relación de solubilidad de la cefalexina monohidratada con diferentes solventes a 25°C (Florey, K. 1975)

<i>Solvente</i>	<i>mg/ml cefalexina monohidratada</i>
Agua	13.5
Metanol	3.4
N-octanol	0.03
Cloroformo	< 0.01
Eter	< 0.01

En la siguiente tabla se reporta la solubilidad de la cefalexina monohidratada en agua en función del pH:

Tabla 3. Relación solubilidad-pH de la cefalexina monohidratada en agua a 37°C (Florey, K. 1975)

<i>pH</i>	<i>mg/ml cefalexina monohidratada</i>	<i>pH</i>	<i>mg/ml cefalexina monohidratada.</i>
2.3	120	6.0	13
2.5	95	6.5	16
3.0	31	7.0	24
3.5	20	7.5	40
4.0	16	8.0	75
5.0	12	8.2	100

1.3.5 Constante de disociación.

A continuación se reportan las constantes de disociación para la cefalexina monohidratada:

Tabla 4. Constantes de disociación para la cefalexina monohidratada (Florey, K. 1975)

<i>Solvente</i>	<i>pka</i>	
	<i>Carboxilo</i>	<i>Amino</i>
66 % DMF	5.2	7.3
66 % DMF	5.3	7.3
H ₂ O	-	7.1

1.3.6 Dispersión óptica rotatoria.

La dispersión rotatoria ha sido usada como un método auxiliar para la cuantificación de la cefalexina. La rotación específica $[\alpha]_D$ reportada para la cefalexina se calculó sobre una base anhidra y fue: $+153^\circ$ ($C= 1.0$ en H_2O).

1.3.7 Estabilidad.

La estabilidad de la cefalexina en solución es dependiente del pH, degradándose rápidamente en medio básico y permaneciendo estable bajo condiciones leves de acidez (3-5).

La cefalexina no pierde actividad durante 72 horas a $25^\circ C$ en un rango de pH de 3 a 5. La velocidad de degradación encontrada a pH 6 y pH 7 fue aproximadamente de 3 % y 18 % por día respectivamente. Manteniéndose en refrigeración, no ocurre una pérdida apreciable entre pH 3 y pH 7 después de 72 horas. Usando un buffer de ácido clorhídrico USP (pH 1.2) la cefalexina pierde 5 % de actividad en 24 horas a $37^\circ C$, en comparación si se usa un buffer de fosfatos (pH 6.5) pierde 45 % de actividad.

El antibiótico conserva buena actividad en suero y orina y no se ha observado que pierda actividad después de almacenarse a $-20^\circ C$ por 14 días. Se encontró que la cefalexina en orina pierde 10%, 50% y 75% de actividad respectivamente después de almacenarla a $5^\circ C$, $25^\circ C$ y $37^\circ C$ por 48 horas.

Se ha encontrado que algunos organismos son capaces de producir β -lactamasas (cefalosporinas) las cuales pueden degradar más rápidamente a la cefalexina. La cefalexina también se degrada por medio del calor, álcalis fuertes, ácidos fuertes y a la luz ultravioleta (260 nm).

1.3.8 Métodos de análisis.

■ Prueba de identificación.

La cefalexina puede ser identificada por espectroscopia infrarroja.

La farmacopea británica utiliza dos reacciones características de color para identificarla. Otras técnicas para poder identificarla son: cromatografía de capa fina, de papel, y columna cromatografica.

■ Métodos Cuantitativos.

1) Titulación.

El procedimiento de titulación con yodo ha sido utilizado para la determinación de la cefalexina. El método esta basado sobre el hecho de que la molécula de cefalexina intacta no consume yodo, mientras que el producto de hidrólisis alcalina si lo hace.

Al colocar la cefalexina en una hidrólisis alcalina ocurre una división en el anillo betalactámico. Variaciones en el tiempo de hidrólisis, temperatura, pH de la solución de yodo y la concentración de la cefalexina presente influyen en el consumo de yodo presente para la solución de prueba. El método sirve para ser comparado favorablemente con el método microbiológico de cilindro en placa y en cuanto a precisión este es mucho más rápido.

La cefalexina también puede ser titulada con ácido perclórico en un medio con ácido acético glacial usando como indicador cristal violeta (2 % de ácido acético glacial) para determinarla en el punto final.

Moll y Döker (1972) reportaron otro método de titulación para la cefalexina como es la titulación en formol. Este consistió en tomar 4 ml de una solución de formaldehído diluida (neutralizada con fenolftaleína hasta el punto final) y se adicionan 10 ml de una solución conteniendo 15 mg de cefalexina, después de 2 minutos la solución es titulada con hidróxido de sodio 0.02N. Se obtiene una precisión del ± 0.5 % RSD pudiendo obtenerse en la titulación muestras de materia prima de cefalexina monohidratada.

2) Determinación Colorimétrica.

Se ha utilizado una reacción con hidroxilamina para hacer la determinación colorimétrica de la cefalexina.

Una prueba específica de colorimetría fue desarrollada para determinar derivados cefalosporánicos actuando sobre la cadena en la posición 7: usando derivados de D- fenilglicina actúan bien para cefalexina y cefaloglicina. Teniendo una cantidad de 0.5 – 1.0 mg/ml de agua de estos se hacen reaccionar con acetona e hidróxido de sodio a 100°C para formar una red de cromóforos característica, leyendo las muestras a 520 nm. A un nivel de 1mg/ml esta prueba será visualmente diferente para la cefalexina y la cefradina.

3) Cromatografía en capa fina.

La cefalexina puede ser detectada por absorbancia ultravioleta y a la luz, con ninidrina, iodoplatino, permanganato alcalino, y aerosoles de ácido fosfomolibdico. Se han utilizado también microorganismos como *Sarcina lutea* preferentemente sobre *Bacillus subtilis* o *Staphylococcus aureus*.

-) Cromatografía en papel.

Este método se usa principalmente para separar la cefalexina de otras cefalosporinas. Por ejemplo, con un sistema preparado de butanol/ácido acético/agua (3:1:1) separaran a la cefaloglicina de la cefalexina teniendo menor cantidad de cefaloglicina. Otra mezcla es un sistema de acetonitrilo/agua (9:1) usando papel Whatman No. 3 y esta se usa para separar la cefradina de la cefalexina teniendo pérdida de cefradina (Florey, K. 1975).

5) Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

El siguiente método se usa para determinar la estabilidad de la cefalexina que se encuentra ya presente en diferentes formas farmacéuticas. Este método se compara con un ensayo microbiológico en el cual en éste se vio que tiene un error en los resultados de cerca del $\pm 15\%$, lo cual no es confiable, y al hacerlo con el HPLC se vio que los resultados tienen un error del $\pm 2\%$.

Además se comprobó la estabilidad tomando cierta cantidad de polvo de cefalexina de un medicamento con una buena fecha de caducidad y se hizo el cromatograma. Por otra parte se tomo un polvo viejo de cefalexina cuya fecha de caducidad fuera menor del año de 1981, sabiendo que perdió muy poca potencia en 6 años y también se hizo el cromatograma, observándose después que los picos del primer cromatograma y los picos del segundo cromatograma (polvo viejo) no cambiaron, al contrario, se vio que los picos son exactamente los mismos. Lo cual indica que este método es bueno para conocer la estabilidad de la cefalexina (Gupta, D.V. et al. 1987).

6) Análisis polarográfico.

Este método puede ser empleado para los estudios de degradación ácida para la cefalexina y fármacos análogos.

La cefalexina por si sola no exhibe ondas polarográficas, solo hasta que se le hace un tratamiento previo presenta un polarograma característico y el tratamiento es el siguiente: tomar un peso de aproximadamente 200-300 mg de cefalexina estándar y disolverla en una solución de HCl 0.5 N y llevarla al aforo a 100 ml, ésta se coloca a una temperatura de 80°C por 15 minutos, obteniéndose después de esto el polarograma con 2 ondas polarográficas características de la cefalexina (Squella, J.A. et al. 1978). Ver figura 6

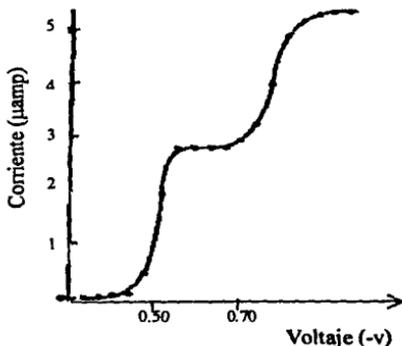


Figura 6. Polarograma de la cefalexina para 6.15×10^{-3} M en solución acuosa de HCl 5.0 N (Squella, J.A. et al. 1978)

7) Electroforesis.

Este únicamente se utiliza para determinar las impurezas presentes en la cefalexina.

8) Ensayo microbiológico.

La cefalexina que se encuentra en fluidos biológicos puede ser determinada por medio del microorganismo *Sarcina lutea* con un rango de concentración para el ensayo de 0.2 - 3.5 µg/ml.

También se puede usar el método de cilindro en placa utilizando cepas de *Staphylococcus aureus* (ATCC 6535) y *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), teniendo una concentración de aproximadamente de 2.5 a 20 µg/ml de cefalexina. El microorganismo de prueba para el ensayo fotométrico es *Staphylococcus aureus* incubándolo de 3 a 3.5 horas (Florey, K. 1975).

1.3.9 Farmacodinamia.

In vitro se trata de un antibiótico de espectro reducido y actúa sobre: a) cocos gram (+) como el *Streptococcus pneumoniae* o neumococo, *Streptococcus pyogenes* o estreptococo hemolítico, *Streptococo viridans*, *Streptococcus faecalis*, o enterococo, b) cocos gram (-) como la *Neisseria gonorrhoeae* o gonococo, *Neisseria meningitidis* o meningococo, c) bacilos gram (+) como los del género *Clostridium*, el *Corynebacterium diphtheriae* o bacilo diftérico, d) bacilos gram (-) como la *Escherichia coli* o colibacilo, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, los géneros *Salmonella* y *Shigella*. De todos estos microorganismos los más susceptibles son los cocos gram (+) y los gram (-).

La acción es bacteriostática a pequeñas concentraciones, pero sobre todo bactericida a concentraciones un poco mayores, lo que se debe, lo mismo que para las penicilinas, a la desintegración de la pared celular, de manera que se produce la lisis bacteriana, a menos que se coloquen las bacterias en un medio hipertónico, en cuyo caso se forman protoplastos o esferoplastos.

In vivo la cefalexina es activa en las infecciones experimentales en los animales y en el hombre producidas por los microorganismos susceptibles (Litter, M. 1986).

1.3.10 Farmacocinética.

a) Absorción. La cefalexina después de su administración oral es rápidamente absorbida por animales y humanos virtualmente completa, ya que ésta es una sustancia ácido - estable y no se destruye en el estómago. Por ejemplo se vio que una dosis de cefalexina de 20 mg/kg en ratones se obtuvo una concentración sérica en sangre de 18µg/ml (Finkelstein, E. et al. 1978).

La cefalexina es bien absorbida en el intestino, después de la ingestión, el nivel plasmático máximo se produce de 1 hora a 1.2 horas con una dosis de 0.5 g, el nivel sérico alcanza 15 µg/ml, después del tratamiento y la duración en la sangre es de 6 horas. Alrededor del 20 % de este medicamento está ligado a proteínas y la vida media sérica es de 120 minutos. En promedio se absorbe el 80 % después de la administración oral (Meyers, H.F. 1980).

- b) **Distribución.** La cefalexina se distribuye por todo el organismo y el volumen de distribución es de 0.2 lt/kg, lo que indica que este fármaco se distribuye principalmente en el líquido extracelular, y no pasa fácilmente al líquido cefalorraquídeo.
- c) **Biotransformación.** La cefalexina no sufre una biotransformación importante en el organismo.
- d) **Excreción.** Es eliminada rápidamente por filtración glomerular y secreción tubular. Es excretada por vía renal y entre el 80 y 100 % de la dosis puede ser recuperada en la orina en 24 horas, la gran mayoría en las primeras 6 horas en forma inalterada. La cantidad de cefalexina que puede alcanzar en la orina es de 50-500 µg/ml.

La cinética de eliminación de la cefalexina sigue un modelo de un compartimento y dicha eliminación es rápida y tiene una vida media de 0.8 horas (Litter, M. 1986).

1.3.10.1 Biodisponibilidad.

Se han realizado estudios para comprobar la biodisponibilidad de la cefalexina. En estudios recientes se evaluaron diferentes formas farmacéuticas que contenían cefalexina, por ejemplo, se evaluó una cápsula y una tableta y se les realizó la prueba de disolución, encontrándose que hay diferencias entre estas, por lo tanto se puede decir, que estas formas farmacéuticas en donde se encuentra presente la cefalexina tienen una velocidad de disolución limitada entre las mismas (Jung, H. et al. 1991).

1.3.11 Indicaciones y Dosificación.

La cefalexina se usa en el tratamiento de infecciones respiratorias (otitis, sinusitis, traqueobronquitis) o genitourinarias, combatiendo la sífilis y la gonorrea en personas alérgicas a las penicilinas, infecciones cutáneas y de tejidos blandos, infecciones óseas y articulares, infecciones dentales (abscesos dentales, flemones) y otitis media causadas por *Escherichia coli* y otras bacterias coliformes, estreptococos beta hemolíticos del grupo A, *Hemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus*.

Dosis:

La dosis usual terapéutica es 1-4 g/día, aunque dosis de 6 g/día han sido recomendadas (Finkelstein, E. et al. 1978).

✦ Adultos: 250 mg a 1 g por vía oral cada 6 horas.

✦ Niños: 6-12 mg/Kg por vía oral cada 6 horas. Máximo 25 mg/Kg cada 6 horas.

1.3.12 Reacciones Adversas.

- Hematológicos: neutropenia, transitoria, eosinofilia, anemia.
- Sistema Nervioso Central: mareo, cefalea, malestar, parestesia.
- Gastrointestinal: náusea, anorexia, vómito, diarrea, dispepsia, calambres abdominales, prurito anal, tnesmo, candidiasis bucal (moniliasis).

- Genitourinario: prurito y moniliasis genital, vaginitis.
- Cutáneos: exantemas maculopopular y eritematoso, urticaria.
- Otros: hipersensibilidad, disnea.

1.3.13 Interacciones y consideraciones especiales (Gever, N.L. 1984).

- Cefalexina - Probenecid: puede aumentar los niveles sanguíneos de las cefalosporinas. Téngase precaución cuando se use con el monohidrato de cefalexina.
- Adminístrese con cuidado en estados de disfunción renal y en personas con antecedentes de alergia a las penicilinas. Antes de dar la primera dosis tómese en consideración cualquier reacción a un tratamiento previo con cefalosporinas o penicilinas.
- El uso prolongado puede favorecer el desarrollo desmedido de microorganismos no susceptibles. Es esencial observar con cuidado al paciente para descubrir alguna infección superpuesta.
- Aunque los cultivos para pruebas de sensibilidad deberán obtenerse antes de iniciar la medicación, ésta puede iniciarse mientras se espera el resultado de las pruebas.
- El tratamiento debe seguirse como está prescrito, aún después de iniciada la mejoría. Las infecciones por estreptococos beta hemolíticos del grupo A deberán tratarse durante 10 días, por lo menos.
- El paciente informará al médico de la aparición de exantema.
- Para preparar la suspensión oral se agrega en dos porciones, la cantidad requerida de agua. Agítese bien después de cada porción. La mezcla obtenida se guarda en el refrigerador. Es estable durante 14 días y no hay pérdida apreciable de potencia. Manténgase el frasco bien tapado y agítese bien antes de usarse.
- Aproximadamente, 40-75 % de los pacientes que están recibiendo cefalosporinas responden en forma positiva pero falsa a la prueba directa de Coombs; solo unas cuantas de estas pruebas indican anemia hemolítica.
- Durante el tratamiento con cefalosporinas, las pruebas de glucosa en orina con reactivo cualitativo de Benedict, Clinitest o solución de Fehling pueden dar falsas respuestas positivas. Los reactivos Clinitest, Diastix y Tes-Tape no son afectados.
- La experiencia clínica con cefalexina no ha demostrado evidencia de efectos teratogénos; sin embargo al igual que con todos los medicamentos, su empleo durante el primer trimestre del embarazo se debe hacer con precaución. Las pruebas han demostrado que la cefalexina es excretada en la leche materna, por tanto se recomienda que las madres que reciban cefalexina no alimenten del seno a sus hijos (Rosenstein, S.E. 1994).

1.3.14 Preparados y vía de administración (Litter, M. 1986).

Preparado	Composición	Características	Forma Farmacéutica comercial	Dosis usual	Dosis límites
efalexina USP (FP) <i>Keforal, NR</i> <i>Ceporexín, NR</i> <i>Beliam, NR</i> <i>Cefabiotic, NR</i>	Contiene no menos del 90% de fármaco.	Polvo cristalino blanco con un leve olor característico. Poco soluble en agua, prácticamente insoluble en agua.	Cápsulas y tabletas de 250, 500 y 1000mg Suspensión y jarabe, polvo para reconstituir 5 ml= 125 y 250 mg	250 mg 4 veces por día (vía oral)	125 a 1000 mg 4 veces por día (vía oral)

2. DISOLUCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS CONVENCIONALES.

2.1 Generalidades.

La disolución se define como el proceso por el cual una sustancia entra en el solvente para producir una solución (Gennaro, R.A. 1987). La disolución está controlada por la afinidad entre el sólido y el solvente. Para el caso de un sólido, la disolución corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea. Las partículas así liberadas se distribuyen en la fase solvente mediante el proceso de difusión que tiene lugar a partir de la superficie del sólido, llegando a ocupar todo el seno de la solución (Ruiz, S.A. 1995). Los fármacos que son administrados como una forma farmacéutica sólida deben disolverse en los fluidos del cuerpo antes de que sean absorbidos y puedan extender su efecto terapéutico. Recientemente solo se tiene que apreciar que la absorción de un fármaco disuelto es rápida y la velocidad de disolución no es frecuentemente el paso de la velocidad limitante en la disponibilidad de los fármacos (Parrott, L.E. 1970).

A la mitad del siglo, el interés comenzó a desplazarse hacia el examen de los efectos del comportamiento en disolución de los fármacos sobre la actividad biológica de las formas farmacéuticas de dosificación. Uno de los primeros estudios que tenía en cuenta este propósito fue hecho por J. Edwards en 1951 sobre las tabletas de aspirina. Basado en sus hallazgos, Edwards comunicó que "debido a su escasa solubilidad, la acción analgésica de las tabletas de aspirina sería controlada por su velocidad de disolución dentro del estómago y el intestino". Sin embargo, no se realizaron estudios in vivo por parte de Edwards que le permitieran apoyar sus postulados. Unos ocho años después Shenoy y col. (1959) probaron la validez de la sugerencia de Edwards sobre la correlación in vitro - in vivo mediante la demostración de una relación directa entre la biodisponibilidad de la anfetamina desde tabletas de liberación prolongada y su velocidad de disolución in vitro. Otros estudios, especialmente los informados por Nelson, Levy y Hays (1963), confirmaron más allá de toda duda el efecto significativo del comportamiento en disolución de los fármacos sobre sus actividades farmacológicas.

Los estudios de disolución pueden realizarse en tres fases distintas de la preparación del medicamento (Aiache, J.M. 1983):

- El estudio de la disolución de una sustancia pura (principio activo) en uno o varios medios, permite revelar los problemas que presentará una molécula nueva para su utilización, o, eventualmente, realizar una elección entre varias moléculas.
- El estudio de la disolución de distintas preparaciones realizadas con el mismo principio activo permite prever, hasta cierto punto, cual será la mejor formulación. Desde este punto de vista se han realizado numerosos trabajos para buscar correlaciones entre la velocidad de disolución y la velocidad de absorción.
- El control de la cinética de disolución puede realizarse de una manera rutinaria para controlar la fabricación de un lote. Este control aporta datos mucho más completos que un simple ensayo de disgregación.

Debido a la novedad e importancia de estos hallazgos, las pruebas de disolución comenzaron a surgir como un tema dominante dentro de la academia farmacéutica y la industria farmacéutica. En la parte final de la década de 1960 la biofarmacia fue establecida como una disciplina de importancia en las ciencias farmacéuticas y las pruebas de disolución se convirtieron en un requerimiento obligatorio por parte de la Farmacopea de los Estados Unidos para varias formas de dosificación. No obstante, la disolución está aún lejos de ser comprendida perfectamente. A pesar del éxito comunicado de varios estudios de correlación *in vitro-in vivo*, la disolución no es capaz de predecir la eficacia terapéutica. Más bien puede proveer información de utilidad sobre la disponibilidad biológica de un fármaco al igual que la consistencia entre un lote de fármaco y otro. Difícil es el hecho de que la exactitud y precisión del procedimiento de prueba dependen en gran medida de la estricta observación de nuevos parámetros sutiles y controles operacionales detallados.

A causa de estos inconvenientes, la disolución se considera hoy como la prueba más importante del control de calidad que se realiza a las formas farmacéuticas de dosificación sólidas (polvos monodispersos, tabletas, comprimidos).

La velocidad de disolución *in vitro* de un fármaco a partir de su estado sólido se define como la cantidad de fármaco que pasa a la solución por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de interfase sólido-líquido, temperatura y composición del solvente.

Por su parte, la velocidad de disolución *in vivo* se define como la velocidad a la cual el fármaco se disuelve en los fluidos (tal como el jugo gástrico) en el sitio de absorción, a partir de la forma farmacéutica intacta o de fragmentos o partículas formadas, a partir de la forma farmacéutica después de su administración (Hanson, A.W. 1991).

2.2 Formas farmacéuticas convencionales.

Los procesos de disolución son particularmente complicados cuando se consideran formas de dosificación sólidas. En el caso de cápsulas y tabletas, hay desintegración o dispersión en el medio.

Existen técnicas usadas para la interpretación del porcentaje disuelto en función del tiempo para tabletas y cápsulas que son basadas sobre trazos semilogarítmicos. Kitazawa y colaboradores (1983), utilizan datos iniciales y calculan las constantes de velocidad de disolución. La liberación de fármacos desde tabletas y cápsulas convencionales son usualmente incluidas en dos procesos dependientes del tiempo, que son la desintegración y disolución, los cuales ocurren simultáneamente a una desintegración completa.

A nivel de compendio, la Farmacopea de Estados Unidos ha sido y continua siendo la principal fuerza en el avance de las pruebas de disolución. En años recientes esta institución ha sido muy enérgica en lo referente a la adición de las pruebas de disolución a sus monografías, hasta el punto de que actualmente estas pruebas se exigen para todas las formas farmacéuticas sólidas orales para las cuales la absorción es necesaria a fin de que el fármaco ejerza el efecto terapéutico deseado.

Para tabletas y cápsulas de liberación inmediata, la USP ha observado que no se conocen problemas de bioequivalencia médicamente significativos cuando el 75 % de un fármaco se disuelve en agua o ácido a 37°C en 45 minutos, usando el aparato oficial de canasta o de paleta que opera la velocidad usual. Una vez que la formulación pasa la prueba, la presunción razonable es que la forma farmacéutica no presenta un problema de biodisponibilidad en relación con otros medicamentos supuestamente idénticos. El objetivo de la USP ha sido lograr un equilibrio entre las especificaciones de disolución in vitro que son demasiado amplias como para provocar la preocupación respecto a una bioequivalencia, o demasiado limitadas como para que se pueda en ocasiones el sobrediscriminativo de la prueba de disolución que rechace una forma farmacéutica clínicamente aceptable y bioequivalente (Swarbrick, J. 1997).

2.2.1 Etapas de la disolución de una tableta convencional.

El término tableta convencional se refiere a las tabletas de liberación inmediata sin recubrir y recubiertas (con recubrimiento de azúcar y película), así como las tabletas con recubrimiento entérico, las cuales deben ser desintegradas en primer lugar a fin de liberar al fármaco que contiene. Es debido al hecho de desintegrarse que a este tipo de tabletas se les denomina desintegrantes.

De manera general, las etapas que sigue el proceso de disolución de una tableta desintegrante son las siguientes:

- a) La superficie del comprimido se humecta (o se moja) con el solvente.
- b) El solvente penetra al comprimido a través de los poros existentes en la tableta.
- c) El agente desintegrante incluido en la tableta se humecta e hincha gracias a la acción del solvente que ha penetrado. Debido al hinchamiento del desintegrante, la tableta se desintegra, destruyendo la estructura del comprimido, liberando gránulos de varios tamaños, por lo general menores de 2 mm de diámetro.
- d) La tableta desintegrada se disgrega en partículas más pequeñas (menos de 0.25 mm de diámetro), gracias a la acción del desintegrante. El fármaco así liberado se disuelve en el medio solvente y puede de esa manera ser absorbido.

Cabe aclarar que el fármaco se puede comenzar a disolver desde el momento que la tableta entra en contacto con el líquido. En primer lugar se disuelve el fármaco que se encuentra en las capas más superficiales de la tableta, y posteriormente se disuelve el fármaco que se libera en la desintegración y disgregación.

2.3 Disolución de formas farmacéuticas no convencionales.

Para tabletas y cápsulas de liberación modificada (es decir, retardada o prolongada), la USP ha introducido tres niveles de correlación con base en el uso de las técnicas de deconvolución, de momento estadístico y de un solo punto. El nivel más alto de correlación (Nivel A) relaciona una curva de disolución in vitro de un producto con su curva de entrada in vivo, la última producida por la deconvolución de los datos del nivel de plasma. Si se obtiene una

correlación punto a punto, entonces la disolución in vitro de la forma farmacéutica puede servir como sustituto de su comportamiento in vivo. Esto permite entonces realizar cambios en áreas como lugar y métodos de fabricación, o bien los suministros de materia prima y los cambios de formulación menores por emprender sin recurrir a estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia adicionales.

De menor valor son las correlaciones de nivel B y nivel C. Para una correlación de nivel B, el tiempo medio de disolución in vitro se compara ya sea con el tiempo medio de residencia o bien con el tiempo medio de disolución in vivo. Con base en el análisis del momento estadístico, no es una correlación punto a punto y por lo tanto no puede usarse para justificar los tipos de cambios permitidos bajo las correlaciones del nivel A. Las mismas deficiencias son ciertas para la correlación del nivel C de un solo punto, en la cual un punto del tiempo de disolución se relaciona con un parámetro farmacocinético. Conociendo estas deficiencias, todos estos métodos para desarrollar IVIVC representan un avance en cuanto puedan operar para lograr correlaciones (Swarbrick, J. 1997).

La disolución in vitro en un tipo de dosis de un fármaco bajo las condiciones apropiadas permitidas en la predicción de los comportamientos in vivo, este es el caso para fármacos de liberación sostenida, tiene que ser estudiado bajo ciertas condiciones de pH y en la presencia de enzimas o de medios parecidos con una probabilidad de ser presentado en régimen alimentario. La liberación lenta de estas formas farmacéuticas que se compone de minipíldoras, son comúnmente pruebas que se llevan a cabo por el aparato del cilindro recíproco que es un método descrito en NF XIII (Eselin, B. et al. 1991).

2.4 Factores que modifican la velocidad de disolución.

Existen diversos factores que afectan la velocidad de disolución de una forma farmacéutica, estos factores pueden ser de dos tipos:

1) Factores intrínsecos al producto.

Son propios del sólido a disolver, e incluyen propiedades fisicoquímicas del fármaco (solubilidad, pKa, coeficiente de partición, porosidad, grado de cristalinidad, tamaño, forma y la distribución del tamaño de partícula); aquí también se incluyen las propiedades fisicoquímicas de los excipientes que acompañan al fármaco en la tableta, por lo que la composición de la formulación afectará el comportamiento de disolución. Así mismo, otros factores intrínsecos que afectan la velocidad de disolución, es el área superficial expuesta al medio disolvente, y la difusión cuando la disolución está controlada por el transporte de masa.

2) Factores extrínsecos al producto.

Se pueden dividir en: a) aquellos propios de las condiciones de fabricación (fuerza de compresión, naturaleza y cantidad de los excipientes, método de manufactura) y b) las concernientes al método de disolución (composición del medio [pH, viscosidad, densidad, presencia de adsorbentes, tensión superficial, sales u otros compuestos con los tensoactivos]; temperatura del medio de disolución, gases disueltos, velocidad de agitación, geometría del

aparato de disolución in vitro [fondo redondo o plano], alineación del aparato de disolución in vitro, vibración externa que afecta la disolución in vitro, régimen de flujo [laminar o turbulento]).

2.4.1 Factores intrínsecos al producto.

2.4.1.1 Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco juegan un papel importante en el control de su disolución a partir de la forma de dosificación. En realidad, algunos estudios mostraron que los datos de solubilidad de fármacos podían usarse como un índice que pueda predecir de la posibilidad de que se presenten algunos problemas futuros con la biodisponibilidad, un factor que debe ser tomado en cuenta en el diseño de las formulaciones.

Otros factores que afectan la velocidad de disolución incluyen el tamaño de la partícula, el estado cristalino, tal como el polimorfismo y el estado de hidratación, la solvatación, la complejación, al igual que los tensoactivos y otros aditivos reactivos (ácidos, bases, buffers, etc). Otras propiedades físicas tales como la densidad, la viscosidad y la humidificación contribuyen a los problemas generales de disolución, floculación, flotación y aglomeración. Las características de adsorción del fármaco también poseen un efecto significativo sobre la disolución de ciertos fármacos.

★ Efectos del tamaño de partícula.

Se ha demostrado que existe una relación directa entre la superficie del fármaco y su velocidad de disolución. Como la superficie aumenta al disminuir el tamaño de partícula, las velocidades de disolución más altas pueden lograrse a través de la reducción del tamaño de partícula. Este efecto ha sido apoyado por la velocidad de disolución superior observada después de la micronización de ciertos fármacos escasamente solubles, opuesta a la forma molida habitual. La micronización aumenta la superficie expuesta al medio de disolución, y por lo tanto, aumenta la velocidad de disolución.

Debería, no obstante, reconocerse que el mero aumento en la superficie del fármaco no siempre garantiza un aumento equivalente de velocidad de disolución. Más bien, es el aumento de la superficie efectiva, o el área expuesta al medio de disolución, y no la superficie absoluta, lo que es directamente proporcional a la velocidad de disolución.

Las propiedades físicas de las partículas de fármaco más que el tamaño afectan, además, indirectamente la superficie efectiva modificando la velocidad de deslizamiento del solvente nuevo que se pone en contacto con el sólido. Estas propiedades incluyen la forma de la partícula y la densidad.

★ Efectos del estado cristalino del fármaco.

Las características de la fase sólida de los fármacos, tales como la amorficidad, el estado de hidratación, y la estructura polimórfica, han demostrado poseer una influencia significativa sobre la velocidad de disolución. Mullins y Macek demostraron que la novobiocina amorfa posee mayor solubilidad y mayor velocidad de disolución que la forma cristalina. Los estudios de

niveles sanguíneos confirmaron tales hallazgos donde la administración de la forma amorfa dio unas 3-4 veces la concentración comparada con la administración de la forma cristalina. Se demostraron diferencias similares para la griseofulvina, el fenobarbital, el acetato de cortisona y el cloranfenicol (Gennaro, R.A. 1987).

★ Aditivos no reactantes.

En un procedimiento de disolución, la concentración de un soluto en solución es incrementada, y el gradiente de concentración es disminuido. Estos resultados dan una velocidad de disolución que disminuye con el tiempo. Los constituyentes del tracto gastrointestinal y los excipientes que son usados en formas farmacéuticas sólidas pueden adsorber un fármaco. Si un aditivo adsorbe el soluto disuelto, el gradiente de concentración ($C_s - C$) es grande y la velocidad de disolución persiste de manera rápida.

★ Viscosidad.

En los demás procesos de disolución que hay en farmacia la reacción de la interfase del sólido y el solvente ocurren mucho más rápido que la relación del transporte o difusión de los reactantes desde la interfase al seno de la solución. Un incremento en la viscosidad decrece la velocidad de disolución de un proceso de difusión controlado. Se han propuesto numerosas ecuaciones en donde se muestra que la velocidad de disolución debe ser una función de la viscosidad producido por un polvo, donde el rango exponencial va de -0.25 a -0.8 (Parrott, L.E. 1970).

2.4.1.2 Factores relacionados con la forma de dosificación sólida.

Los efectos de varias formulaciones y factores de procesamiento en la manufactura sobre la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de los componentes activos de tabletas y cápsulas ha sido bien documentado por varios investigadores desde principios de la década de 1960. Aunque la magnitud y la significación de estos efectos debe determinarse de manera individual para cada tableta o cápsula, la siguiente discusión de hallazgos originales y más recientes pueden ciertamente servir de guía para el científico farmacéutico, especialmente durante los estudios iniciales del diseño de formulación y desarrollo de producto.

★ Efectos de factores de formulación sobre la velocidad de disolución de tabletas.

Se ha demostrado que la velocidad de disolución de un fármaco puro puede ser alterada significativamente cuando se le mezcla con varios aditivos durante el proceso de fabricación de formas de dosificación sólidas. Estos aditivos se agregan para satisfacer ciertas funciones farmacéuticas tales como diluyentes, colorantes, fijadores, agentes granulantes, desintegrantes y lubricantes. Productos de tipo tableta o cápsula, generalmente idénticos, manufacturados por diferentes compañías comerciales, mostraron significativas diferencias respecto a las velocidades de disolución para sus componentes activos:

a) Diluyentes y desintegrantes.

Levy, en 1963 estudio los efectos del almidón, el diluyente más comúnmente usado, sobre la velocidad de disolución de tabletas de ácido salicílico manufacturadas por el proceso seco, de doble compresión. Aumentando el contenido de almidón de 5 a 20 % dio por resultado un aumento notable de la velocidad de disolución (casi tres veces). Esto se atribuyó a una mejor desintegración. Sin embargo, después, Finholt sugirió que los cristales del fármaco hidrofóbicos adquieren una capa superficial de finas partículas de almidón que confieren una propiedad hidrofílica a la formulación granular y por lo tanto aumentan la superficie efectiva y por ende la velocidad de disolución.

b) Lubricantes.

Levy y Gumtow (Levy, G. et al. 1963) investigaron los efectos de diferentes tipos de lubricantes sobre la velocidad de disolución de tabletas de ácido salicílico. Hallaron que el estearato de magnesio, un lubricante hidrofóbico, tiende a retardar la velocidad de disolución del ácido salicílico, mientras que un lubricante tensoactivo e hidrosoluble como el laurilsulfato de sodio, aumentaba significativamente la velocidad de disolución. Investigando el mecanismo de retardo sugirieron que los lubricantes hidrofóbicos, tales como el estearato de magnesio, el estearato de aluminio, el ácido esteárico y el talco disminuyen la superficie interfacial eficaz fármaco-solvente mediante el cambio de las características superficiales de la tableta, lo que provoca una reducción en la humidificación, prolongando su tiempo de desintegración y disminuyendo la superficie de la interfase entre el componente activo y el solvente.

El efecto aumentador del laurilsulfato de sodio, por otra parte, se sugirió como debido, en parte, a un aumento en el pH del microambiente que rodeaba al ácido débil escasamente soluble y a un aumento de la humidificación y a una mejor penetración del solvente dentro de las tabletas y gránulos como resultado de una disminución de la tensión interfacial entre la superficie sólida y el solvente. El hecho de que el laurilsulfato de sodio es un lubricante hidrosoluble no se consideró un factor para aumentar la velocidad de disolución de la tableta, dado que el estearato de sodio, otro lubricante hidrosoluble, demostró tener un efecto retardador sobre la velocidad de disolución (Gennaro, R.A. 1987).

2.4.2 Factores extrínsecos al producto.

2.4.2.1 Factores que modifican el proceso de disolución.

Existen factores que modifican directamente la partícula de soluto y el solvente durante el proceso de disolución que han sido poco consideradas. Los procedimientos de operación para la producción de soluciones son influenciados por la temperatura y la agitación que son aplicados directamente al sistema completo.

La multiplicidad de los factores de procesamiento usados para hacer tabletas influyen notablemente sobre las velocidades de disolución de los componentes activos. El método de granulación, el tamaño, la densidad, el contenido de humedad, al igual que la fuerza de compresión usada para hacer tabletas y otros, contribuyen a las características de la velocidad de disolución del producto final (Parrott, L.E. 1970).

★ Método de granulación.

Los estudios han demostrado que el proceso de granulación, en general, aumenta la velocidad de disolución de fármacos pobremente solubles. El uso de rellenos y diluyentes, tales como el almidón, lactosa secada por rociado y celulosa microcristalina, tienden a aumentar la hidrofiliidad de los componentes activos y aumentar sus características de disolución. Respecto a esto, el procedimiento de granulación húmeda se consideró tradicionalmente como un método superior comparado en el procedimiento seco o de doble compresión. Con el advenimiento de nuevas maquinas productoras de tabletas, y de nuevos materiales, no obstante, se hizo más evidente cuidar la formulación y una adecuada secuencia de la mezcla y el tiempo adecuado para agregar los diversos componentes son los criterios principales que afectan las características de disolución de las tabletas y no el método de granulación en si.

★ Fuerza de compresión.

Parece lógico pensar que a medida que la fuerza de compresión aumenta, las superficies de contacto establecidas entre las partículas son mayores, las superficies de adhesión interparticular serán más grandes y por tanto habrá menos espacio vacío. Esto se traducirá en una porosidad del comprimido cada vez menor, hasta un cierto limite a partir del cual toda fuerza superior ya no podrá actuar. La mezcla de polvo que constituye el comprimido ha alcanzado su compactación máxima. Los poros son una via de entrada importante del agua en el seno del comprimido y el disminuir la porosidad del comprimido constituye una disminución potencial de su velocidad de disgregación y de la velocidad de disolución del principio activo (Aiche, J.M. 1983).

En sus primeros estudios sobre la fisica de la compresión de tabletas, Higuchi en 1953 señaló la gran influencia de la fuerza de compresión empleada en el proceso de fabricación de tabletas sobre la densidad aparente, porosidad, dureza, tiempo de desintegración y tamaño de partícula promedio de las tabletas comprimidas. Siempre hay una relación de competencia entre el efecto aumentador debido al incremento de superficie a través del efecto de compresión y el efecto inhibitor debido al aumento en la unión de partículas que ocasionan un aumento de densidad y dureza y, por consiguiente, una disminución en la penetrabilidad del solvente. La alta compresión también puede inhibir la humidificación de la tableta debido a la formación de una capa sellante más firme y eficaz por parte del lubricante bajo la alta presión y temperatura que usualmente acompaña a una fuerza intensa (Gennaro, R.A. 1987).

★ Tipo de maquina de compresión.

La fuerza aplicada durante la compresión se encuentra mejor repartida en el comprimido gracias a una máquina rotatoria, trabajando con dos punzones, uno inferior y uno superior, que en el caso de una máquina alternativa producirá comprimidos menos homogéneos, presentando zonas más duras en la cara correspondiente al punzón superior. Los lubricantes, al disminuir las fuerzas de fricción, permitirán un mejor reparto de las fuerzas en la masa a comprimir. Los comprimidos así formados serán más homogéneos desde el punto de vista de la dureza y, por consiguiente, de la porosidad y de la disolución.

Sobre la velocidad de disolución de los principios activos a partir de los comprimidos, influirán, por último, factores como la velocidad de compresión o la forma de los comprimidos, que inducen una relación variable "superficie ofrecida a la disolución/volumen del comprimido" (Aiache, J.M. 1983).

2.4.2.2 Factores que conciernen al método de disolución.

★ Diseño del aparato de disolución.

A medida que se desarrolló el concepto de disolución en cuanto a importancia durante las últimas dos décadas, los métodos y técnicas usados en los procedimientos *in vitro* han evolucionado considerablemente desde un aparato simple y rudimentario que puede ser hecho a partir de herramientas diarias de laboratorio hasta un instrumento altamente sofisticado, controlado por microprocesadores y totalmente automatizado. Los diversos aparatos de disolución y las técnicas correspondientes se clasifican usualmente de acuerdo con su hidrodinámica asociada.

Se reconocen tres categorías generales, la primera cubre los métodos en donde se usa el vaso de precipitado, la segunda incluye los sistemas de compartimento con flujo abierto, y la tercera se basa en el concepto de "diálisis".

El diseño del aparato afecta los resultados de disolución a través de una serie de factores. Estos incluyen la geometría y estructura del contenedor, el tipo e intensidad de la agitación, al igual que la composición y volumen del medio de disolución. Estos factores, a su vez afectan la velocidad de abrasión de la forma de dosificación sólida intacta sobre las partículas, la dispersión de las partículas desintegradas, la homogeneidad del líquido de disolución y finalmente la reproducibilidad del sistema de una a otra corrida (Gennaro, R.A. 1987).

★ Temperatura.

En general, las sustancias se disuelven rápidamente si el sistema es calentado. Si una sustancia absorbe calor en el proceso de disolución, su solubilidad es incrementada por un aumento de la temperatura. El incremento de la solubilidad proporciona un incremento en el gradiente de concentración, los cuales resultan en un incremento en la velocidad de disolución. El incremento en la temperatura incrementa la cinética de movimiento y la difusión del soluto a través de la capa de difusión dentro del volumen de solución, el cual incrementa la velocidad de disolución (Parrott, L.E. 1970).

Como la solubilidad del fármaco depende de la temperatura, su cuidadoso control durante el proceso de disolución es muy importante. Generalmente, una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ siempre debe mantenerse durante las determinaciones de disolución. El efecto de las variaciones de temperatura del medio de disolución depende principalmente de las curvas de solubilidad/temperatura del fármaco y los excipientes en la formulación. Ver fig 7

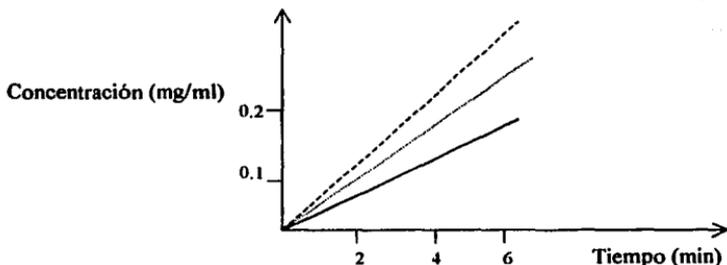


Figura 7. Efectos de la temperatura sobre las velocidades de disolución de tabletas. Curvas de disolución obtenidas utilizando el método de canasta de la Farmacopea de los Estados Unidos. — Disolución a 20°C — Disolución a 25°C - - - - - Disolución a 30°C (Gennaro, R.A. 1987)

★ Agitación.

La relación entre la intensidad de la agitación y la velocidad de disolución varía considerablemente de acuerdo con el tipo de agitación que se usa, el grado de flujos laminar y turbulento que hay en el sistema, la forma y diseño del agitador, y las propiedades fisicoquímicas del sólido. Cuando se usa un aparato agitador, tal como la cesta, la paleta, el filtro rotatorio, etc, la velocidad de agitación genera un flujo que cambia continuamente la interfase sólido/líquido existente entre el solvente y el fármaco, de una manera similar a la velocidad de flujo en el aparato de disolución de flujo abierto. Con el fin de evitar la turbulencia y mantener el flujo laminar reproducible, que es esencial para obtener resultados en los cuales se pueda confiar, se debe mantener a un nivel relativamente bajo la velocidad de agitación, o la velocidad del flujo, según el tipo de aparato que se emplee.

Polli en 1967 revisó la literatura concerniente al efecto de la agitación sobre la velocidad de las reacciones heterogéneas y muchos de estos estudios han conducido a la relación empírica entre la velocidad de disolución y la intensidad de agitación

$$K = a(N)^b$$

donde N es la velocidad de agitación, K la constante de velocidad de disolución, a y b son constantes. Si el proceso de disolución es controlado por la difusión, el valor de b debería ser 1 o cercano a 1 de acuerdo con la teoría de la película de Nernst-Brunner, que dice que el espesor de la película es inversamente proporcional a la velocidad de agitación. Sin embargo si el proceso de disolución se halla puramente controlado por una reacción interfacial, la velocidad de agitación no tendría influencia sobre la disolución y b debería aproximarse a cero. Si ambos procesos se hallan implicados (ejemplo, la disolución de ácidos débiles en solución buffer), el valor de b debería caer entre 0 y 1. Además, como la naturaleza del flujo cambia de laminar a turbulento y la distancia desde la interfase aumenta, el valor de b también varía de acuerdo con el tipo de agitación utilizada (Carstensen, T.J. 1990).

Otros factores que afectan la correlación entre la agitación y la velocidad de disolución incluyen la densidad de la fase sólida, el tamaño y las características del sólido, el agitador, el recipiente de disolución y el calor de la solución donde se encuentra presente el soluto (Gennaro, R.A. 1987).

Los aparatos que se utilizan están provistos con agitadores, para imprimir movimiento al líquido de ensayo. Puesto que la velocidad de disolución depende mucho de la velocidad de agitación, se necesitan agitadores de precisión (controlados electrónicamente) para poder conseguir resultados exactos. Bajo dichas condiciones, los valores obtenidos in vitro están en correlación con los hallazgos clínicos (Voigt, H.R. 1976).

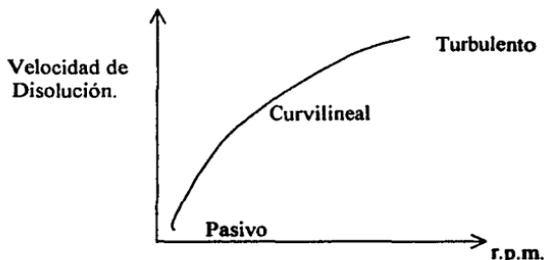


Figura 8. Influencia de la intensidad de agitación rotatoria sobre la velocidad de disolución y tipo de agitación (Parrott, L.E. 1970)

★ Medio de disolución (Aíache, J.M. 1983).

La selección del líquido adecuado para las pruebas de disolución depende principalmente de la solubilidad del fármaco, al igual que de razones meramente prácticas y económicas, y los medios utilizados son los siguientes:

- Agua destilada: Este disolvente, todavía utilizado para los ensayos de disgregación, también se cita en la Farmacopea Americana XIX para algunos ensayos de disolución de comprimidos; sin embargo, su capacidad de disolución frente a cierto número de sustancias puede ser muy distinta a la de los líquidos fisiológicos, en particular los compuestos iónicos para los que la influencia del pH es decisiva.
- Soluciones iónicas: Son ampliamente utilizadas con el fin de aproximarse al máximo a las condiciones de pH que se encuentran en el organismo:

 - ♣ Soluciones ácidas: (pH 1.2) se prepara con ácido clorhídrico diluido, adicionado o no con cloruro sódico o potásico, para aproximarse a la composición del jugo gástrico. Estas soluciones se utilizan para realizar la totalidad de la cinética de disolución (formas de disgregación rápida) o solamente para la primera parte del estudio (formas de disolución lenta, acción prolongada o sostenida).

❖ Soluciones reguladoras alcalinas: De pH comprendido, generalmente entre 7 y 8, se utilizan para simular el pH intestinal y ensayar las formas de acción prolongada o sostenida, después del tratamiento en medio ácido. Se han propuesto varias fórmulas de las que la más concerniente es una solución reguladora de fosfatos de Sorensen.

❖ Soluciones reguladoras de pH intermedio: De pH comprendido entre 4 y 6 más concernientemente entre 5 y 6, corresponden al pH duodenal y se usan como intermediarias entre las soluciones ácidas y alcalinas.

c) Líquidos gástrico e intestinal artificiales: Son soluciones (ácidas y alcalinas) que se han intentado asemejar más a los jugos fisiológicos mediante la adición de enzimas y en ocasiones de sales biliares. Algunas de estas formulaciones figuran en la Farmacopea Americana. La adición de las enzimas producen una opacidad del baño de ensayo por lo que puede haber interferencias en la toma de muestra. Por ello su utilización debe reservarse para cuando se prevea una posible acción de estas enzimas sobre algunos constituyentes.

d) Medio de disolución con un disolvente no acuoso: Mc. Neil y col. en 1979 han propuesto utilizar alcohol al 40 % para estudiar la cinética de disolución de preparaciones de griseofulvina puesto que piensan que este método, cuando se trate de sustancias muy poco solubles, evita la utilización de volúmenes muy grandes de disolvente.

★ pH del medio de disolución.

Se puso primero un gran énfasis y esfuerzo en simular las condiciones in vivo, especialmente el pH, la tensión superficial, la viscosidad, y la condición de fuente. La mayoría de los primeros estudios fueron realizados en HCl 0.1 N ó en soluciones buffer con un pH cercano al del jugo gástrico (pH ~ 1.2). La solución ácida tiende a desintegrar las tabletas algo más rápido que el agua, y por lo tanto puede aumentar la velocidad de disolución aumentando la superficie eficaz.

Sin embargo, debido a la acción corrosiva de los vapores ácidos sobre el equipo de disolución, es de práctica común usar agua destilada a menos que los estudios de investigación muestren que hay una necesidad específica para usar la solución ácida con el fin de generar datos de disolución que posean sentido. Otro enfoque para evitar el efecto deletéreo del ácido clorhídrico es el de reemplazarlo por un buffer ácido, como el fosfato ácido de sodio, para mantener el pH bajo requerido.

Además de facilitar la disolución del medicamento con ayuda de jugos digestivos, el coeficiente de reparto es suficientemente grande para el supuesto de la absorción gastrointestinal. Según el tipo de medicamento en cuestión, puede presentarse uno u otro de estos supuestos como factor limitante de la cuantía de absorción. Las modernas normativas experimentales in vitro comprenden ambas condiciones de absorción, como muestra un ejemplo: la tableta (o la sustancia de que se trate), colocada en un sistema cerrado por un filtro ya sea de vidrio o cerámica, la cual es movida por un agitador mecánico en la cantidad de líquido de ensayo que corresponde aproximadamente a una relación fisiológica. Con ayuda de una bomba peristáltica la tableta sufre alternativas sobrepresiones y depresiones que imitan un peristaltismo que facilita, a su vez, el paso a través del filtro de las partes disueltas. Esta solución se encuentra en equilibrio

hidrostático con un disolvente lipoideo que tiene mayor peso específico que el agua (por ejemplo, cloroformo). La interfase agua/solución lipoide representa aquí a la membrana de modelo lipoide. La distribución de la sustancia disuelta es acelerada por el agitador magnético.

El incremento de la concentración de sustancia activa en la fase lipoide corresponde aproximadamente, a la absorción progresiva y puede determinarse espectrofotométricamente. Durante dos horas, a intervalos de 20 minutos, se miden las muestras en la celda y, acto seguido, se reincorporan de nuevo al aparato. Las relaciones de solubilidad y de distribución, a diversos valores de pH, se representan básicamente como "perfil de absorción". Los ensayos en paralelo, efectuados in vivo, coinciden satisfactoriamente con los resultados del modelo experimental (Voigt, H.R. 1976).

★ Tensión superficial del medio de disolución.

Se ha visto que la tensión superficial posee un efecto significativo sobre la velocidad de disolución de los fármacos y sobre su velocidad de liberación de formas de dosificación sólidas. Los tensoactivos y los agentes que proporcionan humedad reducen el ángulo de contacto y por lo tanto aumentan el proceso de penetración de la matriz por parte del medio de disolución.

Otros estudios realizados sobre formulaciones de tabletas y cápsulas de tipo convencional también mostraron un aumento significativo en la velocidad de disolución de fármacos escasamente solubles cuando se agregaron tensoactivos al medio de disolución, incluso a un nivel por debajo de la concentración micelar crítica, probablemente por reducir la tensión interfacial. Se recomendaron niveles bajos de tensoactivos para que se incluyesen en el medio de disolución puesto que esto parecía dar una mejor correlación entre los datos in vitro y las condiciones in vivo.

Finholt y Solvang (1970) compararon el comportamiento de disolución de las tabletas de fenacetina y fenobarbital en el jugo gástrico humano respecto del observado en ácido clorhídrico diluido con varias cantidades de polisorbato 80 en el medio de disociación o sin ellas. Los datos mostraron que el pH y la tensión superficial poseen influencias significativas sobre la cinética de disolución de los fármacos. Por ejemplo, hallaron que no solo era la velocidad de disolución mucho mayor en jugo gástrico diluido, sino que aumentaba al disminuir el tamaño de las partículas, mientras que lo opuesto era el caso cuando se usaba HCl 0.01 N (Gennaro, R.A. 1987).

Sobre partículas altamente irregulares con poros y grietas, el área superficial total de los poros puede ser incompletamente expuesta al solvente, debido a la obstrucción de aire. En la presencia de agentes activos de superficie, la tensión superficial es disminuida y la superficie completa es humedecida. Este incremento del contacto de superficie entre el sólido y el solvente, por ejemplo, superficie efectiva, incrementa la velocidad de disolución aparente.

Agentes activos de superficie en bajas concentraciones, por ejemplo, debajo de la concentración crítica micelar no afectan marcadamente la velocidad de disolución. Se ha admitido que un ligero incremento en la velocidad a bajas concentraciones, puede ser atribuido a la orientación del soluto disuelto entre una molécula surfactante ionizada y la reducción de su fuerza repulsiva. Concentraciones altas de agentes activos de superficies usualmente incrementan

la velocidad de disolución. Esto es probablemente como consecuencia de un incremento en la solubilidad total, resultado de la incorporación del soluto disuelto en una estructura micelar (Parrott, L.E. 1970).

2.5 Importancia de la disolución de formas farmacéuticas sólidas orales.

Después de su administración, es necesario que el principio o principios activos contenidos en las formas farmacéuticas sólidas orales, se absorban para ser de esa manera distribuidas al sitio de acción por medio de la circulación sistémica, y de esa manera, llevar a cabo su efecto terapéutico. Sin embargo, para que el fármaco pueda ser absorbido, primero se tiene que disolver en los fluidos del tracto gastrointestinal. Así mismo, para poder ser disuelto, tiene que ser primero liberado de la forma farmacéutica que lo contiene.

Es posible observar que el proceso de liberación no representa mayor problema para las formas farmacéuticas orales como las soluciones (jarabes) y las suspensiones. A diferencia de ellos, las tabletas y las cápsulas, tienen que liberar primero el principio activo para que este se pueda disolver y después ser absorbido. Es aquí donde radica la importancia de asegurar que la forma farmacéutica sólida elaborada no presente dificultades en la liberación del fármaco, una vez que se ha administrado.

Hace aproximadamente cinco décadas, surgió la prueba de desintegración in vitro, y una década después, la prueba de disolución in vitro, las cuales tienen la finalidad de comprobar que se efectúa la liberación del fármaco a partir de una forma farmacéutica, principalmente sólida oral, con el objetivo de prevenir que un principio activo sea incapaz de ejercer su efecto terapéutico, debido a una liberación inadecuada o inexistente.

2.6 Determinación de la velocidad de disolución.

La velocidad de disolución se puede determinar por dos tipos de métodos generales: de superficie constante y de superficie no constante (Narvaez, A.M. 2000)

1) Métodos de superficie constante.

En estos métodos se mantiene constante el área superficial del sólido expuesto al solvente, y se determina la velocidad de disolución intrínseca del compuesto, la cual es característica de un compuesto sólido y solvente dado bajo condiciones experimentales fijas. El valor obtenido se expresa como miligramos disueltos por minuto por centímetro cuadrado ($\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$). El aparato más comúnmente usado para el estudio de la velocidad de disolución intrínseca es el aparato de Wood, también conocido como el aparato de disco rotatorio.

2) Métodos de superficie no constante.

En los métodos de superficie no constante no se tiene un control exacto del área superficial expuesta al medio solvente. Este tipo de métodos son usados generalmente para estudiar la influencia del tamaño de partícula, área superficial y excipientes sobre el principio activo. El valor numérico que se obtiene con este método se denomina velocidad de disolución aparente;

esta velocidad se expresa como miligramos disueltos por minuto (mg/min). La mayoría de los aparatos utilizados para estudiar la disolución in vitro de sólidos son de superficie no constante.

Los ensayos de disgregación de tabletas, grageas, granulados, cápsulas, etc, apenas permiten sacar conclusiones sobre la disolución efectiva del medicamento (velocidad de disolución) a partir de los productos disgregados y son poco adecuados para hacer deducciones sobre la disponibilidad fisiológica del medicamento en cuestión. Más eficaz en este sentido es la prueba de disolución. Por lo general, se realiza este ensayo con los aparatos automáticos corrientes que se emplean en el estudio de la disgregación, con lo que, para este estudio, no se observa la disgregación de la forma farmacéutica sino que se determina analíticamente, a intervalos fijos de tiempo, la cantidad de medicamento que a partir de la preparación farmacéutica entera, o en vías de disgregación, difunde al líquido de ensayo (jugos digestivos artificiales).

La relación de medicamento disuelto (%) con respecto al tiempo, se representa gráficamente mediante "curvas de disolución". La velocidad de disolución y la velocidad de disgregación dependen de numerosos factores. En el caso de preparaciones destinadas a la implantación (preparados depot) es imprescindible la determinación de la velocidad de disolución (el ensayo dura casi siempre 8 horas, con fluidos digestivos artificiales a 37°C). La determinación de la velocidad de disolución de medicamentos reviste especial importancia en aquellos tipos de tabletas en los que no se produce disgregación (tabletas con armazón interno) (Voigt, H.R. 1976).

2.7 Importancia de la prueba de disolución (Skoug, J.H. 1996).

En la elaboración de formas farmacéuticas sólidas orales la mayoría de los autores coinciden en que una prueba de disolución diseñada adecuadamente sirve como auxiliar en las etapas de:

- *Desarrollo.*- Para guiar en el desarrollo de una formulación.
- *Optimización.*- Para guiar en la optimización de una formulación.
- *Evaluación y control.*- Para vigilar el desempeño del proceso de manufactura tanto en el desarrollo como en la aprobación del producto, y para minimizar el riesgo de la no bioequivalencia de un lote a otro.
- *Registro.*- Para cumplir con los requerimientos oficiales y así obtener la aprobación reglamentaria de las formas farmacéuticas sólidas orales.

El objetivo principal de una prueba de disolución es asegurar que una formulación provee seguridad y efectividad clínica. A pesar de que la prueba de disolución in vitro no es lo suficientemente predictiva de la biodisponibilidad como para reemplazar la prueba biológica, una vez que un fármaco ha sido diseñado y no se ha demostrado in vitro que es seguro y efectivo, el control de la velocidad de disolución in vitro de lote a lote es entonces importante para asegurar una calidad consistente en cuanto a su efectividad clínica. Si no se han establecido correlaciones,

o no se ha demostrado la efectividad in vivo de un medicamento, la prueba de disolución sólo es útil para asegurar la uniformidad de un lote a otro, pero no es indicativa de la efectividad clínica.

2.7.1 Automatización en las pruebas de disolución.

Debido a la gran cantidad de pruebas requeridas para determinar la velocidad de disolución de los fármacos, la automatización del proceso pareció casi una necesidad y no simplemente una comodidad para el analista. Además, debido a la naturaleza modular del aparato de disolución, se puede lograr fácilmente la automatización en modos diferentes y por varias técnicas.

Sin embargo, actualmente, el montaje del aparato, la preparación de los medios y la introducción de la forma de dosificación se hacen en su mayoría de modo manual. El resto del proceso, incluyendo el retiro de la muestra, el mantenimiento de un cierto pH o de las condiciones sink, la realización del ensayo, la adquisición de datos, y los cálculos se hacen, en la mayoría de los casos, de modo completamente automático. El proceso de automatización no sólo ahorra dinero, tiempo y esfuerzo por parte del analista, sino que más significativamente aumenta la confiabilidad general del método, y aumenta la reproducibilidad de cada una de las pruebas.

Se han intentado varios enfoques para automatizar la disolución tales como los recomendados por Beyer y Smith (1971). También han sido introducidos por varias compañías comerciales sistemas de disolución semiautomatizados y completamente automatizados. El más importante de éstos es el Sistema de Disolución de la Hanson Research Corporation, Northridge California (Aparatos Dissoette y Dissograph) (Gennaro, R.A. 1987).

2.8 Desarrollo de un nuevo método de disolución.

Los datos de disolución, basados en una prueba de disolución discriminadora y bien pensada, poseen un enorme valor para seleccionar la formulación adecuada. La prueba de disolución también puede servir como mecanismo de control rutinario para asegurar la uniformidad de lotes de producción regular.

Una de las primeras decisiones a tomar en el proceso de desarrollar un nuevo método de disolución es la selección del aparato. Hay tres tipos de aparatos en los compendios y varios otros se hallan en uso corriente por parte de las compañías farmacéuticas, las universidades, y las agencias encargadas de la regulación. Los aparatos difieren, en gran parte respecto de la geometría y la forma del vaso de disolución, el tipo y la intensidad de la agitación, la posición de la forma de dosificación, la dispersión de las partículas, el volumen del medio de disolución, la capacidad de cambiar el solvente a una cierta velocidad para mantener condiciones de fuente, y la reproducibilidad del sistema. Wagner (1971) llamó la atención sobre que la variabilidad inherente del método de disolución debe ser menor que la variabilidad inherente que puede ser tolerada en el producto. También recomendó que el aparato debe adaptarse de modo científico a la realidad, ser económico, y poder dar una condición hidrodinámica eficaz.

Al decidir que clase de aparato debe ser el utilizado para las pruebas, debe ponerse énfasis en que sus características permitan que haya un mecanismo conveniente y reproducible para introducir la forma de dosificación en una posición fija en el medio de disolución con una

mínima disgregación hidrodinámica. La temperatura del medio de disolución debe mantenerse de modo riguroso con una mínima vibración y sin puntos sobrecalentados localizados.

El aparato también debe proveer varios tipos de formas de dosificación con una técnica de muestreo conveniente y reproducible que dé por resultado una mínima disgregación del lecho de disolución de la forma de dosificación o de la condición hidrodinámica del medio de disolución. Los mecanismos de filtración automáticos que se insertan en el líquido de disolución son los que se prefieren, puesto que evitan la extracción del polvo de fármaco insoluble. Deben emplearse métodos analíticos sencillos y rápidos puesto que muchos fármacos tienden a degradarse rápidamente en soluciones acuosas diluidas.

En general, si se debe usar el aparato del compendio, un buen comienzo son 900 ml de agua destilada con una velocidad de agitación de 100 r.p.m. para el método de canasta y 50 r.p.m. para el método de paleta. Sin embargo, se debe hacer una verificación para determinar si es necesario hacer una desaireación del agua. Si tales parámetros resultan ser inadecuados, se puede intentar una velocidad de agitación ligeramente mayor. Si no tiene éxito, la composición del medio de disolución puede cambiarse. Se puede usar ácido clorhídrico diluido o sistemas buffer de diferentes pH's. En el caso de preparaciones con cubierta entérica o de liberación sostenida, el pH de los medios pueden requerir ser cambiados durante la prueba (Carstensen, T.J. 1990).

Respecto al tema de control de calidad, es aconsejable fijar pautas de disolución cercanas al desempeño esperado de la formulación que se ha seleccionado. La especificación incluye usualmente tanto el DT₅₀ y el DT₉₀ (DT = tiempo para que se disuelva el principio activo al 50 % y el 90 % respectivamente) solamente. Sin embargo, las especificaciones pueden ser alteradas a medida que se obtenga experiencia de producción. Una vez que ha finalizado la especificación cualquier lote que no satisfaga estos requerimientos debe ser revisado por completo para encontrar la causa de su escasa disolución.

Además, deben hacerse estudios adecuados de estabilidad para establecer cuales son los cambios que ocurren, si es que ocurren, en las características de disolución de la formulación seleccionada después que ha sido mantenida en almacenamiento de estabilidad por un período razonable. Las condiciones aceleradas (estudios de tensión) también podrían usarse para el mismo propósito. Después que ha sido establecido el patrón de disolución de la formulación seleccionada, se puede realizar un estudio in vivo para establecer la correlación in vitro/in vivo. Es aconsejable que estos estudios se hagan en seres humanos y no sobre animales, puesto que el hombre será el vehículo final para la dosificación del fármaco (Gennaro, R.A. 1987).

3. LIBERACIÓN DEL FÁRMACO A PARTIR DE FORMAS FARMACÉUTICAS NO CONVENCIONALES.

3.1 Generalidades.

La presentación final que se le da a un producto farmacéutico se conoce como forma farmacéutica. No son pocas las presentaciones farmacéuticas conocidas en la actualidad que ya eran manejadas, de una forma o de otra, desde las épocas más remotas de la civilización. El celebre papiro de Ebers, que data de la primera mitad del siglo XVI a.C. abunda en recetas. En ellas no solo se enumeran los distintos medicamentos, sino también se dan instrucciones para el tratamiento de las enfermedades.

Hoy en día existen multitud de maneras en las que un agente medicinal puede ser incorporado para conseguir un tratamiento eficaz y conveniente de un padecimiento. La presentación final del medicamento -además de permitir la liberación conveniente y con seguridad la dosis exacta del fármaco- es necesaria para conseguir uno o varios de los siguientes objetivos (Román, D.F. 1990):

- Proteger al ingrediente activo del efecto dañino de la luz, el oxígeno o la humedad ambiental (por ejemplo, tabletas recubiertas, ampollitas de vidrio selladas).
- Proteger al fármaco de una descomposición en el jugo gástrico, después de administrarse por vía oral (por ejemplo, grageas o tabletas con recubrimiento entérico).
- Enmascarar un sabor o un olor desagradable de la sustancia activa (por ejemplo, cápsulas, jarabes, tabletas recubiertas, suspensiones).
- Permitir la formulación de preparaciones líquidas de sustancias que son inestables, insolubles (por ejemplo, emulsiones, suspensiones), o solubles en un determinado vehículo (soluciones, exilires), o bien la preparación de formas sólidas de sustancias medicamentosas líquidas (microcápsulas, cápsulas blandas).
- Proporcionar el efecto terapéutico por un período de tiempo prolongado (formas de liberación controlada, suspensiones intramusculares).
- Permitir la introducción de sustancias en orificios corporales (supositorios, óvulos vaginales).
- Permitir la acción directa del fármaco en la circulación sanguínea o en determinados tejidos (inyectables, parches transdérmicos, implantes).

La denominación que se da a una forma farmacéutica puede tener por objeto describir ya sean sus características físicas aparentes, la presencia de ciertos adyuvantes o el método de preparación. En todos los casos el nombre debe ser lo suficientemente claro para indicar la forma de empleo y su vía de administración y -en caso necesario- puede referirse también a las propiedades de liberación del fármaco.

Un examen rápido de las relaciones existentes correspondientes a la liberación y absorción de medicamentos de sus formas farmacéuticas, permite hablar de procedimientos in vitro o in vivo.

Procedimientos in vitro (liberación del principio activo).

La liberación del fármaco a partir de su forma farmacéutica, puede estudiarse mediante procedimientos in vitro. Estos procedimientos posibilitan el estudio de los fenómenos que ocurren entre la aplicación y el efecto medible farmacológica o clínicamente y la compresión de su desarrollo, donde importa menos asegurar la imitación exacta del fenómeno natural que hacer accesibles muchos de sus fundamentos, merced al control de las condiciones en que se producen. Se pretende en cada caso, conseguir el desarrollo de métodos in vitro cuyos resultados estén en correlación con los obtenidos in vivo.

En los métodos in vitro hay que distinguir entre aquellos en los que el fármaco difunde a partir de la forma farmacéutica, en un gel de agar, y aquellos en los que el activo pasa mediante difusión a través de una membrana, a una muestra de líquido. Como líquidos de ensayo para pruebas in vitro, se utilizan: jugo gastrointestinal artificial (que puede contener adiciones de fermentos, sustancias que aumenten la viscosidad o humectantes), soluciones tampón (ejemplo, fosfatos), soluciones simples (de NaCl, NaOH, Na₂CO₃) y agua.

La liberación del fármaco conseguida mediante métodos in vitro, permite establecer conclusiones sobre la velocidad de disolución del mismo, su difusión en el vehículo en el medio de ensayo y, dado el caso, sobre su paso a través de membranas. La composición o cantidad del medio de ensayo, el tipo de membrana, el tipo y la intensidad del movimiento y la temperatura, tienen diversa importancia para la liberación del fármaco.

Puesto que la liberación del fármaco constituye el primer paso del fenómeno de la absorción, la puesta a disposición de éste, es una premisa importante para su ingreso en el organismo. Las sustancias activas elaboradas en vehículos inadecuados o contenidas en formas farmacéuticas no convenientes, pueden ser poco absorbidas por el organismo, o nada en absoluto. Los estudios de liberación farmacéutica proporcionan así valiosos datos sobre las particularidades estructurales del vehículo y sobre la capacidad, relacionada con ellas, de liberar los componentes activos.

Procedimientos in vivo (absorción del principio activo).

Los ensayos en el hombre, son con toda seguridad los más concluyentes. No obstante, a pesar de que son ya numerosos los trabajos existentes, no han podido establecerse hasta ahora conclusiones generales. Los resultados son, a veces, extraordinariamente contradictorios. Su aspecto metodológico lleva consigo una multitud de problemas. Frecuentemente existen ya considerables dificultades para determinar el fármaco absorbido en sangre a las concentraciones en que se encuentra, frecuentemente muy pequeñas. Hay que comprobar además, en que forma están relacionados el nivel hemático y el efecto clínico.

La actividad farmacológica puede persistir todavía largo tiempo, incluso cuando ya no es detectable la sustancia activa en sangre ni tejidos. La determinación del activo o de sus metabolitos en orina, así como la evaluación de los resultados están afectados también por

muchos factores de inseguridad. Fundamentalmente, deben tenerse en cuenta en los procedimientos in vivo las relaciones cuantitativas entre absorción, nivel hemático y eliminación. (Voigt, H.R. 1976).

Para que un fármaco ejerza una acción clínica, se requiere que alcance el sitio de acción, una concentración terapéuticamente efectiva, y generalmente que actúe durante un cierto tiempo.

El objetivo de la absorción del fármaco es hacer llegar una cantidad terapéutica de este al sitio correspondiente del organismo, para alcanzar con rapidez la concentración buscada del agente y después mantenerla. En términos ideales este objetivo señala los dos aspectos más importantes de la administración de fármacos: ubicación espacial y suministro temporal. La primera se relaciona con la orientación de un fármaco hacia un órgano o tejido específicos, mientras que el suministro temporal hace referencia al control de la velocidad con que se le hace llegar al tejido blanco.

En otras palabras el objetivo es combinar tanto la colocación espacial como temporal de fármacos dentro del cuerpo. Al presentar esto solamente es posible activar parcialmente ambas metas como la mayoría de sistemas de liberación (Gennaro, R.A. 1998).

3.2 Tipos de liberación.

Existen diferentes formas farmacéuticas entre las que destacan: 1) Las formas farmacéuticas convencionales, y 2) Las formas farmacéuticas de liberación no inmediata.

1) Las formas farmacéuticas convencionales comprenden soluciones, suspensiones, cápsulas o tabletas, emulsiones, aerosoles, espumas, ungüentos y supositorios. Estos liberan sus componentes activos dentro de un sitio de absorción.

2) A los sistemas de suministro mediante liberación no inmediata se les puede dividir en diferentes categorías como son (García, E.S. 1993):

a) Liberación retardada.

b) Liberación sostenida: ✦ Liberación controlada.
 ✦ Liberación prolongada.

c) Liberación específica en un sitio.

d) Liberación en el receptor.

e) Liberación programada.

a) *Los sistemas de liberación retardada:* son los que utilizan dosificaciones repetidas intermitentes del fármaco, a partir de una o más unidades de liberación inmediata incorporadas en una sola dosis terapéutica. La forma farmacéutica de liberación retardada no produce ni mantiene niveles sanguíneos del fármaco uniformes dentro del intervalo terapéutico.

Los comprimidos con cesión retardada de principio activo deben tener la propiedad de mostrar un efecto terapéutico significativamente prolongado después de la administración oral. La prolongación del efecto se apoya en una biotransformación y eliminación más lentas, dando lugar así a formas farmacéuticas retardadas.

- b) *Liberación sostenida*: es la liberación del principio activo desde una forma de dosificación o sistema de entrega sobre un periodo extendido de tiempo. Los sistemas de liberación sostenida comprenden cualquier sistema de suministro de fármacos que logre una liberación lenta del agente a lo largo de un periodo prolongado (Gennaro, R.A. 1998). Estas formulaciones tienen como meta fundamental reducir la frecuencia de administración del medicamento (Román, D.F. 1990).

Los términos de liberación controlada y liberación prolongada pertenecen al grupo de liberación sostenida, sin embargo por desgracia incluso en algunos productos que no presentan características reales de acción prolongada o controlada en el verdadero sentido de la palabra se usan de igual modo. Parte de esta confusión se debe a que los nombres de las formas farmacéuticas rara vez se designan por la tecnología empleada en su formulación, fabricación o en sus características reales de desempeño. Pero aún con esta explicación los términos se pueden diferenciar de la siguiente manera:

✦ *Liberación controlada*: Un sistema de liberación controlada es aquella en donde se reduce la frecuencia de la toma de fármaco consiguiendo mantener niveles del fármaco constantes en sangre o tejido, reduciendo así la dosis requerida obteniéndose una máxima biodisponibilidad para así mantener un efecto terapéutico y minimizar o eliminar efectos secundarios (Chien, W.Y. 1982).

✦ *Liberación prolongada*: Son aquellas formulaciones en que el medicamento se entrega inicialmente en cantidad suficiente para la acción o un exceso no dañino para el organismo, el medicamento se libera luego, en forma lenta a una velocidad no siempre igual a la de eliminación. El objetivo es prolongar el tiempo de duración de la acción en comparación con el suministro convencional (Chien, W.Y. 1982).

- c) *Liberación específica en un sitio*: En este se pretende dirigir el fármaco directamente hacia una determinada localización biológica en un determinado órgano o tejido. En este caso el blanco es adyacente al órgano o tejido patológico, o se encuentra en éste.
- d) *Liberación en el receptor*: En este el fármaco se libera dentro de un receptor de un órgano o tejido. En este caso el blanco es el receptor particular de un fármaco dentro de un órgano o tejido.
- e) *Liberación programada*: En la década de los setentas, un nuevo término apareció en la nomenclatura de las formas farmacéuticas: "sistema terapéutico". Su objetivo principal es optimizar la terapia por medio de productos que incorporen métodos de diseño basados en la ingeniería biomédica. Mientras que los productos de liberación sostenida o controlada están diseñados por mecanismos que responden ante estímulos del medio ambiente al que se exponen (tales como el pH o la motilidad gastrointestinal), la velocidad de liberación del

fármaco en forma programada está determinada por el mismo sistema, independientemente del medio que lo rodea.

En la figura 9 se representan los diferentes perfiles plasmáticos teóricos correspondientes a algunas definiciones anteriores.

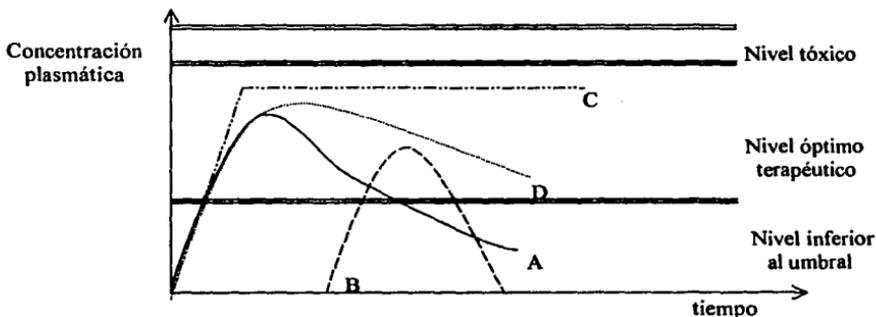


Figura 9. Perfiles típicos plasmáticos: — (A) Liberación Inmediata
----- (B) liberación retardada ----- (C) Liberación Controlada — (D) Liberación prolongada

Dichos sistemas terapéuticos permiten conseguir la liberación programada y desatendida de la sustancia activa a una velocidad establecida para obtener la respuesta terapéutica requerida por cada paciente. Pueden emplearse tanto para alcanzar efectos sistémicos como para terapias locales y es por tanto posible administrarlas por distintas vías. Los sistemas terapéuticos conocidos actualmente consisten en un depósito del fármaco, una fuente de energía y un instrumento de control de la velocidad (Román, D.F. 1990).

3.3 Aceleración de la liberación (Aïache, J.M. 1983).

La liberación concierne esencialmente a las formas sólidas, se efectúa como consecuencia del contacto de la forma con los líquidos del medio gastrointestinal: la forma farmacéutica debe ser humedecida rápidamente y en su totalidad, todo recubrimiento retardará la liberación si no es una fina película perfectamente hidrosoluble a cualquier pH.

La mayoría de los problemas se encuentran con los comprimidos. Es necesario favorecer la disgregación microgranular del comprimido utilizando agentes de disgregación muy hidrófilos, a una concentración calculada a partir del tamaño de las partículas de la mezcla a comprimir, con el fin de asegurar una red continua humedecida en el comprimido. Los disgregantes insolubles del tipo de los almidones o de las celulosas son los mejores. Los carboximetilalmidones, que se añaden a la capacidad de bombear el agua hacia el seno del comprimido, la acción mecánica de un hinchamiento espectacular son particularmente eficaces si se respetan las condiciones de concentración.

Es conveniente conseguir una cierta porosidad en el comprimido, no sobrepasando cierta fuerza de compresión límite, que está en función del tamaño y de la forma de las partículas. Pueden añadirse ciertos adyuvantes que faciliten la humectación.

Por otro lado, es necesario evitar:

- Una concentración demasiado alta de disgregante hidrosoluble, sobre todo si se desarrolla una viscosidad importante en solución.
- Una concentración elevada de disgregante derivado de ácidos grasos, sobre todo si tiene un punto de fusión bajo.
- Demasiada cantidad de diluyente insoluble cuando la dosis de principio activo es pequeña (riesgo de adsorción).

Estas consideraciones, ampliamente detalladas en los párrafos precedentes, sólo son indicativos y simplemente permiten establecer una fórmula de partida optimizando las posibilidades de liberación del principio activo.

3.4 Determinación de la liberación de medicamentos de formas farmacéuticas de liberación no inmediata.

Claramente, el ensayo de formas farmacéuticas orales de liberación no inmediata es bastante difícil. Para determinar la entrega del fármaco, hay que someter a éste a la acción de jugos digestivos artificiales, frecuentemente con la adición de enzimas. El estudio de la liberación puede hacerse o bien en los jugos digestivos o bien por determinación del residuo no liberado (activo que queda en la tableta). La liberación del fármaco está influida por varios factores que es necesario tener en cuenta para conseguir la reproducibilidad de los resultados. Junto con la temperatura experimental que, en semejanza con la temperatura corporal, suele ser casi siempre de 37°C, hay que contar también con la cantidad y composición del líquido de ensayo, sin dejar tampoco al último lugar el aparato mismo que se utilice para el ensayo (Voigt, H.R. 1976).

3.4.1 Control ideal de la liberación de fármacos.

La formulación de sistemas que pretendan la liberación no inmediata de fármacos, buscando una quimioterapia racional, se enfrenta a numerosas restricciones y problemas relativos tanto al fármaco como al paciente y a la forma farmacéutica en sí, todos ellos estrechamente relacionados. Como se puede ver en la siguiente figura (Román, D.F. 1990).

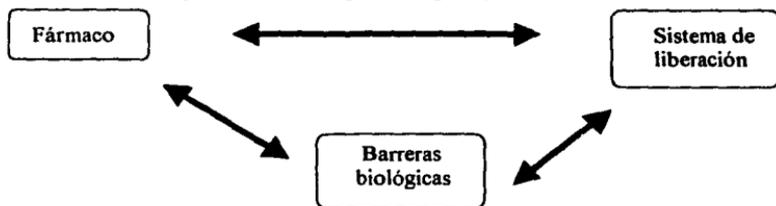


Figura 10. Problemas para el control de la liberación de fármacos (Roman, D.F. 1990)

Desde que el medicamento se administra debe ser capaz de enfrentar las características propias de la vía seleccionada: de absorción de la membrana, de distribución sangre-tejido y del sitio de acción, para poder conseguir la respuesta biológica deseada.

3.4.2 Métodos para formas farmacéuticas de liberación no inmediata.

Para los preparados con efecto de liberación no inmediata se conocen principalmente 2 métodos:

- a) La influencia de la farmacocinética (preparados de larga acción) y
- b) El retraso de la liberación por las estructuras de la forma farmacéutica (formas farmacéuticas depot).

Los métodos para la prolongación de la acción del medicamento mediante la estructura adecuada de la forma farmacéutica se caracterizan bien por una alteración fisicoquímica del medicamento o por el uso de determinados coadyuvantes. El primer método se basa principalmente en que se influencia la velocidad de disolución del medicamento y el segundo método en la implantación de barreras para alterar la velocidad de difusión.

Además es posible disminuir la velocidad de disolución del principio activo modificando la superficie. Esta forma de retardo se utiliza principalmente en los preparados de aplicación parenteral. Las suspensiones de cristales y las implantaciones son ejemplos característicos. Alterando el entorno del medicamento que ha de ser disuelto es posible dejar en libertad poco a poco cantidades de principio activo. Las partículas se alojan en una matriz "digerible". La disolución de la matriz o su destrucción enzimática requieren tiempo. La disolución de las diferentes partículas de principio activo comienzan en momentos distintos.

La alteración de la modificación cristalina puede utilizarse también como principio de retardo. Muchos compuestos que cristalizan en diferentes formas, son polimorfos. Las formas estables muestran frecuentemente el tiempo de disolución más largo.

La velocidad de difusión puede alterarse incorporando simultáneamente medicamentos y coadyuvantes. Para el retardo se incorporan coadyuvantes insolubles o poco solubles de modo que el medicamento quede envuelto por ellos. El retardo se realiza por la "formación de obstáculos para la difusión".

En muchos casos es posible superar los problemas asociados con la farmacoterapia convencional. En este caso, los fármacos administrados en formas farmacéuticas convencionales, mediante múltiples dosis, pueden determinar el nivel sanguíneo deseado por periodos prolongados. Sin embargo estos problemas suelen ser lo bastante significativos como para que la farmacoterapia convencional sea menos conveniente que la de liberación prolongada. Este hecho, unido a la incapacidad intrínseca de lograr ubicación espacial de las formas farmacéuticas convencionales, es un motivo que obliga a investigar sistemas de suministro de fármacos de liberación prolongada.

3.5 Liberación Prolongada.

3.5.1 Generalidades.

La demanda de efectividad, seguridad y una forma de aplicación más fácil de los medicamentos se hace cada vez más fuerte. No debe por tanto, extrañar que en la búsqueda de soluciones se encontrará el retardo como variante para la optimización de la terapia medicamentosa.

En las últimas tres décadas, cuando se habla de la novedad farmacéutica, la mente se ubica automáticamente en nuevas formas de controlar la liberación de sustancias activas. La idea de modificar de alguna manera la liberación de fármacos se inicia a finales del siglo pasado, con el recubrimiento entérico de comprimidos. El concepto de liberación prolongada se ha manejado desde los años cuarentas, principalmente con la administración parenteral de formas "depot" (absorción lenta de un fármaco insoluble depositado en el músculo con el objeto de prolongar la acción), pero no es sino hasta 1952 cuando la idea se convierte en una amplia realidad al introducir la compañía farmacéutica Smith Kline & French en el mercado americano el sistema "Spansule", como un método de prolongar la liberación del sulfato de dextro-anfetamina (Dexedrina) en el tratamiento de narcolepsia y obesidad.

En un principio, el objetivo fue modificar y mejorar el desempeño de las sustancias farmacéuticas conocidas, a través del aumento de la duración del efecto benéfico y la reducción de la frecuencia de la administración (se calcula que solo 22 % de los pacientes que reciben dosificaciones cuatro veces al día cumplen con el tratamiento, mientras que llega hasta 67 % el número de los que lo hacen, cuando el régimen de dosis es de sólo una vez por día).

El término "liberación prolongada" describió en aquel entonces nuevos conceptos de diseño que incluían generalmente controlar y retardar la disolución del fármaco a partir de la forma farmacéutica, pero con objetivos adicionales a la simple acción sostenida. Dichos objetivos incluían disminuir la toxicidad a través de suavizar las curvas del fármaco en la sangre y eliminar los picos y valles tan frecuentes en la terapia actual (que son causa común de los molestos efectos secundarios de una gran cantidad de medicamentos), incrementar la biodisponibilidad, la eficiencia o la confianza de que el paciente podría cumplir con el tratamiento en especial de padecimientos cardiovasculares o de artritis reumatoide, en los cuales se requieren sistemas que permitan una dosificación por periodos más extendidos.

El objetivo "ideal" más interesante y ambicioso de la investigación actual en este campo es optimizar la quimioterapia (inclusive con métodos químicos y biológicos y con la incorporación de sistemas de control de ingeniería biomédica avanzada) para conseguir llegar al sitio de acción la cantidad adecuada de fármaco para cada paciente y durante el período que el tratamiento requiera, mientras el resto del organismo permanece libre de la sustancia activa (Román, D.F. 1990).

Los medicamentos con acción prolongada se conocen desde hace unos 2 siglos. El número de procedimientos y patentes ha superado entre tanto el millar. Se refieren a las más diferentes formas farmacéuticas. Se conocen emulsiones, suspensiones, supositorios, implantaciones, granulados, etc. con acción prolongada.

Los preparados tanto parenterales como también orales pueden dotarse de un efecto de retardo. La cuestión de la necesidad de tales formas farmacéuticas se contestan por sí mismas. Responden a las necesidades de la persona moderna. La medicación se simplifica fuertemente mediante formas farmacéuticas de larga duración. El "tres veces diarias" se sustituye por el "una vez diaria". El paciente toma por la mañana un comprimido y no se le recordará en el transcurso del día su enfermedad. El personal sanitario ahorra tiempo y el aporte nocturno de medicamentos se asegura mediante una toma por la noche (Dárr, A. 1979).

La duración de la actividad de los medicamentos es bastante diversa pero, por lo general, dura solo minutos o algunas horas. Tras la aplicación de una dosis de medicamento, la actividad se manifiesta más o menos rápidamente, para volver a descender de nuevo tras haber alcanzado un máximo de concentración. Los niveles hemáticos no deberán sobrepasar la concentración terapéutica óptima, a fin de evitar la presentación de efectos tóxicos. Por este motivo, el efecto mantenido exige la aplicación diaria, casi siempre, para compensar la pérdida de actividad en el organismo que se produce por biotransformación y eliminación del medicamento. Esto representa una molestia no despreciable para los pacientes, para los médicos y para el personal sanitario.

Por esta causa, ha existido desde hace mucho tiempo el deseo, interesante desde el punto de vista médico, de conseguir formas farmacéuticas de actividad prolongada. El mantenimiento correcto de un nivel constante del medicamento en sangre y tejidos, durante largos períodos de tiempo, es deseable en el tratamiento de numerosas enfermedades como, por ejemplo, en los casos de disturbios de la presión arterial, en las enfermedades infecciosas, en los disturbios del sistema cardio-circulatorio, en las alergias, dolores prolongados, y disturbios hormonales, así como en la terapéutica de sustitución y en las medidas profilácticas. Cada vez es mayor la tendencia al empleo de preparados tipo "deposito".

Tales formas farmacéuticas, caracterizadas por una entrega lenta de la sustancia activa, no sólo aseguran un efecto farmacológico uniforme sino que, frecuentemente, también son capaces de disminuir los efectos secundarios del medicamento. Por tal motivo, no todos los medicamentos pueden elaborarse como formas farmacéuticas de acción prolongada. Debe tenerse en cuenta que las condiciones fisiológicas individuales pueden diferir mucho, por lo que no siempre podrá garantizarse que el desarrollo de la actividad sea siempre el mismo. La duración del efecto tampoco puede interrumpirse sin más ni más.

3.5.2 Objetivos de los sistemas de liberación prolongada.

Los principales objetivos de diseñar sistemas de liberación prolongada son:

- Control de la velocidad de liberación del fármaco durante tiempos prolongados.
- Mantenimiento del efecto terapéutico durante tiempos prolongados.
- Entrega de los fármacos en sitios específicos.
- Administración de fármacos por vías no convencionales.
- Administración de fármacos lábiles al tracto gastrointestinal.
- Administración de macromoléculas con efecto terapéutico.

3.5.3 Ventajas de los sistemas de liberación prolongada.

Las ventajas para formular un fármaco en un sistema de liberación prolongada (Lee, V.H. 1978) son:

- ✓ En la administración del fármaco:
 - Los niveles de este pueden mantenerse continuamente dentro de los niveles terapéuticos.
 - Fármacos de vida media muy corta pueden ser protegidos de la degradación (Furosemida).
 - Fármacos con un efecto de primer paso elevado pueden mejorar su eficacia.
- ✓ Evitar problemas por incumplimiento de los pacientes.
- ✓ Emplear menor cantidad de fármaco total, con las ventajas de:
 - Minimizar o eliminar efectos secundarios sistémicos.
 - Reducir a un mínimo la acumulación de fármaco en los tratamientos prolongados.
- ✓ Mejorar la eficiencia del tratamiento:
 - Mejorar la biodisponibilidad del tratamiento.
 - Curar o controlar la condición más rápidamente.
- ✓ La economía.

3.5.4 Consideraciones a tomar para elaborar una formulación de liberación prolongada.

Para la generación de un sistema de liberación prolongada se deben considerar las interacciones entre paciente-enfermedad-fármaco-sistema de liberación (Lee, V.H. 1978) y algunas son:

- 1) Propiedades paciente-enfermedad:
 - Edad y estado fisiológico del paciente.
 - Terapia requerida de naturaleza aguda o crónica.
 - Patología de la enfermedad.
 - Localización del sitio de acción del fármaco.
- 2) Propiedades del Fármaco:
 - Físicoquímicas: Solubilidad en agua, coeficiente de distribución, tamaño molecular, estabilidad en solución, carga y pK.
 - Biológicas: Tamaño de dosis, constante de velocidad de absorción, metabolismo del fármaco, índice terapéutico, distribución, vida media biológica.
- 3) Diseño del sistema de liberación:
 - Físicoquímicas: Disolución, difusión, bomba osmótica, intercambio de iones.
 - Modificación química: Análogos, profármacos.
 - Biológicas: Inhibición enzimática, aumento del tiempo de vida media.

3.5.5 Requisitos ideales de un sistema de liberación prolongada.

Los requisitos ideales de una forma farmacéutica de liberación prolongada son los siguientes:

1. Tras la aplicación de la preparación debe alcanzarse con rapidez un nivel hemático terapéutico óptimo prolongado.
2. Debe garantizarse que el nivel hemático sea constante.
3. Debe mantenerse, a lo largo del tiempo de duración deseado, un efecto biológico uniforme.
4. Debe reducirse la presentación de efectos secundarios indeseables, en cuanto a su intensidad y frecuencia, evitando los máximos de concentración, es decir, impidiendo que la concentración de medicamento alcance niveles tóxicos (Voigt, H.R. 1976).

3.5.6 Teoría de liberación prolongada (Roman, D.F. 1990).

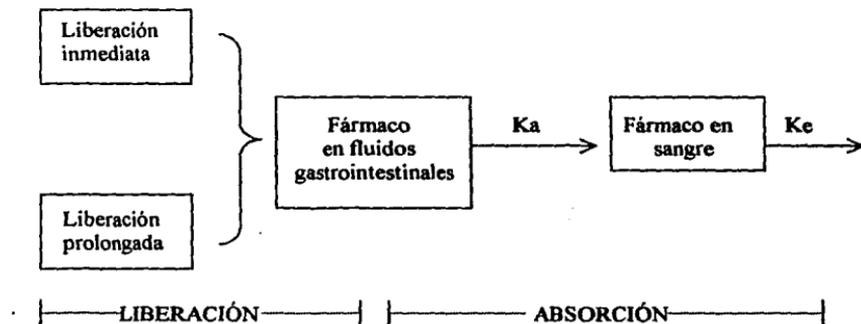


Figura 11. Teoría en el diseño de formas farmacéuticas de liberación prolongada (Roman, D.F. 1990)

En esta teoría se asume que la dosis administrada en la forma tradicional se libera y se absorbe con rapidez, mientras que el elemento de liberación prolongada sirve como un paso limitante que permite liberar el fármaco a una velocidad igual a la de su inactivación o de su eliminación de la sangre o el tejido de acuerdo con la siguiente relación:

Velocidad de entrada del fármaco = Velocidad de salida del fármaco.

Como la gran mayoría de los fármacos se eliminan siguiendo una cinética de primer orden, entonces:

Velocidad de salida del fármaco = $(d) (K_e)$

donde (d) es la dosis terapéutica normal o dosis de mantenimiento y K_e es la constante de velocidad de eliminación de primer orden, la cual está relacionada con la vida media biológica del fármaco, o con su permanencia en el organismo por la expresión:

$$K_e = 0.693 / t_{1/2}$$

3.6 Fundamentos de la prolongación del efecto (Voigt, H.R. 1976).

La prolongación de la duración del efecto de un medicamento puede conseguirse según diversos fundamentos los cuales se basan, concretamente, en procesos químicos, en medidas tecnológicas farmacéuticas y en el aprovechamiento de posibilidades fisiológicas o farmacológicas, como se puede observar en la siguiente tabla.

Tabla 5. Posibilidades de prolongación del efecto de un medicamento (Voigt, H.R. 1976)

<i>Por vía química en el medicamento.</i>	<i>Por vía tecnológica farmacéutica en el medicamento.</i>	<i>Por vía fisiológica o farmacológica, en el individuo.</i>
Formación de sales.	Elección de modificaciones medicamentosas menos solubles.	Elección del punto de aplicación.
Formación de ésteres.	Forma y tamaño de las partículas.	Elección de la forma de aplicación.
Formación de éteres.	Elección de sustancias de soporte o base.	Administración de inhibidores de la reacción, de constrictores vasculares o de bloqueadores de la eliminación.
Formación de compuestos de adición.	Tipo y cantidad de coadyuvantes.	
Formación de combinaciones complejas.	Efectos recíprocos con coadyuvantes.	
Aumento de la molécula.	Tecnología de la fabricación.	
Conjugación de la molécula.	Elección de materiales de recubrimiento o inclusión.	
	Formación de estructuras reticulares internas.	

Las modificaciones químicas en la molécula del medicamento permiten conseguir una prolongación del efecto, que se basa en una disminución de la biotransformación y de la eliminación. Estas modificaciones se basan, casi siempre en que, por formación de sales, ésteres o éteres, o con ayuda de combinaciones de adición o de formación de complejos con la molécula, el medicamento resulta menos soluble y, por lo tanto, más difícil de absorber, o que el principio activo se libere paulatinamente en el organismo.

En cuanto al aspecto fisiológico o farmacológico, como los implantes, llegan a conseguirse efectos duraderos incluso durante meses (por ejemplo, tabletas de implantación con hormonas). También puede retrasarse la inactivación del medicamento mediante constrictores vasculares (por ejemplo, adrenalina en las soluciones de anestésicos locales) así como por inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores de la colinesterasa). El retardamiento del efecto

farmacéutico se consigue de forma múltiple y elegante mediante medidas tecnológicas farmacéuticas, como se muestra en la tabla siguiente:

Tabla 6. Ejemplos de formas farmacéuticas con actividad prolongada del medicamento (Voigt, R.H. 1976)

<i>Formas Farmacéuticas Líquidas.</i>	<i>Formas Farmacéuticas semisólidas.</i>	<i>Formas Farmacéuticas sólidas.</i>
Emulsiones, especialmente de tipo A/O.	Pomadas con bases especiales.	Implantes.
Suspensiones con formas cristalinas especiales o tamaño adecuado de cristales con partículas recubiertas con aglomerados de sustancia activa.	Pastas grasas en cápsulas.	Granulados recubiertos.
Sistemas de emulsión-suspensión.	Píldoras grasas.	Tabletas recubiertas impregnadas.
		Núcleos de grageas lacados.
		Tabletas multicapa.

3.6.1 Manera de prolongar la duración de la acción de los medicamentos.

Cuando se quiera proteger a un enfermo durante un tiempo bastante largo mediante una acción terapéutica constante del medicamento, se intentará mantener la concentración sanguínea el mayor tiempo posible por encima del nivel de eficacia. Por lo tanto no es cuestión de administrar una dosis única de medicamento.

A intervalos regulares, el enfermo absorbe una nueva dosis de medicamento, sin embargo, si se espera que la dosis precedente sea totalmente eliminada para administrar una nueva, las concentraciones sanguíneas volverán a descender regularmente por debajo del nivel de eficacia y se observarán fallos terapéuticos. Si se administra a intervalos elegidos en dosis bien definidas de principio activo, se puede esperar el mantener la concentración sanguínea en la zona terapéutica. Este es todo el problema del establecimiento de una posología y de un esquema terapéutico juicioso.

Se ha observado que si se administra, a intervalos de tiempos iguales a la vida media de eliminación del principio activo, una dosis de "mantenimiento" igual a la mitad de la dosis inicial (o dosis de ataque), se alcanza la finalidad perseguida. Una dosis repetida puede conducir a una acumulación tóxica del fármaco o por el contrario una dosis menor puede conducir a una ineficacia temporal reiterada.

La repetición de la administración de ciertos fármacos, como la Digitalina, con tiempos de vida media biológicas largas, no introduce grandes problemas. Pero la mayor parte de los fármacos tienen una vida media relativamente corta, lo que obliga a permitir a menudo la administración para mantener la concentración eficaz durante todo el tratamiento. Para evitar estas tomas repetidas de medicamento, es interesante prolongar la duración de la acción.

Para alcanzar este resultado se pueden utilizar diversos métodos. En algunos casos es posible prolongar la concentración sanguínea eficaz disminuyendo la velocidad de difusión o la velocidad de eliminación del principio activo, mediante la disminución de su excreción o de su biotransformación. Esto se puede conseguir a través de artificios farmacológicos o modificaciones de la molécula que pertenecen al dominio del químico y no afectan al fármaco (Aíache, J.M. 1983).

3.7 Métodos más comunes utilizados para lograr una liberación prolongada (Gennaro, R.A. 1998).

Para los sistemas de liberación prolongada, la vía de administración oral es la que recibió la mayor atención. Esto se debe en parte a que hay más flexibilidad para diseñar la forma farmacéutica por vía oral que por vía parenteral. La aceptación de la primera por parte del paciente es bastante alta. Se trata de una vía de administración relativamente segura respecto de la mayor parte de las vías parenterales y las limitaciones que imponen la esterilidad y la posible lesión en el sitio de administración son mínimas, por esta cuestión se analizarán los métodos más comunes utilizados para lograr liberación prolongada en fármacos administrados por vía oral.

► Sistemas de liberación por difusión.

Este tipo de sistemas es el más común y su mecanismo está dado por la migración del fármaco desde una posición inicial en el polímero, hacia la capa externa del mismo y posteriormente ser absorbido por el paciente. En los sistemas por difusión la velocidad de liberación del fármaco está dada por su difusión a través de un polímero insoluble en agua, pero en la práctica muchos dispositivos basados en la difusión también dependen en cierta medida de la disolución para determinar la velocidad de liberación. Se han desarrollado dos tipos de sistemas de difusión prolongada, los tipos de reservorio y los dispositivos de matriz.

- 1) Tipo Reservorio. En este sistema un núcleo es recubierto por una capa de polímero y al ser ingerido o implantado se inicia la difusión.

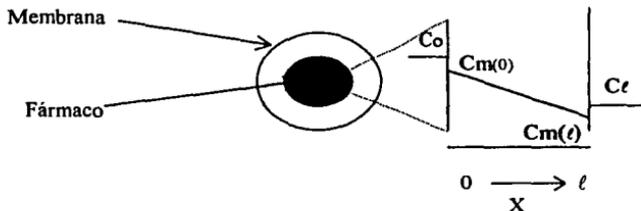


Figura 12. Representación de un dispositivo de difusión a partir de un reservorio donde $C_m(0)$ y $C_m(t)$ representan concentraciones del fármaco en las superficies internas de la membrana y C_0 y C_t representan concentraciones en las regiones adyacentes (Gennaro, R.A. 1998)

Los métodos más comunes para desarrollar dispositivos de tipo reservorio comprenden microencapsulación de partículas de fármaco y cobertura a presión de tabletas enteras o partículas. La microencapsulación consiste en la aplicación de capas delgadas a partículas pequeñas de sólidos o gotas de líquidos y dispersiones. A tales partículas o gotas recubiertas se les conoce como microcápsulas. En la mayoría de los casos las partículas recubiertas por microencapsulación forman un sistema en el cual el fármaco está dentro de la película cobertura y también en el centro de la cápsula.

Algunos materiales utilizados como revestimiento de barrera de membrana, solos o de combinación son: gelatina endurecida, metil y etilcelulosa, polihidroximetacrilato, hidroxipropilcelulosa y diversas ceras. En la tabla 7 se presentan ejemplos de algunos productos comercializados.

Tabla 7. Productos de difusión de reservorio
(Gennaro, R.A. 1998)

<i>Producto.</i>	<i>Principios activos.</i>	<i>Fabricante.</i>
Planteau CAPS cápsulas. Nico-400 Nitro-Bid	Ácido nicotínico. Nitroglicerina.	Jones. Marion.
Carespan cápsulas.	Clorhidrato de papaverina.	Rhone-Poulenc Rorer.
Histaspan cápsulas.	Maleato de clorfeniramina.	Rhone-Poulenc Rorer.
Nitrospan cápsulas.	Nitroglicerina.	Rhone-Poulenc Rorer.
Measurin comprimidos.	Acido acetilsalicílico.	Sanofi-Winthrop.
Bronkodyl S-R cápsulas.	Teofina.	Sanofi-Winthrop.

2) Tipo matriz.

En estos sistemas el agente activo se incorpora en la fase polimérica, ya sea formando una solución o una dispersión. En el último caso el fármaco queda disperso dentro de una matriz plástica, insoluble en agua, ésta dispersión se puede hacer ya sea disolviendo el fármaco y el polímero plástico que formará la matriz en un solvente común para ambos y vaciar la mezcla en recipientes para que al secar el sistema se forme en una película, o bien dispersando el fármaco en una solución del polímero y vaciando para formar nuevamente una película o simplemente mezclando el fármaco, polímero y otros excipientes para formar un granulado y después comprimir para formar una tableta.

En este tipo de sistemas, la liberación del principio activo se lleva a cabo principalmente por difusión del fármaco desde la matriz polimérica hacia el exterior; en algunos sistemas donde el polímero es parcialmente soluble, la liberación también se lleva a cabo por disolución de la matriz.

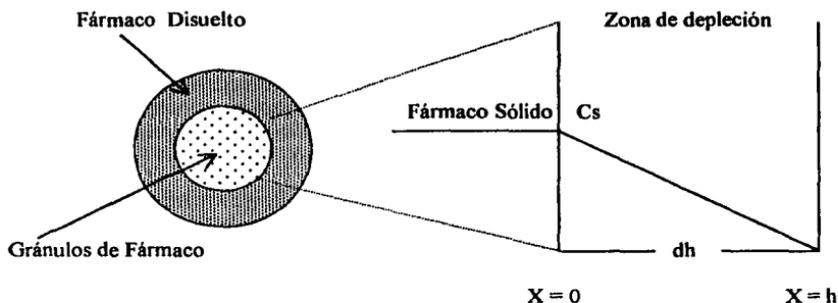


Figura 13. Representación del modelo físico de un dispositivo de difusión de una matriz donde C_s es la concentración de saturación de la matriz y h la distancia de la zona de depleción (Gennaro, R.A. 1998)

Los tres tipos principales de materiales utilizados en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrófilos y compuestos grasos.

Tabla 8. Productos de difusión de matriz (Gennaro, R.A. 1998)

<i>Producto.</i>	<i>Sustancia activa.</i>	<i>Fabricante.</i>
Gradument comprimidos. Fero-Gradument. Fero-Grad-500.	Sulfato ferroso. Sulfato ferroso, ascorbato de sodio.	Abbott.
Lontab comprimidos PBZ-SR.	Tripelenamina HCl.	Ciba.
Procan SR comprimidos.	Procainamida HCl.	Parke-Davis.

➤ **Sistemas de hinchamiento controlado.**

Algunos se preparan incorporando fármaco a una matriz polimérica disuelta o dispersa en algún solvente y evaporando luego el solvente, en la mayoría de estas formulaciones el polímero está en estado vítreo y la difusión es extremadamente lenta por el bajo coeficiente de difusión, sin embargo, cuando el polímero se pone en contacto con el líquido termodinámicamente compatible se observa un hinchamiento considerable con expansión de volumen y la difusión ocurre a través de la fase polimérica tipo gel, por lo que el coeficiente de difusión cambia con el tiempo (Peppas, N.A. 1968).

➤ **Sistemas de liberación por control químico.**

Se caracteriza por una liberación acompañada de la biodegradación del polímero ya que originalmente el fármaco va unido químicamente al polímero y en el organismo se produce un corte en el enlace que une al polímero con el fármaco.



Figura 14. Sistemas de liberación por control químico
(Lee, V.H. et al. 1978)

☛ Sistemas osmóticos.

La presión osmótica puede emplearse como fuerza impulsora para generar la liberación constante de un fármaco, siempre que se mantenga una presión osmótica constante y que se restrinjan algunos otros rasgos del sistema físico. Cuando se expone la tableta en agua o en cualquier líquido del cuerpo, entrará ésta en la tableta por la diferencia de presión osmótica y el fármaco será bombeado hacia el exterior de la misma por un orificio de la membrana semipermeable a una velocidad controlada. La velocidad de liberación será constante hasta que la concentración del fármaco cae por debajo del punto de saturación dentro de la forma farmacéutica.

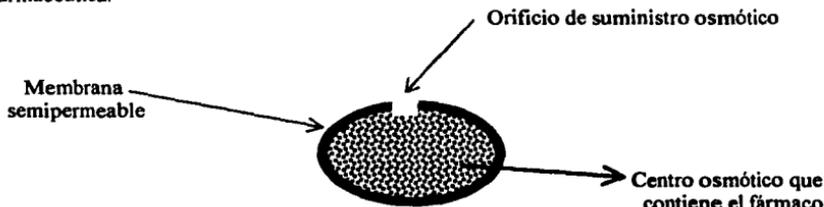


Figura 15. Representación de un comprimido osmótico
(Gennaro, R.A. 1998)

Se desarrollaron varias modificaciones del sistema de suministro de fármacos controlados por presión. Se puede aplicar una capa de polímero erosionable a la superficie externa de la membrana semipermeable. Otro sistema consiste en dos compartimentos separados por una partición móvil.

En los sistemas que no tienen un orificio, a medida que ingresa el líquido gastrointestinal, aumenta la presión osmótica dentro de ellos hasta que la pared se rompe y el contenido se libera al medio.

La ventaja del sistema osmótico es que solo requiere la acción de la presión osmótica para ser efectivo y es, en esencia, independiente del ambiente. La velocidad de liberación se puede predeterminar con precisión más allá del cambio de pH a través del tracto gastrointestinal

Algunos materiales utilizados como membrana semipermeable son alcohol polivinílico, poliuretano, acetato de celulosa, etilcelulosa y cloruro de polivinilo. Los fármacos que demostraron velocidad de liberación efectiva in vivo a partir de un sistema osmótico después de la dosificación oral son el cloruro de potasio y la acetazolamida.

☛ Sistemas que utilizan resinas de intercambio iónico.

Las resinas de intercambio iónico son polímeros con enlaces cruzados insolubles en agua que contienen grupos formadores de sales en posiciones repetidas en la cadena del polímero. El fármaco se fija a la resina mediante exposición repetida de la resina al fármaco en una columna cromatográfica o mediante contacto prolongado de este elemento con la solución del fármaco. La liberación del fármaco a partir del complejo fármaco-resina depende del medio iónico, es decir, del pH y de la concentración electrolítica, dentro del tracto gastrointestinal, así como de las propiedades de la resina. Las moléculas de fármaco fijadas en la resina se liberan mediante el intercambio de iones debidamente cargados en el tracto gastrointestinal, seguido por difusión de la molécula de fármaco desde la resina. La velocidad de difusión es controlada por el área de difusión, la distancia difusional y la extensión de los enlaces cruzados en la resina. La velocidad de liberación se puede modificar todavía más revistiendo el complejo fármaco-resina.

En la actualidad, la mayor parte de las resinas de intercambio iónico empleadas en productos de liberación prolongada contienen productos de ácido sulfónico que intercambian drogas catiónicas, como las que tienen función amina.

Tabla 9. Productos de intercambio iónico
(Gennaro, R.A. 1998)

<i>Producto.</i>	<i>Sustancias activas.</i>	<i>Fabricante.</i>
Biphetamine cápsulas.	Anfetamina, dextroanfetamina.	Pennwalt.
Tissionex cápsulas, comprimidos, suspensión.	Hidrocodona, clorfeniramina.	Pennwalt.
Ionamin cápsulas.	Fentermina.	Pennwalt.

☛ Implantes.

Una de las formas más antiguas y más desarrolladas de suministro de fármacos consiste en implantar un dispositivo polimérico portador del fármaco en el tejido subcutáneo o en diversas cavidades corporales. Este método se aplica en el caso en que se requiere la administración prolongada del fármaco por períodos comprendidos entre días y años. Los materiales poliméricos que deben ser biocompatibles y atóxicos, suelen ser hidrogeles, siliconas, polietilenos biodegradables, copolímeros de etileno entre otros.

II. OBJETIVOS.

GENERAL.

Diseñar y evaluar (in vitro) una tableta oral tipo matriz de liberación prolongada para cefalexina en base a un perfil de disolución predeterminado.

PARTICULARES.

Recopilar información bibliográfica de las propiedades físicas, químicas y farmacológicas de la cefalexina, tanto para el fármaco puro como para tabletas de liberación inmediata.

Determinar experimentalmente algunas propiedades fisicoquímicas de la cefalexina para el diseño de la forma farmacéutica deseada.

Por medio de la ayuda de un diseño reticulado cuártico preparar diferentes mezclas principio activo – excipientes, comprimirlas y a éstas evaluarles sus perfiles de liberación in vitro.

Por medio de la ecuación de un modelo matemático de disolución y con la ayuda de diagramas de contorno ternario, determinar la mezcla teórica activo – excipientes que se ajuste al perfil de disolución deseado del fármaco.

En base al punto anterior elaborar y determinar su perfil de liberación experimental y compararlo con el perfil de disolución teórico encontrado.

III. HIPOTESIS.

Si son elaboradas tabletas a base de diferentes mezclas (principio activo – excipientes) y se evalúan sus parámetros críticos de disolución in vitro, entonces se podrá determinar la mezcla adecuada para generar un perfil de disolución deseado.

IV. PARTE EXPERIMENTAL.

1. MATERIALES Y EQUIPO.

1.1 Materiales y reactivos.

- a) Cefalexina G.R. (sigma).
- b) Cefalexina materia prima G.F.
- c) Lactosa G.F.
- d) Alginato de Sodio G.F.
- e) Carbopol 941 G.F.
- f) Estearato de magnesio G.F.
- g) FGS (USP 23).
- h) FIS (USP 23).
- i) NaOH 0.2 y 1N.

1.2 Equipo.

- a) Balanza analítica (Boeco Germany).
- b) Parrilla con agitador.
- c) Mortero.
- d) Malla No.20
- e) Baño María.
- f) pH-metro (HANNA instruments HI 8521).
- g) Durómetro (Erweka-Apparatebau).
- h) Prensa hidráulica tipo Carver Press.
- i) Espectrofotómetro (Beckman DU-64).
- j) Hexadisolutor (Optima Model DT 1).

2. MÉTODOS.

2.1 Evaluaciones Previas.

- a) Espectro de absorción de la cefalexina.

Para obtener el espectro de absorción en la región UV de la cefalexina, se prepararon varias soluciones a una concentración de 30 $\mu\text{g/ml}$ de la muestra, una fue en agua, otra en Fluido Gástrico Simulado sin enzimas (USP 23), y la otra a la misma concentración utilizando Fluido Intestinal Simulado sin enzimas (USP 23). Dichos espectros de absorción se corrieron en el espectrofotómetro en el intervalo de 200 a 400 nm exhibiendo tres máximos: 260, 256 y 261nm respectivamente. El máximo de 261, fue el que se utilizó para pruebas posteriores.

b) Curva de calibración de la cefalexina.

La elaboración de la curva patrón del principio activo se realizó por triplicado empleando los tres diferentes medios de disolución (agua, FGS y FIS) cada uno por separado. A partir de una solución stock de cefalexina de cada medio de disolución se realizaron las diluciones correspondientes para obtener soluciones con diferentes concentraciones de ésta (8, 16, 32, 48 y 64 $\mu\text{g/ml}$), las cuales se determinaron directamente al espectro (Beckman) en la región UV a una longitud de onda de 261 nm, obteniendo las lecturas de cada concentración.

La curva de calibración se gráfico con las concentraciones obtenidas de cada muestra contra la media de las 3 lecturas de absorbancia.

c) Determinación de la solubilidad de la cefalexina.

Para determinar la solubilidad de la cefalexina se pesaron 50 mg de esta (G.F.) en frascos transparentes y ámbar (cada uno por triplicado) y se saturaron en 1ml de cada medio de disolución (FGS y FIS), y estos se mantuvieron en agitación constante (~ 30 r.p.m) a 37°C durante 2 horas, después de este tiempo se dejaron en reposo durante dos horas más. Pasado este tiempo, de cada ml se tomó 0.2 ml, los cuales se llevaron a un volumen de aforo de 100 ml y estas muestras se determinaron directamente en el espectrofotómetro para así obtener las lecturas correspondientes a cada frasco.

d) Determinación de la pureza de la cefalexina.

Se preparó una solución stock de cefalexina, materia prima (G.F.) en agua y se hicieron las diluciones correspondientes hasta llegar a una concentración de 30 $\mu\text{g/ml}$. De esta solución se tomaron 3 ml de los cuales se colocó 1 ml en cada frasco y estos se determinaron directamente en el espectro, para obtener sus absorbancias correspondientes.

e) Determinación de la estabilidad de la cefalexina.

1) *Medio FGS:* Se preparó una solución de cefalexina (G.F.) a una concentración de 30 $\mu\text{g/ml}$ y a partir de esta se colocaron 10 ml a frascos ámbar y transparentes (cada uno por triplicado), y esta solución fue determinada directamente en el espectrofotómetro cada 30 minutos durante 3 horas, obteniendo las lecturas correspondientes de cada frasco.

2) *Medio FIS:* Se preparó una solución de cefalexina (G.F.) en medio FIS a una concentración de 30 $\mu\text{g/ml}$ y se colocaron 10 ml a frascos ámbar y transparentes (cada uno por triplicado) determinando las absorbancias de cada solución directamente en el espectrofotómetro a los siguientes tiempos: 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 min, 4, 5, 6, 7, 8, 24, 24:30 horas respectivamente.

2.2 Elaboración de mezclas activo - excipientes.

Una vez que se han hecho las evaluaciones previas de la cefalexina, se prosiguieron a hacer las mezclas activo-excipientes que se van a utilizar posteriormente en la prueba de disolución.

Primeramente para poder obtener las mezclas se debe hacer un diseño reticulado cuártico (ver fig. 16), ya que en este como se menciona en la bibliografía (Montgomery, D.C. 1991) está constituido de factores que son los componentes o ingredientes de una mezcla y en consecuencia, sus niveles no son independientes, por ejemplo, si X_1, X_2, \dots, X_p denota las proporciones de p componentes de una mezcla, entonces $X_1 + X_2 + \dots + X_p = 1$ (es decir 100 %). También se dice que si se trata de tres componentes como lo es en este caso el espacio muestral es un triángulo cuyos vértices corresponden a formulaciones que son componentes puros ("mezclas" consistentes en 100% de un solo componente).

Una vez hecho este diseño, se obtienen mezclas que contienen cantidades proporcionadas de los tres excipientes, los cuales la cantidad total de los tres deben llegar a 250 mg.

A continuación se presenta el diseño reticulado conteniendo a los tres excipientes que se utilizaron en dicho trabajo.

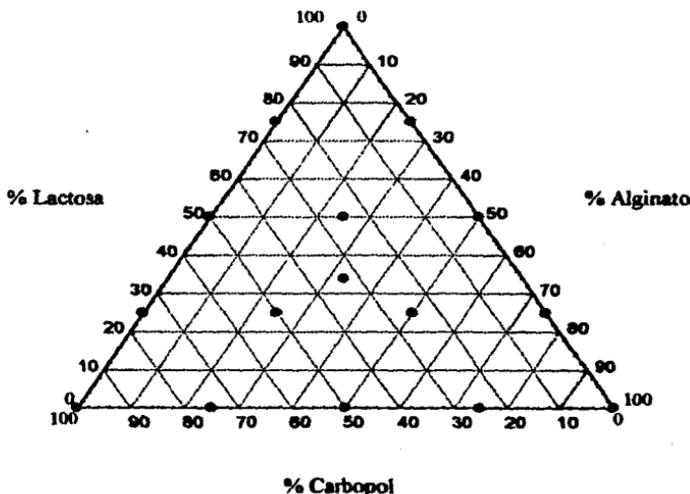


Figura 16. Diseño reticulado cuártico.

A partir de este diseño se obtienen las siguientes mezclas principio activo-excipientes (tabla 10), la cual cada una se encuentra marcada por medio de un círculo azul en dicho diseño y con cada una de estas más la cefalexina (750 mg) fueron elaborados comprimidos de 1 g, pesándose por triplicado y teniendo consigo su respectivo blanco de cada mezcla para posteriormente llevar a cabo la prueba de disolución.

Tabla 10. Mezclas utilizadas de principio activo – excipientes.

<i>Mezcla</i>	<i>Excipientes</i>		
	Carbopol (mg)	Alginato (mg)	Lactosa (mg)
1	250	0	0
2	0	250	0
3	0	0	250
4	62.5	187.5	0
5	125	125	0
6	187.5	62.5	0
7	187.5	0	62.5
8	125	0	125
9	62.5	0	187.5
10	0	62.5	187.5
11	0	125	125
12	0	187.5	62.5
13	62.5	62.5	125
14	62.5	125	62.5
15	125	62.5	62.5

Nota: La cantidad de cefalexina para todas las mezclas fue constante: 750 mg

Nota: A todas las mezclas se les adicionó estearato de magnesio y la cantidad fue constante en todas las mezclas: 15 mg

2.3 Elaboración de tabletas activo-excipientes.

Ya elaboradas las mezclas como se muestra anteriormente, el polvo fue comprimido en una prensa hidráulica con la ayuda de una matriz punzónica con una capacidad de 1 g, a una fuerza de compresión de 1500 psi durante un tiempo de 15 segundos. El blanco de cada mezcla se comprimó a las mismas condiciones.

2.4 Perfil de liberación de las tabletas de cefalexina-excipientes.

Una vez elaboradas las tabletas se prosiguió a hacer la prueba de disolución y ésta se hizo de la siguiente manera:

Para determinar el perfil de liberación de la cefalexina se empleó el método de disolución de paletas (USP 23). Comenzando primeramente la prueba con el ajuste de pH de los dos medios de disolución que son:

FGS = 1.2

FIS = 7.5

Una vez ajustado el pH se coloca primeramente el medio FGS en el disolutor, colocando las tabletas en el vaso adecuado, así como el respectivo blanco de cada mezcla y se comenzó la prueba con una agitación constante de 60 r.p.m. a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}$. Se tomaron alícuotas de 10 ml del medio de disolución cada 15 min. durante dos horas, reponiendo con un volumen igual de medio fresco. Cada una de las muestras se determinó directamente al espectrofotómetro a la longitud de onda de 261nm para así obtener sus respectivas lecturas de absorbancia.

Al pasar las dos primeras horas de la prueba el medio FGS de cada vaso se decantó, quedando únicamente la tableta o lo que haya quedado de la misma, colocándole después a cada vaso el medio FIS. Una vez colocado se prosiguió a continuar la prueba a las mismas condiciones de agitación y de temperatura, solo que con una variante en cuanto a los tiempos de muestreo, ya que en este medio se siguió la prueba por un tiempo de 8 horas, tomando alícuotas de 10 ml a los siguientes tiempos: 15, 30, 60 min, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 horas, reponiendo con un volumen igual de medio fresco en cada tiempo de muestreo, y con cada una de estas muestras se fueron obteniendo directamente al espectrofotómetro las lecturas de absorbancia igualmente a la longitud de onda de 261 nm. Una vez obtenidas las lecturas se obtiene la concentración de cada una de ellas extrapolando dicho valor en su respectiva curva de calibración (FGS y FIS).

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

1. Evaluaciones Previas.

a) Espectro de absorción de la cefalexina.

Se determinó la longitud de onda de máxima absorción del principio activo realizando un espectro de absorción UV en el intervalo de 200 a 400 nm, el cual se realizó en dos medios de disolución FGS y FIS (USP 23) siendo los medios de disolución utilizados para pruebas posteriores, y también en agua, el cual se utilizó únicamente para la prueba de pureza.

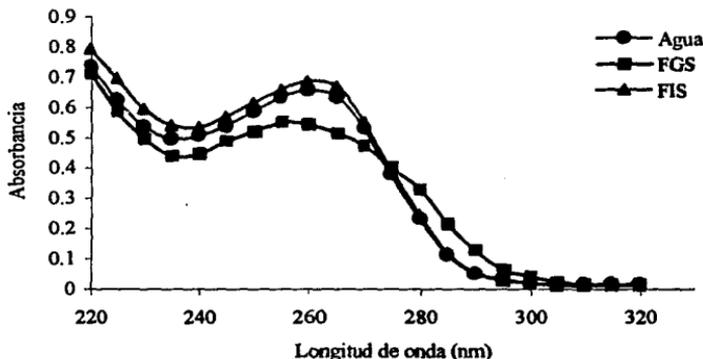


Figura 17. Espectros de absorción ultravioleta de cefalexina en agua, FGS y FIS.

Como se puede observar en dichos espectros, al hacer una comparación entre ellos, se puede determinar que no tienen gran variación en el pico de máxima absorción, ya que en el medio FGS el máximo fue de 256 nm y en los otros medios agua y FIS 260 y 261 nm respectivamente.

Por lo cual de acuerdo a estos resultados se puede terminar por decir que al realizar estos espectros en dicho intervalo, la cefalexina exhibe un máximo cercano a lo reportado en la literatura (Florey, K. 1975), en donde se menciona que ésta en solución acuosa exhibe una absorción máxima de 262 nm y el obtenido aquí fue de 261 nm. Por lo tanto se tomó este valor para poder tener valores más confiables en pruebas posteriores.

b) Curva de calibración de la cefalexina.

Se elaboraron curvas de calibración de cefalexina en diferentes medios de disolución (agua, FGS, FIS), cuyos resultados obtenidos se ilustran en las siguientes figuras con su correspondiente análisis estadístico.

Tabla 11. Análisis estadístico de la curva patrón de cefalexina en agua.

<i>Solución</i>	<i>Conc. (mcg/ml)</i>	<i>Absorbancia</i>	<i>Desv. Std</i>
1	8.096	0.165	0.004358
2	16.192	0.3303	0.004163
3	32.384	0.686	0.005196
4	48.576	1.0173	0.002516
5	64.768	1.3576	0.006350

- Cada concentración fue evaluada por triplicado.

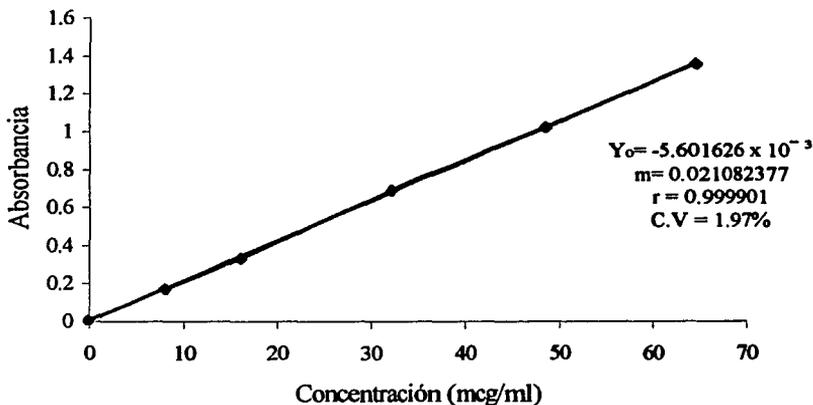


Figura 18. Curva de calibración de cefalexina en agua.

Tabla 12. Análisis estadístico de la curva patrón de cefalexina en FGS.

Solución	Conc. (mcg/ml)	Absorbancia	Desv. Std
1	8.064	0.1473	0.004163
2	16.128	0.2893	0.008020
3	32.256	0.5786	0.002886
4	48.384	0.8776	0.005507
5	64.512	1.1526	0.005686

- Cada concentración fue evaluada por triplicado.

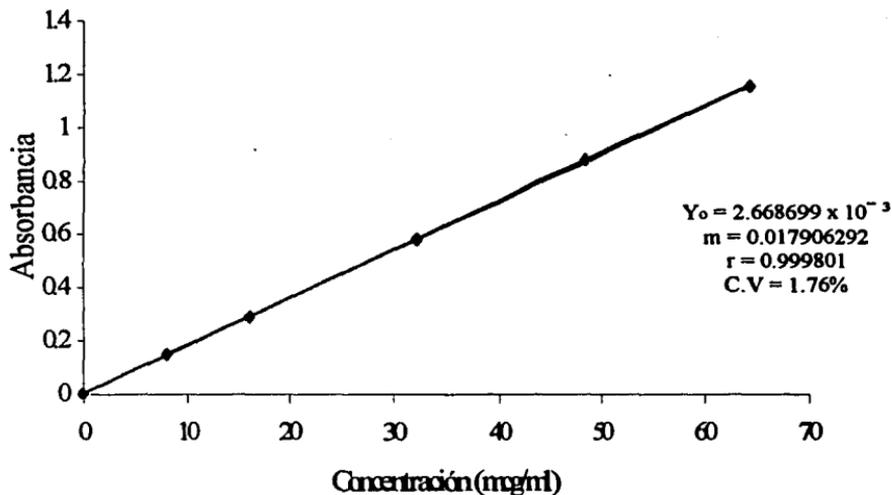


Figura 19. Curva de calibración de cefalexina en FGS.

Tabla 13. Análisis estadístico de la curva patrón de cefalexina en FIS.

Solución	Conc. (mcg/ml)	Absorbancia	Desv. Std
1	8.064	0.1606	0.003785
2	16.128	0.3276	0.003055
3	32.256	0.666	0.001732
4	48.384	1.0006	0.004041
5	64.512	1.3183	0.019553

- Cada concentración fue evaluada por triplicado.

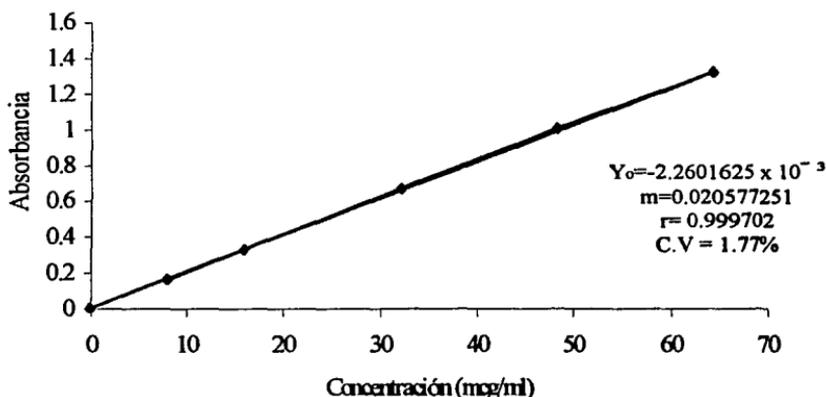


Figura 20. Curva de calibración de cefalexina en FIS.

Como se puede observar, los tres gráficos con su respectivo análisis de regresión nos indican que siguen una tendencia lineal, ya que sus valores de ordenada al origen son cercanos a cero, y el valor del coeficiente de correlación (r) de cada uno de ellos son cercanos a 1 siendo que estos valores son indicativos de que presentan una tendencia lineal.

También se puede observar que el análisis estadístico es indicativo de que existe linealidad en dichas curvas, ya que se obtuvieron valores de coeficiente de variación menores del 2 % siendo que este valor es el límite máximo permitido para los métodos que se evalúan espectrofotométricamente.

c) Determinación de solubilidad de la cefalexina.

La solubilidad de la cefalexina se determino en los dos medios de disolución (FGS y FIS), los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 14. Resultados de solubilidad de la cefalexina en medio FGS Y FIS.

Medio	Concentración (mg/ml)	Dev. Std
FGS		
Transparente	34.95972163	3.03404391
Ambar	32.11156077	0.72510626
FIS		
Transparente	15.80046243	1.7224661
Ambar	16.99919722	0.08533415

Como se puede ver, con estos resultados se confirma lo reportado en la literatura (Florey, K. 1975), que indica que la cefalexina es soluble en medio ácido (120 mg/ml) y también siendo que es soluble en soluciones básicas principalmente a un pH = 7.5 (40 mg/ml), que fueron los que se utilizaron para dicha prueba, por lo tanto se puede determinar que la cefalexina se puede disolver fácilmente tanto en medios ácidos como en básicos sin ser afectada en absoluto su estructura molecular, ya que este compuesto es un "zwitterion", es decir, una molécula que contiene un grupo básico y uno ácido, por lo cual se comporta de la misma manera en dichos medios ayudando favorablemente a su solubilidad.

Tabla 15. Resultados de la prueba de t student para la solubilidad de la cefalexina.

FGS		FIS	
tcalculada (tc)	1.581400628	tcalculada (tc)	-1.20392863
ttablas (tt)	2.78	ttablas (tt)	2.78

$t_c > t_t$ existe una diferencia entre las medias.

Dicha prueba de solubilidad se determinó en dos tipos de frascos diferentes (transparentes y ámbar) esto porque la cefalexina se degrada a la luz, por lo cual como se puede ver en los resultados se hizo la prueba de "t student" esto con el fin de determinar si existe alguna diferencia de solubilidad en cuanto al frasco utilizado para dicha prueba.

Una vez elaborada dicha prueba y al observar los resultados se puede concluir que no existe una diferencia significativa de la solubilidad en cuanto al tipo de frasco, es decir que se disolvió de igual manera siendo frasco transparente o frasco ámbar. Siendo que esto es indicativo de que se pueden hacer las pruebas posteriores a la luz sin ser afectada en absoluto la estructura de la cefalexina, pero hay que determinar por cuanto tiempo es estable y esto se obtiene gracias a la prueba de estabilidad, que se menciona más adelante (González, G. C. 1991).

d) Determinación de pureza de la cefalexina (G.F).

Los datos de pureza se muestran en la siguiente tabla. Los cuales se obtienen gracias a los datos de la curva de calibración en agua, y los datos se obtuvieron por medio de la siguiente ecuación:

Tabla 16. Resultados de pureza de la cefalexina (M.P).

Absorbancia	Conc. (mcg/ml)	Pureza (%)
0.6737	32.2254	98.73
0.6743	32.2528	98.81
0.6739	32.2326	98.75

$$\% \text{ Pureza} = \frac{[\text{real}]}{[\text{teórica} = 32.64 \mu\text{g/ml}]} * 100$$

Como se puede observar, los datos obtenidos de pureza son buenos, ya que caen dentro del intervalo estipulado para la cefalexina estándar como lo indica la literatura (USP 24) que es de 95% - 104%. Por lo cual se puede mencionar que en este caso como se obtuvo una pureza que cayó dentro del intervalo estipulado para la cefalexina, los datos que se obtendrán en pruebas posteriores serán confiables.

e) Determinación de estabilidad de la cefalexina.

A continuación se presentan los datos de estabilidad de la cefalexina para los dos medios utilizados (FGS y FIS).

Tabla 17. Datos de estabilidad de la cefalexina en medio FGS.

Tiempo (min)	Conc. (mcg/ml) Frascos transparentes			Conc. (mcg/ml) Frascos ámbar		
	0	29.5611	29.5053	29.8962	29.7287	29.8962
30	29.8962	30.0638	30.3430	30.3430	30.3988	30.5105
60	29.8404	29.6728	30.1754	30.1754	30.6222	30.9573
90	29.1144	29.6728	29.5611	30.0079	29.8962	30.1196
120	30.1196	30.3430	30.1196	29.8404	30.0079	29.8962
150	30.3988	30.5105	30.8456	30.6222	30.5105	31.0131
180	30.1196	30.7339	30.5664	30.3430	30.3430	30.4547

Prueba de hipótesis de estabilidad de la cefalexina en medio FGS.

- 1) H_0 = No hay diferencia entre tiempo de lectura y tipo de frasco.
 H_a = Hay diferencia entre tiempo de lectura y tipo de frasco.
- 2) $\alpha = 0.05$.
- 3) Se rechaza H_0 si el valor de F es mayor o igual al valor crítico para F.

Tabla 18. Tabla de análisis de varianza de estabilidad para FGS.

Origen de las variaciones.	Suma de cuadrados.	Grados de libertad.	Promedio de los cuadrados.	F	Probabilidad.	Valor crítico para F.
Frasco.	0.53545876	1	0.53545876	10.5516614	0.00301221	4.19598223
Tiempo.	3.97274078	6	0.66212346	13.047695	5.2943E-07	2.44526177
Interacción.	1.0490254	6	0.17483757	3.44532005	0.01125616	2.44526177
Dentro del grupo.	1.42089902	28	0.05074639			
Total.	6.97812395	41				

Como el valor de F es mayor al valor crítico de F la hipótesis H_0 se rechaza, por lo tanto hay diferencia entre el tiempo de lectura y el tipo de frasco a pesar de que como se puede ver a simple vista pareciera que no la hay; en donde si hubiera sido este el caso se confirmaría con lo reportado en la literatura (Florey, K. 1975) en donde se menciona que la cefalexina no pierde actividad durante 72 horas bajo condiciones de acidez. Pero para poder estar bien seguros de que si existe o no diferencia entre los datos se realiza dicho análisis de varianza ya que éste menciona que a pesar de tener datos semejantes entre sí, al menos uno de ellos es diferente a los demás indicando por lo tanto que si existe diferencia entre ellos (Wayne, W.D. 1995).

Tabla 19. Datos de estabilidad de la cefalexina en medio FIS.

Tiempo (min)	Conc. (mcg/ml) Frascos transparentes			Conc. (mcg/ml) Frascos ámbar		
	0	30.3859	30.5803	30.8719	30.7261	31.0177
30	29.6570	29.6570	31.1149	29.9486	30.5317	30.0458
60	29.7056	29.6570	30.2887	29.9972	29.7056	30.1430
90	29.9000	29.8028	30.3373	30.6289	29.9486	29.8028
120	29.4626	29.5112	30.4831	30.3859	29.6570	30.0458
150	29.7056	29.2196	30.8719	30.3373	29.8028	29.7542
180	28.1019	27.7617	29.3654	28.9766	28.6850	28.8308
4 hrs	28.7822	27.5673	28.8794	28.5392	28.0533	27.8589
5 hrs	30.0458	28.2477	29.3654	28.9766	28.6364	28.4906
6 hrs	29.0252	27.8103	28.6364	28.4420	28.1991	27.8103
7 hrs	28.8794	28.3934	28.9280	28.9766	28.7822	28.1019
8 hrs	29.2682	28.1505	28.5392	28.4420	28.4420	27.9075
24 hrs	20.8609	21.1038	20.3263	20.5693	20.3263	20.2777
24:30 hrs	20.7151	20.7151	20.1805	20.5693	20.7637	20.4721

Prueba de hipótesis de estabilidad de la cefalexina en FIS.

- 1) H_0 = No hay diferencia entre tiempo de lectura y tipo de frasco.
 H_a = Hay diferencia entre tiempo de lectura y tipo de frasco.
- 2) $\alpha = 0.05$.
- 3) Se rechaza H_0 si el valor de F es mayor o igual al valor crítico de F.

Tabla 20. Tabla de análisis de varianza de estabilidad para FIS.

<i>Origen de las variaciones.</i>	<i>Suma de cuadrados.</i>	<i>Grados de libertad.</i>	<i>Promedio de los cuadrados.</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad.</i>	<i>Valor crítico para F.</i>
Frasco.	2.8234 E-05	1	2.8234 E-05	9.4395 E-05	0.99228264	4.01297484
Tiempo.	853.809539	13	65.6776568	219.57742	4.7079E-43	1.89926652
Interacción.	3.2139643	13	0.24722802	0.82654732	0.63080859	1.89926652
Dentro del grupo.	16.750123	56	0.29910934			
Total.	873.773654	83				

Con lo que respecta a la estabilidad en medio básico, se puede observar que la concentración de la cefalexina a la cual se comenzó la prueba no fue la misma a la cual se terminó, siendo que estos resultados también confirman lo reportado en la literatura (Florey, K. 1975), ya que se menciona que la cefalexina al contacto con un medio básico sobre todo a un pH 7.5 pierde hasta un 45 % de actividad en un solo día, por lo cual como se puede observar en dicha prueba al término de está la cefalexina perdió hasta un 32 % de actividad.

Por lo tanto se puede determinar que la prueba de estabilidad también es determinante para la realización de pruebas posteriores, ya que esto ayuda en gran medida a saber hasta que punto cierto activo es estable y ya sea que se pueda continuar con la prueba o suspenderla dependiendo de hasta que tiempo se quiere realizar la misma.

También como se puede observar se le realizó igualmente un análisis de varianza para demostrar como en el caso de FGS si existe o no diferencia alguna entre tiempo de muestreo y el tipo de frasco, y como se puede ver en la tabla 20 el valor de F es mayor al valor crítico de F pero únicamente para el caso del tiempo, por lo tanto la hipótesis H_0 se rechaza. Por tal motivo se puede decir que para este medio si afecto el tiempo de lectura, pero no afecto el tipo de frasco utilizado para la misma prueba. Por lo tanto este análisis ayuda a determinar que si existió diferencia entre el tiempo de lectura pero no en el tipo de frasco, por lo cual esto se puede constatar claramente con los datos reportados en la tabla 19 y con lo antes mencionado.

2. Perfil de liberación de las tabletas de cefalexina-excipientes.

Una vez que se elaboraron las mezclas gracias al diseño reticulado cuártico (fig. 16) y que se prosiguieron a elaborar las tabletas se determinó el perfil de liberación de la cefalexina de cada una de ellas. Los datos obtenidos de todas las mezclas y el *tratamiento estadístico* se encuentran en el Apéndice A. Como se puede ver a continuación se presentan sus perfiles de liberación correspondientes.

Como se puede observar en la figura 21 se encuentran los perfiles de liberación de las tabletas que tuvieron más semejanzas entre sí, esto es porque en el caso de los tres primeros perfiles tienen más cantidad de lactosa en dichas formulaciones, y esta semejanza se debió a que por ejemplo en el caso del perfil de lactosa (100%) la cantidad que se liberó de cefalexina fue casi el 100 % en el transcurso de las primeras dos horas del estudio siendo únicamente la liberación en el medio FGS, y esto ocurrió así porque la cefalexina es soluble en medios ácidos, y esto concuerda con lo reportado en la literatura (Bosca, M.M., et al. 1995), que menciona que la lactosa favorece la velocidad de liberación del fármaco ya sea en presencia de agua o medio ácido, esto por ser la lactosa muy soluble en dichos medios. Pasando a los otros perfiles dentro del mismo gráfico se puede ver que tienen más cantidad de lactosa que de los otros excipientes y estos presentan la misma tendencia teniendo un perfil de liberación un poco más retardado en comparación con los anteriores, y esto se debió a la presencia de los otros excipientes, que para uno fue el alginato (25 %) y para el otro el carbopol (25 %), lo cual se puede decir que estos retienen la liberación del activo, siendo que para el caso del alginato, como este es insoluble en

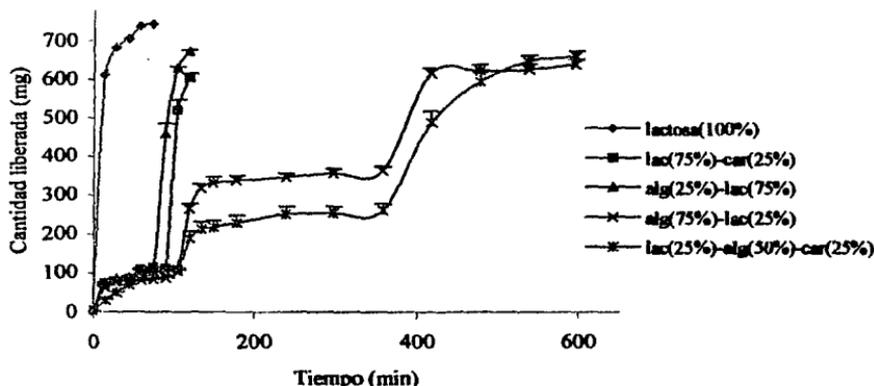


Figura 21. Perfiles de liberación de cefalexina a partir de diferentes sistemas elaborados. (n = 3)

medios ácidos sobre todo en pH's por debajo de 3 logra así una liberación más lenta, y para el caso del carbopol, siendo que éste es un polímero en contacto con el medio se hincha retardando también así la liberación del activo.

En el caso de los otros dos perfiles, estos también presentan la misma tendencia porque tienen menos cantidad de lactosa y más cantidad de carbopol y de alginato de sodio haciendo más lenta la velocidad de liberación de la cefalexina en dichas formulaciones.

Para el caso de la figura 22, los perfiles presentan la misma tendencia esto es porque tienen mayor cantidad de alginato que de los otros excipientes (lactosa, carbopol) en estas formulaciones, lo cual como se puede observar en estos perfiles al aumentar la cantidad de alginato en la formulación la cantidad de cefalexina liberada va siendo mayor, pero aún así no es tan alta la cantidad liberada como si se estuviera tratando con lactosa; lo cual estos resultados confirman lo reportado en la literatura (Dhopeshwarkar, V., et al. 1994), que menciona que el alginato de sodio acelera la velocidad de liberación de la cefalexina sobre todo en medio FIS que en FGS, y esto se debe a que como ya se mencionó antes el alginato es soluble en medios básicos y es insoluble en medios ácidos, lo cual esto favorece la velocidad de liberación de la cefalexina y esto se puede verificar claramente en dichos perfiles.

También en el mismo gráfico (Fig.22) se puede observar que al adicionar carbopol a la formulación éste retiene un poco la liberación de la cefalexina, lo cual esto es debido a que como ya se había mencionado antes, el carbopol al contacto con el medio solo se hincha y consigue retardar la liberación del activo a pesar de que este es soluble en dicho medio.

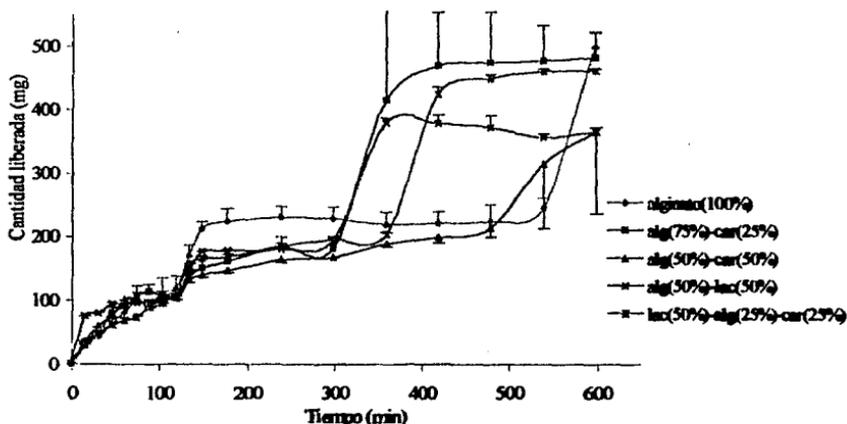


Figura 22. Perfiles de liberación de cefalexina a partir de diferentes sistemas elaborados. (n = 3)

Por último como se puede observar los perfiles de liberación de la figura 23 la cantidad liberada de cefalexina es menor que en los otros gráficos, y esto se debió a que estas formulaciones tienen mayor cantidad de carbopol. Por ejemplo en las figuras 22 y 23 los perfiles de liberación de carbopol (100%) y alginato (100%) se puede ver claramente que el alginato favorece la liberación de la cefalexina y por el contrario el carbopol retiene dicha liberación a pesar de que estos dos por sí mismos retienen la liberación del activo, pero al ponerse en contacto con la cefalexina en este caso en particular las condiciones cambian, siendo que el alginato favoreció la liberación de la misma y no retardándola, y en el caso del carbopol retardo aún más la liberación de la cefalexina.

Por otra parte al hacer una comparación entre los mismos gráficos, pero en este caso diferentes perfiles, es decir, 50% carbopol - 50% lactosa y 50% alginato - 50% lactosa, la cantidad liberada entre ellos es casi la misma pero liberando más en uno que en otro, siendo que para el primero al término de 10 horas de la prueba se liberaron 310.46 mg/ml y para el segundo se liberaron 363.90 mg/ml. Por tal motivo se puede deducir que la lactosa en presencia de alginato libera un poco más de cefalexina que si se pone en contacto con carbopol, por lo tanto el carbopol sigue reteniendo la cantidad de cefalexina liberada de igual manera que si se pone él mismo en contacto con alginato o inclusive con lactosa, conociendo que ésta favorece la velocidad de liberación de la cefalexina.

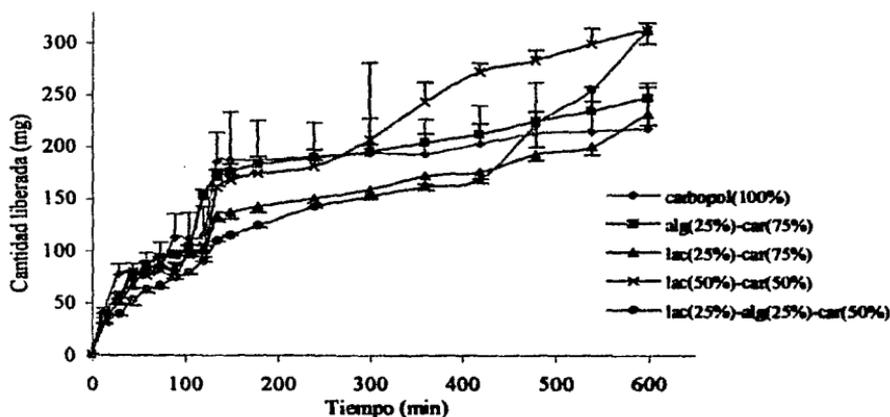


Figura 23. Perfiles de liberación de cefalexina a partir de diferentes sistemas elaborados. (n = 3)

Por último se debe mencionar que al realizar dichas mezclas se puede ver de que manera se ven influenciados dichos excipientes cuando se ponen en contacto ya sea solos o mezclados entre sí favoreciendo o retardando la velocidad del principio activo con que se encuentre presente, como lo fue en éste caso en particular la presencia de la cefalexina.

3. Obtención de los t_{50} y t_{90} de cada mezcla.

Una vez obtenidos los perfiles de disolución de los comprimidos de cefalexina con diferente composición de excipientes, se prosiguió a hacer un tratamiento estadístico con los datos obtenidos, esto con el fin de obtener sus respectivos t_{50} y t_{90} de cada mezcla para un estudio posterior. Este tratamiento se hizo gracias a la ecuación de Hixon-Crowell, y los resultados se muestran en el apéndice B. En la tabla siguiente se encuentran únicamente los resultados de t_{50} y t_{90} de cada una de las mezclas elaboradas.

Tabla 21. Resultados de t_{50} y t_{90} estimados de las mezclas elaboradas de cefalexina-excipientes

Mezclas	t_{50} (min)	t_{90} (min)
Car (100%)	1101.54788	3242.8211
Alg (100%)	591.095662	1641.21799
Lac (100%)	6.50115627	34.0875287
Alg (75%) - Car (25%)	383.688523	989.218924
Alg (50%) - Car (50%)	756.233426	2087.60694
Alg (25%) - Car (75%)	966.858329	2809.00252
Lac (25%) - Car (75%)	1161.83394	3282.37989
Lac (50%) - Car (50%)	695.441907	1932.80323
Lac (75%) - Car (25%)	81.8553537	442.135334
Alg (25%) - Lac (75%)	69.3661069	144.731132
Alg (50%) - Lac (50%)	516.547616	1428.05764
Alg (75%) - Lac (25%)	244.309256	636.958638
Lac (50%) - Alg (25%) - Car (25%)	433.609735	1120.38373
Lac (25%) - Alg (50%) - Car (25%)	280.60384	683.766337
Lac (25%) - Alg (25%) - Car (50%)	887.802172	2399.2658

4. Obtención de la mezcla teórica activo-excipientes.

Ya teniendo los respectivos t_{50} y t_{90} de cada una de las mezclas elaboradas por medio de la ecuación de Hixon-Crowell, se tomaron únicamente los t_{90} de cada una de ellas, y se prosiguió a elaborar diagramas de contorno ternario gracias a la ayuda de un programa llamado Statistica (versión 6.0), esto con el objetivo de determinar la mezcla teórica activo-excipientes que se ajustará al perfil de disolución deseado, es decir era conseguir una liberación del 90 % de cefalexina a las 7 horas, y entre los diagramas que se elaboraron en dicho programa están: 1) Cubico especial, 2) lineal, 3) Cuadrático y 4) Cubico máximo. A continuación se presenta el diagrama que más se ajustó a los datos experimentales, el cual se utilizó para obtener la mezcla teórica principio activo - excipientes que generara el perfil deseado.

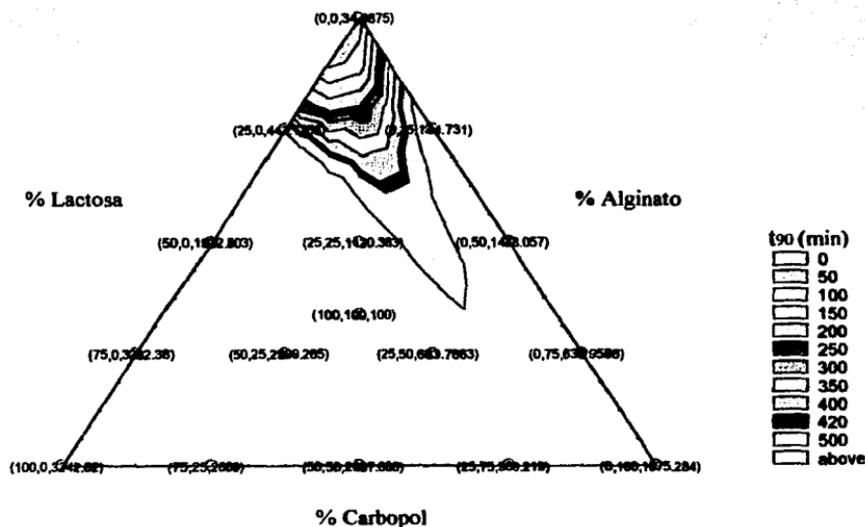


Figura 24. Tiempo necesario para liberar el 90 % de cefalexina a partir de diferentes formulaciones

Como se puede ver en dicho figura la zona de interés es la que se encuentra de color negro, es decir la zona de 420 (min) que indica que es el valor del t₉₀, es decir que se debe liberar el 90 % de cefalexina a los 420 minutos (7 horas).

También como se puede observar en la misma figura hay una zona en blanco, esta zona se encuentra así, debido a que en ésta se encuentran las mezclas que liberaron más lento, es decir que la cantidad liberada (90%) de cefalexina se encuentra por arriba de las 9 horas, por lo tanto, como esa zona no era de nuestro interés se decidió dejarla así ya que únicamente se le puso color a las zonas que más nos interesaban. Además en dicha figura aparece una serie de números indicando por ejemplo, los primeros dos las proporciones de los excipientes de esa mezcla y el tercer número indica el t₉₀ respectivo de la misma mezcla.

Por otra parte en la zona de color negro (zona de interés) se tomaron 5 puntos de los cuales una vez analizándolos se pudo encontrar la formulación que parecía presentar el perfil de liberación deseado de la cefalexina y la formulación que se encontró fue la siguiente:

lactosa 150 mg, alginato de sodio 55 mg y carbopol 45 mg

Posteriormente una vez encontrada esta formulación teórica se prosiguió a elaborar la mezcla así como las tabletas de la misma y por último se llevo a cabo su perfil de liberación bajo las mismas condiciones que las anteriores mezclas, es decir, temperatura, velocidad de agitación, mismos tiempos en los correspondientes medios (FGS, FIS), así como los tiempos de muestreo.

5. Perfil de liberación de la mezcla teórica activo – excipientes.

Los resultados del perfil de disolución de la mezcla obtenida en el punto anterior se muestran en el apéndice C. En la tabla 22 se muestra únicamente la cantidad liberada de cefalexina en dicho perfil.

Tabla 22. Resultados de la cantidad liberada de la mezcla teórica activo – excipientes.

<i>Tiempo (min)</i>	<i>Cantidad liberada de cefalexina (mg)</i>
0	0
15	34.3267
30	50.4000
45	63.6894
60	88.0153
75	102.0604
90	108.2514
105	174.3418
120	292.7601
135	339.5158
150	343.9274
180	350.0803
240	393.0949
300	553.8007
360	628.3860
420	634.0359
480	637.4422
540	642.4700
600	653.9954

- Promedio de 3 determinaciones

Una vez obtenidos estos resultados de la tabla 22 se presenta a continuación el perfil obtenido de dicha mezcla.

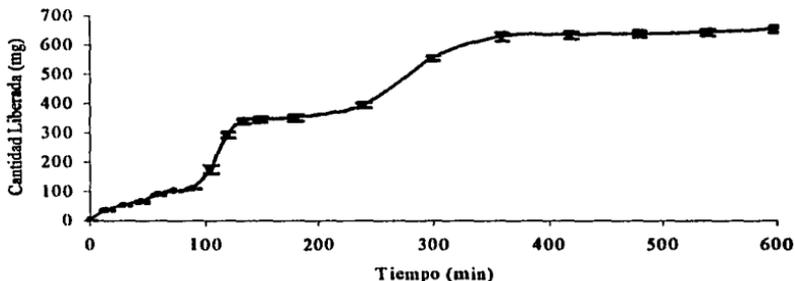


Figura 25. Perfil de liberación de la mezcla teórica activo – excipientes.
(n = 3)

Como se puede ver, el perfil obtenido siguió una tendencia parecida a los anteriores perfiles, por tal motivo para poder confirmar si se obtuvo una liberación del 90 % de cefalexina a las 7 horas, a los datos obtenidos se les hizo el mismo tratamiento estadístico como a las anteriores mezclas, es decir se utilizó de igual manera la ecuación de Hixon-Crowell y los resultados son los siguientes:

Tabla 23. Resultados del análisis estadístico de la mezcla teórica activo – excipientes.

<i>Lac(60%) -Alg(22%) -Car(18%)</i>			
Masa sin disolver (mg)	m (1/3)		
741	9.04911421		
706.6732598	8.90716613	m=	-0.00889778
690.5999536	8.83911663	b=	8.97872215
677.3105851	8.78205099	r=	-0.97059921
652.9846864	8.67562954		
638.9395314	8.61297632	t ₅₀	201.897078
632.7485988	8.58506783	t ₉₀	537.043655
566.6581419	8.27510877		
448.2398155	7.65308982		
401.4841724	7.37716465		
397.0725399	7.35004421		
390.9196642	7.31188197		
347.9050457	7.03320985		
187.1992223	5.72050909		
112.6139753	4.82907662		
106.9640782	4.74692807		
103.5577591	4.69599416		
98.52990825	4.61873125		
87.00459083	4.43112556		

Como se puede observar el t_{90} obtenido teóricamente nos esta indicando que no se obtuvo una liberación del 90 % de cefalexina a las 7 horas, ya que el valor del t_{90} que nosotros queríamos conseguir era de 666.9 mg, siendo que este valor se obtiene de los 750 mg de cefalexina que se colocaron en cada comprimido y al multiplicarlo por la pureza (98.8 %) da un valor de 741 mg, mismo al multiplicarlo por 0.90 (t_{90}) se obtiene dicho valor de 666.9 mg, observándose que en la tabla 23 se tiene un valor de 537.04 mg obteniendo dicho valor teóricamente de la ecuación de Hixon-Crowell, por tal motivo se puede decir que no se consiguió dicha liberación de la cefalexina teóricamente hablando, pero observando los resultados de dicho perfil experimentalmente (tabla 22) se puede ver que al tiempo de 420 min se tiene un valor de 634.035 mg, lo cual con esto se puede decir que por medio del perfil si se obtuvo una liberación de la cefalexina cercana al 90 %, es decir, se obtuvo una liberación del 85.56 %, por lo tanto como se obtiene una diferencia del ± 5 %, se puede terminar por decir que gracias a todas las mezclas elaboradas y a los diagramas de contorno si se pudo encontrar la mezcla teórica activo – excipientes que se ajustará al perfil de liberación deseado de cefalexina.

Por otra parte se puede mencionar que para esta última mezcla no fue de mucha ayuda la ecuación de Hixon-Crowell, ya que no ayudo en gran medida a encontrar el t_{90} que deseabamos, por tal motivo para poder encontrar el valor deseado se hubiera tenido que utilizar otras ecuaciones o haber hecho otros tratamientos estadísticos para encontrarla, pero como los datos experimentales del perfil de dicha mezcla si ayudaron a encontrar el valor, ya no fue necesario hacer dichos tratamientos.

Ya por último se puede mencionar que para poder obtener una mezcla que tuviera una liberación del activo más cercana al 90 % o igual al 90 % se hubiera necesitado seguir estudiando más a los diagramas ternarios, es decir, variar las proporciones de los excipientes hasta lograr dicha liberación. Pero como el objetivo de este estudio fue tener una liberación del 90 % del activo, aún sin conseguirlo se tomo la decisión de que como se obtuvo una diferencia del ± 5 % de la cantidad liberada, la mezcla teórica activo – excipientes obtenida si cumplió con el objetivo planteado al comienzo de dicho trabajo, ya que si se pudo elaborar una formulación de liberación prolongada para dicho activo como lo fue en este caso la cefalexina.

VI. CONCLUSIONES.

- La elaboración de las pruebas fisicoquímicas a la cefalexina fueron de gran ayuda para poder llevar a cabo de manera eficaz los perfiles de liberación de la cefalexina.
- El diseño experimental reticulado cuártico ayudo en gran medida a la elaboración de las diversas mezclas principio activo – excipientes que se utilizaron para dicho trabajo.
- La elaboración de los perfiles de liberación de las mezclas elaboradas ayudaron a dilucidar el impacto de los diferentes excipientes dentro de la formulación.
- La obtención de los t_{90} de todas las mezclas gracias a la ecuación de Hixon-Crowell y a la elaboración de los distintos diagramas ternarios ayudaron a encontrar la mezcla teórica principio activo – excipientes con el perfil deseado.
- El perfil de liberación de la mezcla teórica activo – excipientes encontrado cumplió en gran medida con un perfil de liberación que se buscaba al principio de este trabajo, es decir, que si se encontró una liberación de la cefalexina cercana al 90 % en un tiempo de 7 horas, por lo tanto si se pudo realizar una formulación de liberación prolongada.
- El desarrollo de dicho trabajo fue y se espera que sea de gran ayuda para poder seguir investigando y estudiando más a fondo la elaboración de distintas formulaciones (activo-excipientes) para así poder elaborar tabletas de liberación prolongada con perfiles de disolución preestablecidos.

APENDICES.

APENDICE A.

Datos obtenidos a partir de los perfiles de liberación de las mezclas elaboradas de activo-excipientes.

zlecla 1	Carbopol (100%)	Cantidad Perdida X Dilución	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida X Dilución	Cantidad Perdida Acumulada				Cantidad Perdida Acumulada
A'1	Conc.1		X Dilución	A'2	Conc.2		X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.77	42.8526	0.42852	0.4285	0.646	35.9276	0.3592	0.3592	0.744	41.4006	0.4140	0.4140
1.559	86.9153	0.86915	1.2976	1.314	73.2329	0.7323	1.0916	1.227	68.3743	0.6837	1.0977
1.531	85.3516	0.85351	2.1511	1.367	76.1928	0.7619	1.8535	1.213	67.5925	0.6759	1.7736
1.672	93.2259	0.93225	3.0834	0.961	53.5192	0.5351	2.3887	1.39	77.4773	0.7747	2.5484
1.216	67.7600	0.67760	3.7610	1.127	62.7897	0.6278	3.0166	1.947	108.5836	1.0858	3.6342
1.587	88.4790	0.88479	4.6458	2.393	133.4911	1.3349	4.3515	1.837	102.4406	1.0244	4.6586
1.573	87.6971	0.87697	5.52281	2.409	134.3846	1.3438	5.6953	1.723	96.0741	0.9607	5.6194
1.53	85.2957	0.85295	6.3757	2.502	139.578	1.3957	7.0911	1.777	99.0898	0.9908	6.6103
1.228	59.7873	0.59787	6.9736	1.232	59.9817	0.5998	7.6909	1.507	73.3460	0.7334	7.3437
1.107	53.9071	0.53907	7.5127	1.761	85.6897	0.8568	8.54788	1.169	56.92014	0.5692	7.9129
0.944	45.9857	0.45985	7.9725	1.262	61.4397	0.6143	9.16227	1.789	87.0505	0.8705	8.7834
1.273	61.9742	0.61974	8.5923	1.459	71.0133	0.7101	9.8724	1.405	68.3891	0.6838	9.4673
1.317	64.1125	0.64112	9.2334	1.517	73.8320	0.7383	10.6107	1.474	71.7423	0.7174	10.1848
1.193	58.0864	0.58086	9.8143	1.409	68.5835	0.6858	11.2965	1.612	78.4487	0.7844	10.9692
1.394	67.8545	0.67854	10.4928	1.73	84.1832	0.8418	12.1384	1.655	80.5384	0.8053	11.7746
1.303	63.4321	0.63432	11.1271	2.141	104.1567	1.0415	13.1799	1.891	92.0074	0.9200	12.6947
1.49	72.5198	0.72519	11.8523	2.071	100.7549	1.0075	14.1875	1.843	89.6747	0.8967	13.5915
1.492	72.6170	0.72617	12.5785	2.12	103.1362	1.0313	15.2188	1.883	91.6186	0.9161	14.5076

Tiempo (min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	42.8526	35.9276	41.4006	40.0602	3.6518
30	87.3438	73.5922	68.7883	76.5748	9.6305
45	86.6493	77.2844	68.6902	77.5413	8.9822
60	95.3771	55.3727	79.2509	76.6669	20.1269
75	70.8435	65.1784	111.1321	82.3847	25.0566
90	92.2400	136.5077	106.0748	111.6075	22.6465
105	92.3430	138.7362	100.7328	110.6040	24.7217
120	90.8186	145.2737	104.7092	113.6005	28.2954
135	156.9817	212.3467	184.6656	184.6647	27.6824
150	151.6993	238.6545	168.9731	186.4423	46.0345
180	144.3170	215.2613	199.6727	186.4170	37.2834
240	160.7654	225.4494	181.8818	189.3655	32.9849
300	163.5234	228.9782	185.9189	192.8068	33.2665
360	158.1385	224.4680	193.3428	191.9831	33.1856
420	168.4874	240.7536	196.2170	201.8193	36.4573
480	164.7436	261.5689	208.4913	211.6013	48.4875
540	174.4656	259.2086	207.0787	213.5843	42.7444
600	175.2880	262.5975	209.9194	215.9350	43.9644

<i>Tabla 2</i>	<i>Alginato (100%)</i>	<i>Cantidad Perdida</i>	<i>Cantidad Perdida Acumulada</i>			<i>Cantidad Perdida</i>	<i>Cantidad Perdida Acumulada</i>			<i>Cantidad Perdida</i>	<i>Cantidad Perdida Acumulada</i>
<i>A'1</i>	<i>Conc.1</i>	<i>X Dilución</i>	<i>X Dilución</i>	<i>A'2</i>	<i>Conc.2</i>	<i>X Dilución</i>	<i>X Dilución</i>	<i>A'3</i>	<i>Conc.3</i>	<i>X Dilución</i>	<i>X Dilución</i>
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.563	31.2924	0.3129	0.3129	0.538	29.8962	0.2989	0.2989	0.526	29.2261	0.2922	0.2922
0.696	38.7199	0.3871	0.7001	0.778	43.2993	0.4329	0.7319	0.821	45.7007	0.4570	0.7492
1.11	61.8403	0.6184	1.3185	1.21	67.4249	0.6742	1.40620	1.153	64.2417	0.6424	1.3916
1.275	71.0549	0.7105	2.0290	1.431	79.7670	0.7976	2.20387	1.592	88.7582	0.8875	2.2792
1.59	88.6465	0.8864	2.9155	1.768	98.5872	0.9858	3.18974	2.007	111.934	1.11934	3.3986
1.697	94.6221	0.9462	3.8617	1.334	74.3499	0.7434	3.93324	1.719	95.8507	0.9585	4.3571
1.454	81.0514	0.8105	4.6722	1.665	92.8350	0.9283	4.86159	2.475	138.070	1.3807	5.7378
1.921	107.131	1.0713	5.7435	1.896	105.7355	1.0573	5.91895	2.501	139.5225	1.3952	7.1330
0.962	46.8604	0.4686	6.2122	0.922	44.91660	0.4491	6.3681	0.842	41.0288	0.4102	7.5433
1.796	87.3906	0.8739	7.0861	2.074	100.9007	1.0090	7.3771	1.504	73.2002	0.7320	8.2753
1.872	91.0840	0.9108	7.9969	2.19	106.5380	1.0653	8.4425	1.99	96.8185	0.9681	9.2435
1.942	94.4859	0.9448	8.9418	2.443	118.833	1.1883	9.6308	1.967	95.7008	0.9570	10.2005
1.96	95.3606	0.9536	9.8954	2.252	109.551	1.0955	10.7263	2.002	97.4017	0.9740	11.1745
1.874	91.1812	0.9118	10.8072	1.841	89.5775	0.8957	11.6221	1.854	90.2093	0.9020	12.0766
1.824	88.7514	0.8875	11.6947	1.857	96.7213	0.9672	12.5893	1.84	89.5289	0.8952	12.9719
2.054	99.9288	0.9992	12.6940	1.985	80.4898	0.8048	13.3942	2.028	98.6652	0.9866	13.9585
2.706	131.6142	1.3161	14.0101	2.244	109.1623	1.0916	14.4858	2.097	101.9698	1.0196	14.9782
0.216	353.56	3.5356	17.5457	0.386	377.368	3.7736	18.2595	0.747	364.12	3.6412	18.6194

<i>Tiempo (min)</i>	<i>Ccorr.1 mcg/ml</i>	<i>Ccorr.2 mcg/ml</i>	<i>Ccorr.3 mcg/ml</i>	<i>Promedio mcg/ml</i>	<i>std.dev.</i>
0	0	0	0	0	0
15	31.2924	29.8962	29.2261	30.1382	1.0541
30	38.7199	43.2993	45.7007	42.5733	3.5465
45	61.8403	67.4249	64.2417	64.5023	2.8014
60	71.0549	79.7670	88.7582	79.8600	8.8520
75	88.6465	98.5872	111.9344	99.7227	11.6854
90	94.6221	74.3499	95.8507	88.2742	12.0744
105	81.0514	92.8350	138.0705	103.9856	30.1005
120	107.1316	105.7355	139.5225	117.4632	19.1166
135	159.7357	156.5710	187.6844	167.9970	17.1229
150	200.7345	213.0044	220.2661	211.3350	9.8722
180	205.3018	219.6507	244.6164	223.1896	19.8947
240	209.6145	233.0112	244.4669	229.0308	17.7638
300	211.4341	224.9174	247.1248	227.8254	18.0221
360	208.2083	206.0394	240.9064	218.3847	19.5344
420	206.6903	214.0789	241.1281	220.6324	18.1301
480	218.7552	198.8146	251.1597	222.9098	26.4187
540	251.4400	228.2920	255.4509	245.0609	14.6601
600	474.7018	497.5893	518.6208	496.9706	21.9660

Mezcla 3	Lactosa (100%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
A'1	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.081	602.2080	6.0220	6.0220	1.124	626.2219	6.2622	6.2622	1.081	602.2084	6.0220	6.0220
1.206	672.0159	6.72015	12.7422	1.213	675.9251	6.7592	13.0214	1.211	674.8082	6.7480	12.7701
1.234	687.6528	6.87652	19.6187	1.239	690.4451	6.9044	19.9259	1.244	693.2374	6.9323	19.7025
1.284	715.5760	7.15576	26.7745	1.277	711.6667	7.1166	27.0425	1.29	718.9267	7.1892	26.8918
1.281	713.9006	7.13900	33.9135	1.274	709.9913	7.0999	34.1425	1.279	712.7836	7.1278	34.0196

Tiempo (min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	602.2080	626.2219	602.2080	610.2126	13.8644
30	678.0379	682.1873	680.8302	680.3518	2.1156
45	700.3951	703.4666	706.0076	703.2898	2.8104
60	735.1947	731.5926	738.6293	735.1389	3.5186
75	740.6751	737.0339	739.6755	739.1282	1.8812

Tabla	Alg(75%) - Car(25%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
J	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
J	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
113	28.5001	0.2850	0.28500	0.521	28.9468	0.2894	0.2894	0.421	23.3622	0.2336	0.2336
147	47.1527	0.4715	0.75652	0.788	43.8578	0.4385	0.7280	0.921	51.2853	0.5128	0.7464
164	81.6099	0.8160	1.57262	1.199	66.8106	0.6681	1.3961	1.516	84.5139	0.8451	1.5916
548	86.3010	0.8630	2.43563	1.511	84.2347	0.8423	2.2385	1.639	91.3830	0.9138	2.5054
576	93.4493	0.9344	3.37013	2.178	121.484	1.2148	3.4533	1.604	89.4284	0.8942	3.3997
328	101.9379	1.0193	4.38951	1.848	103.0549	1.0305	4.4838	2.192	122.2660	1.2226	4.6223
63	90.8804	0.9088	5.29831	1.901	106.0147	1.0601	5.5440	1.854	103.3899	1.0338	5.6562
849	103.1107	1.0311	6.32942	1.633	91.0479	0.9104	6.4545	1.708	95.2364	0.9523	6.6086
594	28.9766	0.2897	6.61919	0.709	34.5653	0.3456	6.8001	0.424	20.7151	0.2071	6.8158
953	46.4231	0.4642	7.08342	1.002	48.8043	0.4880	7.2882	0.525	25.6234	0.2562	7.0720
34	65.23029	0.6523	7.73572	0.919	44.7708	0.4477	7.7359	0.887	43.2156	0.4321	7.5041
119	54.49027	0.5449	8.28062	1.955	95.1176	0.9511	8.6871	1.433	69.7498	0.6974	8.2016
749	85.1066	0.8510	9.13169	1.384	67.3685	0.6736	9.3607	1.228	59.7873	0.5978	8.7995
849	413.689	4.1368	13.2685	0.782	381.129	3.8112	13.1720	2.29	111.397	1.1139	9.9135
87	423.8953	4.2389	17.5075	0.756	368.494	3.6849	16.8570	0.55	268.383	2.6838	12.5973
872	424.8673	4.2486	21.7562	0.742	361.690	3.6169	20.4739	0.568	277.131	2.7713	15.3686
825	402.0265	4.0202	25.7764	0.733	357.317	3.5731	24.0471	0.623	303.8599	3.0385	18.4072
803	391.3351	3.9133	29.6898	0.712	347.1115	3.4711	27.5182	0.675	329.1305	3.2913	21.6986

Tiempo (min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std. dev.
0	0	0	0	0	0
15	28.5001	28.9468	23.3622	26.9364	3.1033
30	47.4377	44.1473	51.5190	47.7013	3.6929
45	82.3664	67.5387	85.2604	78.3885	9.5069
60	87.8736	85.6308	92.9746	88.8263	3.7634
75	95.8849	123.7226	91.9338	103.8471	17.3256
90	105.3081	106.5082	125.6657	112.4940	11.4228
105	95.2699	110.4986	108.0123	104.5936	8.1697
120	108.4090	96.59199	100.8927	101.9645	5.9810
135	143.7151	137.6118	128.2164	136.5145	7.8073
150	161.4513	152.1965	133.3319	148.9933	14.3307
180	180.7227	148.6510	151.1804	160.1847	17.8313
240	170.6350	199.4455	178.1467	182.7424	14.9449
300	201.7963	172.6476	168.8818	181.1085	18.0147
360	531.2307	487.0824	221.0900	413.1344	167.7737
420	545.5730	478.2584	379.1901	467.6738	83.6949
480	550.7839	475.1397	390.6214	472.1817	80.1222
540	532.1918	474.3829	420.1213	475.5653	56.0446
600	525.5207	467.7506	448.4305	480.5673	40.1113

zcla 5	Alg(50%) Car(50%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
l'	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
638	35.4808	0.3548	0.3548	0.595	33.0795	0.3307	0.3307	0.631	35.0899	0.3508	0.3508
076	59.9415	0.5994	0.9542	1.001	55.7531	0.5575	0.8883	1.042	58.0427	0.5804	0.9313
353	75.4109	0.7541	1.7083	1.312	73.1212	0.7312	1.6195	1.276	71.1108	0.7111	1.6424
751	97.6378	0.9763	2.6847	1.776	99.0339	0.9903	2.6098	1.764	98.3638	0.9836	2.6260
613	89.9310	0.8993	3.5840	1.813	101.1002	1.0110	3.6208	1.805	100.6535	1.0065	3.6326
5759	87.8591	0.8785	4.4626	1.477	82.3359	0.8233	4.4442	1.609	89.7076	0.8970	4.5296
737	96.8559	0.9685	5.4311	1.897	105.7913	1.0579	5.5021	1.93	107.6343	1.0763	5.6060
.72	95.9065	0.9590	6.3902	1.73	96.4650	0.9646	6.4668	1.77	98.6988	0.9869	6.5930
464	22.6590	0.2265	6.6168	0.387	18.9170	0.1891	6.6559	0.454	22.1730	0.2217	6.8147
601	29.3168	0.2931	6.9099	0.541	26.4010	0.2640	6.9199	0.649	31.6495	0.3164	7.1312
.758	36.9466	0.3694	7.2794	0.679	33.1074	0.3310	7.2510	0.775	37.7727	0.3777	7.5089
154	56.1911	0.5619	7.8413	0.981	47.7838	0.4778	7.7288	1.102	53.6641	0.5366	8.0456
165	56.7257	0.5672	8.4086	1.177	57.3089	0.5730	8.3019	1.119	54.4902	0.5449	8.5905
631	79.3721	0.7937	9.2023	1.508	73.3946	0.7339	9.0359	1.612	78.4487	0.7844	9.3750
724	83.8916	0.8389	10.0412	1.657	80.6356	0.8063	9.8422	1.91	92.9307	0.9293	10.3043
193	93.9027	0.9390	10.9802	1.891	92.0074	0.9200	10.7623	0.234	114.816	1.1481	11.4524
163	307.2617	3.0726	14.0529	0.212	104.1247	1.0412	11.8036	0.383	187.2262	1.8722	13.3247
.804	391.8211	3.9182	17.9711	0.306	149.8062	1.4980	13.3016	0.413	201.8054	2.0180	15.3427

Tiempo (min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	35.4808	33.0795	35.0899	34.5301	1.28850
30	60.2963	56.0838	58.3936	58.2579	2.10951
45	76.3652	74.0096	72.0421	74.1390	2.1644
60	99.3461	100.6535	100.0062	100.0019	0.6536
75	92.6157	103.7101	103.2795	99.8683	6.2847
90	91.4431	85.9568	93.3402	90.2467	3.8343
105	101.3185	110.2356	112.1639	107.9060	5.7858
120	101.3377	101.9672	104.3049	102.5366	1.5633
135	130.3870	127.3510	133.0709	130.2696	2.8617
150	137.2714	135.0241	142.7691	138.3549	3.9845
180	145.1943	141.9946	149.2089	145.4659	3.6148
240	164.8084	157.0021	165.4780	162.4295	4.7121
300	165.9048	167.0050	166.840	166.5835	0.5934
360	189.1185	183.6638	191.344	188.0421	3.9516
420	194.4317	191.6387	206.610	197.3604	7.9612
480	205.2817	203.8169	229.4254	212.8413	14.3808
540	419.5797	216.8543	302.9836	313.1392	101.7435
600	507.2118	263.5771	319.4351	363.4080	127.6310

lecla 6	Alg(25%) -Car(75%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
A'1	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.678	37.7147	0.3771	0.3771	0.657	36.5419	0.3654	0.3654	0.696	38.7199	0.3871	0.3871
1.031	57.4284	0.5742	0.9514	0.963	53.6309	0.5363	0.9017	1.013	56.4232	0.5642	0.9514
1.321	73.6239	0.7362	1.6876	1.219	67.9275	0.6792	1.5810	1.365	76.081	0.7608	1.7122
1.558	86.8594	0.8685	2.5562	1.445	80.5488	0.8054	2.3864	1.504	83.843	0.8384	2.5506
1.62	90.3219	0.9032	3.4594	1.614	89.9868	0.8998	3.2863	1.595	88.925	0.8892	3.4399
1.624	90.5453	0.9054	4.3649	1.646	91.7739	0.9177	4.2041	1.678	93.5610	0.9356	4.3755
1.774	98.9222	0.9892	5.3541	1.721	95.9624	0.9596	5.1637	1.787	99.6482	0.9964	5.3720
0.266	147.0607	1.4706	6.8247	0.252	139.2422	1.3924	6.5561	0.274	151.5284	1.5152	6.8873
0.259	12.6965	0.1269	6.9517	0.269	13.1825	0.1318	6.6879	0.253	12.4049	0.1240	7.0113
0.328	16.0497	0.1604	7.1122	0.336	16.4385	0.1643	6.8523	0.372	18.1880	0.1818	7.1932
0.478	23.3393	0.2333	7.3456	0.461	22.5132	0.2251	7.0774	0.509	24.8458	0.2484	7.4417
0.637	31.0663	0.3106	7.6562	0.602	29.3654	0.2936	7.3711	0.622	30.3373	0.3033	7.7450
0.698	34.0307	0.3403	7.9965	0.715	34.8569	0.3485	7.7197	0.738	35.9746	0.3597	8.1048
0.919	44.7708	0.4477	8.4443	0.844	41.1260	0.4112	8.1309	0.933	45.4511	0.4545	8.5593
1.114	54.2472	0.5424	8.9867	0.949	46.2287	0.4622	8.5932	1.083	52.7407	0.5274	9.0867
1.334	64.9387	0.6493	9.6361	1.231	59.9331	0.5993	9.1925	1.333	64.890	0.6489	9.7356
1.457	70.9161	0.7091	10.3453	1.428	69.5068	0.6950	9.8876	1.561	75.9703	0.7591	10.4953
1.754	85.3496	0.8534	11.1988	1.647	80.1496	0.8014	10.6891	1.789	87.0505	0.8705	11.3658

Tiempo (min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	37.7147	36.54197	38.7199	37.6589	1.0900
30	57.8056	53.99636	56.8104	56.2041	1.9756
45	74.5753	68.82932	77.0325	73.4790	4.2100
60	88.5471	82.12985	85.5560	85.4110	3.2111
75	92.8782	92.37337	91.4764	92.2426	0.7099
90	94.0048	95.0603	97.0009	95.3553	1.5197
105	103.2872	100.1665	104.0238	102.4925	2.0477
120	152.4149	144.4060	156.9005	151.2404	6.3294
135	171.9362	164.1446	176.1927	170.7579	6.1098
150	175.4164	167.5325	182.0999	175.0162	7.2919
180	182.8665	173.7715	188.9396	181.8592	7.6340
240	190.8269	180.8489	194.6796	188.7851	7.1378
300	194.1020	186.6341	200.6202	193.7854	6.9984
360	205.1823	193.2517	210.4565	202.9635	8.8143
420	215.1065	198.7657	218.2006	210.6909	10.4427
480	226.3404	212.9324	230.8773	223.3834	9.3307
540	232.9672	223.1054	242.6064	232.8930	9.7507
600	248.1098	234.4433	254.4463	245.6665	10.2228

Tabla 7	Lac(25%) - Car(75%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
602	33.4704	0.3347	0.3347	0.542	30.1196	0.3011	0.3011	0.585	32.521	0.3252	0.3252
692	51.2295	0.5121	0.84699	0.851	47.376	0.4737	0.7749	0.945	52.6257	0.5262	0.8514
193	66.4755	0.6647	1.5117	1.108	61.7286	0.6172	1.3922	1.207	67.2574	0.6725	1.5240
398	77.9240	0.7792	2.2909	1.34	74.6849	0.7468	2.1390	1.452	80.939	0.8093	2.3334
622	90.4336	0.9043	3.1953	1.503	83.7879	0.8378	2.9769	1.455	81.1073	0.8110	3.1445
299	72.3952	0.7239	3.9192	1.371	76.4162	0.7641	3.7411	1.366	76.1369	0.7613	3.9058
642	91.5505	0.9155	4.8347	1.713	95.5156	0.9551	4.6962	1.637	91.2713	0.9127	4.8185
614	89.9868	0.8998	5.7346	1.646	91.7739	0.9177	5.6140	1.82	101.4912	1.0149	5.8335
535	26.1094	0.2610	5.9957	0.652	31.7953	0.3179	5.9319	0.541	26.4010	0.2640	6.0975
583	28.4420	0.2844	6.2801	0.704	34.3223	0.3432	6.2752	0.609	29.7056	0.2970	6.3945
713	34.759	0.3475	6.6277	0.81	39.4736	0.3947	6.6691	0.708	34.5167	0.3451	6.7397
865	42.1465	0.4214	7.0492	0.997	48.5614	0.4856	7.1555	0.83	40.4456	0.4044	7.1441
966	47.0548	0.4705	7.5197	1.151	56.0453	0.5604	7.7160	1.06	51.6230	0.5162	7.6604
239	60.3219	0.6032	8.1230	1.506	73.2974	0.7329	8.4489	1.217	59.2528	0.5925	8.252
324	64.4527	0.6445	8.7675	1.557	75.7759	0.7577	9.2067	1.271	61.8770	0.6187	8.871
685	81.9963	0.8199	9.5874	1.758	85.5439	0.855	10.0621	1.71	83.2113	0.8321	9.703
784	86.8075	0.8680	10.455	1.903	92.5906	0.9259	10.9880	0.184	90.5175	0.9051	10.609
0.23	112.872	1.1287	11.5842	0.27	132.311	1.3231	12.3112	0.236	115.788	1.1578	11.7668

Tiempo(min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev
0	0	0	0	0	0
15	33.4704	30.1196	32.5210	32.0370	1.7270
30	51.5642	47.6773	52.9509	50.7308	2.7337
45	67.3225	62.5036	68.1089	65.9783	3.034
60	79.4358	76.0772	82.4638	79.3256	3.1947
75	92.7246	85.9270	83.4407	87.3641	4.8058
90	75.5906	79.3932	79.2815	78.0884	2.1638
105	95.4698	99.2567	95.1772	96.6346	2.275
120	94.8216	96.4702	106.3098	99.2005	6.2117
135	126.665	133.8795	138.5443	133.0298	5.9846
150	129.259	136.7246	142.1129	136.0323	6.4546
180	135.8615	142.2191	147.2211	141.7673	5.6932
240	143.5959	151.7016	153.4951	149.5975	5.2743
300	148.9257	159.6712	165.0770	157.8913	8.2214
360	162.6634	177.4837	173.2230	171.1234	7.629
420	167.3974	180.6951	176.4398	174.8441	6.7909
480	185.5855	191.220	198.3928	191.7331	6.4189
540	191.2166	199.1230	206.5311	198.9569	7.6585
600	218.1495	239.7695	232.7069	230.2086	11.024

leza 8	Lac(50%) -Car(50%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
A'1	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.472	26.2104	0.2621	0.2621	0.603	33.5262	0.3352	0.3352	0.583	32.4093	0.32409	0.3240
1.893	49.7217	0.4972	0.7593	0.948	52.7932	0.5279	0.8631	0.918	51.1178	0.5111	0.8352
1.4	78.0357	0.7803	1.5396	1.387	77.30976	0.7730	1.6362	1.41	78.5942	0.7859	1.6212
1.412	78.7059	0.7870	2.3267	1.304	72.6745	0.7267	2.3630	1.246	69.4354	0.6943	2.3155
1.445	80.5488	0.8054	3.1322	1.376	76.6954	0.766	3.1299	1.419	79.0968	0.7909	3.1065
1.362	75.9136	0.7591	3.8913	1.485	82.7827	0.8278	3.9578	1.48	82.5034	0.8250	3.931
1.587	88.4790	0.8847	4.7761	1.713	95.5156	0.9551	4.9129	1.616	90.0985	0.9009	4.8325
1.775	98.9781	0.9897	5.7659	1.761	98.1962	0.9819	5.8949	1.754	97.8053	0.9780	5.8106
1.033	50.3109	0.5031	6.2690	1.086	52.8865	0.5288	6.4238	1.019	49.6305	0.4963	6.3069
1.257	61.1967	0.6119	6.8810	1.23	59.8845	0.5988	7.0226	1.085	52.8379	0.5283	6.8352
1.287	62.6546	0.6265	7.5075	1.316	64.0639	0.6406	7.6632	1.296	63.0920	0.6309	7.4662
1.565	76.1647	0.7616	8.2692	1.371	66.7368	0.6674	8.3306	1.361	66.2508	0.6625	8.1287
0.285	139.600	1.3960	9.6652	0.273	133.7691	1.3376	9.6683	0.195	9.58632	0.0958	8.2245
0.283	138.628	1.3862	11.051	0.288	141.0587	1.4105	11.0789	0.225	110.4424	1.1044	9.3290
0.334	163.413	1.6341	12.685	0.323	158.067	1.5806	12.6596	0.307	150.2922	1.5029	10.8319
0.332	162.4416	1.6244	14.3100	0.362	177.0208	1.77020	14.4298	0.326	159.5257	1.5952	12.4271
0.345	168.7592	1.6875	15.9976	0.359	175.562	1.75562	16.1854	0.407	198.889	1.9888	14.4160
0.383	187.2262	1.8722	17.869	0.381	186.254	1.86254	18.0479	0.413	201.8054	2.0180	16.4341

Tiempo(min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	26.2104	33.5262	32.4093	30.7153	3.9411
30	49.9838	53.1285	51.4419	51.5180	1.5737
45	78.7950	78.1729	79.4295	78.7991	0.6282
60	80.2456	74.3108	71.0566	75.2043	4.6591
75	82.8755	79.0584	81.4124	81.1155	1.9257
90	79.0458	85.9126	85.6100	83.5228	3.8801
105	92.3703	99.4734	94.0301	95.2913	3.7157
120	103.754	103.1092	102.6379	103.1671	0.5604
135	159.831	161.8907	158.0790	159.9336	1.9079
150	171.2200	169.4176	161.7828	167.4734	5.0100
180	173.2899	174.1958	172.5652	173.3503	0.8169
240	187.4265	177.5093	176.3549	180.4302	6.0863
300	251.6243	245.2090	120.3529	205.7287	74.007
360	252.0483	253.8363	221.3049	242.3965	18.287
420	278.2193	272.2560	262.2591	270.9115	8.0645
480	278.8815	292.7896	272.9956	281.5556	10.164
540	286.8235	293.1019	313.9547	297.9600	14.2030
600	306.9781	305.5490	318.8594	310.4622	7.3072

mezcla 9	Lac(75%)·Car(25%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
A'1	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
.341	74.7408	0.7474	0.7474	1.258	70.1055	0.7010	0.7010	1.306	72.786	0.72786	0.7278
.362	75.9136	0.7591	1.50654	1.282	71.4459	0.7144	1.4155	1.349	75.1876	0.75187	1.4797
.438	80.157	0.801	2.30812	1.478	82.3917	0.8239	2.2394	1.492	83.1736	0.83173	2.3114
.795	100.0950	1.0009	3.30907	1.878	104.7302	1.04730	3.2867	1.893	105.567	1.055679	3.3671
.945	108.472	1.0847	4.39379	1.951	108.8070	1.08807	4.3748	1.962	109.421	1.094213	4.4613
.946	108.5278	1.0852	5.47907	1.878	104.7302	1.04730	5.4221	1.842	102.719	1.027198	5.488
.975	543.0109	5.4301	10.9091	0.878	488.8400	4.88840	10.3105	0.909	506.152	5.061524	10.5500
.046	582.6618	5.8266	16.7358	1.068	594.948	5.94948	16.2599	1.081	602.20	6.02208	16.5721

Tiempo(min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	74.7408	70.1055	72.7862	72.5442	2.3270
30	76.6610	72.1469	75.9154	74.9078	2.4198
45	81.6644	83.80729	84.6533	83.3750	1.5406
60	102.4031	106.9697	107.8794	105.7507	2.9345
75	111.7810	112.0938	112.7885	112.2211	0.5156
90	112.9216	109.1051	107.1812	109.7359	2.9217
105	548.4900	494.2621	511.6409	518.1310	27.6903
120	593.5710	605.2585	612.7581	603.8625	9.6694

Mezcla 10	Alg(25%)·Lac(75%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
A'1	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.179	65.6937	0.6569	0.6569	1.293	72.0602	0.7206	0.7206	1.23	68.5419	0.6854	0.6854
1.46	81.3865	0.8138	1.4708	1.515	84.4580	0.8445	1.5651	1.476	82.2800	0.8228	1.5082
1.491	83.1177	0.8311	2.3019	1.557	86.8036	0.8680	2.4332	1.506	83.9554	0.8395	2.3477
1.818	101.379	1.0137	3.3157	1.794	100.0392	1.0003	3.4336	1.828	101.9379	1.0193	3.3671
1.858	103.6133	1.0361	4.3519	1.852	103.2782	1.0327	4.4665	1.87	104.2835	1.0428	4.409
0.819	455.8907	4.5589	8.9108	0.758	421.8245	4.2182	8.6846	0.854	475.4369	4.7543	9.1643
1.109	617.8450	6.1784	15.0892	1.117	622.312	6.2231	14.9077	1.106	616.1696	6.1616	15.326
1.163	648.0019	6.4800	21.5692	1.174	654.141	6.5414	21.4492	1.182	658.6127	6.5861	21.9121

Tiempo (min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	65.6937	72.0602	68.5419	68.7652	3.1891
30	82.0434	85.1786	82.9655	83.3958	1.6113
45	84.5885	88.3688	85.4636	86.1403	1.978
60	103.681	102.4724	104.285	103.4798	0.923
75	106.9291	106.7119	107.6506	107.0972	0.4914
90	460.2426	426.2909	479.8469	455.4601	27.0964
105	626.7558	630.9973	625.3339	627.6957	2.9463
120	663.0912	669.0528	673.9388	668.6943	5.4326

Esala 11	Alg(50%) -Lac(50%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
A'1	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
.333	74.2940	0.7429	0.7429	1.336	74.4616	0.7446	0.7446	1.323	73.7356	0.7373	0.7373
.368	76.2486	0.7624	1.5054	1.4	78.0357	0.7803	1.5249	1.386	77.2539	0.7725	1.5098
.666	92.8908	0.9289	2.4343	1.646	91.7739	0.9177	2.4427	1.629	90.8245	0.9082	2.4181
.567	87.3621	0.8736	3.3079	1.583	88.2556	0.8825	3.3252	1.629	90.8245	0.9082	3.3263
.651	92.0531	0.920	4.2284	1.664	92.7791	0.9277	4.2530	1.631	90.9362	0.9093	4.2357
.638	91.3271	0.9132	5.1417	1.607	89.5959	0.8959	5.1490	1.677	93.5051	0.9350	5.1708
.664	92.7791	0.9277	6.0695	1.705	95.0688	0.9506	6.0997	1.679	93.6168	0.9361	6.106
1.745	97.3027	0.9730	7.0425	1.773	98.8664	0.9886	7.0883	1.793	99.9833	0.9998	7.1068
1.688	33.5448	0.3354	7.3780	0.682	33.2532	0.3325	7.4209	0.701	34.1765	0.3417	7.4485
1.312	63.8695	0.6389	8.0167	1.285	62.5574	0.6255	8.0464	1.263	61.4882	0.6148	8.0634
1.357	66.0564	0.6605	8.6772	1.308	63.6751	0.6367	8.6832	1.295	63.0434	0.6304	8.6938
1.374	66.8826	0.6688	9.3461	1.339	65.1816	0.6518	9.3350	1.315	64.0153	0.6401	9.3340
1.644	80.0038	0.8000	10.1461	1.619	78.7889	0.7878	10.1229	1.688	82.1421	0.8214	10.1554
1.545	265.953	2.6595	12.8056	0.553	269.8417	2.6984	12.8213	0.519	253.318	2.5331	12.6886
1.516	251.8607	2.5186	15.324	0.517	252.3467	2.5234	15.3448	0.561	273.7295	2.7372	15.4259
3.497	242.627	2.4262	17.7505	0.49	239.2254	2.3922	17.7370	0.555	270.8137	2.7081	18.1340
0.467	228.0480	2.2804	20.0310	0.479	233.8797	2.3387	20.0758	0.482	235.3376	2.3533	20.4874
0.487	237.7675	2.3776	22.4087	0.479	233.8797	2.3387	22.4146	0.502	245.0571	2.4505	22.9380

Tiempo (min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	74.2940	74.4616	73.7356	74.1637	0.3801
30	76.9916	78.7803	77.9912	77.9210	0.8964
45	94.3963	93.2989	92.3344	93.3432	1.031
60	89.7964	90.6983	93.2427	91.2458	1.7871
75	95.3611	96.1044	94.2626	95.2427	0.9265
90	95.5556	93.8490	97.7409	95.7152	1.9508
105	97.9209	100.2179	98.7876	98.9755	1.1599
120	103.3722	104.9661	106.0903	104.8095	1.3657
135	143.9596	145.3077	147.3737	145.5470	1.7195
150	174.6198	174.9444	175.0272	174.8638	0.2152
180	177.4454	176.6878	177.1972	177.1101	0.3862
240	178.9321	178.8310	178.7995	178.8542	0.0692
300	192.7223	193.0901	197.5665	194.4596	2.6969
360	379.4724	384.9308	369.5644	377.9892	7.7898
420	368.0387	370.1342	392.5085	376.8938	13.5632
480	361.3238	359.5363	392.3299	371.0634	18.4390
540	349.1709	356.5829	359.5620	355.1052	5.3508
600	361.1708	358.9217	371.6349	363.9091	6.7845

rcda 2	Alg(75%)-Lac(25%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
1	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
178	65.6378	0.6563	0.6563	0.974	54.24525	0.5424	0.5424	1.117	62.2312	0.6223	0.6223
36	75.8019	0.7580	1.4143	1.359	75.7460	0.7574	1.2999	1.307	72.8420	0.7284	1.3507
189	77.4214	0.7742	2.1886	1.395	77.7565	0.7775	2.0774	1.341	74.7408	0.7474	2.0981
183	77.0863	0.7708	2.9594	1.367	76.1928	0.7619	2.8394	1.413	78.7617	0.7876	2.8857
124	79.3760	0.7937	3.7532	1.418	79.0410	0.7904	3.6298	1.438	80.1579	0.8015	3.6873
148	80.7163	0.8071	4.5604	1.458	81.2748	0.8127	4.4425	1.439	80.2137	0.8021	4.4894
764	98.3638	0.9836	5.5440	1.716	95.6831	0.9568	5.3993	1.776	99.0339	0.9903	5.4798
48	266.5718	2.6657	8.2097	0.44	244.233	2.4423	7.8417	0.47	260.9872	2.6098	8.0896
892	43.4586	0.4345	8.6443	0.903	43.9932	0.4399	8.2816	0.912	44.4306	0.4443	8.5339
181	57.5033	0.5750	9.2193	1.046	50.9426	0.5094	8.7910	1.247	60.7107	0.6071	9.141
303	63.4321	0.6343	9.8536	1.298	63.1892	0.6318	9.4229	1.277	62.1686	0.6216	9.7627
438	69.9928	0.6999	10.5536	1.506	73.2974	0.7329	10.1559	1.446	70.3816	0.7038	10.4666
635	79.5665	0.7956	11.3492	1.675	81.5104	0.8151	10.9710	1.668	81.1702	0.8117	11.2783
771	86.1757	0.8617	12.2110	1.761	85.68978	0.8568	11.8279	1.754	85.3496	0.8534	12.1318
701	341.7658	3.4176	15.6287	0.686	334.4762	3.3447	15.1727	0.688	335.448	3.3544	15.4862
913	347.597	3.4759	19.1046	0.698	340.3079	3.4030	18.5758	0.689	335.9341	3.3593	18.8456
.71	346.1396	3.4613	22.5660	0.701	341.7658	3.4176	21.9934	0.69	336.4201	3.3642	22.2098
725	353.4292	3.5342	26.1003	0.715	348.5694	3.4856	25.4791	0.711	346.6255	3.4662	25.6760

Tempo (min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	65.6378	54.2452	62.2312	60.7048	5.8477
30	76.4582	76.2885	73.4643	75.4037	1.6816
45	78.8358	79.0564	76.0915	77.9946	1.6517
60	79.2749	78.270	80.8599	79.4684	1.3055
75	82.3355	81.8804	83.0436	82.4198	0.5862
90	84.4696	84.9046	83.9011	84.4251	0.5032
105	102.9242	100.1257	103.5234	102.1911	1.8135
120	272.1158	249.6327	266.4670	262.7385	11.6961
135	323.7843	301.4676	318.9873	314.7464	11.7471
150	338.2635	308.8570	335.7117	327.6107	16.2912
180	344.7674	321.6130	337.7767	334.7190	11.8761
240	351.9624	332.3531	346.6114	343.6423	10.1361
300	362.2360	341.2990	358.1038	353.8796	11.0892
360	369.6409	346.2935	363.0949	359.6764	12.0432
420	626.0927	595.9369	614.0470	612.0255	15.1792
480	635.3421	605.1133	617.8874	619.4476	15.1746
540	637.3601	609.9743	621.7327	623.0224	13.7283
600	648.1111	620.1956	635.3024	634.5364	13.9735

etala 13	Lac(50%)Alg(25%)Car(25%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
A'1	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.577	32.0742	0.3207	0.3207	0.581	32.2976	0.3229	0.3229	0.66	36.7095	0.3670	0.3670
1.857	47.7112	0.4771	0.7978	0.893	49.7217	0.4972	0.8201	0.816	45.4215	0.4542	0.8213
1.951	52.9607	0.5296	1.3274	1.139	63.4598	0.6345	1.4347	1.12	62.3988	0.6239	1.4452
1.124	62.6221	0.6262	1.9536	1.192	66.4197	0.6641	2.1189	1.226	68.3185	0.6831	2.1284
1.244	69.3237	0.6932	2.6469	1.255	69.9380	0.6993	2.8183	1.278	71.2225	0.7122	2.840
1.541	85.910	0.8591	3.5060	1.542	85.9659	0.8596	3.6780	1.498	83.5087	0.8350	3.6757
1.62	90.3219	0.9032	4.4092	1.596	88.9816	0.8898	4.5678	1.635	91.1596	0.9115	4.5873
1.905	106.2381	1.0623	5.4716	1.951	108.807	1.0880	5.6559	1.965	109.5889	1.0958	5.6832
3.836	40.7372	0.4073	5.8789	0.771	37.5783	0.3757	6.0317	0.758	36.9466	0.3694	6.0527
0.893	43.5072	0.4350	6.3140	0.976	47.5408	0.4754	6.5071	0.953	46.4231	0.4642	6.5169
3.926	45.1109	0.4511	6.7651	1.011	49.2417	0.4924	6.9995	1.02	49.6791	0.4967	7.013
1.233	61.0023	0.6100	7.3752	1.379	67.1255	0.6712	7.6707	1.301	63.3349	0.6333	7.6471
1.551	75.4843	0.7548	8.1300	1.523	74.1236	0.7412	8.4120	1.521	74.026	0.7402	8.3873
1.693	82.3851	0.8238	8.9538	1.647	80.1496	0.8014	9.2135	1.716	83.502	0.8350	9.2224
0.615	299.972	2.9997	11.9536	0.643	313.5793	3.1357	12.3493	0.597	291.224	2.9122	12.1346
0.675	329.1305	3.2913	15.2449	0.646	315.037	3.1503	15.4996	0.669	326.2146	3.2621	15.3968
0.688	335.4481	3.3544	18.5994	0.669	326.214	3.2621	18.7618	0.68	331.5604	3.3156	18.7124
0.68	331.5604	3.3156	21.9150	0.665	324.270	3.2427	22.0045	0.675	329.1305	3.2913	22.0037

Tiempo (min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	32.0742	32.2976	36.7095	33.6938	2.6140
30	48.0319	50.0446	45.7886	47.9550	2.1290
45	53.7586	64.2800	63.2201	60.4196	5.7928
60	63.9496	67.8745	69.7638	67.1960	2.9658
75	71.2774	72.0570	73.3510	72.2284	1.0473
90	88.5570	88.7843	86.3494	87.8969	1.3449
105	93.8279	92.6596	94.8354	93.7743	1.0888
120	110.6473	113.3749	114.176	112.7328	1.8499
135	156.8562	156.6092	156.806	156.7572	0.1305
150	160.0336	166.9474	166.6521	164.5444	3.9092
180	162.072	169.1237	170.3724	167.1895	4.4753
240	178.4148	187.5000	184.5250	183.4800	4.6318
300	193.5069	195.1693	195.8498	194.8420	1.2052
360	201.1625	201.9366	206.0666	203.0552	2.6364
420	419.5734	436.1678	414.6233	423.4548	11.2845
480	451.7315	440.7615	452.5256	448.3395	6.5747
540	461.3405	455.0893	461.1335	459.1877	3.5508
600	460.8072	456.4075	462.0192	459.7446	2.9528

tezcla 14	Loc(25%)e-Alg(50%)e-Car(25%)e	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
A'1	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.554	30.7898	0.3078	0.3078	0.513	28.5001	0.2850	0.2850	0.539	29.9521	0.2995	0.2995
0.827	46.0358	0.4603	0.7682	0.899	50.0567	0.5005	0.7855	0.882	49.1073	0.4910	0.7905
1.186	66.0846	0.6608	1.4291	1.203	67.1457	0.6714	1.4570	1.163	64.8001	0.6480	1.4385
1.511	84.2347	0.8423	2.2714	1.588	88.5348	0.8853	2.3423	1.569	87.4737	0.8747	2.3133
1.687	94.0636	0.9406	3.2120	1.706	95.1247	0.9512	3.293	1.689	94.1753	0.9417	3.2550
1.749	97.5261	0.9752	4.1873	1.784	99.4807	0.9948	4.288	1.752	97.6936	0.9769	4.2320
1.898	105.8472	1.0584	5.2458	1.827	101.8821	1.0188	5.3072	1.867	104.1159	1.0411	5.2731
0.349	193.4131	1.9341	7.1799	0.34	188.3870	1.8838	7.1911	0.295	163.2561	1.6325	6.9057
0.324	15.8553	0.1585	7.3385	0.352	17.2161	0.1721	7.3632	0.315	15.4180	0.1541	7.0599
0.417	20.3749	0.2037	7.5422	0.423	20.7637	0.2076	7.5709	0.428	20.9095	0.2090	7.2690
0.684	33.3504	0.333	7.8757	0.702	34.2251	0.3422	7.9131	0.612	29.8514	0.2985	7.5675
1.17	56.9687	0.5696	8.4454	1.043	50.7968	0.5079	8.4211	1.104	53.7613	0.5376	8.1051
1.194	58.1350	0.5813	9.0267	1.081	52.6435	0.5264	8.9475	1.229	59.3959	0.5983	8.7035
1.249	60.8079	0.608	9.6348	1.343	65.3760	0.6537	9.6013	1.285	62.5574	0.6255	9.3290
0.621	302.8879	3.0288	12.6637	0.585	285.3929	2.8539	12.4552	0.573	279.561	2.7956	12.1246
0.807	393.2790	3.9327	16.5965	0.826	402.5125	4.0251	16.4803	0.782	381.1297	3.8112	15.935
0.899	437.9886	4.3798	20.9764	0.861	443.3343	4.4333	20.9137	0.912	444.3062	4.4430	20.3790
0.913	444.7922	4.4479	25.4243	0.924	450.1379	4.5013	25.4151	0.929	452.5678	4.5256	24.9047

Tiempo (min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	30.7898	28.5001	29.9521	29.7473	0.4836
30	46.3437	50.3417	49.4069	48.6974	1.7685
45	66.8529	67.9313	65.5907	66.7916	0.7286
60	85.6638	89.9919	88.9123	88.1893	1.8755
75	96.3351	97.4671	96.4886	96.7636	0.0886
90	100.7382	102.7743	100.9487	101.4871	0.1215
105	110.0345	106.1705	108.3480	108.1843	0.9737
120	198.6590	193.6942	168.5293	186.9608	17.3953
135	221.6943	218.1015	190.8531	210.2163	17.8061
150	226.3724	221.8212	196.4988	214.8975	17.2475
180	239.5516	235.4903	205.6498	226.8972	19.5732
240	263.5035	252.4043	229.8582	248.5886	19.4251
300	265.2395	254.7589	236.4705	252.1563	16.6098
360	268.4937	268.0179	239.7903	258.7673	16.5719
420	511.1818	488.6885	457.4196	485.7633	31.0395
480	604.6018	608.6620	561.7837	591.6825	24.7210
540	653.2441	653.5089	628.7716	645.1749	14.1292
600	664.4276	664.7459	641.4762	656.8832	13.2510

Mezcla 15	Lac(25%)Alg(25%)Car(50%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
A'1	Conc.1	X Dilución	X Dilución	A'2	Conc.2	X Dilución	X Dilución	A'3	Conc.3	X Dilución	X Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.624	34.6990	0.3469	0.3469	0.513	28.5001	0.2850	0.2850	0.593	32.9678	0.3296	0.3296
0.711	39.5576	0.3955	0.7425	0.648	36.0393	0.3603	0.6453	0.742	41.2889	0.4128	0.7425
1.003	55.8647	0.5386	1.3012	0.841	46.8176	0.4681	1.1135	0.915	50.9503	0.5095	1.2520
1.133	63.1248	0.6312	1.9324	1.071	59.6623	0.5966	1.7101	1.044	58.1544	0.5815	1.8336
1.118	65.7495	0.6574	2.5899	1.104	61.5052	0.6150	2.3252	1.152	64.1858	0.6418	2.4754
1.253	69.8263	0.6982	3.2882	1.286	71.6692	0.7166	3.0419	1.26	70.2172	0.7021	3.1776
1.376	76.6954	0.7669	4.0551	1.328	74.014	0.7401	3.7820	1.33	74.1265	0.7412	3.9189
1.516	84.5139	0.8451	4.9003	1.543	86.0217	0.8602	4.6423	1.581	88.1439	0.8814	4.8003
0.333	16.2927	0.1629	5.0632	0.28	13.7170	0.1371	4.7794	0.243	11.9189	0.1191	4.9195
0.442	21.5898	0.2158	5.2791	0.392	19.1600	0.1916	4.9710	0.367	17.9450	0.1794	5.0989
0.636	31.0177	0.3101	5.5893	0.552	26.9355	0.2693	5.2404	0.563	27.4701	0.2747	5.3736
0.967	47.1034	0.4710	6.0603	0.986	48.0268	0.4802	5.7207	0.909	44.2848	0.4428	5.8165
1.132	55.1220	0.5512	6.6115	1.118	54.4416	0.5444	6.2651	1.164	56.6771	0.5667	6.3833
1.33	64.7443	0.6474	7.2590	1.275	62.0714	0.6207	6.8858	1.37	66.6882	0.6668	7.0501
1.455	70.8189	0.7081	7.9672	1.399	68.0975	0.6809	7.5668	1.484	72.2283	0.7222	7.7724
0.295	144.4605	1.4446	9.4118	0.253	124.0496	1.2404	8.8073	0.2	98.293	0.9829	8.7554
0.34	166.3293	1.6632	11.0751	0.293	143.4886	1.4348	10.2421	0.316	154.6660	1.5466	10.3020
0.432	211.0389	2.1103	13.1854	0.403	196.9457	1.9694	12.2116	0.448	218.8145	2.1881	12.4902

Tiempo (min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	34.6990	28.5001	32.9678	32.0556	3.1985
30	39.9046	36.3243	41.6185	39.2825	2.7013
45	56.6073	47.4630	51.6928	51.9211	4.5764
60	64.4260	60.7759	59.4065	61.5361	2.5946
75	67.6820	63.2154	66.0195	65.6390	2.2574
90	72.4163	73.9945	72.6927	73.0345	0.8427
105	79.9836	77.0567	77.3041	78.1148	1.6231
120	88.5691	89.8038	92.0628	90.1452	1.7717
135	109.7621	108.1632	108.7822	108.9025	0.8062
150	115.2222	113.7433	114.9274	114.6310	0.7827
180	124.8660	121.7105	124.6320	123.7361	1.7581
240	141.2619	143.0711	141.7213	142.0181	0.9404
300	149.7515	149.9662	154.5565	151.4247	2.7143
360	159.9250	158.1404	165.1343	161.0666	3.6340
420	166.6471	164.7872	171.3413	167.5919	3.3776
480	240.9969	221.4203	198.1284	220.1819	21.4610
540	264.3103	242.0998	255.4842	253.9648	11.1829
600	310.6831	296.9917	321.1794	309.6181	12.1289

APENDICE B

Obtención de los respectivos t_{50} y t_{90} de cada mezcla elaborada.

Se muestra a continuación la ecuación de Hixon-Crowell:

$$m_t = m_0 - Kt$$

donde:

m_0 = masa inicial

m_t = masa disuelta a tiempo t

K = Constante de disolución

T = Tiempo

A continuación se presentan los t_{50} y t_{90} de cada una de las muestras elaboradas y los datos se obtienen de la siguiente manera ocupando la ecuación anterior:

$$t_{50} = (370.5\% - b) / m$$

$$t_{90} = (74.1\% - b) / m$$

Los valores de b y m que se mencionan en dichas ecuaciones son los correspondientes a cada mezcla, obtenidos gracias al análisis estadístico de cada una de ellas.

Disolución mezcla 1 (Carbopol 100%)				Disolución mezcla 2 (Alginato 100%)			
Masa sin disolver (mg)	m (1/3)			Masa sin disolver (mg)	m (1/3)		
741	9.04911421			741	9.04911421		
700.939707	8.88301143	m=	-0.00139266	710.861732	8.92472915	m =	-0.00283973
664.425169	8.72600301	b=	8.7163655	698.125241	8.87110624	b =	8.86083658
663.458657	8.72176984	r =	-0.84190189	675.770531	8.77538979	r =	-0.84593223
664.333025	8.72559961			659.767777	8.70556642		
658.615297	8.70049452	t_{50}	1101.54788	639.106512	8.61372655	t_{50}	591.095662
629.392423	8.56986216	t_{90}	3242.8211	649.557774	8.66042613	t_{90}	1641.21799
630.395982	8.57441459			632.963608	8.58604013		
627.399457	8.56080713			618.44618	8.51988966		
556.335291	8.2245511			567.912344	8.28120946		
554.557635	8.2157818			524.574391	8.06496267		
554.582941	8.21590676			512.719749	8.00374694		
551.634413	8.20132049			506.878545	7.97323632		
548.193108	8.18423059			508.083957	7.97955172		
549.016868	8.18832797			517.524677	8.02867148		
539.180637	8.13913207			515.27695	8.01703116		
529.398673	8.08961058			512.999546	8.00520258		
527.415612	8.07949706			490.848433	7.88828276		
525.064994	8.06747611			238.93874	6.20529153		

Disolución mezcla 3 (Lactosa 100%)				Disolución mezcla 4 Alg (75%) -Car (25%)			
Masa sin disolver (mg)	m (1/3)			Masa sin disolver (mg)	m (1/3)		
741	9.04911421			741	9.04911421		
130.787325	5.07600318	m =	-0.10809902	714.063586	8.93810863	m =	-0.00492471
60.6481175	3.92891327	b =	7.88505536	693.298633	8.85061497	b =	9.07184036
37.7101954	3.35340696	r =	-0.93867176	662.611469	8.7180559	r =	-0.96308897
5.8610668	1.80298546			652.173612	8.67203604		
1.87179141	1.23240225	t ₅₀	6.50115627	637.152822	8.60494047	t ₅₀	383.688523
		t ₉₀	34.0875287	628.505956	8.56583687	t ₉₀	989.218924
				636.406346	8.6015787		
				639.035404	8.61340709		
				604.485489	8.45529232		
				592.006695	8.39670456		
				580.815246	8.34345643		
				558.257522	8.23401261		
				559.891401	8.24203775		
				327.865579	6.89549225		
				273.326125	6.48973627		
				268.818266	6.45386077		
				265.434626	6.4266679		
				260.432693	6.38604294		

Disolución mezcla 5 Alg (50%) -Car (50%)				Disolución mezcla 6 Alg (25%) -Car (75%)			
Masa sin disolver (mg)	m (1/3)			Masa sin disolver (mg)	m (1/3)		
741	9.04911421			741	9.04911421		
706.449875	8.90622749	m =	-0.00223984	703.341098	8.89314414	m =	-0.0016188
682.742008	8.80546324	b =	8.87612648	684.795849	8.814284	b =	8.74743536
666.860999	8.73665339	r =	-0.9490496	667.520916	8.73953433	r =	-0.89933554
640.998025	8.6221597			655.588985	8.68714791		
641.131498	8.62281439	t ₅₀	756.233426	648.757309	8.65686719	t ₅₀	966.858329
650.753257	8.66573592	t ₉₀	2087.60694	645.644624	8.643	t ₉₀	2809.00252
633.093935	8.58662937			638.50747	8.61103446		
638.463371	8.61083622			589.75952	8.38606685		
610.730328	8.48430936			570.242091	8.29251801		
602.64506	8.44670254			565.983702	8.27182444		
595.534006	8.41334804			559.140744	8.23835268		
578.570486	8.33269384			552.214846	8.20419598		
574.41642	8.31270334			547.214538	8.17935785		
552.957807	8.20787369			538.036477	8.13337082		
543.439564	8.16050592			530.309047	8.09424499		
528.158623	8.08328935			517.616587	8.02914674		
427.86074	7.5353046			508.10693	7.97967198		
377.59199	7.22782437			495.333474	7.91223588		

Disolución mezcla 7 Lac (25%) -Car (75%)				Disolución mezcla 8 Lac(50%) -Car (50%)			
Masa sin disolver (mg)	m (1/3)			Masa sin disolver (mg)	m (1/3)		
741	9.04911421			741	9.04911421		
708.962958	8.91677582	m =	-0.00140627	710.284653	8.92231346	m =	-0.00241002
690.269157	8.83770477	b =	8.81613882	689.481911	8.83434371	b =	8.85831247
675.021632	8.77214692	r =	-0.94051726	662.200813	8.71625451	r =	-0.97611835
661.674369	8.71394412			665.795639	8.73199843		
653.635855	8.67851242	t ₅₀	1161.83394	659.884497	8.70607976	t ₅₀	695.441907
662.911553	8.71937179	t ₉₀	3282.37989	657.47715	8.69547988	t ₉₀	1932.80323
644.365373	8.63728794			645.708663	8.64328575		
641.799423	8.62580774			637.832847	8.6080007		
607.970108	8.47150833			581.066346	8.34465862		
604.967636	8.45753975			573.526502	8.30840829		
599.232698	8.43072974			567.649659	8.27993245		
591.402404	8.39384661			560.569708	8.24536481		
583.108652	8.35442367			535.271208	8.11941291		
569.8766	8.29074596			498.603432	7.92960866		
566.15586	8.27266305			470.088479	7.77546796		
549.266856	8.1895706			459.444394	7.71633343		
542.043033	8.15350964			443.039902	7.6233808		
510.791302	7.99369974			430.537777	7.55098756		

Disolución mezcla 9 Lac (75%) -Car (25%)				Disolución mezcla 10 Alg (25%) -Lac (75%)			
Masa sin disolver (mg)	m (1/3)			Masa sin disolver (mg)	m (1/3)		
741	9.04911421			741	9.04911421		
668.455781	8.74361234	m =	-0.00827706	672.234713	8.76005793	m =	-0.03956822
666.092181	8.73329463	b =	7.85980859	657.604103	8.69603952	b =	9.92698016
657.624954	8.69613143	r =	-0.75644241	654.859631	8.68392518	r =	-0.86510505
635.249207	8.59636229			637.520104	8.60659357		
628.778857	8.56707647	t ₅₀	81.8553537	633.902754	8.59028448	t ₅₀	69.3661069
631.264018	8.57834836	t ₉₀	442.135334	285.539824	6.58499671	t ₉₀	144.731132
222.868931	6.06293869			113.304288	4.83892379		
137.137439	5.15686004			72.3056755	4.16604666		
105.196779	4.72063927						
101.397797	4.66311551						
95.1810972	4.56580019						
83.4612323	4.37013578						
82.0913084	4.34609344						
82.622837	4.35545336						
82.6612645	4.35612849						
82.8171356	4.35886483						
83.6747525	4.37385934						
84.576917	4.38952254						

Disolución mezcla 11 Alg (50%) -Lac (50%)			Disolución mezcla 12 Alg (75%) - Lac (25%)		
Masa sin disolver (mg)	m (1/3)		Masa sin disolver (mg)	m (1/3)	
741	9.04911421		741	9.04911421	
666.836239	8.73654526	m = -0.00327156	680.295195	8.79493163	m = -0.00759471
663.078901	8.72010544	b = 8.87220336	665.596266	8.73112674	b = 9.03774575
647.656763	8.65196927	r = -0.94685655	663.005371	8.7197831	r = -0.96095913
649.754165	8.66129885		661.531589	8.71331729	
645.757247	8.64350252	t ₅₀ 516.547616	658.580114	8.70033959	t ₅₀ 244.309256
645.284788	8.64139404	t ₉₀ 1428.05764	656.574861	8.69150031	t ₉₀ 636.958638
642.024483	8.6268159		638.808853	8.61238909	
636.190408	8.60060573		478.261468	7.8202709	
595.452942	8.41296628		426.253557	7.52585775	
566.136136	8.27256698		413.389224	7.44937294	
563.88984	8.26161127		406.280924	7.40642809	
562.145716	8.25308469		397.357675	7.35180313	
546.540331	8.17599728		387.120354	7.28811699	
363.010759	7.13356297		381.323535	7.25155597	
364.106175	7.14073114		128.974437	5.05244056	
369.936593	7.17864424		121.552356	4.95360219	
385.894701	7.28041728		117.977566	4.90455728	
377.090836	7.22462527		106.463588	4.73951279	

Disolución mezcla 13 Lac(50%)-Alg (25%) -Car (25%)			Disolución mezcla 14 Lac(25%)-Alg(50%)-Car(25%)		
Masa sin disolver (mg)	m (1/3)		Masa sin disolver (mg)	m (1/3)	
741	9.04911421		741	9.04911421	
707.306184	8.90982454	m = -0.00434213	711.252656	8.92636484	m = -0.00739667
693.044904	8.84953514	b = 9.06507528	692.302521	8.84637417	b = 9.25782072
680.580385	8.79616045	r = -0.96122873	674.208324	8.76862243	r = -0.95262099
673.803998	8.76686922		652.810632	8.67485864	
668.771503	8.74498871	t ₅₀ 433.609735	644.236366	8.63671149	t ₅₀ 280.60384
653.103083	8.67615385	t ₉₀ 1120.38373	639.512888	8.61555185	t ₉₀ 683.766337
647.225634	8.65004904		632.815615	8.58537091	
628.267122	8.56475172		554.039115	8.21322037	
584.242761	8.35983643		530.783677	8.09665907	
576.455556	8.32252822		526.102491	8.07278624	
573.810437	8.30977914		514.102705	8.01093663	
557.519991	8.23038495		492.411311	7.89664607	
546.157965	8.17409016		488.843653	7.87752869	
537.944723	8.13290846		482.232666	7.84185622	
317.545147	6.82236829		255.236646	6.34328674	
292.660416	6.63928526		149.317444	5.30522143	
281.812222	6.55621632		95.8250694	4.57607409	
281.255328	6.55189486		84.116702	4.38154637	

<i>Disolución mezcla 15</i>			
<i>Lac(25%)-Alg(25%)-Car(50%)</i>			
Masa	m (1/3)		
sin disolver (mg)			
741	9.04911421		
708.944342	8.91669778	m =	-0.00197296
701.717461	8.88629571	b =	8.93388645
689.078888	8.83262207	r =	-0.97430361
679.463833	8.79134753		
675.360993	8.77361672	t ₅₀	887.802172
667.965456	8.74147395	t ₉₀	2399.2658
662.88512	8.71925589		
650.854713	8.66618624		
632.097438	8.58212185		
626.368979	8.55611764		
617.263814	8.51445666		
598.981848	8.42955316		
589.575217	8.3851932		
579.933375	8.33923158		
573.408082	8.30783642		
520.818093	8.04566639		
487.035186	7.86780244		
431.381849	7.55591893		

APENDICE C.
Resultados de los datos obtenidos a partir del perfil de liberación
de la mezcla teórica activo-excipientes.

Mezcla teórica	Laq(60%)Alg(22%)Car(18%)	Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada			Cantidad Perdida	Cantidad Perdida Acumulada
A'1	Conc.1	X' Dilución	X' Dilución	A'2	Conc.2	X' Dilución	X' Dilución	A'3	Conc.3	X' Dilución	X' Dilución
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.572	31.7950	0.3179	0.3179	0.635	35.3133	0.3531	0.3531	0.645	35.8712	0.3587	0.3587
0.884	49.2190	0.4921	0.8101	0.903	50.2801	0.5028	0.8559	0.91	50.6710	0.5067	0.8654
1.178	65.6378	0.6563	1.4665	1.154	64.2975	0.6429	1.4989	1.052	58.6012	0.5860	1.4514
1.513	84.3464	0.8434	2.3099	1.543	86.0217	0.8602	2.3591	1.601	89.2608	0.8926	2.3440
1.824	101.7145	1.0171	3.3271	1.769	98.6430	0.9864	3.3455	1.772	98.8105	0.9881	3.3321
1.874	104.5069	1.0450	4.3721	1.868	104.1718	1.0417	4.3872	1.902	106.0706	1.0607	4.3928
0.291	161.0223	1.6102	5.9824	0.295	163.2561	1.6325	6.0198	0.335	185.5947	1.8559	6.2488
0.501	278.2995	2.7829	8.7654	0.535	297.2872	2.9728	8.9927	0.512	284.4426	2.8444	9.0932
0.799	38.9391	0.3893	9.1548	0.743	36.2176	0.3621	9.3548	0.785	38.2587	0.3825	9.4758
0.877	42.7297	0.4272	9.5821	0.828	40.3484	0.4034	9.7583	0.871	42.4381	0.4243	9.9002
0.944	45.9857	0.4598	10.0419	0.975	47.4922	0.4749	10.2332	1.011	49.2417	0.4924	10.3926
1.892	92.0560	0.9205	10.9625	1.819	88.5084	0.8850	11.1183	1.845	89.7719	0.8977	11.2903
0.524	255.7485	2.5574	13.5200	0.51	248.9448	2.4894	13.6078	0.502	245.0571	2.4505	13.7409
0.647	115.5232	3.1552	16.6752	0.668	325.7287	3.2572	16.8651	0.666	324.7567	3.2475	16.988
0.66	321.8409	3.2184	19.8936	0.667	325.2427	3.2524	20.1175	0.669	326.2146	3.2621	20.2506
0.663	323.2988	3.2329	23.1266	0.668	325.7287	3.2572	23.3748	0.666	324.7567	3.2475	23.4981
0.67	326.7006	3.2670	26.3936	0.671	327.1866	3.2718	26.6466	0.667	325.2427	3.2524	26.7506
0.682	332.5323	3.3253	29.7189	0.687	334.9622	3.3496	29.9963	0.69	336.4201	3.3642	30.1148

Tiempo (min)	Ccorr.1 mcg/ml	Ccorr.2 mcg/ml	Ccorr.3 mcg/ml	Promedio mcg/ml	std.dev.
0	0	0	0	0	0
15	31.7950	35.3133	35.8718	34.3267	2.2102
30	49.5370	50.6332	51.0298	50.4000	0.7732
45	66.4480	65.1535	59.4666	63.6894	3.7138
60	85.8129	87.5207	90.7123	88.01531	2.4868
75	104.0245	101.0021	101.1546	102.0604	1.7026
90	107.8340	107.5173	109.4027	108.2514	1.0096
105	165.3945	167.6434	189.9875	174.3418	13.5961
120	284.2819	303.3071	290.6914	292.7601	9.6798
135	331.9865	348.5175	338.0434	339.5158	8.3632
150	336.1665	353.0104	342.6054	343.9274	8.4994
180	339.8498	360.5577	349.8334	350.0803	10.3561
240	386.3799	402.0488	390.8560	393.0949	8.0708
300	550.9930	563.3704	547.0389	553.8007	8.5201
360	613.3252	642.6436	629.1891	628.3860	14.6757
420	622.7981	645.4149	633.8946	634.0359	11.3090
480	627.4744	649.1533	635.6988	637.4422	10.9441
540	634.1092	653.8686	639.4323	642.4700	10.2239
600	643.2079	664.9160	653.8622	653.9954	10.8546

BIBLIOGRAFIA.

- Añache, J. M. Biofarmacia. 2ª El Manual Moderno. México (1983).
- Bergoglio, M. R. Antibióticos. 5ª Médica Panamericana. Buenos Aires (1993).
- Bevan, A. J. Fundamentos de Farmacología. 2ª Harla. México (1982).
- Beyer, W.; Smith, E. *J. Pharm. Sci.* 60. 1556 (1971).
- Boscá, M. M. T.; Salem, I. I.; Morcillo, S. J.; Cerezo G. A. *Drug Dev. and Ind. Pharmacy*. 21 (13), 1557-1562 (1995).
- Bryant, M. C. Antibióticos y su control mediante el laboratorio. El Manual Moderno. México (1976).
- Calderón, J. E. Aplicación Clínica de Antibióticos y Quimioterápicos. Francisco Méndez Cervantes. México (1984).
- Carstensen, T. J. Drug Stability. Principles and Practices. Vol. 43 Marcel Dekker Inc. New York (1990).
- Chatton, J. M. Diagnóstico Clínico y tratamiento. 23ª El Manual Moderno. México (1985).
- Chien, W. Y. Novel Drug Delivery Systems. 2ª Vol. 14 Marcel Dekker. New York (1982).
- Chou, T. S. *J. Med. Chem.* 12, 925 (1969).
- Därr, A. Tecnología Farmacéutica. Acribia. España (1979).
- Dhopeswarkar, V.; O'Keeffe, J. C.; Zatz, J. L. *Drug Dev. and Ind. Pharmacy*. 20 (11) 1851-1867 (1994).

Esbelin, B.; Beyssac B. *J. Pharm. Sci.* 80 (10) 991-995 (1991).

Ferro, R. A. Recopilación Bibliográfica de Antibióticos β -lactámicos empleados como tratamiento de última elección en cepas multirresistentes de *E. coli* y *Pseudomona aeruginosa*. Tesis de Licenciatura. FES-Cuautitlán. UNAM (1998).

Finholt, P.; Solvang, S. *J. Pharm. Sci.* 59. 49 (1970).

Finkelstein, E.; Quintiliani, R. *J. Pharm. Sci.* 67. 10 (1978).

Florey, K. Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 4 Academic Press. London (1975).

Foye, O. W. Principios de Química Farmacéutica. Tomo II. Reverté. Barcelona (1984).

García, J. E. S. Revisión bibliográfica de los sistemas terapéuticos de liberación controlada 1982-1992. Tesis de Licenciatura. FES-Cuautitlán. UNAM (1993).

Gennaro, R. A. Remington Farmacia. 17ª Tomo I. Médica Panamericana. Buenos Aires (1987).

Gennaro, R. A. Remington Farmacia. 19ª Tomo II. Médica Panamericana. Buenos Aires (1998).

Gever, N. L. Guía Profesional de Medicamentos. 2ª El Manual Moderno. México (1984).

González, G. C. Control de Calidad. McGraw – Hill. México (1991).

Goth, A. Farmacología Médica. Principios y Conceptos. 11ª Doyma. Barcelona (1984).

Gupta, D. V.; Parasrampuría J. *Drug Dev. and Ind. Pharmacy*. 13 (12) 2231-2238 (1987).

Hammond, M. S.; Lambert A. P. Antibióticos y acción antimicrobiana. Omega. Barcelona (1980).

- Hanson, A. W. Handbook of Dissolving Testing. 2ª Aster Publishing Corporation. USA. 159 (1991).
- Hidalgo y Mondragón, M. C. Farmacia Química. Alhambra. Madrid (1969).
- Higuchi, T.; Elowe, L. N. *J. Amer. Pharm. Ass. Sci.* 43. 685 (1953).
- Jung, H.; Pérez, R. *Drug Dev. and Ind. Pharmacy*. 17 (16) 2173-2183 (1991).
- Kitazawa, A.; Clark, I. *J. Pharm. Sci.* 69. 129 (1983).
- Lee, V. H.; Robinson, J. R. *Drug and Pharm. Sci.* Marcel Dekker. Inc. New York 167-209 (1978).
- Levy, G. *Amer. J. Pharm.* 135. 78 (1963).
- Levy, G.; Gumtow J. *J. Pharm. Sci.* 52. 1047 (1963).
- Litter, M. Farmacología Experimental y Clínica. 7ª El Ateneo. Buenos Aires (1986).
- Mc, N.; Walking, W. D.; Nayak, R. K. *Drug Dev. and Ind. Pharmacy*. 55. 190 (1979).
- Meyers, H. F. Manual de Farmacología Clínica. 4ª El Manual Moderno. México (1980).
- Moll, F.; Döker, H. *Arch. Pharm. Berl.* 305. 548 (1972).
- Montgomery, D. C. Diseño y análisis de experimentos. Grupo Editorial Iberoamericana. México (1991).
- Morin, R. B.; Jackson, B. G.; Mueller, R. A. *J. Amer. Chem. Soc.* 91. 1401 (1969).

Narvaez, A. M. Elaboración de un sistema computacional multimedia sobre disolución de polvos y tabletas. Tesis de Licenciatura. FES-Cuautitlán. UNAM (2000).

Nelson, K. G.; Levy, G.; Hays, R. J. *Principles of Drug Dissolution and Absorption Related to Bioavailability* (1963).

Parrott, L. E. Pharmaceutical Technology. Fundamental Pharmaceutics. Burgess Publishing Company. Minneapolis (1970).

Peppas, N. A. K. *Polym. News*. 6. 149 (1968).

Pfeiffer, R. R.; Yang, K. S. Tucker, M. A. *J. Pharm. Sci.* 59. 1809 (1970).

Polli, J. C. *Therapeutic Research*. 56. 1365 (1967).

Román, D. F. Inovación y Desarrollo Farmacéutico. Asociación Farmacéutica Mexicana. México (1990).

Rosenstein, S. E. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 40ª PLM. Lima Perú (1994).

Ruiz, S. A. M. Estudio Comparativo de perfiles de Disolución de productos farmacéuticos que contienen Ibuprofeno como monofármaco. Tesis de Licenciatura. FES-Cuautitlán. UNAM (1995).

Shenoy, D. E.; Taylor, P. W. *J. Pharm. Sci.* 54. 670 (1959).

Skoug, J. H. *Pharm. Techogy*. May (1996).

Squella, J. A.; Nuñez-Vergara. L. J. *J. Pharm. Sci.* 67. 10 (1978).

Swarbrick, J. J. *Pharmaceutical Technology*. 25-27 (1997).

United States Pharmacopeial. USP 24, NF 19. The United States Pharmacopeia. Philadelphia, Rockville.M.D. 2000.

Voigt, H. R. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Ed. Acribia. España (1976).

Wagner, G. *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics.* Drug Intelligence Publications. Hamilton III (1971).

Wayne, W. D. Bioestadística, 5ª Limusa México (1995).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN