



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

EVALUACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS MEDIANTE UN MODELO COMPARTIMENTAL SERIADO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

NORA NELLY NAZARIO LÓPEZ

ASESORES: M. en C. ELVIA ADRIANA MORALES HIPÓLITO
Q.F.B. JOSÉ ANTONIO GARDUÑO ROSAS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A Diosito por acompañarme siempre, por escuchar mis peticiones, por darme la gran oportunidad de vivir y por permitirme lograr esta meta tan importante en mi vida.

A mis papás les agradezco todo lo que han hecho por mí, su amor, comprensión, ayuda, consejos, por apoyarme en todo momento y por confiar en mí.

Los admiro y los quiero mucho.

Gracias mamá por tu cariño, dedicación, ternura, compañía, cuidados, por ser mi gran amiga y por estar siempre pendiente en lo que me hace falta.

Gracias papá por saber escucharme, por tu gran sentido del humor y por echarme porras en los días de escuela, es muy cierto papi ya nos faltaba poco.

A mis hermanitos por su compañía, sus cuidados, confianza, cariño, comprensión, por los mil y un favores recibidos, por ayudarme y apoyarme en las decisiones que he tomado y por estar al pendiente de mí a pesar de la distancia.

Gracias por todo. Los quiero

A mi madrina Zenaida, por su compañía en un momento determinante en mi vida, este sueño no se habría realizado sin su ayuda.

A Juan Carlos por permitirme conocer esa personita que lleva dentro, por su apoyo, comprensión, confianza, respeto, cariño, consejos, por ser un gran escucha, por todos los momentos juntos que no fueron pocos, pero sobre todo por tu inmensa ayuda en Análisis porque gracias a eso te conocí.

A Mitzi, Cynthia, Laura ya que me permitieron entrar en su vida, confiar en mí, me brindaron incondicionalmente su amistad, por las tantas noches en vela terminando trabajos juntas, tengo que confesarles que a veces reconoces los momentos agradables sólo después de que ocurren.

A mis amigos de generación Penélope, Paola, Martha, Ariadna, Mauro, Lulú, Clara, Miguel, Camilo y Darío por estar conmigo en muchos momentos de mi vida agradables, divertidos, difíciles, lindos, extraños, pero sobre todo inolvidables, por escucharme, por confiar en mí, por brindarme amistad, consejos y por pasar momentos tan maravillosos dentro de la Universidad.

A mis amigos de la prepa Delia, Marco y Carmen por seguir juntos desde hace ya 10 años, por su confianza, apoyo, consejos, por escucharme, por respetar mis decisiones, porque se que a pesar de que nuestras vidas han tomado rumbos distintos, la distancia no aleja ni un poquito nuestra grandiosa amistad.

A Mary José por escucharme, por su confianza, por su constante optimismo y sus palabras de aliento a pesar de sus limitaciones, por considerarme tú amiga.

A las personas que han recorrido conmigo algún capítulo de mi historia y que han dejado cierta huella en mi vida, buena o mala, a final de cuentas de todo se aprende.

A mis asesores de tesis, que me ayudaron incondicionalmente a terminar este trabajo.

A la M. en C. Elvia Adriana Morales Hipólito porque en ella encontré una gran amiga, por ser una gran escucha, por confiar en mí, por las muchas tardes divertidas en la Universidad y fuera de ella, por estar siempre pendiente de lo necesitara, por ayudarme en todo momento.

Al QFB. José Antonio Garduño Rosas por compartir ilimitadamente sus conocimientos, por tenerme una paciencia enorme, por darme una palmadita en la espalda reiterándome que iba por buen camino, realmente aprendí mucho, esta de sobra decir que se cumplió la meta.

Al DAR. Juan José Díaz Esquivel y a la Dra. Raquel López Arellano por su ayuda, confianza, consejos, por haberme permitido trabajar en el laboratorio 5 de la Unidad Multidisciplinaria en C-4, gracias por su apoyo ilimitado no sólo dentro de la escuela, sino también fuera de ella, por sus experiencias compartidas, por el diplomado, por las idas y los regresos y los muchos chistes de gallegos.

A los integrantes de LEDEFAR, Ale, Gaby, Melina, Claus, Lupita, Néstor y Hugo porque siempre encontré apoyo en ustedes, por los agradables, divertidos y perdurables momentos que pasamos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme aceptado dentro de sus aulas, sé que soy muy afortunada de pertenecer a la mejor Universidad del país.

A los Profesores de la FES-C por compartir sus conocimientos ampliamente y sus experiencias no sólo dentro de la universidad; sino también fuera de ella.

DEDICATORIA

A las personitas que adoro y que sus sonrisitas, ilusiones, esperanza, carisma y alegría son un aliciente en mi vida.

Eduardo, Ricardo, Daniel y Belén

Sé que ustedes también harán de sus sueños una realidad, porque con esfuerzo, dedicación y constancia todo es posible si se lo proponen. Los Quiero Mucho!!!

*“El gozo de llegar a la cumbre pasa rápidamente,
lo perdurable es el esfuerzo por conquistarla”*

*“Dios no prometió días sin dolor, risa sin tristeza, sol sin lluvia,
pero él si prometió fuerzas para cada día, consuelo para las lágrimas
y luz para el camino”*

*“No pidas a Dios que guíe tus pasos, si no
tienes la intención de mover tus pies”*

*“Todo somos ignorantes, pero no todos
ignoramos las mismas cosas”*
Albert Einstein

*Una vida sin errores, sin tropiezos, sin
fracasos, es sin duda una vida a medias,
porque significa que no se intentó nunca
nada.*

*El que sabe, procura dar a conocer con
sencillez y claridad.
El que aparenta saber, todo lo presenta
oscuro y complejo.*

*En la prosperidad es usual encontrar
apoyo, en la adversidad es difícil obtener
ayuda.*

*No llega antes el que va más rápido, sino
el que sabe a donde va.*
Séneca

ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE DE TABLAS.....	IV
ÍNDICE DE FIGURAS.....	V
ÍNDICE DE ANEXOS.....	VI
ABREVIATURAS.....	VII
INTRODUCCIÓN.	3
OBJETIVOS.	4
➤ Objetivo General.....	5
➤ Objetivos Particulares.....	5
➤ Hipótesis.....	5
MARCO TEÓRICO	7
1. Aspectos generales sobre la disolución de fármacos.	7
1.1 Disolución.....	7
1.2 Fase Biofarmacéutica.....	8
1.3 Liberación.....	8
2. Factores generales que modifican el proceso de disolución de fármacos.	8
2.1 Factores que afectan la solubilidad del fármaco.....	9
2.2 Factores que afectan el área disponible para la disolución.....	9
2.3 Factores que alteran la liberación propios al sitio de absorción.....	9
2.4 Otras propiedades físicas que pueden afectar la velocidad de disolución.....	10
3. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.	10
4. Modelos farmacocinéticos compartimentales.	14
4.1 Constantes de velocidad.....	14
4.1 Modelo mamilar lineal.....	15
5. Método de las transformadas de Laplace.	16
5.1 Modelos farmacocinéticos resueltos con transformadas de Laplace.....	17
5.1.1 Modelo por vía Intravenosa.....	17
5.1.2 Modelo por vía oral.....	19
5.1.3 Modelo compartimental seriado.....	22

	ÍNDICE
	Página
6. Monografías de los fármacos.	28
6.1 Clorhidrato de Hidralazina.....	28
6.2 Clorhidrato de Ranitidina.....	29
6.3 Clorhidrato de Tramadol.....	30
6.4 Lisinopril.....	31
7. Características físicas y químicas de los fármacos.	32
PARTE EXPERIMENTAL.	34
➤ Material.....	35
➤ Equipo.....	35
➤ Reactivos.....	35
➤ Principios activos.....	36
➤ Obtención de los espectros de absorción.....	37
➤ Obtención de las curvas de calibración.....	37
➤ Validación de las diluciones utilizadas.....	38
➤ Método del modelo farmacocinético seriado.....	38
➤ Obtención de constantes de absorción y eliminación aparentes.....	39
➤ Obtención de la constante de liberación utilizando solver de excel.....	40
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	44
CONCLUSIONES.	66
REFERENCIAS.	69
ANEXOS.	71

ÍNDICE DE TABLAS

No.		Página
1.	Características físicas y químicas de clorhidrato de Hidralazina, clorhidrato de Ranitidina, clorhidrato de Tramadol y Lisinopril.....	32
2.	Datos de los principios activos utilizados en la experimentación.....	36
3.	Longitudes de onda adecuadas para realizar las calibraciones.....	45
4.	Datos obtenidos para los intervalos de confianza de las constantes de disolución de clorhidrato de Tramadol en cada medio de disolución.....	48
5.	Resultados completos de clorhidrato de Tramadol en cada medio de disolución.....	49
6.	Datos obtenidos para los Intervalos de confianza de las constantes de disolución de clorhidrato de Ranitidina en cada medio de disolución.....	52
7.	Resultados completos de clorhidrato de Ranitidina en los cada medio de disolución.....	53
8.	Datos obtenidos para los intervalos de confianza de las constantes de disolución de clorhidrato de Hidralazina en cada medio de disolución.....	56
9.	Resultados completos de clorhidrato de Hidralazina en cada medio de disolución.....	57
10.	Datos obtenidos para los intervalos de confianza de las constantes de disolución de Lisinopril en cada medio de disolución.....	60
11.	Resultados completos de Lisinopril en cada medio de disolución.....	62
12.	Constantes de disolución obtenidas con el modelo compartimental seriado.....	63

ÍNDICE DE FIGURAS

No.		Página
1.	Esquema representativo del SCB.....	14
2.	Representación del modelo compartimental por vía intravenosa.....	17
3.	Representación del modelo compartimental por vía oral.....	19
4.	Representación del modelo compartimental seriado.....	22
5.	Estructura química del clorhidrato de Hidralazina.....	28
6.	Estructura química del clorhidrato de Ranitidina.....	29
7.	Estructura química del clorhidrato de Tramadol.....	30
8.	Estructura química de Lisinopril.....	31
9.	Esquema general del procedimiento experimental.....	36
10.	Ilustración del modelo compartimental seriado utilizado en los ensayos de disolución.....	39
11.	Ilustración de los dispositivos en los cuales el fármaco debe circular.....	39
12.	Perfil de disolución de Tramadol en HCl 0.1N pH 1.5.....	46
13.	Perfil de disolución de Tramadol en búfer de acetatos pH 4.5.....	47
14.	Perfil de disolución de Tramadol en búfer de fosfatos pH 6.8.....	47
15.	Intervalos de confianza de las constantes de disolución de Tramadol en cada medio de disolución.....	48
16.	Perfil de disolución de Ranitidina en HCl 0.1N pH 1.5.....	50
17.	Perfil de disolución de Ranitidina en búfer de acetatos pH 4.5.....	51
18.	Perfil de disolución de Ranitidina en búfer de fosfatos pH 6.8.....	51
19.	Intervalos de confianza de las constantes de disolución de Ranitidina en cada medio de disolución.....	52
20.	Perfil de disolución de Hidralazina en HCl 0.1N pH 1.5.....	54
21.	Perfil de disolución de Hidralazina en búfer de acetatos pH 4.5.....	55
22.	Perfil de disolución de Hidralazina en búfer de fosfatos pH 6.8.....	55
23.	Intervalos de confianza de las constantes de disolución de Hidralazina en cada medio de disolución.....	56
24.	Perfil de disolución de Lisinopril en HCl 0.1N pH 1.5.....	59
25.	Perfil de disolución de Lisinopril en búfer de acetatos pH 4.5.....	59
26.	Perfil de disolución de Lisinopril en búfer de fosfatos pH 6.8.....	60
27.	Intervalos de confianza de las constantes de disolución de Lisinopril en cada medio de disolución.....	61

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
ESPECTROS DE ABSORCIÓN	
➤ Clorhidrato de Tramadol en tres medios de disolución (60mcg/ml).....	72
➤ Clorhidrato de Ranitidina en tres medios de disolución (50mcg/ml).....	72
➤ Lisinopril en tres medios de disolución (50mcg/ml).....	73
➤ Clorhidrato de Hidralazina en tres medios de disolución (20mcg/ml).....	73
 RESULTADOS DE LOS ENSAYOS INDIVIDUALES	
➤ Tramadol en HCl 0.1N pH 1.5.....	74
➤ Tramadol en búfer de acetatos pH 4.5.....	75
➤ Tramadol en búfer de fosfatos pH 6.8.....	76
➤ Ranitidina en HCl 0.1N pH 1.5.....	77
➤ Ranitidina en búfer de acetatos pH 4.5.....	78
➤ Ranitidina en búfer de fosfatos pH 6.8.....	79
➤ Hidralazina en HCl 0.1N pH 1.5.....	80
➤ Hidralazina en búfer de acetatos pH 4.5.....	81
➤ Hidralazina en búfer de fosfatos pH 6.8.....	82
➤ Lisinopril en HCl 0.1N pH 1.5.....	83
➤ Lisinopril en búfer de acetatos pH 4.5.....	84
➤ Lisinopril en búfer de fosfatos pH 6.8.....	85
 CALIBRACIONES Y VALIDACIÓN DE DILUCIONES	
➤ Calibración de Tramadol en búfer de acetatos pH 4.5 a 276nm.....	86
➤ Validación de la dilución 7/25, Tramadol en búfer de acetatos pH 4.5 a 276nm.....	87
➤ Reproducibilidad de la dilución 7/25, Tramadol en Búfer de Acetatos pH 4.5 a 276nm.....	88
➤ Calibración de Ranitidina en HCl 0.1N a 243nm.....	89
➤ Validación de la dilución 4/50, Ranitidina en HCl 0.1N a 243nm.....	90
➤ Reproducibilidad de la dilución 4/50, Ranitidina en HCl 0.1N a 243nm.....	91
➤ Calibración de Hidralazina en HCl 0.1N a 293nm.....	92
➤ Validación de la dilución 3/25, Hidralazina en HCl 0.1N a 293nm.....	93
➤ Reproducibilidad de la dilución 3/25, Hidralazina en HCl 0.1N a 293nm...	94
	VI

➤ Calibración para cuantificar Lisinopril en HCl 0.1 N y búfer de fosfatos pH 6.8, a 206nm.....	95
➤ Validación de la dilución 3/50 de Lisinopril en HCl 0.2N a 206nm.....	96
➤ Reproducibilidad de la dilución 3/50, Lisinopril en HCl 0.2N a 206nm.....	97
➤ Linealidad del método, Lisinopril en búfer de acetatos dilución 2/25 a 206nm.....	98
➤ Determinación del límite de cuantificación de Lisinopril en búfer de acetatos, dilución 2/25 con HCl 0.2N a 206nm.....	99

ABREVIATURAS

Abs	Absorbancia
CV	Coeficiente de variación
Conc.	Concentración
Coef. Abs.	Coeficiente de absortividad
Co	Concentración Inicial
Cp	Concentración Plasmática
Dil.	Dilución
DS	Desviación estándar
FDA	Food and Drug Administration
IC (β_0)	Intervalo de confianza para la ordenada al origen
IC (β_1)	Intervalo de confianza para la pendiente
LN	Logaritmo Natural
mg.	Miligramos
mcg.	Microgramos
min.	Minutos
ml.	Mililitros
R²	Coeficiente de determinación
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La etapa de disolución del fármaco es de primordial importancia, ya que es el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en otra a nivel molecular y el proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies moleculares.

En el caso de la disolución sólido en líquido, el producto a disolver (sóluto) pasa al disolvente para dar origen a una solución (dispersión molecular homogénea). Lo anterior involucra una transferencia de masa o materia, generalmente a través de un proceso de difusión. El aspecto cuantitativo del fenómeno, se expresa a través de modelos matemáticos que incluyen una constante de velocidad de disolución. (Cárdenas 1996, Pág. 46)

Como es bien sabido, los seres vivos constituyen sistemas complejos en los que resulta difícil establecer relaciones cuantitativas entre la dosis de fármaco, la vía de administración empleada y la cantidad o concentración de fármaco en distintas zonas anatómicas y el tiempo transcurrido. Con el fin de lograr una adecuada descripción de la evolución temporal del fármaco, se recurre a modelos en los que se expresan matemáticamente las velocidades de los procesos de liberación, absorción, distribución y eliminación, que finalmente llevan a ecuaciones que permiten describir y predecir las cantidades o concentraciones del fármaco en el cuerpo en función del tiempo. La comparación de las predicciones del modelo con los datos que pueden obtenerse experimentalmente permiten contrastar las hipótesis de partida utilizadas en la elaboración del mismo, así como establecer nuevas hipótesis (Doménech 2001, Pág. 31). Los modelos compartimentales son los más utilizados en farmacocinética. Un compartimento representa una fracción del material biológico en el que el fármaco se supone homogéneamente distribuido y el que representa las mismas propiedades cinéticas.

Para realizar estudios de disolución, la FDA recomienda que se evalúe en condiciones similares a las fisiológicas, si es posible. Esto permite relacionar los resultados de disolución con el comportamiento del producto *in vivo*. La FDA propone que se utilicen medios acuosos dentro del rango de pH de 1.2 a 6.8.

El presente trabajo se enfoca a demostrar que es posible conocer la constante de liberación de clorhidrato de Ranitidina, clorhidrato de Tramadol, clorhidrato de Hidralazina y Lisinopril, utilizando un simulador de procesos cinéticos en la modalidad de modelo compartimental seriado.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Estudiar la liberación de varios fármacos mediante un modelo compartimental seriado, para estimar la constante de liberación y relacionarla con su clasificación biofarmacéutica.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar la constante de liberación de clorhidrato de Hidralazina, clorhidrato de Ranitidina, clorhidrato de Tramadol y Lisinopril en cada medio de disolución: solución de HCl 0.1N pH 1.5, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.
- Desarrollar y validar procedimientos cuantitativos para estimar las concentraciones de cada fármaco en los estudios de liberación.
- Estimar la constante aparente de eliminación utilizando el gráfico de \ln de la concentración del fármaco en función del tiempo y la constante aparente de absorción, mediante el método de residuales.
- Utilizar Solver de Excel para estimar el valor de la constante de liberación.

HIPÓTESIS

Los fármacos tienen constantes de liberación que les son características, dependientes de sus propiedades intrínsecas y que pueden ser estimadas al ser sometidos a condiciones de liberación semejantes a las que suceden *in vivo* desde el punto de vista cinético. Esto se logra en forma sencilla mediante el uso de un simulador de procesos cinéticos, en el cual se controlan los procesos de entrada y salida de un compartimento; haciendo esto, es posible la estimación de la constante de liberación, proceso que determina los niveles de concentración en función del tiempo.

MARCO TEÓRICO

MARCO TEÓRICO

1. ASPECTOS GENERALES SOBRE LA DISOLUCIÓN DE FÁRMACOS

1.1 Disolución.

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en otra, a nivel molecular y el proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies moleculares. Lo anterior involucra una transferencia de masa o materia generalmente a través de un proceso de difusión. Esto también puede expresarse a través del término “velocidad de corte” en la interfase, es decir, en la dinámica de la renovación del área de contacto entre sólido y el líquido. El aspecto cuantitativo del fenómeno se expresa a través de modelos matemáticos que incluyen una constante de velocidad de disolución.

La cuantificación de los cambios de concentración del soluto en la solución con respecto al tiempo, representa un proceso cinético denominado “velocidad de disolución”. Este proceso está caracterizado por una constante de velocidad que puede ser de orden diverso, (cero, primero o segundo) según el modelo o tipo de cinética que se haya presentado.

En Biofarmacia, generalmente se manejan dos términos relacionados con la disolución de un sólido en un líquido. Uno de ellos es el de velocidad intrínseca de disolución y se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante. El segundo término, es el de velocidad aparente o global de disolución, el cual aplica al proceso de disolución de fármacos contenidos en un medicamento, sin considerar una superficie constante de un sólido. (Cárdenas 1996, Pág. 46)

1.2 Fase Biofarmacéutica.

Es bien sabido que existe una serie de fases o etapas consecutivas, necesarias para alcanzar la actividad terapéutica al administrar un medicamento, la cual comprende la siguiente serie de eventos:

- Liberación o cesión del fármaco hacia el medio circundante, a partir de la forma farmacéutica, unidad de dosificación o sistema de entrega que contiene al principio activo.
- Disolución del fármaco en el medio que lo rodea.
- Difusión de las moléculas disueltas de principio activo, a través del líquido circundante, hacia las membranas celulares.
- Absorción de la molécula a través de las membranas biológicas. (Cárdenas 1996, Pág. 45)

1.3 Liberación.

La liberación consiste en una serie de procesos mediante los cuales el fármaco llega a estar en solución en el sitio de absorción. Esta etapa de liberación del fármaco a partir del medicamento que está contenido, debe ser rápida y completa a fin de favorecer el inicio e intensidad del efecto terapéutico planeado. (Cárdenas 1996, Pág. 45)

2. FACTORES GENERALES QUE MODIFICAN EL PROCESO DE DISOLUCIÓN DE FÁRMACOS

Desde hace tiempo se sabe que la disponibilidad de un fármaco tras su administración por vía oral está condicionada por su velocidad de disolución mostrada *in vitro*, de modo que para los fármacos que poseen una alta solubilidad, ubicados en el grupo I, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, el paso limitante en la absorción es su velocidad de disolución en los fluidos gastrointestinales y no la rapidez con la que atraviesa membranas absorbentes.

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

De los muchos factores susceptibles de modificar la velocidad de disolución de los fármacos y, por lo tanto, su liberación desde una forma de dosificación, los más importantes son los factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del propio fármaco, dado que éstas asumen un papel primario en el control de su disolución desde la forma farmacéutica que los contiene. Es de sobra conocido que la solubilidad del fármaco en un medio acuoso es uno de los principales factores que determinan la velocidad de disolución.

Los factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco que influyen directamente en la velocidad de disolución, pueden clasificarse de la siguiente manera:

2.1 Factores que afectan la solubilidad del fármaco:

- pka
- Formación de sales y pH.
- Forma cristalina (polimorfismo).
- Solvatación
- Coeficiente de Partición
- Complejos eutécticos.

2.2 Factores que afectan el área disponible para la disolución:

- Forma y tamaño de partículas.
- Dispersiones sólidas. (Doménech 2001, Pág. 276)

2.3 Factores que alteran la liberación propios al sitio de absorción:

- Tamaño del poro, permeabilidad.
- pH, especie con o sin carga.

- Área de absorción (mayor área mayor absorción).
- Irrigación sanguínea del sitio de absorción.
- Contenido alimenticio (en el caso de estómago e intestino). (Martínez 2005, Pág. 15)

2.4 Otras propiedades físicas que pueden afectar a la velocidad de disolución:

La densidad, la viscosidad y la humectación, pueden modificar la disolución debido a que en general, pueden producir problemas de floculación, flotación o aglomeración. También se ha encontrado que las características de adsorción pueden tener efecto significativo sobre la velocidad de disolución de determinados fármacos. (Doménech 2001, Pág. 276)

Todos estos factores determinan, en condiciones dadas, las características de disolución propia o intrínseca del compuesto.

El conocimiento de la disolución intrínseca de una sustancia, es de vital importancia en la búsqueda y selección de nuevos candidatos a principio activo, ya que es un punto de partida para formular un medicamento clínicamente efectivo. (Cárdenas 1996, Pág. 47)

3. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

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

está enfocada a los estudios de bioequivalencia para demostrar que es posible el intercambio de medicamentos, presentados en forma sólida de liberación inmediata, de administración oral. También está enfocada al aseguramiento de que los cambios realizados durante el escalonamiento o en las formulaciones o procesos de éstos, una vez aprobados, no tengan incidencia en la eficacia del medicamento *in vivo*. La proyección de la aplicación del SCB se está apuntando hacia su implantación como herramienta en el desarrollo de nuevos fármacos, en el diseño y desarrollo de medicamentos y en la posibilidad de bioexenciones para los sistemas de liberación controlada. (www.farmacia.unal.edu., 21-06-2009)

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es un marco para clasificar los fármacos, que se basa en la determinación de propiedades biofarmacéuticas que modifican la biodisponibilidad de principios activos.

El SCB establece que la solubilidad de los fármacos debe determinarse en medios acuosos en un rango de pH de 1.0 a 7.5 y a 37°C, se recomienda el uso del método de agitación del frasco o de titulación, o bien un análisis por un ensayo indicador de estabilidad validado. La permeabilidad intestinal puede ser determinada por: (i) *estudios de perfusión intestinal in vivo en humanos*, (ii) *estudios de perfusión intestinal in vivo o in situ* en animales, (iii) *experimentos de permeación in vitro con secciones de tejidos intestinales humanos o animales* o (iv) *con experimentos de permeación in vitro* a través de monocapas de células epiteliales.

Los fármacos se clasifican según sus características de solubilidad y permeabilidad como:

- *Clase I* - Alta solubilidad, alta permeabilidad
- *Clase II* – Baja solubilidad, alta permeabilidad
- *Clase III* – Alta solubilidad, baja permeabilidad
- *Clase IV* – Baja solubilidad, baja permeabilidad

Clase I.- Alta solubilidad - Alta permeabilidad.

Incluye fármacos que poseen una buena absorción a través de la membrana intestinal, aunque su biodisponibilidad sea baja por efecto de primer paso. Se disuelven rápidamente cuando se presentan en formulaciones de liberación inmediata. Salvo que formen complejos insolubles o sean inestables en los líquidos gástricos, deben absorberse rápidamente y presentar una buena biodisponibilidad.

Están exceptuados de realizar estudios de equivalencia en humanos si se presentan en medicamentos sólidos de liberación rápida; en estos casos, la demostración de equivalencia entre el producto equivalente farmacéutico y el producto de referencia, siempre que no contengan excipientes que afecten la absorción del fármaco, se basa solamente en un estudio de disolución *in Vitro*, pero si el fármaco se presenta en un medicamento sólido de liberación modificada, entonces debe demostrarse su bioequivalencia.

Clase II.- Baja solubilidad - Alta permeabilidad.

La velocidad de disolución suele ser el paso limitante de la velocidad de absorción oral. Para esta clase de fármacos debería ser posible, “establecer una fuerte correlación entre la disolución *in vitro* y la absorción *in vivo*”. Estos fármacos son apropiados para formulaciones que mejoren la velocidad de disolución y, por lo tanto, la biodisponibilidad oral. Los estudios de velocidad de disolución *in vitro* deberán realizarse desde un punto de vista global, no puntual; es decir, estudiando la curva representativa del proceso.

Clase III.- Alta solubilidad - Baja permeabilidad.

En esta clase, se encuentran los fármacos que se disuelven rápidamente, pero son poco permeables. En este caso, la velocidad de disolución del fármaco no será el factor limitante para su absorción y los estudios *in vitro* pueden limitarse a la estimación de parámetros puntuales. La baja absorción limita la posibilidad de obtener correlaciones *in vitro / in vivo*. Es importante que las formas farmacéuticas que contengan fármacos de esta clase los liberen con rapidez, para que estos

fármacos, que atraviesan lentamente el epitelio gastrointestinal, pasen el mayor tiempo posible en contacto con él.

Clase IV.- Baja solubilidad - Baja permeabilidad.

Estos fármacos tienden a presentar una baja biodisponibilidad y su absorción oral puede ser tan lenta que no pueden administrarse por vía oral. Los estudios *in vitro* de velocidad de disolución corresponden al proceso completo, estimando sus parámetros representativos, así como el perfil de la curva de disolución. Para fármacos de este grupo es difícil obtener correlaciones *in vitro* / *in vivo*. (Rodríguez 2008, Págs. 23-24)

Un fármaco se considera *altamente soluble* cuando la dosis terapéutica más elevada empleada se disuelve en no más de 250 ml de agua en un intervalo de pH de 1.0 a 7.5. Por otro lado, un fármaco es *altamente permeable* cuando el grado de absorción en humanos es mayor o igual al 90% de una dosis administrada basada en un balance de masa o en comparación a una dosis intravenosa de referencia.

El SCB establece la evaluación de los perfiles de disolución para medicamentos orales de liberación inmediata. También establece que para considerar que un producto farmacéutico se *disuelve rápidamente*, se tiene que cumplir que al menos el 85% de la cantidad de fármaco especificada en la etiqueta se disuelve dentro de un intervalo de 30 min. Usando el aparato USP I ó II en un volumen no mayor de 900 ml de los siguientes medios de disolución: fluido gástrico simulado sin enzimas (HCl 0.1N) y fluidos intestinales simulados sin enzimas (soluciones amortiguadoras pH 4.5 y 6.8).

La Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos aplica el SCB para eximir del requisito de pruebas clínicas (Bioequivalencia) para demostrar bioequivalencia farmacéutica de medicamento. En este último caso, la FDA ha dispuesto, en lo general, que cuando un fármaco se encuentra dosificado en una

forma farmacéutica de liberación inmediata y se documenta que el fármaco presenta características biofarmacéuticas de alta solubilidad y alta permeabilidad, es decir, pertenece a la Clase I, no requiere de un estudio clínico para demostrar bioequivalencia farmacéutica. (www.farmacia.unal.edu.co, 21-06-2009)

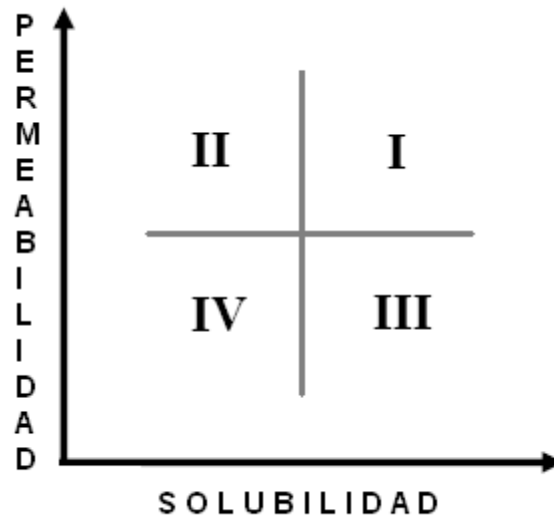


Figura 1: Esquema representativo del SCB.

4. MODELOS FARMACOCINÉTICOS COMPARTIMENTALES

En el organismo cada célula y cada parte de una célula es un compartimento. Sin embargo, en la farmacocinética el término compartimento se refiere a aquellos órganos y tejidos en los que las velocidades de entrada y las depuraciones del fármaco son semejantes, lo cual provoca que los cambios de concentración sean proporcionales entre ellos, sin importar si tienen o no la misma concentración. Por medio de Modelos Compartimentales se pueden estudiar las relaciones matemáticas que describen los procesos farmacocinéticos. (Gómez 2005, Pág. 122)

4.1 Constantes de Velocidad.

Las constantes de velocidad son factores que caracterizan la velocidad de cambio de la concentración de un fármaco en un compartimento dado, representan una

constante de proporcionalidad de esta velocidad a la cual el fármaco entra a un compartimento, se distribuye en él y se elimina de él (constante de absorción, distribución y eliminación respectivamente).

4.2 Modelo Mamilar Lineal.

El modelo compartimental seriado que se propuso para este trabajo, se muestra en la Figura 11 página 39. En el se observa que el fármaco debe circular por tres dispositivos, en donde el dispositivo marcado con una A es el sitio de liberación, el B es el sitio de entrada y el C es el compartimento.

Existen métodos que permiten obtener las ecuaciones de cualquier modelo compartimental mamilar lineal con cualquier proceso de entrada, ya sea de primer orden, de orden cero o instantáneo.

Esto se consigue utilizando las transformadas de Laplace, para transformar una ecuación diferencial en otra más simple y después antitransformando ya sea mediante un método para resolver fracciones parciales, conocido como el método de Bennet o mediante una comparación en tablas construidas para ese fin.

Para el modelo abierto de un compartimento las funciones de entrada, de disposición y de salida están definidas de tal forma que las velocidades de transferencia pueden ser establecidas y dar lugar a la transformada de Laplace, la cual al ser antitransformada genera la ecuación que describe la evolución temporal del fármaco en un compartimento del modelo. Una función de disposición define el modelo necesario para predecir exactamente la cantidad de fármaco en el organismo o en uno de sus compartimentos. Es decir, la función de disposición describe todo lo que le sucede al fármaco (o sea, su distribución y su eliminación por todas las posibles vías), como si toda la entrada en el sistema ocurriese de manera instantánea. Las funciones de entrada describen el proceso necesario para que el fármaco penetre al organismo. (Gibaldi 1982, Pág. 279)

5. MÉTODO DE LAS TRANSFORMADAS DE LAPLACE

La transformada de Laplace se utiliza para resolver ecuaciones diferenciales lineales y, por consiguiente, es aplicable a la solución de ecuaciones de velocidad de orden cero y primer orden.

Esencialmente, lo que hace la transformada de Laplace es remplazar el dominio del tiempo con una expresión de velocidad por el dominio complejo del operador de Laplace. Esto se logra eliminando la variable independiente (en farmacocinética esta variable es siempre el tiempo) y sustituyéndola por el operador de Laplace. La transformada de Laplace hace posible que una vez que la variable tiempo ha sido sustituida por el operador de Laplace "S", se pueden manejar fácilmente, mediante técnicas algebraicas clásicas, expresiones complejas de velocidad. Puesto que la mayoría de los problemas pertenecen a patrones determinados, la expresión transformada se reordena de forma que pueden encontrarse en una tabla de transformadas de Laplace. En la expresión transformada se pueden incluir valores de las condiciones iniciales. Por consiguiente, tras nueva transformación al dominio del tiempo, se obtiene la solución completa de la ecuación diferencial.

Por ejemplo, la integral de Laplace se puede aplicar para obtener la transformada de una constante A.

$$L(A) = \int_0^{\infty} e^{-st} A dt$$

Que cuando se integra se convierte en:

$$L(A) = A \left(\frac{-1}{S} \right) e^{-st} \Big|_0^{\infty}$$

La evaluación de esta ecuación entre los límites de tiempo cero a infinito da por resultado

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

Así pues, la transformada de cualquier constante tomará la forma dada en la ecuación anterior. Por ejemplo, la transformada de la constante K_0 será

sencillamente Ko/s. Inicialmente, la obtención de las transformadas de una función exige algunos conocimientos de cálculo integral. Sin embargo, una vez que se conocen estas transformadas ya no se necesitan integrar. (Gibaldi 1982, Pág. 273-277)

Estos son unos ejemplos de transformadas de Laplace

$$L\left[\frac{df(t)}{dt}\right] = sLf(t) - f(0)$$

$$L(f(t) \pm g(t)) = L(f(t)) \pm L(g(t))$$

$$L(Af(t)) = A L(f(t))$$

Las transformadas de Laplace pueden simbolizarse simplemente testando la función, agregando una rayita arriba, como se muestra a continuación.

$$L(f)(t) = \overline{f(t)}$$

Como se mencionó anteriormente es necesario utilizar las transformadas de Laplace para resolver el Modelo Farmacocinético Seriado, esta resolución se muestra posteriormente.

5.1 Modelos Farmacocinéticos Resueltos con Transformadas de Laplace.

El método que se utiliza es el de Benneth.

5.1.1 Modelo por vía Intravenosa.

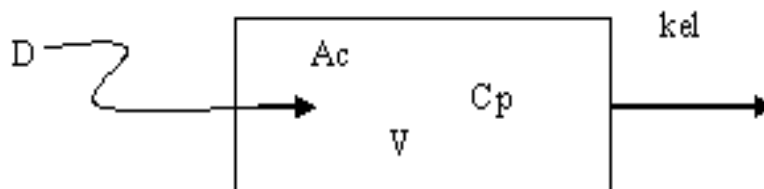


Figura 2: Representación del modelo compartimental por vía intravenosa

Donde:

- D = Dosis**
- Ac = Cantidad de fármaco en el compartimento**
- V = Volumen de distribución**
- Cp = Concentración plasmática**
- Kel= Constante de eliminación**

$$\frac{dAc}{dt} \propto Ac$$

➤ Resolviendo la derivada en función de Kel, para conocer la cantidad de fármaco dentro del compartimento.

$$\frac{dAc}{dt} = -kel \cdot Ac \dots\dots\dots(a)$$

NOTA: El signo de la constante de eliminación negativo sólo es indicativo del sentido de la pendiente o el sentido de la transferencia de masa en un compartimento indicando, en este caso, el transporte se da hacia afuera del compartimento.

Transformadas de Laplace
(Gibaldi 1982, Pág. 275)

$$L\left[\frac{df(t)}{dt}\right] = sLf(t) - f(0)$$

Para resolver la ecuación “a” se utiliza la transformada de Laplace para una derivada, como se muestra a continuación

$$s\overline{Ac} - Ac^{\circ} = -kel\overline{Ac}$$

$$s\overline{Ac} + kel\overline{Ac} = Ac^{\circ}$$

Factorizando \overline{Ac}

$$\overline{Ac}(s + kel) = Ac^{\circ}$$

$$\overline{Ac} = \frac{Ac^{\circ}}{s + kel}$$

.....(1)

En donde se conoce que $A_{c0} = D$, por lo tanto se sustituye en la ecuación 1

$$\overline{Ac} = \frac{D}{s + kel} \dots\dots\dots(1a)$$

Función	Transformada de Laplace (Gibaldi 1982, Pág. 276)
Ae^{-at}	$\frac{A}{(s + a)}$

Antitransformando la 1a ecuación se tiene

$$Ac = De^{-kel \cdot t}$$

La ecuación se divide entre el volumen de distribución, ya que de esta manera se obtiene la concentración plasmática.

$$\frac{Ac}{Vd} = \frac{D}{Vd} \cdot e^{-kel \cdot t}$$

$$Cp = Cp_0 e^{-kel \cdot t}$$

5.1.2 Modelo por vía Oral.

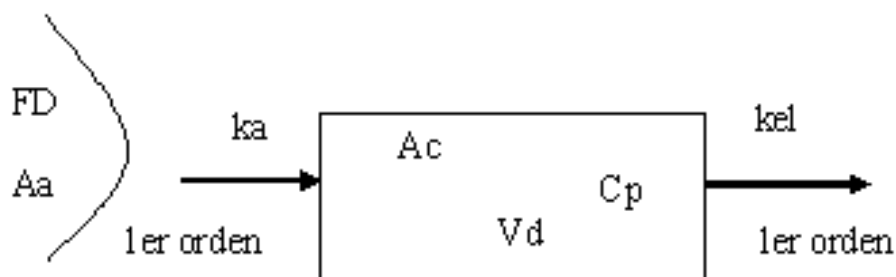


Figura 3: Representación del modelo compartimental por vía oral

Donde:

- | |
|--|
| <p>FD = Fracción de dosis</p> <p>Aa = Cantidad de fármaco en el sitio de entrada</p> |
|--|

- Ka = Constante de absorción**
- Ac = Cantidad de fármaco dentro del compartimento**
- Kel = Constante de eliminación**
- Vd = Volumen de distribución**
- Cp = Concentración plasmática**

➤ Resolviendo la derivada en función de ka

$$\frac{dAc}{dt} = -ka \cdot Aa \dots\dots\dots(b)$$

NOTA: El signo de la constante de absorción negativo sólo es indicativo del sentido de la pendiente o el sentido de la transferencia de masa en un compartimento.

Transformadas de Laplace
(Gibaldi 1982, Pág. 275)

$$L\left[\frac{df(t)}{dt}\right] = sLf(t) - f(0)$$

➤ Resolviendo la ecuación “b” para conocer la cantidad de fármaco dentro del sitio de entrada

$$s\overline{Aa} - Aa^\circ = -ka\overline{Aa}$$

$$s\overline{Aa} + ka\overline{Aa} = Aa^\circ$$

Factorizando \overline{Aa}

$$\overline{Aa}(s + ka) = Aa^\circ$$

$$\overline{Aa} = \frac{Aa^\circ}{s + ka}$$

.....(2)

En donde se conoce que $Aa^{\circ} = FD$ (Fracción de Dosis), por lo tanto se sustituye en la ecuación 2

$$\overline{Aa} = \frac{FD}{s + ka} \dots\dots\dots(2a)$$

Función	Transformada de Laplace (Gibaldi 1982, Pág. 276)
Ae^{-at}	$\frac{A}{(s + a)}$

Antitransformando la ecuación 2a tenemos

$$Aa = FDe^{-ke \cdot t}$$

- Resolviendo la derivada en función de K_a y K_{el} , para conocer la cantidad de fármaco dentro del compartimento.

$$\frac{dAc}{dt} = kaAa - kelAc$$

NOTA: La constante de eliminación es negativa debido a que se refiere a la salida del fármaco del compartimento.

$$s\overline{Ac} - Ac^{\circ} = -ka\overline{Aa} - kel\overline{Ac}$$

Tomando en cuenta que $Ac^{\circ} = 0$ ya que a tiempo cero no hay cantidad de fármaco dentro del organismo se obtiene

$$s\overline{Ac} = ka\overline{Aa} - kel\overline{Ac}$$

$$s\overline{Ac} + kel\overline{Ac} = ka\overline{Aa}$$

Factorizando \overline{Ac}

$$\overline{Ac}(s + kel) = ka\overline{Aa}$$

$$\overline{Ac} = \frac{ka\overline{Aa}}{s + kel}$$

.....(3)

Sustituyendo \overline{Aa} , obtenida en la ecuación 2

$$\overline{Ac} = \frac{ka \cdot Aa^\circ}{(s + kel)(s + ka)} \dots\dots\dots(4)$$

Tomando en cuenta que $Aa^\circ = FD$ (Fracción de Dosis)

$$\overline{Ac} = \frac{ka \cdot FD}{(s + ka)(s + kel)}$$

Función	Transformada de Laplace (Gibaldi 1982, Pág. 276)
$\frac{A}{b-a}(e^{-at} - e^{-bt})$	$\frac{A}{(s+a)(s+b)}$

Antitransformando la ecuación anterior

$$Ac = \frac{ka \cdot FD}{kel - ka} (e^{-ka \cdot t} - e^{-kel \cdot t})$$

Multiplicando todo por -1 se obtiene

$$Ac = \frac{ka \cdot FD}{ka - kel} (e^{ke \cdot t} - e^{-ka \cdot t})$$

5.1.3 Modelo Compartimental Seriado.

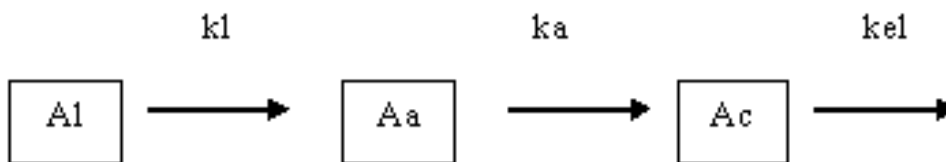


Figura 4: Representación del Modelo Compartimental Seriado

Donde:

- A1 = Cantidad de fármaco en el sitio de liberación.**
- Aa = Cantidad de fármaco en el sitio de entrada.**

Ac = Cantidad de fármaco en el compartimento.

kl = Constante de liberación

ka = Constante de absorción (entrada)

kel = Constante de eliminación (salida)

➤ Resolviendo la derivada en función de kl, para conocer la cantidad de fármaco que se libera.

$$\frac{dAl}{dt} = -kl \cdot Al$$

NOTA: El signo de la constante de liberación negativo sólo es indicativo del sentido de la pendiente o el sentido de la transferencia de masa en un compartimento

Utilizando la Transformada de Laplace para derivadas se tiene:

$$s\bar{Al} - Al_0 = -kl\bar{Al}$$

$$s\bar{Al} + kl\bar{Al} = Al_0$$

Factorizando \bar{Al}

$$\bar{Al}(s + kl) = Al_0$$

$$\boxed{\bar{Al} = \frac{Al_0}{s + kl}} \dots\dots\dots(5)$$

En donde se conoce que $Al_0 = FD$ (Fracción de dosis), por lo tanto se sustituye en la ecuación 5

$$\bar{Al} = \frac{FD}{s + kl}$$

Función	Transformada de Laplace (Gibaldi 1982, Pág. 276)
Ae ^{-at}	$\frac{A}{(s + a)}$

Antitransformando la ecuación anterior con ayuda de tablas se tiene que

$$Al = FDe^{-kl \cdot t}$$

- Resolviendo la derivada en función de kl y ka, para conocer la cantidad de fármaco que entra.

$$\frac{dAa}{dt} = klAl - kaAa$$

Utilizando la Transformada de Laplace para derivadas se tiene:

$$s\overline{Aa} - Aa^{\circ} = kl\overline{Al} - ka\overline{Aa}$$

Tomando en cuenta que $Aa^{\circ} = 0$, ya que a tiempo cero no hay cantidad de fármaco en el sitio de entrada.

$$s\overline{Aa} = kl\overline{Al} - ka\overline{Aa}$$

$$s\overline{Aa} + ka\overline{Aa} = kl\overline{Al}$$

Factorizando \overline{Aa}

$$\overline{Aa}(s + ka) = kl\overline{Al}$$

$$\overline{Aa} = \frac{kl\overline{Al}}{s + ka} \dots\dots\dots(6)$$

Sustituyendo \overline{Al} , obtenida en la ecuación 5

$\overline{Aa} = \frac{kl \cdot Al^{\circ}}{(s + ka)(s + kl)} \dots\dots\dots(7)$

Tomando en cuenta que $Al^{\circ} = FD$ (Fracción de Dosis)

$$\overline{Aa} = \frac{kl \cdot FD}{(s + ka)(s + kl)}$$

Función	Transformada de Laplace (Gibaldi 1982, Pág. 276)
$\frac{A}{b - a} (e^{-at} - e^{-bt})$	$\frac{A}{(s + a)(s + b)}$

Antitransformando la ecuación anterior se tiene

$$Aa = \frac{kl \cdot FD}{(kl - ka)} (e^{-ka \cdot t} - e^{-kl \cdot t})$$

Multiplicando todo por -1 se obtiene

$$Aa = \frac{kl \cdot FD}{(ka - kl)} (e^{kl \cdot t} - e^{ka \cdot t})$$

- Resolviendo la derivada en función de la Ka y Kel, para conocer la cantidad de fármaco en el compartimento.

$$\frac{dAc}{dt} = kaAa - kelAc$$

Utilizando la Transformada de Laplace para derivadas se tiene:

$$s\overline{Ac} - Ac^{\circ} = ka\overline{Aa} - kel\overline{Ac}$$

Tomando en cuenta que $Ac^{\circ} = 0$ ya que a tiempo cero no hay cantidad de fármaco en el compartimento.

$$s\overline{Ac} = ka\overline{Aa} - kel\overline{Ac}$$

$$s\overline{Ac} + kel\overline{Ac} = ka\overline{Aa}$$

Factorizando \overline{Ac}

$$\overline{Ac}(s + kel) = ka\overline{Aa}$$

$$\overline{Ac} = \frac{ka\overline{Aa}}{s + kel}$$

Sustituyendo \overline{Aa} , obtenida en la ecuación 7

$$\overline{Ac} = \frac{ka \cdot kl \cdot A l^{\circ}}{(s + kel)(s + ka)(s + kl)} \dots \dots \dots (8)$$

Tomando en cuenta que $Aa^{\circ} = FD$ (Fracción de Dosis)

$$\overline{Ac} = \frac{ka \cdot kl \cdot FD}{(s + kel)(s + ka)(s + kl)}$$

Una vez obtenida la ecuación 8 se antitransforma de la siguiente manera

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

Se debe cumplir que:

$$g(s) = (s+a_1) (s+a_2) (s+a_3).....(s+a_n)$$

Se obtienen las raíces del denominador g(s) de la siguiente forma:

Dar valores contrarios (negativos) a los que ya se tienen de “a”

$$\lambda_1 = a_1$$

$$\lambda_2 = a_2$$

$$\lambda_3 = a_3$$

Por ejemplo, cuando la raíz es igual a -kl, se sustituye el denominador de la ecuación 8 como se muestra a continuación

$$\overline{Ac} = \frac{ka \cdot kl \cdot Al^\circ}{(-kl + kel)(-kl + ka)(-kl + kl)}$$

Por lo tanto, el último binomio se elimina y la ecuación queda de la siguiente forma

$$\overline{Ac} = \frac{ka \cdot kl \cdot Al^\circ}{(-kl + kel)(-kl + ka)}$$

Multiplicar el término anterior por la base “e” elevado al producto de la raíz por el tiempo.

$$\overline{Ac} = \frac{ka \cdot kl \cdot Al^\circ}{(-kl + kel)(-kl + ka)} e^{(-kl \cdot t)}$$

Se realiza el mismo procedimiento para ka y kel.

Se encuentra la antitransformada del modelo compartimental seriado sumando los términos exponenciales. (Gibaldi 1982. Págs. 273-277)

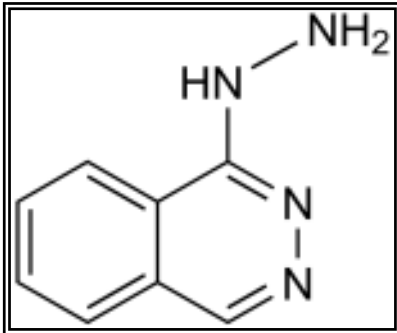
$$Ac = \frac{ka \cdot kl \cdot Al^\circ}{(-kl + kel)(-kl + ka)} e^{(-kl \cdot t)} + \frac{ka \cdot kl \cdot Al^\circ}{(-ka + kel)(-ka + kl)} e^{(-ka \cdot t)} + \frac{ka \cdot kl \cdot Al^\circ}{(-kel + ka)(-kel + kl)} e^{(-kel \cdot t)}$$

Con esta ecuación es posible calcular la concentración teórica de fármaco en cualquier punto del perfil de disolución utilizando las concentraciones obtenidas experimentalmente como referencia, de esta manera es posible conocer la constante de liberación (KI); para poder hacerlo es necesaria la ayuda de Solver un complemento de Excel, el cual devuelve el valor de KI obtenido a partir de la simulación teórica, así que este valor es el más cercano posible al valor real, pues toma como referencia al perfil de disolución obtenido en los ensayos experimentales.

Al utilizar solamente principio activo fue posible conocer la constante de disolución, pues se logra observar el comportamiento intrínseco del fármaco en su forma multiparticular; esta constante es también la constante de liberación al ser la disolución el único proceso, debido a que los fármacos no se encuentran como un depósito dentro una forma farmacéutica y por lo tanto no hay desintegración y/o disgregación. Consecuentemente dentro de este trabajo se menciona de forma indistinta constante de disolución o constante de liberación.

CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA

Figura 5: Estructura química del clorhidrato de Hidralazina



INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Hipertensión: Como medicación complementaria junto con otros antihipertensores como betabloqueadores y diuréticos.

Insuficiencia cardiaca congestiva crónica: Como medicación complementaria en los pacientes que no

respondan adecuadamente al tratamiento convencional con digital u otros fármacos inotrópicos positivos y/o diuréticos en combinación con nitratos de efecto prolongado.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

La hidralazina se absorbe rápida y completamente tras la administración oral. La hidralazina se fija a las proteínas plasmáticas (principalmente a la albúmina) en 88-90%. La hidralazina atraviesa la barrera placentaria y pasa también a la leche materna.

La vida media plasmática fluctúa generalmente entre dos y tres horas, pero en los acetiladores rápidos es más corta: media de 45 minutos. En los pacientes con insuficiencia renal la vida media plasmática se alarga hasta 16 horas con una depuración de creatinina menor de 20 ml/min. La hidralazina y sus productos de biotransformación se excretan rápidamente por los riñones. En las 24 horas siguientes a una dosis oral se puede recuperar 80% aproximadamente de la misma en la orina.

La hidralazina produce su efecto vasodilatador periférico al relajar directamente la musculatura lisa en los vasos de resistencia sobre todo en la arteriola. El mecanismo de acción celular responsable de este efecto no se ha explicado totalmente. En caso de hipertensión dicha acción da lugar a un descenso de la presión arterial (más la diastólica que la sistólica) y a un incremento de la frecuencia cardiaca del volumen sistólico y del volumen-minuto cardiaco. (PLM 2005)

CLORHIDRATO DE RANITIDINA

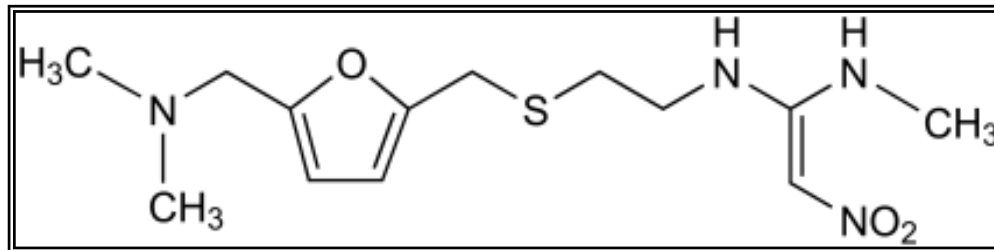


Figura 6: Estructura química del clorhidrato de Ranitidina

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La ranitidina está indicada en el tratamiento de úlcera péptica, gástrica y duodenal, úlcera postoperatoria, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, prevención y tratamiento del sangrado gastrointestinal superior y prevención del síndrome por aspiración (síndrome de Mendelson), gastritis erosiva causada por medicamentos que lesionan la mucosa gastroduodenal, profilaxis y tratamiento de la úlcera gastrointestinal por estrés o por AINEs, úlcera duodenal asociada con infección por *H. pylori* asociada con antibióticos y en aquellos estados en donde se requiera un control efectivo de la secreción ácida.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

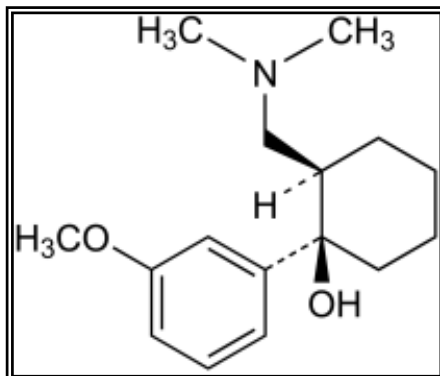
La ranitidina es un antagonista de la histamina a nivel de los receptores H₂, que actúa por competencia con aquellos, uniéndose a los receptores y, al no permitir la acción de la histamina, la secreción de ácido clorhídrico se inhibe en forma poderosa.

Después de su administración oral, la máxima concentración plasmática se alcanza dentro de la 2a-3a hora y de 15 minutos cuando es administrado intravenosamente; los alimentos no interfieren con su absorción, posterior a su administración oral de 150 mg las concentraciones plasmáticas oscilan entre 300-550 ng/ml, la biodisponibilidad es de 50% y su volumen de distribución es de 1.2 a 1.8 l/kg, La ranitidina se une en 15% a las proteínas plasmáticas, la mayoría de la dosis es excretada por orina como ranitidina sin cambio.

En el caso de los pacientes con daño renal severo, la vida media de eliminación se ve incrementada. (<http://plm.wyeth.com.mx/>. 21-07-2009)

CLORHIDRATO DE TRAMADOL

Figura 7: Estructura química del clorhidrato de Tramadol



INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El Tramadol está indicado en los procesos que cursen con dolor de moderado a severo, de origen agudo o crónico (fracturas, luxaciones, infarto agudo del miocardio, cáncer, etcétera), también puede utilizarse como analgésico preoperatorio, como complemento de anestesia quirúrgica, en el postoperatorio y procedimientos de exploración diagnóstica que cursen con dolor.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El Tramadol se absorbe más del 90% después de la administración oral. La unión a proteínas es alrededor de 20%. El tramadol y sus productos de biotransformación son casi completamente excretados por vía renal. En casos de insuficiencia renal y hepática, la vida media podría estar ligeramente prolongada. La concentración sérica efectiva usualmente es de 100-300 ng/ml.

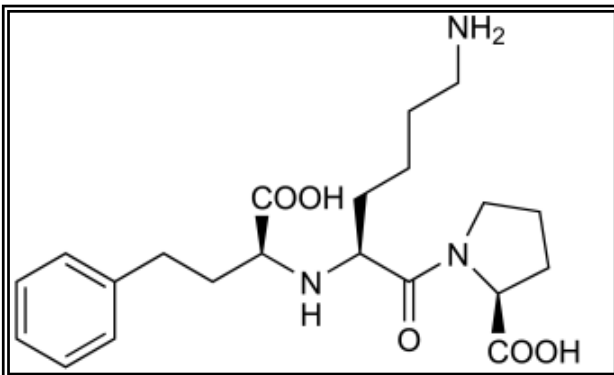
El clorhidrato de tramadol, es un analgésico considerado dentro del grupo de los agonistas opiáceos; es un potente analgésico. La administración oral de Tramadol es igual de eficaz que en la aplicación parenteral. A dosis terapéuticas no causa alteraciones en el aparato respiratorio. El Tramadol es un analgésico de acción central.

Es un agonista puro con una afinidad fundamentalmente para el receptor μ . Adicionalmente, el Tramadol activa sistemas descendentes inhibitorios del dolor, ya que inhibe la reutilización de noradrenalina y serotonina. El Tramadol tiene un efecto antitúxico. La motilidad gastrointestinal no es afectada. La potencia de Tramadol es reportada por ser de 1/10 a 1/6 de la morfina.

(<http://plm.wyeth.com.mx/>. 21-07-2009)

LISINOPRIL

Figura 8: Estructura química de Lisinopril



INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Antihipertensivo. El lisinopril está indicado en el manejo de la hipertensión media a severa.

Se ha usado como monoterapia o en combinación con otra clase de agentes antihipertensivos.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El lisinopril es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).

Después de la administración oral de lisinopril, la concentración plasmática máxima se presenta a las 7 horas aproximadamente. El descenso en las concentraciones plasmáticas presenta una fase terminal prolongada, lo cual no contribuye con la acumulación del fármaco.

Esta fase terminal probablemente representa una unión saturable a la ECA y no es proporcional a la dosis. Basados en la recuperación urinaria, el promedio de absorción del fármaco es aproximadamente del 25%, con una gran variación interindividual (6 al 60%) en todas las dosis administradas (5 a 80 mg).

La absorción del lisinopril no se ve influenciada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal.

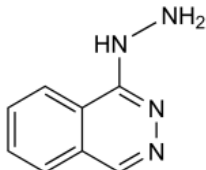
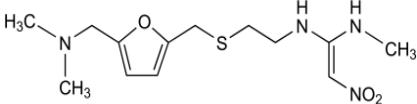
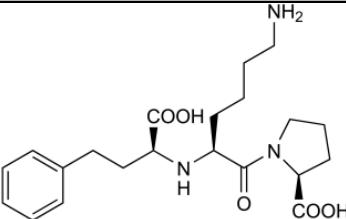
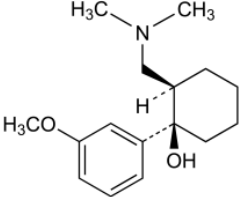
Distribución: El lisinopril no se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Después de administrar dosis múltiples, el fármaco presenta una vida media de acumulación efectiva de 12 horas. En promedio, los pacientes ancianos presentan niveles plasmáticos mayores que los pacientes jóvenes.

Eliminación: El lisinopril no es biotransformado y se excreta sin cambios por la orina. En pacientes con deterioro renal, la eliminación del lisinopril se ha visto disminuida; sin embargo, esta reducción es clínicamente importante sólo cuando la velocidad de filtración glomerular es inferior a los 30 mg/min.

(<http://plm.wyeth.com.mx/>, 21-07-2009)

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y QUÍMICAS DE LOS FÁRMACOS

Tabla 1: Características físicas y químicas de clorhidrato de Hidralazina, clorhidrato de Ranitidina, clorhidrato de Tramadol y Lisinopril

ESPECIFICACIÓN	FÁRMACO			
	HIDRALAZINA	RANITIDINA	LISINOPRIL	TRAMADOL
ESTRUCTURA				
SINÓNIMOS	Monoclorhidrato de 1-hidrazino ftalazina; Apresoline	N-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]-metil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenediamina; Zantac	Dihidrato de (S) -1-[N ₂ -[1-(carboxi)-3-fenilpropil]-L-lisil];-L-Prolina Prinivil	Ciclohexanol, (±)-cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-. Clorhidrato; Ultram, Zydol
FORMULA	C ₈ H ₈ N ₄ .HCl	C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ S.HCl	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₅ .2H ₂ O	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ .HCl
PESO MOLECULAR	196.6 g/mol	350.9 g/mol	441.5 g/mol	299.8 g/mol

ESPECIFICACIÓN	FÁRMACO			
	HIDRALAZINA	RANITIDINA	LISINOPRIL	TRAMADOL
DESCRIPCIÓN	Polvo cristalino blanco, funde entre 270 y 280°C con descomposición	Polvo amarillento que se funde entre 133° y 134°	Cristales blancos, su punto de fusión no se encuentra reportado	Cristales blancos que se funden aproximadamente a 180°C
SOLUBILIDAD	Agua, etanol	Agua, ácido acético, metanol y etanol	Agua, metanol, poco soluble en: acetona etanol, acetonitrilo	Muy soluble en agua
SOLUBILIDAD EN AGUA	40 mg/ml	1000mg/ml	87mg/ml	33mg/ml
Log P	1 (octanol/agua), 0.73	0.3	0.91	3.01 (octanol/agua)
pKa's	0.5, 7.1	2.7, 8.2	2.5, 4.0, 6.7, 10.1	8.3, 9.41
CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA	Antihipertensivo	Antihistamínico	Antihipertensivo Inhibidores de ECA, Atacaoides	Analgésico opioide
DOSIS MÍNIMA	25 mg	75 mg	5 mg	50 mg
DOSIS MÁXIMA	50 mg	300 mg	20 mg	50 mg
SCB	III	III	III	I

(Patiño 2008, Págs. 30-33)

(Remington 2003, Págs.1331, 1418, 1424 y 1728)

PARTIE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL**Material**

- 1 Botella de Mariotte
- 2 Venoclisis
- 1 Matraz de bola con vástago de 250 ml
- 1 Dispositivo de entrada
- 3 Termómetros de mercurio de 150 °C
- 2 Barras magnéticas
- 2 Agitadores magnéticos
- 2 Parrillas
- Probetas graduadas 1, 10, 25 y 100 ml
- Vasos de precipitado de 100, 250 y 1000 ml
- 30 Tubos de ensaye
- 2 Gradillas
- Matraces volumétricos de 25, 50, 100, 200, 250, 1000 y 2000 ml
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 ml

Equipos

- Espectrofotómetro Cary 100 Conc UV-Visible (Varian[®])
- Balanza analítica (OHAUS[®])
- pH metro (Mettler Toledo[®])

Reactivos

- Ácido Clorhídrico 11.97M
- Agua Destilada (Millipore[®])
- Fosfato de Potasio Monobásico (Química Mayer[®])
- Acetato de Sodio Trihidratado (J.T.Baker[®])
- Ácido Acético 17.47M (J.T. Baker[®])
- Hidróxido de Sodio (Fermont[®])

Principios Activos

Tabla 2: Datos de los Principios Activos utilizados en la experimentación.

PRINCIPIO ACTIVO	PROVEEDOR	LOTE
Clorhidrato de Tramadol	Farmacéuticos Rayere [®]	K2426
Clorhidrato de Ranitidina	Quifa [®]	M110366A
Clorhidrato de Hidralazina	Cedprof [®]	BH10607-10-001
Lisinopril	Laboratorio Kendrick [®]	1196

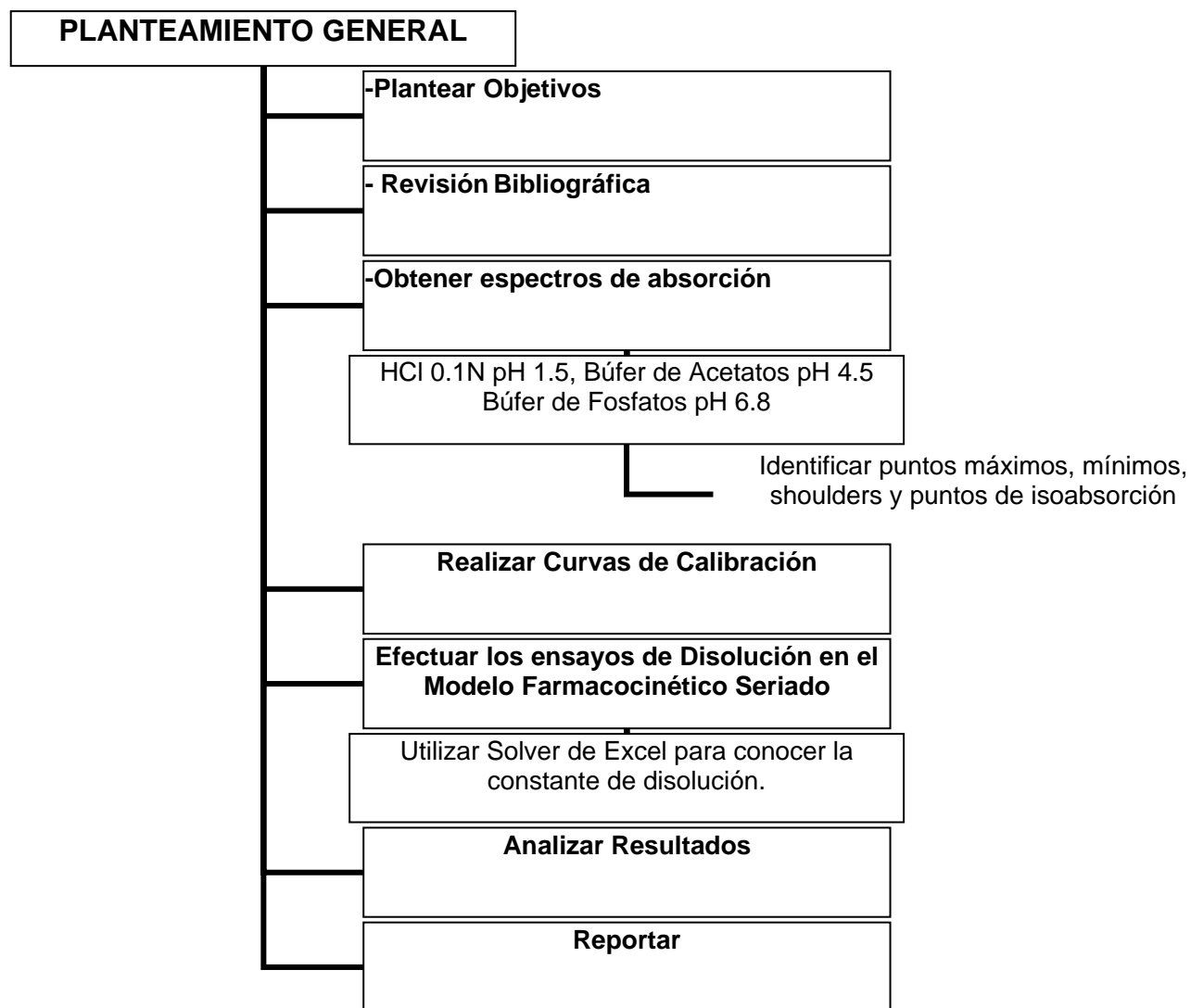


Figura 9: Esquema General del Procedimiento Experimental

OBTENCIÓN DE LOS ESPECTROS DE ABSORCIÓN

Los espectros de absorción son gráficos que permiten conocer las longitudes de onda óptimas para realizar las calibraciones. Se obtuvieron en tres medios de disolución (HCl 0.1N pH 1.5, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8), para conocer el comportamiento que tiene cada uno de los fármacos.

OBTENCIÓN DE LAS CURVAS DE CALIBRACIÓN

Una curva de calibración muestra la relación entre la señal medida y la concentración del analito, en el caso específico del espectrofotómetro la respuesta obtenida es la absorbancia.

La ecuación de una curva de calibración lineal es:

$$y = \beta_1 x + \beta_0$$

Donde "y" es la señal y la "x" es la cantidad de analito. Las constantes β_0 y β_1 son, respectivamente, la ordenada en el origen verdadera y la pendiente verdadera. Las curvas deben tener por lo menos 5 concentraciones y se realizan por triplicado.

Criterios de aceptación:

- ✓ $CV \leq 2\%$
- ✓ $r^2 \geq 0.98$
- ✓ $IC(\beta_1)$, no debe incluir el cero
- ✓ $IC(\beta_0)$, debe incluir el cero

Para trabajar con los cuatro fármacos en tres medios de disolución era necesario realizar 12 curvas de calibración; sin embargo para tres de ellos (Clorhidrato de Tramadol, Clorhidrato de Ranitidina y Clorhidrato de Hidralazina), se logró determinar un punto de isoabsorción en sus espectros de absorción en los tres medios, y de esta manera se realizó sólo una curva de calibración que sirviera para cuantificar dicho fármaco en los tres medios de disolución. Las curvas se realizaron en el medio de disolución que favoreciera más la ionización del fármaco y por ende se encontrara más soluble.

El Lisinopril presentó un punto de isoabsorción sólo en dos medios de disolución, por lo tanto fue necesario realizar una calibración en la que se logró cuantificar Lisinopril en HCl 0.1N pH 1.5 y en búfer de Fosfatos pH 6.8, esta calibración posteriormente permitió conocer los valores de Lisinopril en Búfer de Acetatos pH 4.5, la justificación para esta decisión se explica con mayor detalle en la parte correspondiente a los resultados de Lisinopril.

VALIDACIÓN DE LAS DILUCIONES UTILIZADAS

Al realizar cada perfil de disolución se utilizaron 250mg de fármaco, de tal manera que fue necesario realizar diluciones para lograr cuantificar el analito adecuadamente. Se realizó la validación de las diluciones utilizadas, esto fue muy semejante a realizar las curvas de calibración, pero a diferencia, este procedimiento se realiza por sextuplicado. Se debe demostrar la linealidad, precisión, exactitud, así como también la reproducibilidad.

MÉTODO UTILIZADO EN EL MODELO FARMACOCINÉTICO SERIADO

La liberación se realizó en un dispositivo simulador de procesos cinéticos. Este simulador consiste en varios recipientes que reciben un flujo constante de medio a una velocidad controlada, con eso se controla la velocidad de entrada y salida de la cantidad de fármaco (ver Fig. 10). Las constantes reales de velocidad de entrada y salida de cada compartimento están determinadas mediante los modelos mamilares, y de esta manera podremos estimar la constante de liberación de cada fármaco: Clorhidrato de Hidralazina, Clorhidrato de Ranitidina, Clorhidrato de Tramadol y Lisinopril.

Para el estudio de disolución se colocan 250 mg de fármaco dentro de una bolsa de difusión en el sitio de entrada, el cual recibe un flujo de 5 ml/min, bajo agitación. El flujo se vierte a otro recipiente el cual recibe un flujo adicional de 8 ml/min, bajo agitación. La solución saliente de este último recipiente se muestrea a 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60,.....n (min) hasta que se llegue al 10% de la concentración máxima. Se determina la concentración del fármaco en cada

tiempo utilizando las curvas de calibración establecidas previamente. Las concentraciones obtenidas se analizan para determinar las constantes reales y se someten al análisis de Solver de Excel para estimar la constante desconocida, la constante de liberación.

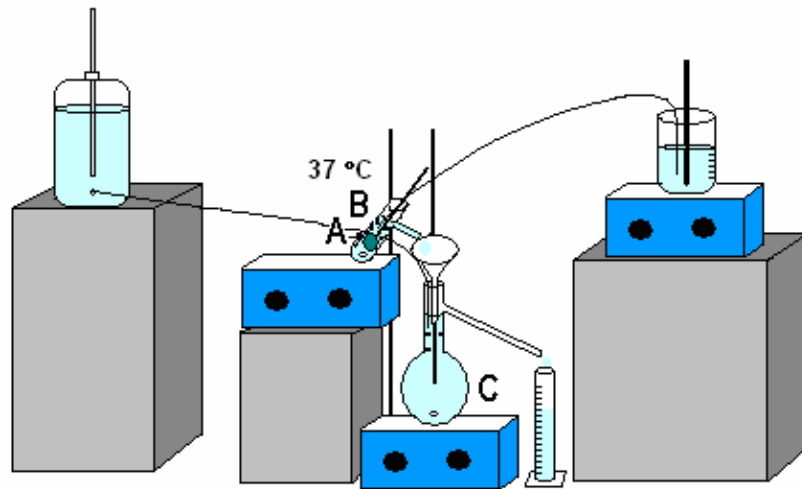


Figura 10: Ilustración del Modelo Compartimental Seriado utilizado en los ensayos de disolución.

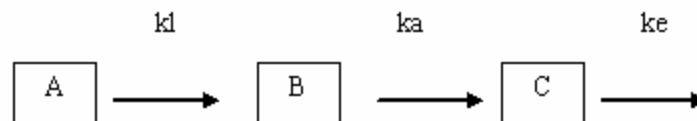


Figura 11: Ilustración de los dispositivos en los cuales el fármaco debe circular, donde “A” es el sitio de liberación, “B” el sitio de entrada y “C” es el compartimento.

OBTENCIÓN DE CONSTANTES DE ABSORCIÓN Y ELIMINACIÓN APARENTES

Las constantes de entrada (k_a) y salida (k_e) de los datos obtenidos en cada ensayo se estiman mediante los gráficos de los perfiles de disolución. La constante de salida se estima obteniendo el valor de la pendiente de la fase logarítmica lineal terminal de la gráfica de logaritmo natural de la concentración en función del tiempo y la constante de entrada se estima mediante el método de los

residuales. El método de los residuales es una técnica empleada normalmente en farmacocinética para resolver una curva de distintos componentes exponenciales. (Gibaldi 1982, págs. 287-298).

OBTENCIÓN DE CONSTANTE DE LIBERACIÓN UTILIZANDO SOLVER DE EXCEL.

A continuación se muestra un ejemplo de cómo se fijaron los datos en Excel, para obtener las constantes de disolución para cada ensayo.

1. Se introduce la ecuación obtenida con las transformadas de Laplace para el modelo compartimental seriado en una hoja de cálculo en Excel. Se puede dividir en tres partes para que resulte más sencillo (R, S y T).

C= Cantidad

$$R = (ka \cdot kd \cdot A / ((-kd + ke)(-kd + ka)))$$

$$S = (ka \cdot kd \cdot A / ((-ka + ke)(-ka + kd)))$$

$$T = (ka \cdot kd \cdot A / ((-ke + ka)(-ke + kd)))$$

$$C = R \cdot \exp(-kd \cdot t) + S \cdot \exp(-ka \cdot t) + T \cdot \exp(-ke \cdot t)$$

R	-778223.314
S	346399.873
T	431823.441

2. Colocan el valor de:

Vd = Volumen de distribución, es la capacidad de medio de disolución que le cabe al matraz de bola con vástago, este puede variar en cada ensayo así que siempre se mide.

Ka = Constante de absorción teórica, se obtiene dividiendo la velocidad de flujo del dispositivo de entrada (ml/min.) / Volumen del dispositivo de entrada (ml).

Ke = Constante de eliminación teórica, se obtiene dividiendo el Flujo total (ml) / Volumen del matraz de bola con vástago (ml).

Ka y Ke teóricas se modifican en cada ensayo ya que no siempre se tiene el mismo volumen de medio de disolución en los dispositivos.

Kd = Es la constante de disolución que se debe estimar.

D = Dosis (mg).

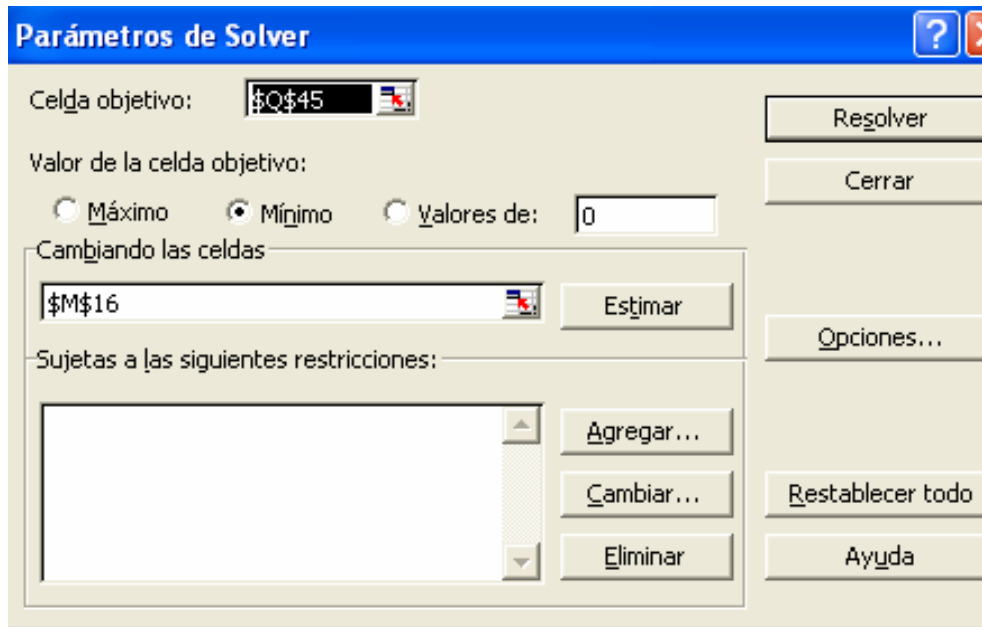
PARTE EXPERIMENTAL

Vd	300	ml
ka	0.2631	min-1
ke	0.0433	min-1
kd	0.1411	min-1
D	250000	mcg

3. En la columna A, se introducen los valores de concentración que se obtuvieron en un ensayo experimental.
4. La columna B muestra la cantidad teórica obtenida de la ecuación resultante con las Transformadas de Laplace como se mencionó en la indicación 1.
5. La columna C muestra la concentración estimada teórica, ésta concentración es el resultado de dividir la cantidad (columna B), entre el Volumen de distribución.
6. La columna D es el error, el cual se obtiene restando la Concentración estimada menos la Concentración experimental.
7. La columna E es el error al cuadrado, de esta columna se obtiene también la sumatoria.

TIEMPO	A	B	C	D	E
	CONCENTRACIÓN EXPERIMENTAL	CANTIDAD ESTIMADA MODELO	CONCENTRACIÓN ESTIMADA mcg/ml		
2	22.0209	13838.7658	46.1292	24.1083	581.2092
4	102.2597	41568.1812	138.5606	36.3009	1317.7551
6	204.5685	70787.7479	235.9592	31.3907	985.3730
8	312.0320	95981.9168	319.9397	7.9077	62.5317
10	408.2534	115244.1230	384.1471	-24.1063	581.1124
15	499.6636	138493.6600	461.6455	-38.0181	1445.3743
20	501.2346	137091.8500	456.9728	-44.2617	1959.1017
25	451.7002	123821.8580	412.7395	-38.9607	1517.9360
30	379.5342	106550.9800	355.1699	-24.3643	593.6190
40	253.6610	73565.0961	245.2170	-8.4440	71.3017
50	166.7182	48800.9006	162.6697	-4.0485	16.3904
60	107.1690	31910.0927	106.3670	-0.8020	0.6432
70	69.2695	20754.6681	69.1822	-0.0873	0.0076
80	47.0817	13472.2461	44.9075	-2.1742	4.7271
90	33.4143	8738.5723	29.1286	-4.2858	18.3677
100	22.0474	5666.5587	18.8885	-3.1589	9.9788
110	14.5481	3674.1139	12.2470	-2.3010	5.2947
120	9.5141	2382.1477	7.9405	-1.5736	2.4763
					9173.2000

8. Después de haber ingresado todos los datos, es necesario poner un valor (cualquiera) a Kd, para que Solver pueda estimarla.
9. Se activa la opción de Solver de Excel en Herramientas => Complementos => Solver, después de hacer esto la opción Solver se verá al desplegar la barra de Herramientas.
10. Elegir la opción Solver, y aparecerá la siguiente pantalla:



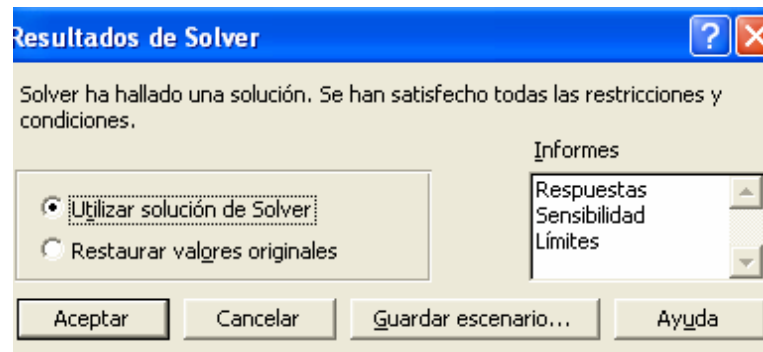
En donde se debe elegir:

Celda objetivo, es la celda en donde se encuentra la sumatoria del error al cuadrado.

Cambiando las celdas, aquí se selecciona la celda que elegimos para obtener el resultado de Kd.

Mínimo: para que Solver elija una Kd, que nos arroje el valor mínimo de la sumatoria del error al cuadrado, con lo cual las concentraciones teóricas se modifican de tal manera que el perfil obtenido por Solver sea lo más semejante a los valores obtenidos experimentalmente en el perfil de disolución.

11. Finalmente se elige la opción resolver y Solver halla una solución, que satisface las restricciones que se colocaron previamente.



12. Aceptar.

13. Ahora ya se conoce la constante de disolución de un fármaco utilizando el Modelo Compartimental Seriado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los perfiles de disolución obtenidos con el modelo compartimental seriado simulan de mejor manera lo que sucede *in vivo* cuando se administra un medicamento, puesto que no hay saturación del medio de disolución, como ocurre en las pruebas de disolución comunes. Es importante mencionar que a partir de este perfil se pueden obtener una serie de parámetros cinéticos (Constantes de liberación, absorción y eliminación) que sirven para caracterizar un medicamento, los cuales permiten realizar comparaciones cualitativas y cuantitativas de dos formulaciones.

Algunas de las ventajas del Modelo Compartimental Seriado:

- Es de bajo costo
- Garantiza las condiciones Sink (Cuando el volumen del medio de disolución es 5 a 10 veces mayor que el volumen requerido para preparar una solución saturada o $C < 0.15 CS$ o $C \ll CS$).
- Se pueden efectuar cambios graduales o drásticos en el medio de disolución.
- Agitación suave y homogénea
- Ajuste de flujo y temperatura

Tabla 3: Longitudes de onda adecuadas para realizar las calibraciones.

FÁRMACO	LONGITUDES DE ONDA (nm)		
	HCl 0.1N pH 1.5	BÚFER DE ACETATOS pH 4.5	BÚFER DE FOSFATOS pH 6.8
Clorhidrato de Ranitidina	243	243	243
Lisinopril	206	215	206
Clorhidrato de Hidralazina	293	293	293
Clorhidrato de Tramadol	276	276	276

En esta tabla se observa que para los fármacos Clorhidrato de Ranitidina, Clorhidrato de Hidralazina y Clorhidrato de Tramadol se utilizó solamente una longitud de onda adecuada para realizar la calibración que permitiera cuantificar cada fármaco en los tres medios de disolución, esto fue posible porque existe un punto de isoabsorción en los tres medios; sin embargo para

lograr cuantificar Lisinopril se realizó una calibración a 206 nm, con la cual fue posible cuantificar Lisinopril en HCl 0.1N pH 1.5, así como Lisinopril en Búfer de Fosfatos pH 6.8. Para la cuantificación de Lisinopril en Búfer de Acetatos pH 4.5 se utilizó una estrategia, que se explica posteriormente en la sección correspondiente a Lisinopril. Los espectros de absorción y las calibraciones se pueden verificar en la sección de los Anexos.

CLORHIDRATO DE TRAMADOL

Los perfiles de disolución que se muestran a continuación pertenecen a Clorhidrato de Tramadol (figuras 12, 13 y 14), se obtuvieron en cada uno de los medios de disolución: HCl 0.1N pH 1.5, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8. Los tiempos de muestreo fueron: 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 y 120 minutos.

En los gráficos de los perfiles de disolución promedio se observan dos líneas, la línea azul muestra la concentración promedio obtenida experimentalmente con el modelo compartimental seriado y la línea rosa muestra la concentración promedio teórica obtenida con Excel al realizar la simulación.

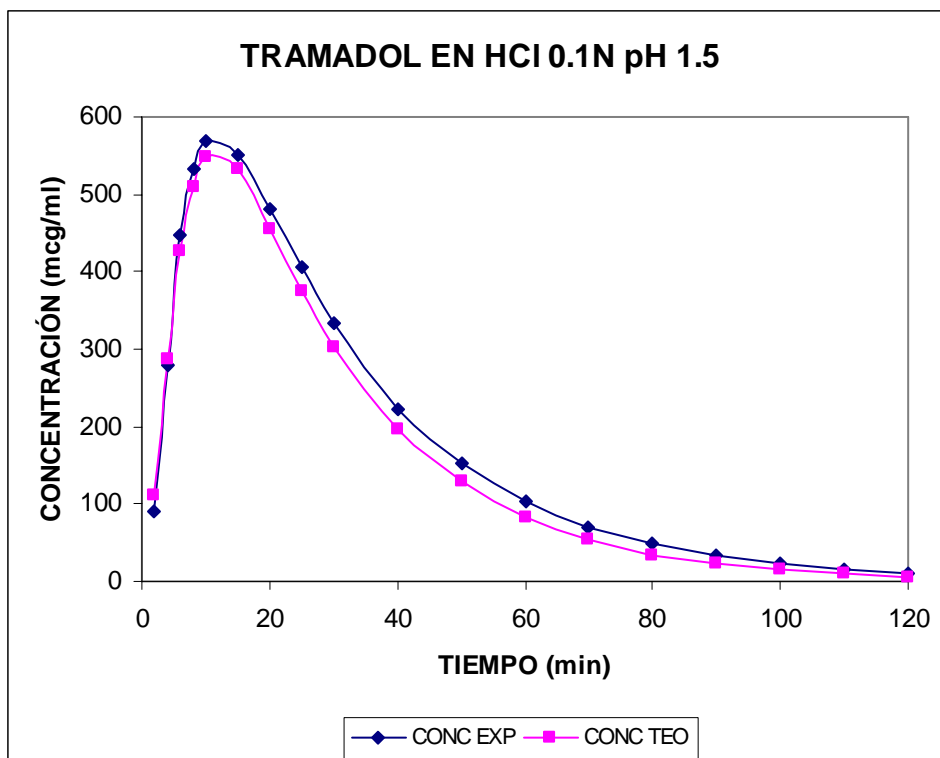


Figura 12: Perfil de disolución promedio de Clorhidrato de Tramadol en HCl 0.1N pH 1.5

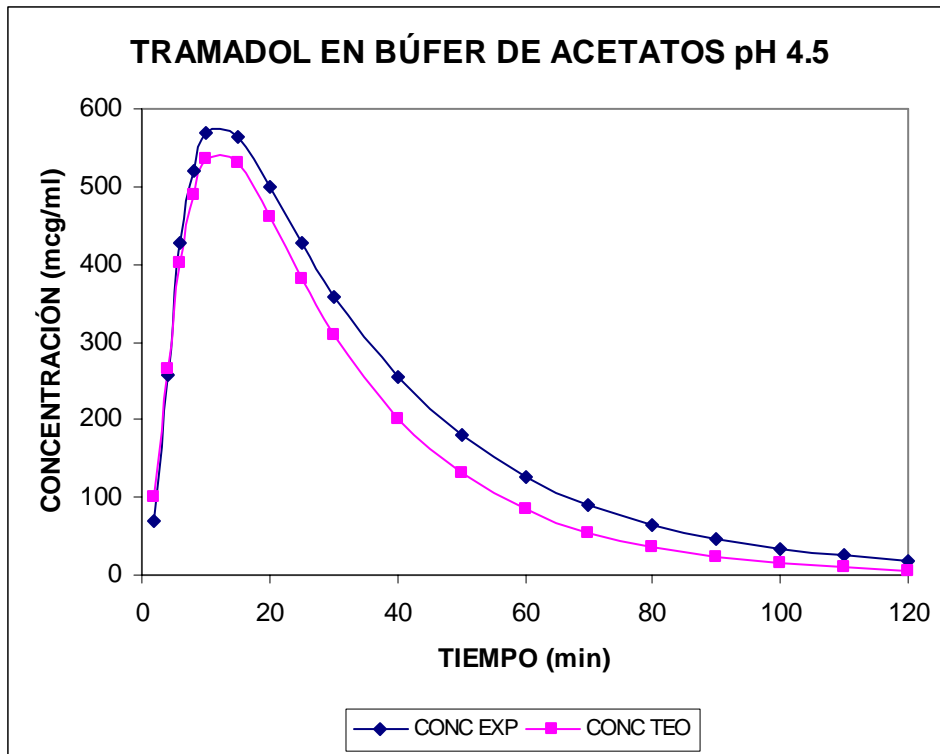


Figura 13: Perfil de disolución promedio de Clorhidrato de Tramadol en Búfer de Acetatos pH 4.5

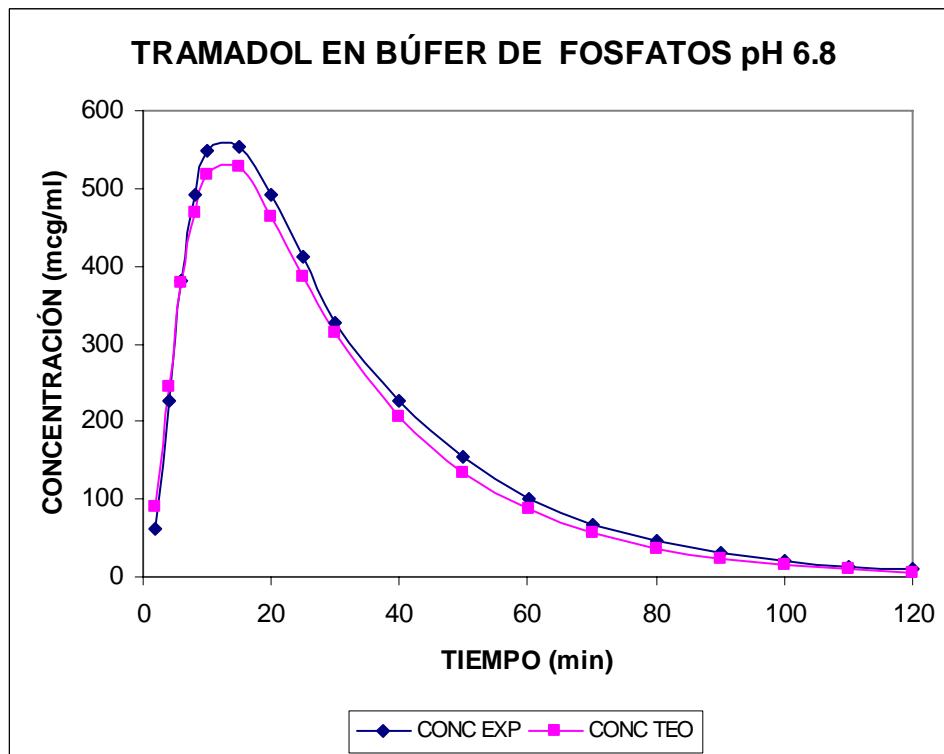


Figura 14: Perfil de disolución promedio de Clorhidrato de Tramadol en Búfer de Fosfatos pH 6.8

Tabla 4: Intervalos de Confianza de las constantes de disolución (min^{-1}), obtenidos para Clorhidrato de Tramadol en cada medio de disolución.

MEDIO DE DISOLUCIÓN	pH	ICI	ICS	PROMEDIO n=3
HCl 0.1N	1,5	0.3003	0.5191	0.4097
Búfer de Acetatos	4,5	0.2594	0.4463	0.3529
Búfer de Fosfatos	6,8	0.2193	0.4122	0.3158

En la figura 15 se muestran los intervalos de confianza de las constantes de disolución para Clorhidrato de Tramadol en HCl 0.1N pH 1.5, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8.

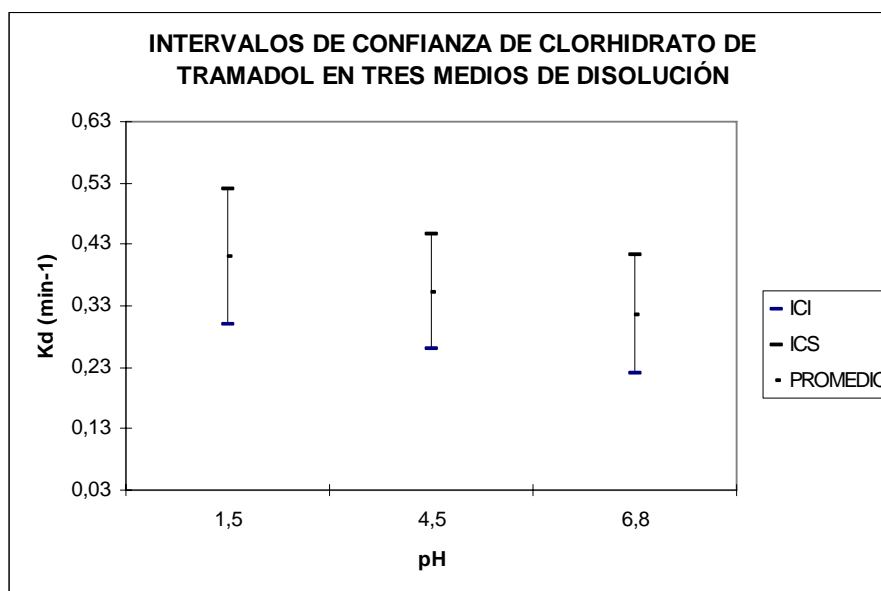


Figura 15: Intervalos de Confianza de las constantes de disolución de Clorhidrato Tramadol en cada medio de disolución.

Tabla 5: Resultados completos de Clorhidrato de Tramadol en HCl 0.1N pH 1.5, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8.

Fármaco	CLORHIDRATO DE TRAMADOL								
Medio de Disolución	HCl 0.1N pH 1.5			BÚFER DE ACETATOS pH 4.5			BÚFER DE FOSFATOS pH 6.8		
No. de ensayo	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Ke gráfica (min ⁻¹)	0.0371	0.0396	0.0367	0.0342	0.0346	0.0351	0.0406	0.0419	0.0372
Ka residuales (min ⁻¹)	0.2569	0.2566	0.2681	0.2648	0.2965	0.1779	0.1811	0.2163	0.2035
Vol. Dispositivo abs. (ml)	19	19	19	19	19	19	19	19	20
Vol. Matraz de bola (ml)	300	300	300	300	300	300	300	300	300
Ke real (min ⁻¹)	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433
Ka real (min ⁻¹)	0.2632	0.2632	0.2632	0.2632	0.2632	0.2632	0.2632	0.2632	0.2500
Kd solver (min ⁻¹)	0.3994	0.4792	0.3506	0.3289	0.4162	0.3135	0.2714	0.3803	0.2956
	Kd SOLVER (min⁻¹)	PROMEDIO	0.4097	Kd SOLVER (min⁻¹)	PROMEDIO	0.3529	Kd SOLVER (min⁻¹)	PROMEDIO	0.3158
		DS	0.0649		DS	0.0554		DS	0.0572
		CV	15.8426		CV	15.7039		CV	18.1133

En esta tabla se muestran las constantes aparentes obtenidas con el método gráfico (Ke) y con el método de residuales (Ka), así como las constantes reales (Ke y Ka) utilizadas para obtener el valor de Kd con Solver de Excel para Clorhidrato de Tramadol en tres medios de disolución.

CLORHIDRATO DE RANITIDINA

Los perfiles de disolución que se muestran a continuación pertenecen a Clorhidrato de Ranitidina (figuras 16, 17 y 18). Se obtuvieron en cada uno de los medios de disolución: HCl 0.1N, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8. Los tiempos de muestreo fueron: 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 y 120 minutos.

En los gráficos de los perfiles de disolución se observan dos líneas, la línea azul muestra la concentración promedio obtenida experimentalmente con el modelo compartimental seriado y la línea rosa muestra la concentración promedio teórica obtenida con Excel al realizar la simulación.

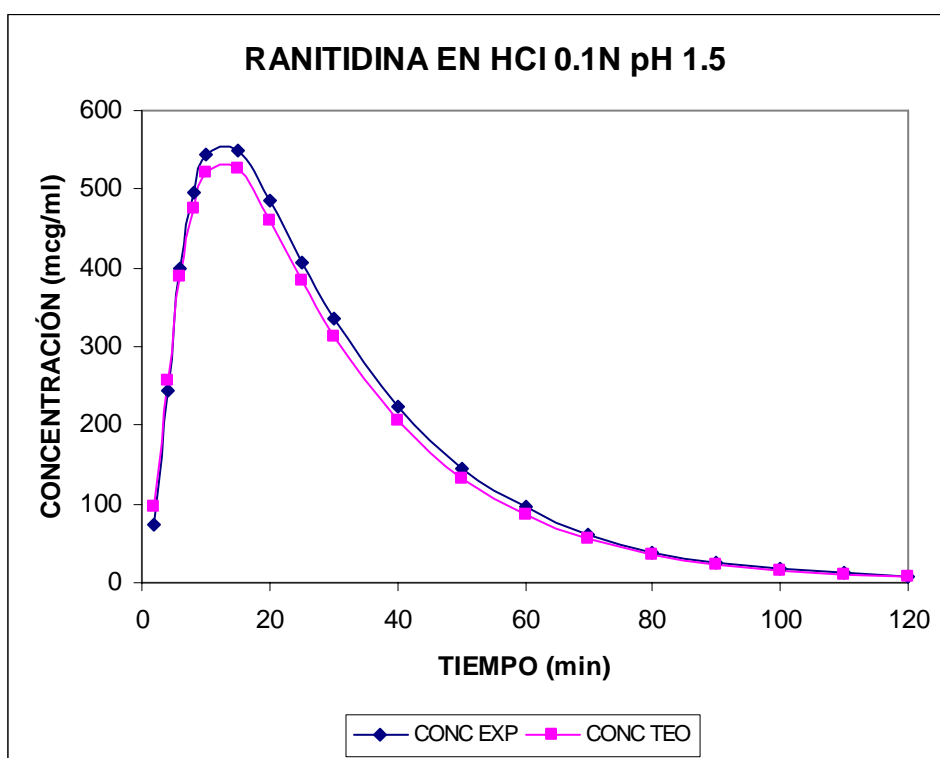


Figura 16: Perfil de disolución promedio de Clorhidrato de Ranitidina en HCl 0.1N pH 1.5

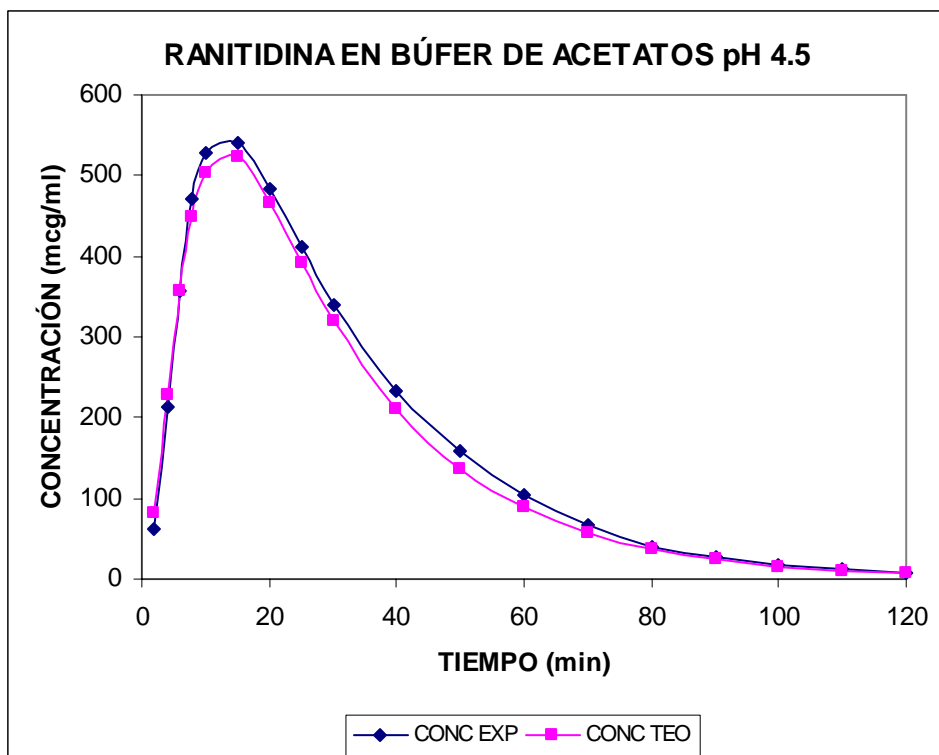


Figura 17: Perfil de disolución promedio de Clorhidrato de Ranitidina en Búfer de Acetatos pH 4.5

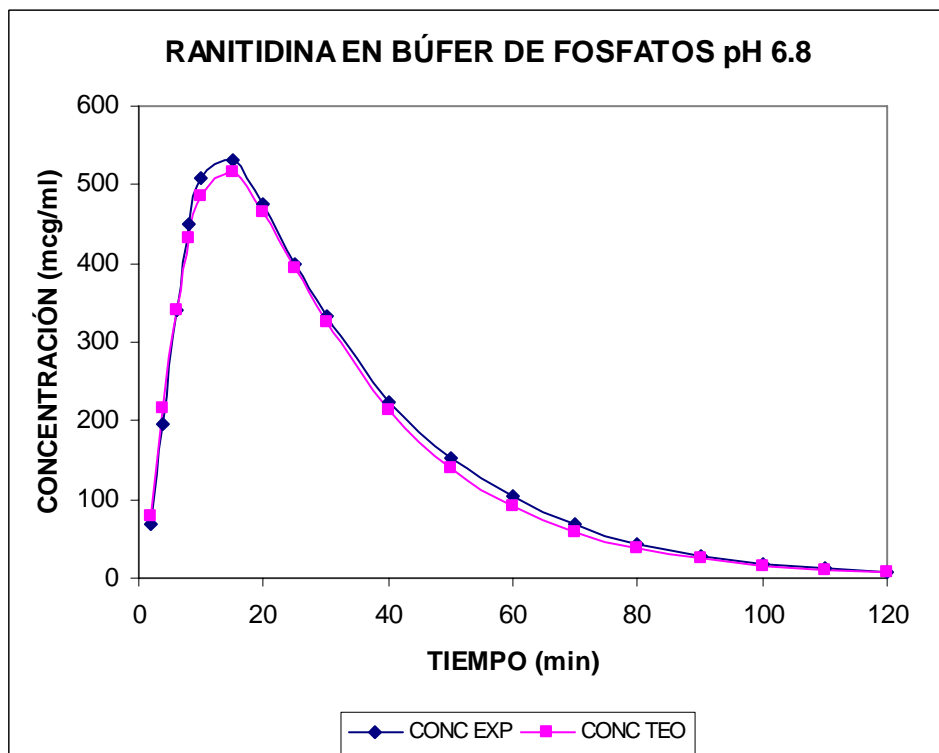


Figura 18: Perfil de Disolución de Clorhidrato de Ranitidina en Búfer de Fosfatos pH 6.8

Tabla 6: Datos obtenidos para los Intervalos de Confianza de las constantes de disolución (min^{-1}) de Clorhidrato de Ranitidina en cada medio de disolución.

MEDIO DE DISOLUCIÓN	pH	ICS	ICI	PROMEDIO n=3
HCl 0.1N	1,5	0.5669	0.2342	0.4005
Búfer de Acetatos	4,5	0.3879	0.2176	0.3027
Búfer de Fosfatos	6,8	0.4527	0.1621	0.3074

En la figura 19 se muestra el gráfico de los intervalos de confianza de constantes de disolución para Clorhidrato de Ranitidina en HCl 0.1N pH 1.5, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8.

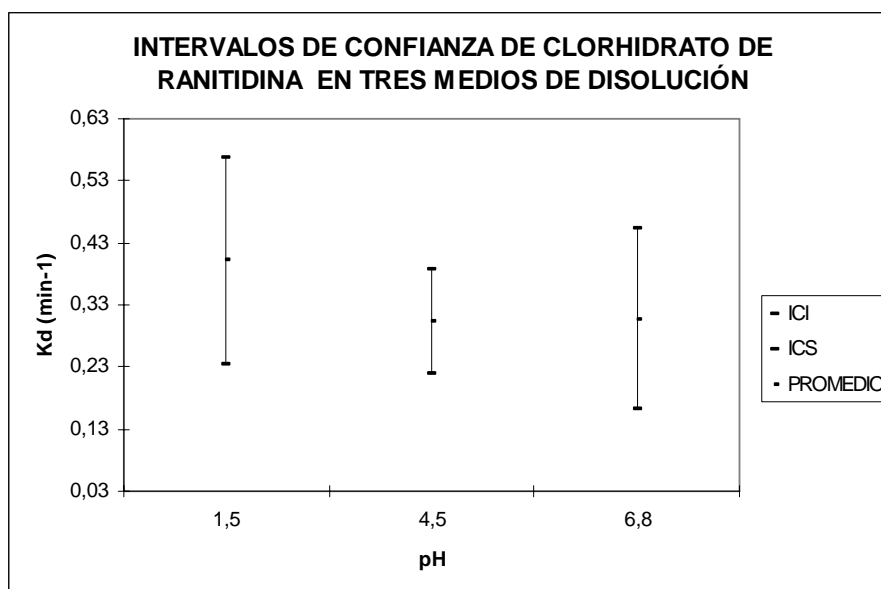


Figura 19: Intervalos de Confianza de las constantes de disolución de Ranitidina en cada medios de disolución

Tabla 7: Resultados completos de Clorhidrato de Ranitidina en HCl 0.1N pH 1.5, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8.

Fármaco	CLORHIDRATO DE RANITIDINA										
	HCl 0.1N pH 1.5			BÚFER DE ACETATOS pH 4.5			BÚFER DE FOSFATOS pH 6.8				
Medio de Disolución											
No. de ensayo	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
Ke gráfica (min ⁻¹)	0.0441	0.0423	0.0404	0.0407	0.0417	0.0448	0.0407	0.0404	0.0420		
Ka residuales (min ⁻¹)	0.2034	0.1969	0.1643	0.1463	0.1592	0.1944	0.1588	0.1736	0.1707		
Vol. Dispositivo abs. (ml)	23	20	23	20	20	22	23	22	22		
Vol. Matraz de bola (ml)	300	300	300	300	300	300	300	300	300		
Ke real (min ⁻¹)	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433		
Ka real (min ⁻¹)	0.2174	0.2500	0.2174	0.2500	0.2500	0.2273	0.2174	0.2273	0.2273		
Kd solver (min ⁻¹)	0.5141	0.3517	0.3358	0.2606	0.3587	0.2888	0.2126	0.3286	0.3810		
Kd SOLVER (min ⁻¹)	PROMEDIO	0.4005		Kd SOLVER (min ⁻¹)	PROMEDIO	0.3027		Kd SOLVER (min ⁻¹)	PROMEDIO	0.3074	
	DS	0.0987			DS	0.0505			DS	0.0862	
	CV	24.6373			CV	16.6814			CV	28.0360	

En esta tabla se muestran las constantes aparentes obtenidas con el método gráfico (Ke) y con el método de residuales (Ka), así como las constantes reales (Ke y Ka) utilizadas para obtener el valor de Kd con Solver de Excel para Clorhidrato de Ranitidina en tres medios de disolución.

CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA

Los perfiles de disolución que se muestran a continuación pertenecen a Clorhidrato de Hidralazina (figuras 20, 21 y 22). Se obtuvieron en cada uno de los medios de disolución: HCl 0.1N pH 1.5, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8. Los tiempos de muestreo fueron: 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140 y 150 minutos.

En los gráficos de los perfiles de disolución se observan dos líneas, la línea azul muestra la concentración promedio obtenida experimentalmente con el modelo compartimental seriado y la línea rosa muestra la concentración promedio teórica obtenida con Excel al realizar la simulación.

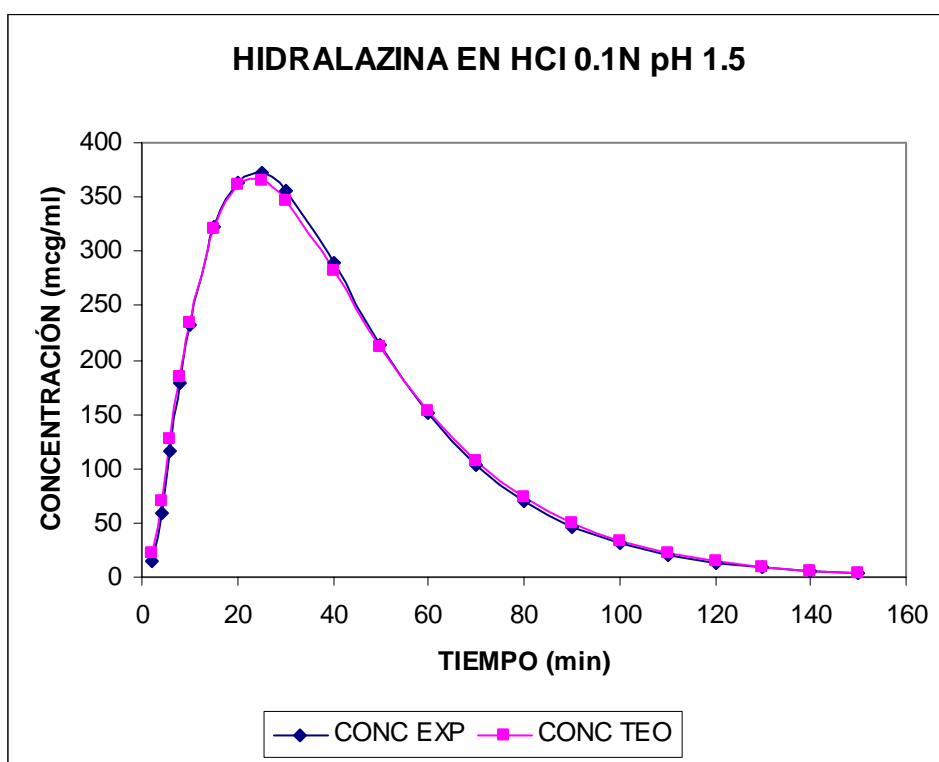


Figura 20: Perfil de disolución de Clorhidrato de Hidralazina en HCl 0.1N pH 1.5

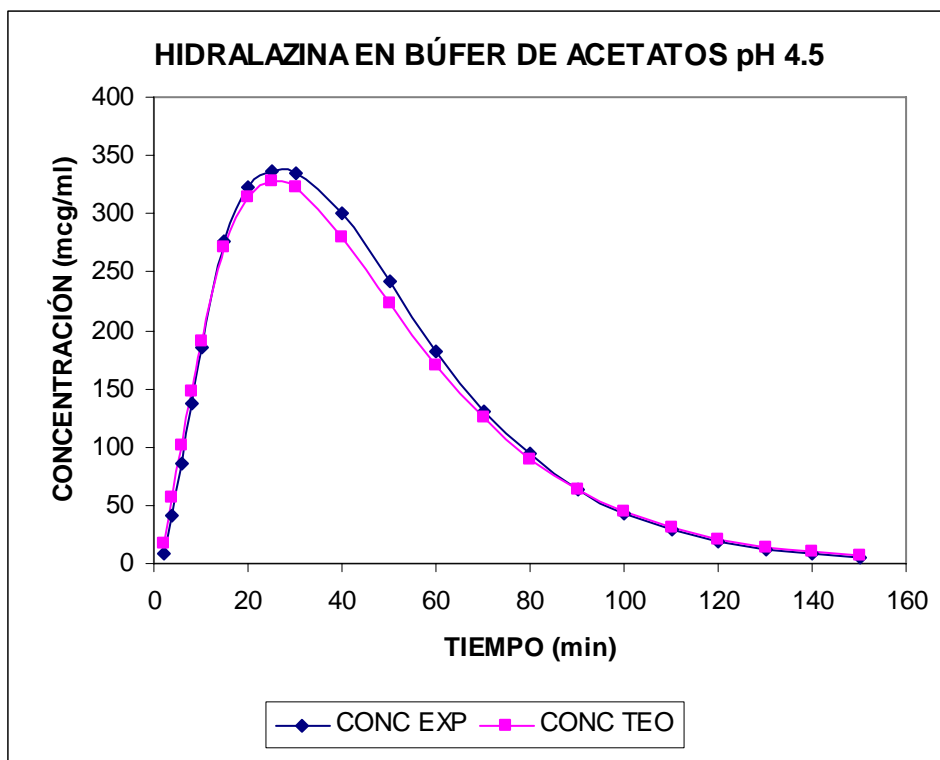


Figura 21: Perfil de disolución de clorhidrato de Hidralazina en Búfer de Acetatos pH 4.5

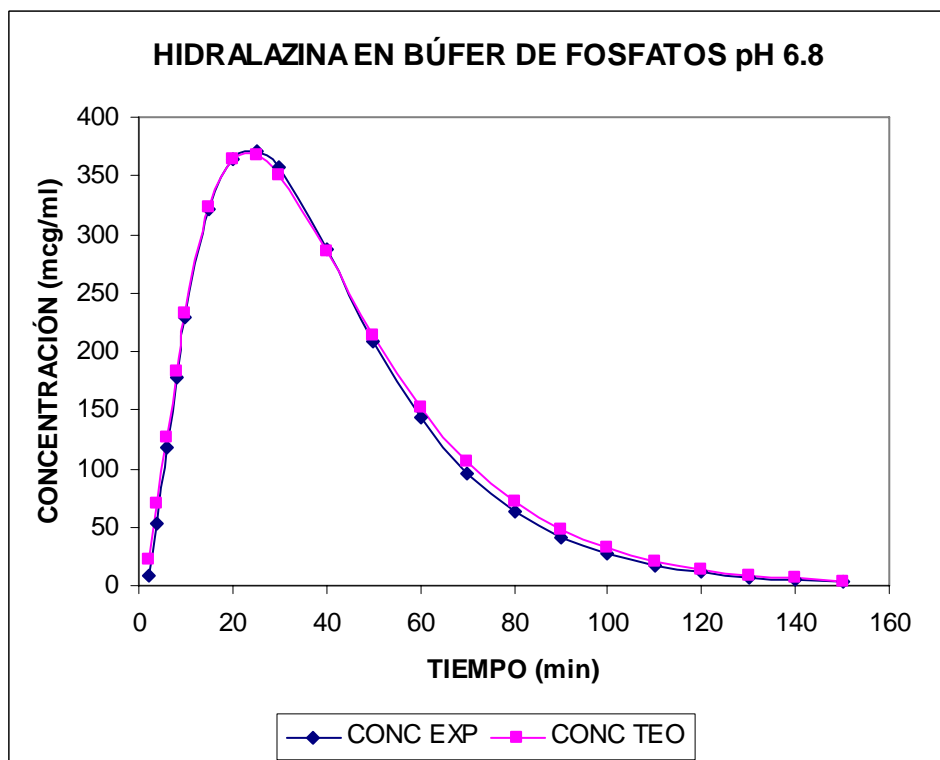


Figura 22: Perfil de Disolución de Clorhidrato de Hidralazina en Búfer de Fosfatos pH 6.8

Tabla 8: Datos obtenidos para los Intervalos de Confianza de las constantes de disolución (min^{-1}) de Clorhidrato de Hidralazina en cada medio de disolución.

MEDIO DE DISOLUCIÓN	pH	ICS	ICI	PROMEDIO n=3
HCl 0.1N	0.0853	0.0506	0.0679	0.0853
Búfer de Acetatos	0.0574	0.0471	0.0522	0.0574
Búfer de Fosfatos	0.0742	0.0668	0.0705	0.0742

En la figura 23 se muestra el gráfico de los intervalos de confianza de constantes de disolución para Clorhidrato de Hidralazina en HCl 0.1N pH 1.5, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8.

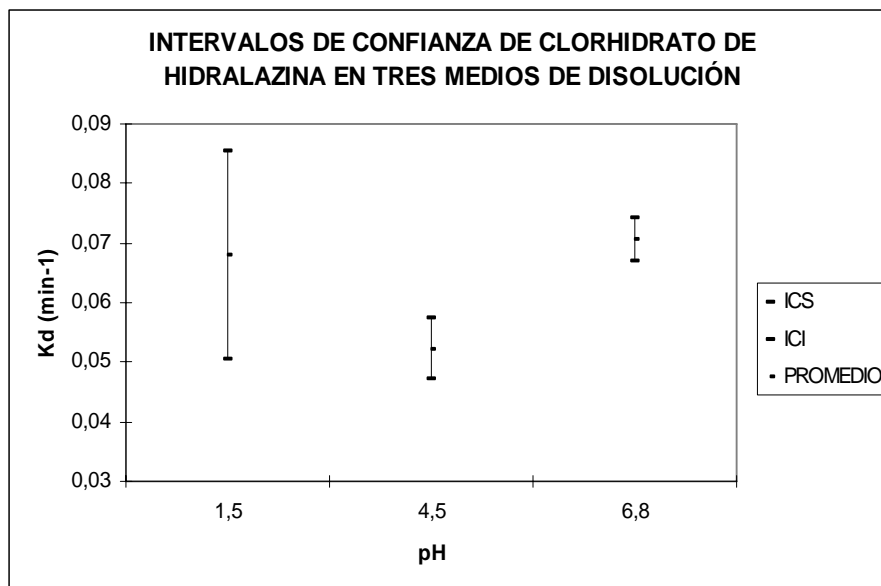


Figura 23: Intervalos de confianza de las constantes de disolución de clorhidrato de Hidralazina en cada medio de disolución.

Tabla 9: Resultados completos de Clorhidrato de Hidralazina en HCl 0.1N pH 1.5, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8.

Fármaco	CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA										
	HCl 0.1N pH 1.5			BÚFER DE ACETATOS pH 4.5			BÚFER DE FOSFATOS pH 6.8				
Medio de Disolución											
No. de ensayo	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
Ke gráfica (min ⁻¹)	0.0774	0.0696	0.0767	0.0646	0.0656	0.0584	0.0864	0.0848	0.0878		
Ka residuales (min ⁻¹)	0.0391	0.0426	0.0423	0.0390	0.0424	0.0380	0.0377	0.0424	0.0447		
Vol. Dispositivo abs. (ml)	21	19	22	20	20	20	22	22	21		
Vol. Matraz de bola (ml)	300	300	300	300	300	300	300	300	300		
Ke real (min ⁻¹)	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433		
Ka real (min ⁻¹)	0.2381	0.2632	0.2273	0.2500	0.2500	0.2500	0.2273	0.2273	0.2381		
Kd solver (min ⁻¹)	0.0712	0.0564	0.0762	0.0544	0.0535	0.0488	0.0717	0.0719	0.0680		
Kd SOLVER (min ⁻¹)	PROMEDIO	0.0679		Kd SOLVER (min ⁻¹)	PROMEDIO	0.0522		Kd SOLVER (min ⁻¹)	PROMEDIO	0.0705	
	DS	0.0103			DS	0.0031			DS	0.0022	
	CV	15.1365			CV	5.8575			CV	3.1294	

En esta tabla se muestran las constantes aparentes obtenidas con el método gráfico (Ke) y con el método de residuales (Ka), así como las constantes reales (Ke y Ka) utilizadas para obtener el valor de Kd con Solver de Excel para Clorhidrato de Hidralazina en tres medios de disolución.

LISINOPRIL

Los perfiles de disolución que se muestran a continuación pertenecen a Lisinopril (figuras 24, 25 y 26) Se utilizaron cada uno de los medios de disolución: HCl 0.1N, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8. Los tiempos de muestreo fueron: 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 y 120 minutos.

Se cuantificó Lisinopril en HCl 0.1N pH 1.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8 utilizando la misma calibración, aprovechando su punto de isoabsorción a 206 nm. Lisinopril no presenta linealidad a pH 4.5 (Búfer de Acetatos) con una longitud de onda de 215 nm. Para lograr cuantificarlo se realizó una dilución de Lisinopril 2/25 Búfer de Acetatos/HCl 0.2N respectivamente para disminuir el pH y de esta manera solo predominara una especie química. Se verificó la linealidad del método (mostrada en los Anexos), posteriormente se comprobó que utilizando las diluciones 2/25 de Lisinopril en Búfer de Acetatos/HCl 0.2N se comportaba de la misma forma que Lisinopril a pH 1.5 (HCl 0.1N), así que se tomó como base esta calibración para lograr cuantificarlo a pH 4.5 (Búfer de Acetatos).

El límite de cuantificación de Lisinopril en Búfer de Acetatos sólo permitió trabajar con concentraciones superiores a 120 mcg/ml, por eso únicamente se muestran pocos resultados.

En los gráficos de los perfiles de disolución se observan dos líneas, la línea azul muestra la concentración promedio obtenida experimentalmente con el modelo compartimental seriado y la línea rosa muestra la concentración promedio teórica obtenida con Excel al realizar la simulación.

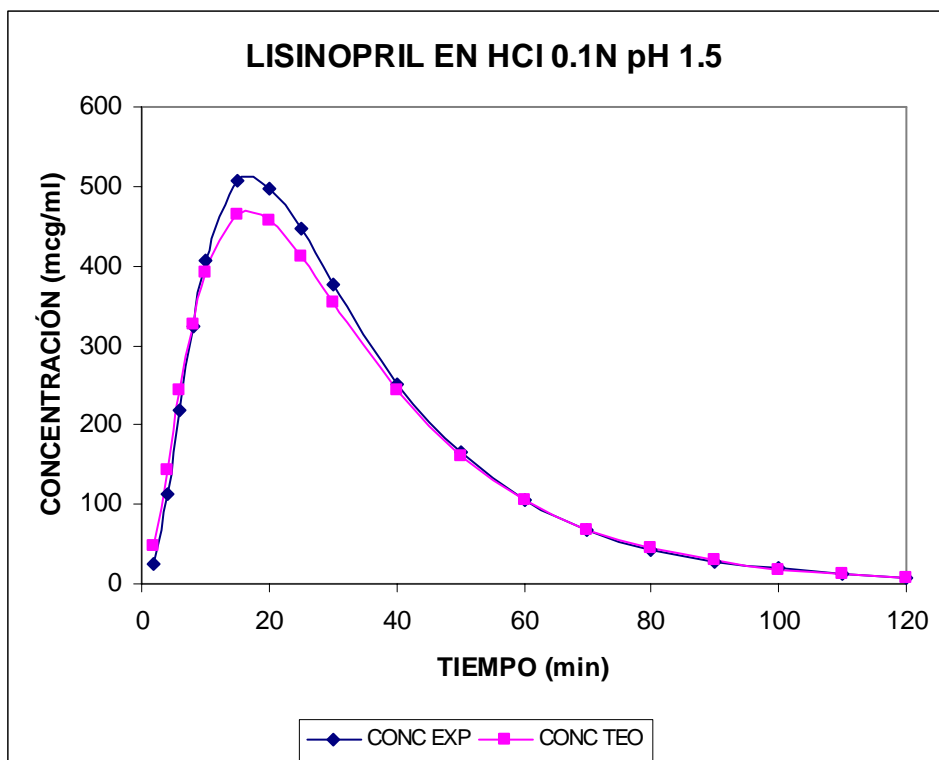


Figura 24: Perfil de disolución promedio de Lisinopril en HCl 0.1N pH 1.5

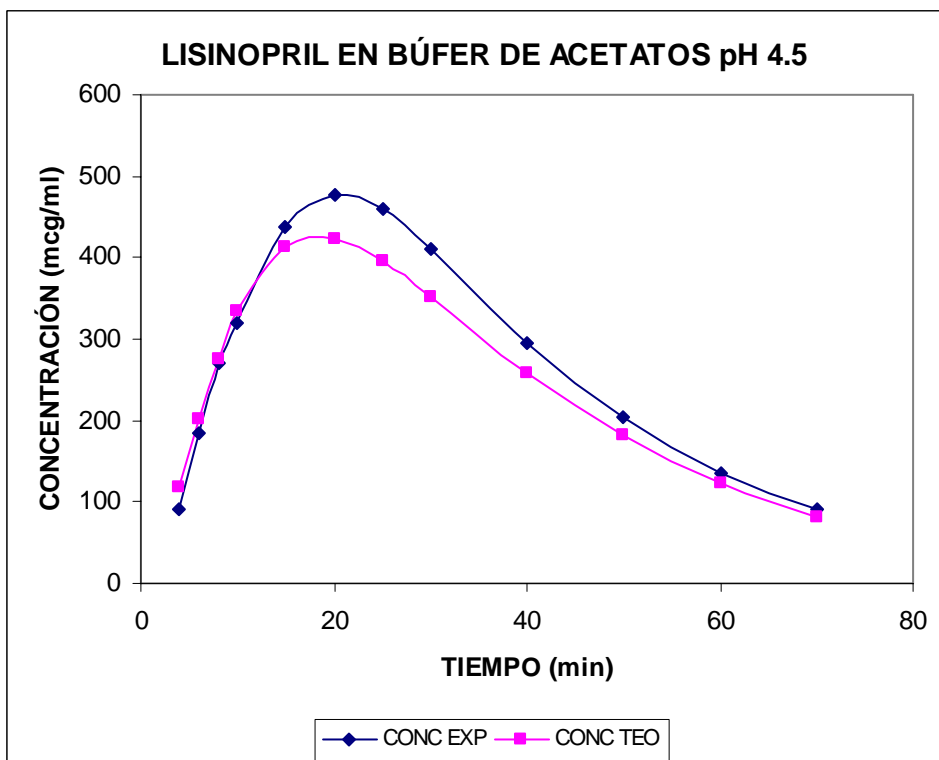


Figura 25: Perfil de disolución promedio de Lisinopril en Búfer de Acetatos pH 4.5

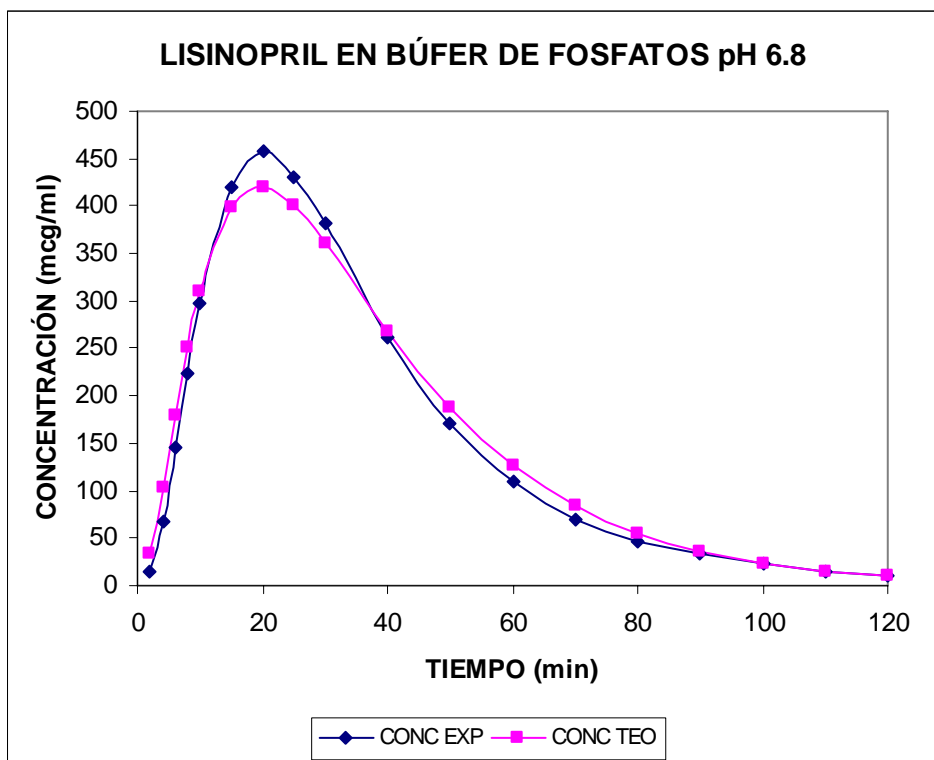


Figura 26: Perfil de disolución promedio de Lisinopril en Búfer de Fosfatos pH 6.8

Tabla 10: Datos obtenidos para los Intervalos de Confianza de las constantes de disolución (min^{-1}) de Lisinopril en cada medio de disolución.

MEDIO DE DISOLUCIÓN	pH	ICS	ICI	PROMEDIO n=3
HCl 0.1N	1,5	0.1998	0.0975	0.1486
Búfer de Acetatos	4,5	0.2092	0.0261	0.1177
Búfer de Fosfatos	6,8	0.1172	0.0837	0.1005

En la figura 27 se muestra el gráfico de los intervalos de confianza de las constantes de disolución para Lisinopril en HCl 0.1N pH 1.5, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8. Se puede observar que el intervalo de confianza para Lisinopril en Búfer de Acetatos pH 4.5 es amplio, esto pudo deberse a que todas las muestras se tuvieron que diluir con HCl 0.2N, ya que Lisinopril no presenta una tendencia lineal a pH 4.5, fue necesario disminuir el pH para que predominara una sola especie química y de esta manera poder cuantificar.

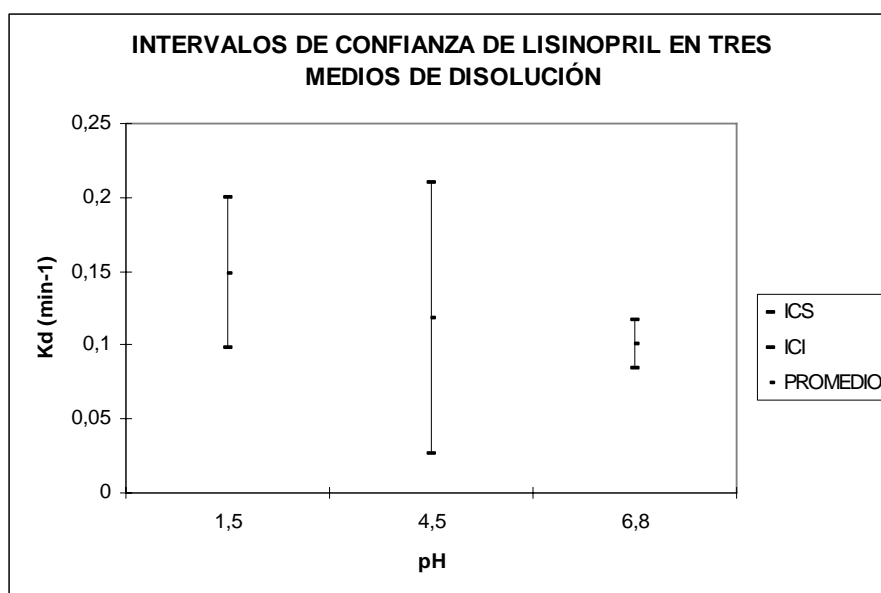


Figura 27: Intervalos de confianza de las constantes de disolución de Lisinopril en cada medio de disolución.

Tabla 11: Resultados completos de Lisinopril en HCl 0.1N pH 1.5, Búfer de Acetatos pH 4.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8.

Fármaco	LISINOPRIL								
Medio de Disolución	HCl 0.1N pH 1.5			BÚFER DE ACETATOS pH 4.5			BÚFER DE FOSFATOS pH 6.8		
No. de ensayo	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Ke gráfica (min ⁻¹)	0.0441	0.0445	0.0407	0.0357	0.0386	0.0384	0.0459	0.0357	0.0412
Ka residuales (min ⁻¹)	0.1481	0.0726	0.1451	0.1532	0.1060	0.1112	0.0993	0.1139	0.1208
Vol. Dispositivo abs. (ml)	20	18	19	18	19	20	18	20	19
Vol. Matraz de bola (ml)	300	300	300	300	300	300	300	300	300
Ke real (min ⁻¹)	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433	0.0433
Ka real (min ⁻¹)	0.2500	0.2778	0.2632	0.2778	0.2632	0.2500	0.2778	0.2500	0.2632
Kd solver (min ⁻¹)	0.1820	0.1227	0.1412	0.1781	0.1019	0.0730	0.0890	0.1056	0.1068
	Kd SOLVER (min⁻¹)	PROMEDIO	0.1486	Kd SOLVER (min⁻¹)	PROMEDIO	0.1177	Kd SOLVER (min⁻¹)	PROMEDIO	0.1005
		DS	0.0303		DS	0.0543		DS	0.0099
		CV	20.4135		CV	46.1524		CV	9.9040

En esta tabla se muestran las constantes aparentes obtenidas con el método gráfico (Ke) y con el método de residuales (Ka), así como las constantes reales (Ke y Ka) utilizadas para obtener el valor de Kd con Solver de Excel para Lisinopril en tres medios de disolución.

Tabla 12: Promedios de las constantes de liberación obtenidas con el modelo compartimental seriado.

ESPECIFICACIONES				CONSTANTES DE LIBERACIÓN (min^{-1})		
FÁRMACO	SOLUBILIDAD EN AGUA (mg/ml)	SCB	CONSTANTE DE DISOCIACIÓN (pKa)	Promedio (n=3)		
				HCl 0.1N pH 1.5	BÚFER DE ACETATOS pH 4.5	BÚFER DE FOSFATOS pH 6.8
Clorhidrato de Ranitidina	1000	III	2.3, 8.2	0.4005	0.3027	0.3074
Lisinopril	87	III	2.5, 4.0, 6.7, 10.1	0.1486	0.1177	0.1005
Clorhidrato de Hidralazina	40	III	0.5, 7.1	0.0679	0.0522	0.0705
Clorhidrato de Tramadol	33	I	8.3, 9.41	0.4097	0.3529	0.3158

En esta tabla se encuentra el promedio (n=3) de las constantes de disolución obtenidas para los fármacos en estudio en los tres medios de disolución, así como su solubilidad en agua, constante de disociación y su clasificación según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

DISCUSIÓN

Las constantes de velocidad de liberación de los fármacos utilizando el modelo compartimental seriado, se calcularon con Solver de Excel, suponiendo cinéticas de disolución de primer orden. Para el Clorhidrato de Ranitidina, que es una base, se observa una disminución de su K_d al aumentar el pH; este comportamiento también se observa con el Clorhidrato de Tramadol. Por otro lado el Lisinopril, que es un anfótero, manifiesta su comportamiento básico disminuyendo su K_d al aumentar el pH, sería necesario utilizar un pH mayor a 6.8 para observar su comportamiento ácido. Asimismo al analizar los resultados de Clorhidrato de Hidralazina, observamos el comportamiento esperado para un anfótero; sus valores de K_d a pH de 1.5 y 6.8 son mayores comparados al observado a pH de 4.5 donde predomina su especie no ionizada, y por lo tanto, menos soluble.

Las cuatro sustancias son de alta solubilidad, pertenecen a los grupos I y III del SCB. Observando las solubilidades en agua de las sustancias, se esperaría obtener una constante de disolución mayor en los fármacos que poseen una solubilidad más grande, este planteamiento se confirma con los resultados obtenidos, pues las constantes de disolución para Clorhidrato de Ranitidina, en los tres medios de disolución, muestran valores mayores con respecto a los de Clorhidrato de Hidralazina y Lisinopril, como se esperaba; sin embargo, estos valores son similares a los obtenidos para Clorhidrato de Tramadol, a pesar de la diferencia entre su solubilidad en agua (1000 y 33 mg/ml respectivamente). Esta similitud puede atribuirse a su grado de ionización y a el predominio de las especies químicas en cada medio, pues a los pH's de los medios de disolución (1.5, 4.5 y 6.8) el Clorhidrato de Tramadol predomina mayoritariamente en su especie ionizada catiónica, debido a que su pK_a se encuentra entre 8.3 a 9.41 de tal manera que este hecho se ve reflejado en su elevada constante de disolución ya que su solubilidad aumenta debido al pH, tan alejado de su pK_a .

Los Intervalos de Confianza obtenidos para las constantes de disolución, nos muestran que para Clorhidrato de Tramadol, Clorhidrato de Ranitidina y Lisinopril (Figuras 15, 19 y 27 respectivamente) no hay una diferencia en los valores de sus constantes en los tres medios de disolución (HCl 0.1N pH 1.5, Búfer de Acetatos pH 4.5, y Búfer de Fosfatos pH 6.8). Estos resultados son consistentes con su clase según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica en donde se ubican en las clases III, III y I, respectivamente, y en donde se sabe que corresponden a fármacos de alta solubilidad como se muestra a continuación.

- Clase I - Alta solubilidad, Alta permeabilidad
- Clase III – Alta solubilidad, Baja permeabilidad

No obstante, es importante remarcar que Clorhidrato de Hidralazina presentó un comportamiento diferente, ya que hay una diferencia significativa entre los valores de la constante obtenidos a pH's 4.5 y 6.8, lo que hace suponer que es debido a su grado de ionización atribuible a su naturaleza química, ya que es un anfolito, por lo que este fármaco se encuentra ionizado a pH's menores a su primer pKa (donde predomina su especie química catiónica) y mayores a su segundo pKa (donde predomina su especie química aniónica), por lo tanto, es más soluble.

Como para poder afirmar que sólo existe una especie, es necesario que el pH sea tres unidades por arriba o debajo de su pKa, la solución de Hidralazina en el HCl 0.1N que tiene un pH de 1.5, presenta dos especies químicas la catiónica y la neutra (sin carga), por lo cual muestra una constante de disolución mayor que en búfer de acetatos, en la cual predomina la especie neutra, pero menor que la obtenida en búfer de fosfatos pH=6.8, en la cual predomina la especie aniónica.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Las constantes de liberación obtenidas al utilizar el modelo compartimental seriado utilizando tres medios de disolución diferentes fueron:
 - ✓ HCl 0.1N pH 1.5.
Hidralazina 0.0679 min^{-1} , Ranitidina 0.4005 min^{-1} , Tramadol 0.4097 min^{-1} y Lisinopril 0.1486 min^{-1} .
 - ✓ Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5.
Hidralazina 0.0522 min^{-1} , Ranitidina, 0.3027 min^{-1} , Tramadol 0.3529 min^{-1} y Lisinopril 0.1177 min^{-1} .
 - ✓ Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8.
Hidralazina 0.0705 min^{-1} , Ranitidina 0.3074 min^{-1} , Tramadol 0.3158 min^{-1} y Lisinopril 0.1005 min^{-1}
- Existe una relación directa entre la constante de liberación y la solubilidad total, que debe considerar el efecto del pH y la naturaleza química de las sustancias.
- Las longitudes de onda adecuadas para realizar las calibraciones fueron: 243nm para Clorhidrato de Ranitidina, 293nm para Clorhidrato de Hidralazina, 276nm para Clorhidrato de Tramadol y 206nm para Lisinopril.
- Las calibraciones garantizaron la precisión en la relación concentración/absorbancia de cada fármaco.
- Es necesario validar la dilución como parte del proceso de la cuantificación de los fármacos aún cuando éstos esten presentes “solos” en solución para garantizar precisión, exactitud y linealidad.

- Las constantes aparentes de eliminación estimadas utilizando el gráfico de LN de la concentración del fármaco en función del tiempo y las constantes aparentes de absorción, mediante el método de residuales solo muestran un proceso global de entrada y salida del compartimento, pero no muestran el valor de la constante de liberación, la cual puede ser obtenida mediante un razonamiento modelístico utilizando el modelo compartimental seriado y posteriormente ser estimada por iteraciones con la ayuda de Solver de Excel.
- La disolución de los fármacos, en los diferentes medios de disolución, está relacionada con su solubilidad en agua, pH del medio, su naturaleza química y la magnitud de su pKa. De estos cuatro factores depende la constante de disolución.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- Arteaga Arreola Anahí. (2007). Tesis de Licenciatura. “Estudios de disolución mediante un dispositivo de flujo continuo con control cinético de primer orden”. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.
- Cárdenas Rodríguez Hilda Lilia. (1996). “Aspectos Biofarmacéuticos de la Evaluación de Medicamentos”. Universidad Autónoma Metropolitana.
- Clarke's. (2004). “Analysis of Drugs and Poisons”. Pharmaceutical Press. Electronic versión. London.
- Diccionario de Especialidades Médicas. (2008). <http://plm.wyeth.com.mx/>. Última revisión 21/07/2009.
- Doménech Berrozpe José. (2001). “Biofarmacia y Farmacocinética” Volumen I y II. Editorial Síntesis.
- Gómez Almaráz Liztli et. al. (2005). “Bioequivalencia”. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM.
- Luis Bavestrello F. ¿Qué sabe usted acerca del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico?. Rev Chil Infect 2003; 20 (Suplemento 1): S38 - S40 <http://redalyc.uaemex.mx>. Última revisión 26/08/2009.
- Martínez García Mario. (2005). Tesis de Licenciatura. “Aplicación de los procesos cinéticos seriados, como fundamento en el estudio de liberación de fármacos, en un aparato de simulación cinética, formas farmacéuticas sólidas”. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.
- Pazo Carracedo Serafín. (2001). “Farmacocinética de los medicamentos”. España.
- Remington. (2003). “Farmacia”. 20a edición. Tomo I y II. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina.
- Rodríguez Patiño Gabriela. (2008). Tesis de Licenciatura. “Evaluación de la Velocidad de Disolución Intrínseca de Fármacos en Base a su Clasificación Biofarmaceutica”. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.
- Y. Baena, L.F. Ponce D'León. “Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo”. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. Vol. 37 (1), 18-32, 2008. <http://www.farmacia.unal.edu.co>. Última revisión 21/06/2009.

ANEXOS

ANEXO I: ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE CLORHIDRATO DE TRAMADOL, CLORHIDRATO DE RANITIDINA, LISINOPRIL Y CLORHIDRATO DE HIDRALAZINA a pH's 1.5, 4.5 y 6.8

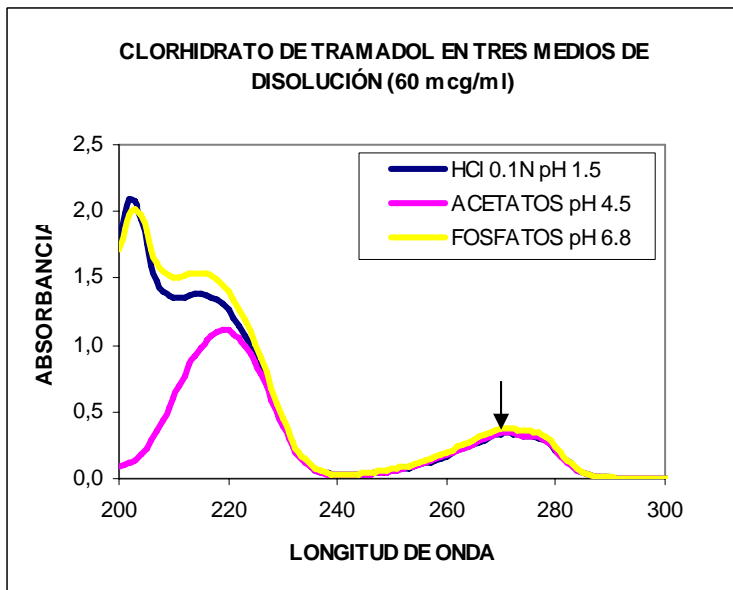


GRÁFICO A: Se observa que el comportamiento de Tramadol es muy similar en los tres medios de disolución a partir de los 220nm, presentando un máximo de absorbancia común a 276nm.

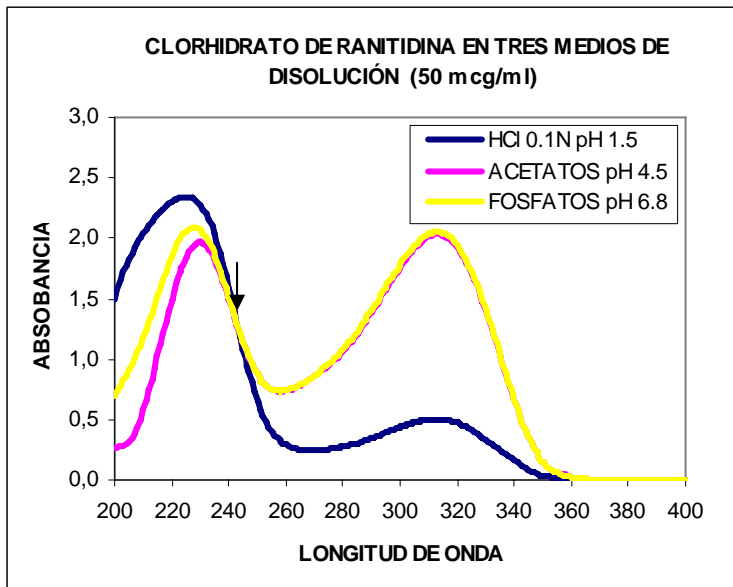


GRÁFICO B: Se visualiza un punto de isoabsorción ubicado a 243nm, lo que permitió realizar sólo una calibración para los tres medios de disolución.

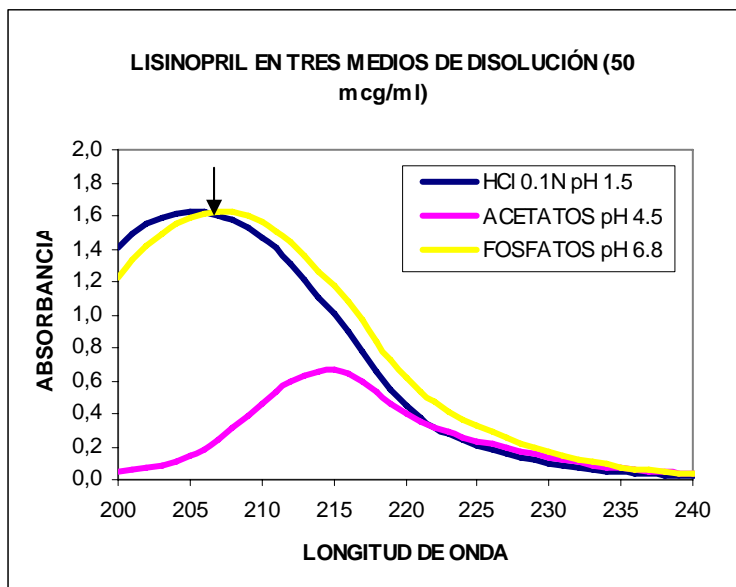


GRÁFICO C: Se detecta un punto de isoabsorción ubicado a 206nm, por lo que sólo se realizó una calibración para dos medios de disolución (HCl 0.1N pH 1.5 y Búfer de Fosfatos pH 6.8). La longitud de onda máxima para Lisinopril en Búfer de Acetatos pH 4.5 se encuentra a 215nm.

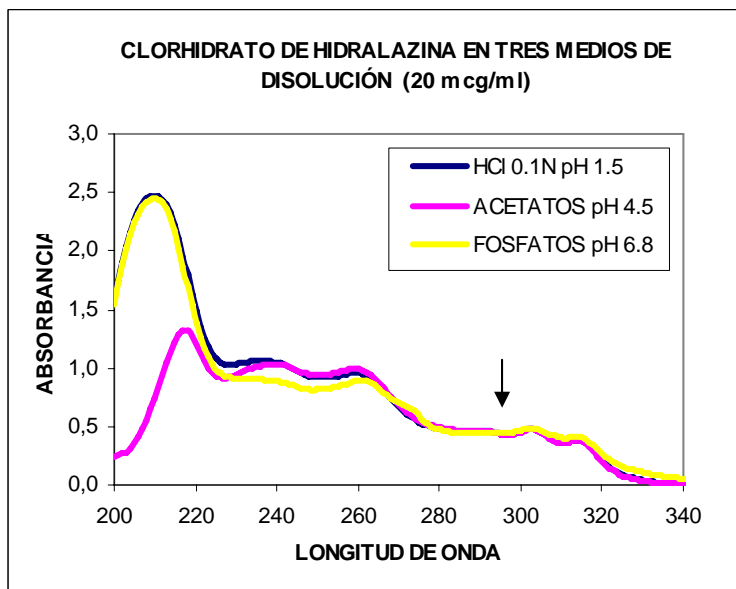


GRÁFICO D: Se encuentra ubicado un punto de isoabsorción a 293nm, lo que permitió realizar sólo una calibración para todos los medios de disolución.

ANEXO III: RESULTADOS DE LOS ENSAYOS INDIVIDUALES DE TRAMADOL, RANITIDINA, HIDRALAZINA Y LISINOPRIL.

A continuación se muestran los resultados de los ensayos individuales, obtenidos experimentalmente con el modelo compartimental seriado, así también se exponen los resultados teóricos obtenidos con la simulación de Excel, en los tres medios de disolución. Al final se encuentra la columna de las concentraciones promedio, a partir de éstas se obtuvieron los gráficos mostrados en los resultados.

TRAMADOL EN HCl 0.1N pH 1.5

TIEMPO (min)	CONC EXP (1) (mcg/ml)	CONC TEO (1) (mcg/ml)	CONC EXP (2) (mcg/ml)	CONC TEO (2) (mcg/ml)	CONC EXP (3) (mcg/ml)	CONC TEO (3) (mcg/ml)	PROMEDIO CONC EXP	PROMEDIO CONC TEO
2	82.5920	110.6167	106.1396	126.4586	83.4659	100.0683	90.7325	112.3812
4	280.7420	285.6240	298.8379	314.0679	258.8573	265.0696	279.4790	288.2538
6	445.5163	424.1897	479.6991	452.3596	416.1368	402.0905	447.1174	426.2133
8	529.0377	508.8949	549.9023	530.0604	518.2567	490.7528	532.3989	509.9027
10	568.7018	548.3134	577.4821	561.1077	559.1859	536.0465	568.4566	548.4892
15	548.4917	532.2333	549.4957	530.6983	554.3069	531.9043	550.7648	531.6119
20	480.9184	455.8446	469.1958	449.6539	493.2519	460.3482	481.1220	455.2822
25	411.9703	374.7671	388.3537	368.1593	418.3730	380.1658	406.2323	374.3641
30	334.0857	303.8877	317.9472	298.0871	348.9830	308.8107	333.6720	303.5952
40	219.8861	197.6450	206.7958	193.7380	238.4631	201.0272	221.7150	197.4701
50	148.8042	128.1871	139.1920	125.6432	168.2979	130.3952	152.0981	128.0752
60	101.4933	83.1126	94.0533	81.4625	115.6455	84.5454	103.7307	83.0402
70	69.3111	53.8858	63.0880	52.8159	78.5896	54.8149	70.3296	53.8389
80	49.2165	34.9366	43.4880	34.2429	53.2595	35.5389	48.6547	34.9061
90	34.0877	22.6509	29.1818	22.2012	36.5626	23.0415	33.2774	22.6312
100	23.8094	14.6856	19.4482	14.3940	24.5142	14.9388	22.5906	14.6728
110	17.3807	9.5213	10.8530	9.3323	17.4939	9.6855	15.2425	9.5130
120	12.0106	6.1731	8.0829	6.0505	12.2761	6.2795	10.7898	6.1677

ANEXO III: *continuación*

TRAMADOL EN BÚFER DE ACETATOS pH 4.5

TIEMPO (min)	CONC EXP (1) (mcg/ml)	CONC TEO (1) (mcg/ml)	CONC EXP (2) (mcg/ml)	CONC TEO (2) (mcg/ml)	CONC EXP (3) (mcg/ml)	CONC TEO (3) (mcg/ml)	PROMEDIO CONC EXP	PROMEDIO CONC TEO
2	59.2857	95.1607	79.3743	114.0956	68.4590	91.5795	69.0397	100.2786
4	238.3784	255.0559	274.9104	292.1169	256.4574	247.5651	256.5821	264.9126
6	409.0251	390.8068	455.4889	430.8693	416.5934	382.1477	427.0358	401.2746
8	509.4112	481.0083	562.6749	514.1202	491.6833	473.3204	521.2565	489.4830
10	569.1361	529.0396	598.9565	551.6377	539.4242	523.3252	569.1723	534.6675
15	575.0483	531.1391	572.9720	532.0544	540.1439	530.2522	562.7214	531.1486
20	510.9797	462.4725	496.8153	454.4144	490.1240	463.9992	499.3063	460.2954
25	426.8822	382.9904	416.6503	373.1733	440.9436	385.1825	428.1587	380.4487
30	348.9382	311.4748	347.4044	302.4692	377.0092	313.5934	357.7840	309.1791
40	237.2780	202.8933	251.2065	196.6831	273.2507	204.3997	253.9117	201.3254
50	165.7722	131.6174	182.7429	127.5603	194.2839	132.6065	180.9330	130.5947
60	113.4556	85.3387	128.8914	82.7060	136.1695	85.9811	126.1722	84.6753
70	79.2471	55.3293	97.6215	53.6222	92.9676	55.7459	89.9454	54.8991
80	56.1390	35.8725	73.2403	34.7657	63.2771	36.1425	64.2188	35.5936
90	40.1931	23.2577	53.3097	22.5401	44.6605	23.4328	46.0544	23.0769
100	29.4015	15.0790	38.9712	14.6138	34.2967	15.1925	34.2231	14.9618
110	21.2355	9.7764	28.8317	9.4747	23.4722	9.8500	24.5132	9.7004
120	15.6371	6.3385	20.6660	6.1429	17.8681	6.3862	18.0570	6.2892

ANEXO III: *continuación*

TRAMADOL EN BÚFER DE FOSFATOS pH 6.8

TIEMPO (min)	CONC EXP (1) (mcg/ml)	CONC TEO (1) (mcg/ml)	CONC EXP (2) (mcg/ml)	CONC TEO (2) (mcg/ml)	CONC EXP (3) (mcg/ml)	CONC TEO (3) (mcg/ml)	PROMEDIO CONC EXP	PROMEDIO CONC TEO
2	52.0998	81.4384	71.5137	106.5704	63.6377	83.6724	62.4170	90.5604
4	197.5878	225.5028	260.3882	277.8946	219.9374	230.2991	225.9711	244.5655
6	357.8175	355.5749	408.7465	416.0484	376.0195	361.2619	380.8612	377.6284
8	473.3765	448.6454	531.4327	502.3611	473.8961	453.8258	492.9018	468.2774
10	546.5869	503.9798	577.3103	544.0201	522.3526	507.9401	548.7499	518.6467
15	575.2344	525.7442	545.8257	532.2823	540.3173	526.4960	553.7925	528.1742
20	514.6179	467.9522	470.6086	457.5485	486.7674	466.9930	490.6646	464.1646
25	432.2043	391.9698	380.1681	376.7338	420.9657	390.5020	411.1127	386.4019
30	358.1635	320.5094	273.8124	305.6584	350.8965	319.0691	327.6241	315.0790
40	234.6137	209.4930	213.2817	198.8530	233.3895	208.4644	227.0950	205.6034
50	156.7643	135.9759	142.1942	128.9749	161.5803	135.3014	153.5130	133.4174
60	104.5483	88.1722	92.9620	83.6238	102.1633	87.7345	99.8912	86.5101
70	68.9755	57.1670	61.1674	54.2173	74.4881	56.8832	68.2103	56.0892
80	45.6479	37.0640	40.0678	35.1515	52.0935	36.8800	45.9364	36.3652
90	31.9302	24.0302	26.2146	22.7903	36.3286	23.9110	31.4911	23.5771
100	20.2083	15.5799	17.0889	14.7759	27.0200	15.5025	21.4391	15.2861
110	13.9114	10.1011	11.1988	9.5799	17.2681	10.0510	14.1261	9.9107
120	9.2226	6.5490	7.6726	6.2111	12.1802	6.5165	9.6918	6.4255

ANEXO III: *continuación*

RANITIDINA EN HCl 0.1N pH 1.5

TIEMPO (min)	CONC EXP (1) (mcg/ml)	CONC TEO (1) (mcg/ml)	CONC EXP (2) (mcg/ml)	CONC TEO (2) (mcg/ml)	CONC EXP (3) (mcg/ml)	CONC TEO (3) (mcg/ml)	PROMEDIO CONC EXP	PROMEDIO CONC TEO
2	86.1610	113.2085	74.2303	96.1137	59.1348	82.3498	73.1754	97.2240
4	272.0013	285.1649	245.6863	256.5105	214.7065	226.2160	244.1314	255.9638
6	431.4304	417.5477	401.9885	391.8236	363.8953	354.7522	399.1047	388.0412
8	522.1135	497.7368	494.4516	481.2486	472.5763	446.0893	496.3805	475.0249
10	561.8024	535.7152	542.4631	528.6114	530.9000	500.2376	545.0552	521.5214
15	543.7620	524.4888	541.6934	530.1732	561.3654	522.0488	548.9403	525.5702
20	471.7447	454.4665	477.2290	461.8603	505.9386	466.2678	484.9708	460.8649
25	391.8858	376.8343	391.3566	382.7714	435.5929	391.9849	406.2785	383.8635
30	320.3496	307.1062	324.1020	311.4737	364.0885	321.4040	336.1800	313.3280
40	209.0763	200.5287	216.9179	202.9964	245.7513	210.6559	223.9152	204.7270
50	133.3547	130.1729	138.4541	131.7001	166.4735	136.8399	146.0941	132.9043
60	86.7383	84.4152	89.2880	85.3943	110.4191	88.7494	95.4818	86.1863
70	51.5061	54.7322	56.9750	55.3655	75.7049	57.5436	61.3953	55.8804
80	32.8095	35.4856	38.4439	35.8960	45.6663	37.3084	38.9732	36.2300
90	21.6062	23.0069	24.9044	23.2730	32.9085	24.1888	26.4730	23.4895
100	14.0205	14.9164	16.8570	15.0889	21.9506	15.6826	17.6093	15.2293
110	8.8018	9.6710	11.1879	9.7828	14.6543	10.1678	11.5480	9.8738
120	5.8076	6.2701	7.1469	6.3426	9.6949	6.5922	7.5498	6.4016

ANEXO III: *continuación*

RANITIDINA EN BÚFER DE ACETATOS pH 4.5

TIEMPO (min)	CONC EXP (1) (mcg/ml)	CONC TEO (1) (mcg/ml)	CONC EXP (2) (mcg/ml)	CONC TEO (2) (mcg/ml)	CONC EXP (3) (mcg/ml)	CONC TEO (3) (mcg/ml)	PROMEDIO CONC EXP	PROMEDIO CONC TEO
2	60.1067	75.4495	91.5227	97.6146	37.7331	75.7574	63.1208	82.9405
4	225.9243	211.8881	256.5112	259.5409	154.1260	212.2388	212.1872	227.8893
6	341.4592	338.4095	410.7801	395.2048	317.2028	338.3820	356.4807	357.3321
8	447.1319	431.8996	500.5876	484.1407	464.1490	431.3669	470.6228	449.1357
10	502.1122	490.0807	546.8968	530.6699	534.3672	489.1466	527.7921	503.2991
15	533.5091	521.2892	541.1320	530.3747	547.6738	520.1764	540.7716	523.9468
20	490.2490	469.7602	485.1512	461.2195	477.1204	469.1488	484.1735	466.7095
25	424.0249	396.3094	414.5439	381.9311	394.7444	396.2072	411.1044	391.4826
30	358.9919	325.2946	346.1282	310.6833	313.8522	325.4907	339.6574	320.4895
40	252.8904	213.2132	241.0272	202.4428	202.0391	213.5419	231.9855	209.7326
50	174.7554	138.4701	172.0874	131.3373	129.9540	138.7250	158.9323	136.1775
60	116.0590	89.7989	110.7706	85.1588	82.6632	89.9710	103.1642	88.3096
70	77.5632	58.2227	71.5125	55.2128	49.6535	58.3353	66.2431	57.2569
80	46.4922	37.7486	44.7084	35.7970	31.0396	37.8217	40.7467	37.1224
90	31.0177	24.4741	28.7689	23.2088	21.3709	24.5215	27.0525	24.0681
100	21.5119	15.8676	19.6824	15.0473	13.6818	15.8984	18.2920	15.6044
110	14.8761	10.2877	13.5078	9.7558	8.6847	10.3076	12.3562	10.1170
120	9.9022	6.6700	9.3343	6.3251	5.7209	6.6829	8.3191	6.5593

ANEXO III: *continuación*

RANITIDINA EN BÚFER DE FOSFATOS pH 6.8

TIEMPO (min)	CONC EXP (1) (mcg/ml)	CONC TEO (1) (mcg/ml)	CONC EXP (2) (mcg/ml)	CONC TEO (2) (mcg/ml)	CONC EXP (3) (mcg/ml)	CONC TEO (3) (mcg/ml)	PROMEDIO CONC EXP	PROMEDIO CONC TEO
2	100.8758	56.3693	49.4281	84.0757	57.6483	94.3642	69.3174	78.2697
4	128.9622	166.1404	223.0246	230.4131	235.5640	251.5805	195.8503	216.0447
6	251.6502	277.4005	375.1225	360.4018	395.9166	384.5375	340.8965	340.7799
8	368.2112	368.6388	476.5375	451.9788	501.8025	473.1708	448.8504	431.2628
10	449.9706	433.7843	522.8580	505.4887	551.7959	521.1027	508.2082	486.7919
15	495.7519	496.5746	536.8767	524.3276	559.1204	526.6953	530.5830	515.8658
20	445.1670	470.8175	489.4288	466.1255	490.7911	461.9523	475.1290	466.2985
25	374.5343	410.3966	421.4430	390.6418	405.1583	384.6330	400.3786	395.2238
30	313.4599	343.5466	354.9278	319.6960	333.0438	313.8496	333.8105	325.6974
40	208.0256	229.0886	239.0040	209.1954	226.3715	204.9952	224.4670	214.4264
50	139.1576	149.4890	156.7054	135.8332	159.9102	133.0641	151.9244	139.4621
60	93.5233	97.0580	104.3559	88.0877	111.6373	86.2875	103.1722	90.4778
70	59.0079	62.9461	69.7503	57.1134	75.4080	55.9457	68.0554	58.6684
80	38.9269	40.8133	45.7892	37.0293	46.4836	36.2722	43.7332	38.0383
90	25.5983	26.4614	28.7236	24.0078	29.8801	23.5169	28.0673	24.6620
100	17.0263	17.1562	19.5242	15.5653	18.6446	15.2471	18.3984	15.9895
110	12.6031	11.1231	13.8579	10.0917	12.2344	9.8853	12.8985	10.3667
120	8.2818	7.2116	10.0464	6.5429	7.9085	6.4091	8.7456	6.7212

ANEXO III: *continuación*

HIDRALAZINA EN HCl 0.1N pH 1.5

TIEMPO (min)	CONC EXP (1) (mcg/ml)	CONC TEO (1) (mcg/ml)	CONC EXP (2) (mcg/ml)	CONC TEO (2) (mcg/ml)	CONC EXP (3) (mcg/ml)	CONC TEO (3) (mcg/ml)	PROMEDIO CONC EXP	PROMEDIO CONC TEO
2	16.6017	22.4214	10.8358	19.5221	16.9767	24.4021	14.8048	22.1152
4	63.4405	71.6578	43.6736	62.2039	71.9917	77.9117	59.7019	70.5911
6	127.2344	129.6842	88.5349	112.4856	132.7770	140.7378	116.1821	127.6359
8	187.3609	186.6128	147.3295	162.0532	199.4071	201.9784	178.0325	183.5481
10	241.5388	237.4142	196.7133	206.7599	259.3110	256.1011	232.5210	233.4251
15	331.1230	327.1242	289.0845	288.6208	348.6465	349.0961	322.9513	321.6137
20	364.6413	366.6112	336.0027	329.6282	390.7130	386.1585	363.7857	360.7993
25	364.1783	369.9130	347.2587	340.1217	403.3850	384.1074	371.6073	364.7141
30	344.4804	350.9253	335.6096	330.5783	389.5238	359.0554	356.5380	346.8530
40	274.5941	283.8937	283.0455	281.2123	309.4786	282.1783	289.0394	282.4281
50	203.4255	211.7924	215.8664	220.3988	219.8457	204.9919	213.0459	212.3944
60	145.8637	150.9260	155.8698	164.5565	150.6144	142.7041	150.7826	152.7289
70	105.2213	104.5302	107.7010	119.0121	97.9570	96.8731	103.6264	106.8052
80	71.0447	71.0478	69.2431	84.1708	67.3852	64.7394	69.2243	73.3193
90	49.5231	47.6707	44.8270	58.5594	45.3159	42.8313	46.5553	49.6871
100	32.9256	31.6955	29.3172	40.2350	29.6948	28.1503	30.6459	33.3603
110	21.8849	20.9364	18.9488	27.3766	19.6077	18.4202	20.1471	22.2444
120	14.4304	13.7638	12.3838	18.4835	12.8385	12.0177	13.2175	14.7550
130	9.9636	9.0168	7.9071	12.4013	8.1963	7.8249	8.6890	9.7477
140	6.6339	5.8916	5.3343	8.2778	5.2264	5.0881	5.7315	6.4192
150	4.5095	3.8422	3.5076	5.5020	3.2509	3.3054	3.7560	4.2165

ANEXO III: *continuación*

HIDRALAZINA EN BÚFER DE ACETATOS pH 4.5

TIEMPO (min)	CONC EXP (1) (mcg/ml)	CONC TEO (1) (mcg/ml)	CONC EXP (2) (mcg/ml)	CONC TEO (2) (mcg/ml)	CONC EXP (3) (mcg/ml)	CONC TEO (3) (mcg/ml)	PROMEDIO CONC EXP	PROMEDIO CONC TEO
2	5.4974	18.0702	9.5877	17.7838	8.7765	16.2445	7.9539	17.3662
4	32.4028	58.0692	47.8480	57.1860	42.3176	52.4183	40.8562	55.8912
6	74.1080	105.8074	98.7515	104.2686	83.9732	95.9240	85.6109	102.0000
8	130.6566	153.4649	145.5285	151.3392	134.7312	139.7549	136.9721	148.1864
10	189.9896	196.9868	189.2229	194.3987	178.3508	180.2198	185.8544	190.5351
15	298.1594	278.4454	266.9336	275.3026	262.3752	257.8257	275.8227	270.5245
20	344.0076	321.1565	311.6675	318.1466	310.0133	301.1005	321.8962	313.4679
25	349.2193	334.0692	333.9986	331.5879	327.8411	317.2002	337.0197	327.6191
30	343.4245	326.9462	333.9628	325.1556	326.5990	314.4168	334.6621	322.1728
40	317.9856	281.3885	287.2216	280.9357	298.1403	277.5525	301.1159	279.9589
50	258.2882	222.7528	225.4616	223.2357	240.1270	225.2544	241.2923	223.7476
60	192.2856	167.8143	163.9525	168.7924	188.2146	173.8696	181.4842	170.1588
70	138.8932	122.3741	112.3007	123.5197	142.7318	129.8177	131.3086	125.2372
80	94.6121	87.2151	74.6152	88.3280	111.7159	94.6626	93.6477	90.0685
90	63.1000	61.1139	49.2245	62.0933	76.3014	67.8201	62.8753	63.6758
100	42.3961	42.2734	32.2729	43.0832	54.7547	47.9296	43.1412	44.4287
110	28.4842	28.9455	20.8228	29.5866	36.9605	33.5062	28.7558	30.6794
120	19.4749	19.6588	13.7600	20.1505	24.0675	23.2168	19.1008	21.0087
130	13.0460	13.2633	8.7360	13.6312	15.4707	15.9695	12.4176	14.2880
140	8.8081	8.8995	5.7079	9.1695	9.7629	10.9169	8.0930	9.6620
150	5.9523	5.9441	3.6819	6.1392	6.5232	7.4238	5.3858	6.5024

ANEXO III: *continuación***HIDRALAZINA EN BÚFER DE FOSFATOS pH 6.8**

TIEMPO	CONC EXP (1)	CONC TEO (1)	CONC EXP (2)	CONC TEO (2)	CONC EXP (3)	CONC TEO (3)	PROMEDIO	PROMEDIO
(min)	(mcg/ml)	(mcg/ml)	(mcg/ml)	(mcg/ml)	(mcg/ml)	(mcg/ml)	CONC EXP	CONC TEO
2	13.3842	21.6974	9.1654	21.7309	5.0081	21.4472	9.1859	21.6251
4	59.6586	69.7371	50.6367	69.8390	48.0027	68.7021	52.7660	69.4261
6	122.4053	126.8317	114.8530	127.0064	115.5163	124.6308	117.5916	126.1563
8	178.1550	183.2891	177.3833	183.5257	178.6038	179.7784	178.0474	182.1977
10	230.1378	234.0453	234.8812	234.3269	224.2990	229.2878	229.7727	232.5533
15	328.0406	324.7617	332.4956	325.0798	303.4104	317.9338	321.3155	322.5917
20	373.0637	365.6695	366.9729	365.9456	349.8978	358.5912	363.3115	363.4021
25	382.8934	370.0828	361.4052	370.2805	365.9938	364.1075	370.0974	368.1569
30	366.4268	351.7586	337.8135	351.8709	366.0298	347.5439	356.7567	350.3911
40	296.7935	285.0875	265.2898	285.0636	299.7015	284.4338	287.2616	284.8617
50	222.6041	212.7756	196.6564	212.6807	208.0590	214.4375	209.1065	213.2980
60	156.2713	151.5995	139.7652	151.4833	133.8808	154.2524	143.3058	152.4451
70	110.9254	104.9505	95.8298	104.8408	79.9742	107.7237	95.5765	105.8383
80	72.2034	71.2954	61.8622	71.2038	53.8534	73.7518	62.6396	72.0837
90	49.6969	47.8108	39.5868	47.7395	34.3179	49.7979	41.2005	48.4494
100	33.1786	31.7723	24.8794	31.7194	21.4973	33.2902	26.5184	32.2607
110	22.6916	20.9774	16.2193	20.9394	13.3045	22.0923	17.4052	21.3364
120	15.7950	13.7850	10.3218	13.7584	8.5082	14.5813	11.5417	14.0416
130	10.6850	9.0275	6.6171	9.0091	5.6217	9.5843	7.6413	9.2070
140	7.3745	5.8968	4.3129	5.8844	3.5778	6.2802	5.0884	6.0205
150	4.9852	3.8446	2.8481	3.8362	2.3852	4.1053	3.4062	3.9287

ANEXO III: *continuación*

LISINOPRIL EN HCl 0.1N pH 1.5

TIEMPO (min)	CONC EXP (1) (mcg/ml)	CONC TEO (1) (mcg/ml)	CONC EXP (2) (mcg/ml)	CONC TEO (2) (mcg/ml)	CONC EXP (3) (mcg/ml)	CONC TEO (3) (mcg/ml)	PROMEDIO CONC EXP	PROMEDIO CONC TEO
2	31.0364	55.4504	21.7834	42.4644	22.0209	46.1292	24.9469	48.0147
4	136.3406	163.3971	98.7527	128.1157	102.2597	138.5606	112.4510	143.3578
6	257.7603	272.9340	195.5776	219.3512	204.5685	235.9592	219.3021	242.7481
8	363.2577	363.0446	295.6797	299.2599	312.0320	319.9397	323.6565	327.4147
10	442.3683	427.7801	367.9249	361.7474	408.2534	384.1471	406.1822	391.2249
15	554.4750	491.9213	464.7497	442.7141	499.6636	461.6455	506.2961	465.4270
20	523.1312	468.7776	467.2077	446.3439	501.2346	456.9728	497.1912	457.3648
25	447.8760	410.5312	441.2785	410.0163	451.7002	412.7395	446.9516	411.0957
30	367.1632	344.9640	383.1547	358.0397	379.5342	355.1699	376.6174	352.7245
40	247.1455	231.1255	251.5326	252.6639	253.6610	245.2170	250.7797	243.0022
50	163.0779	151.1265	163.8167	169.8560	166.7182	162.6697	164.5376	161.2174
60	109.2026	98.1945	103.3313	111.8978	107.1690	106.3670	106.5676	105.4864
70	70.1481	63.6988	64.2447	73.0680	69.2695	69.1822	67.8874	68.6496
80	40.3133	41.3044	40.5942	47.5255	47.0817	44.9075	42.6631	44.5791
90	26.4820	26.7804	26.6502	30.8575	33.4143	29.1286	28.8489	28.9222
100	17.3072	17.3631	17.2029	20.0194	22.0474	18.8885	18.8525	18.7570
110	11.3499	11.2573	11.0898	12.9833	14.5481	12.2470	12.3292	12.1625
120	7.2491	7.2986	7.1628	8.4188	9.5141	7.9405	7.9754	7.8860

ANEXO III: *continuación*

LISINOPRIL EN BÚFER DE ACETATOS pH 4.5

TIEMPO (min)	CONC EXP (1) (mcg/ml)	CONC TEO (1) (mcg/ml)	CONC EXP (2) (mcg/ml)	CONC TEO (2) (mcg/ml)	CONC EXP (3) (mcg/ml)	CONC TEO (3) (mcg/ml)	PROMEDIO CONC EXP	PROMEDIO CONC TEO
2	40.7891	59.3976	18.8058	34.1709	7.5528	23.9340	22.3826	39.1675
4	152.2691	172.7208	82.9624	105.4251	39.6812	75.8951	91.6376	118.0137
6	284.4504	285.1764	169.0591	184.4136	96.6150	136.3882	183.3749	201.9927
8	418.7401	375.5289	236.3500	256.8053	155.8876	195.0201	270.3259	275.7848
10	458.9925	438.6833	294.5862	316.5540	206.3805	246.7005	319.9864	333.9793
15	533.4787	496.3452	420.3455	405.0914	360.0444	335.8953	437.9562	412.4440
20	527.2683	468.2114	499.1675	424.5393	403.5595	372.9459	476.6651	421.8989
25	479.2337	407.5855	488.9520	403.1195	412.7226	373.4956	460.3028	394.7335
30	412.0314	341.3482	428.4328	362.0003	388.8372	352.1374	409.7671	351.8286
40	286.9805	228.0994	299.6940	266.5736	299.6600	282.0966	295.4448	258.9232
50	202.6038	149.0566	202.7626	184.3809	203.5434	208.8611	202.9699	180.7662
60	141.1901	96.8386	130.0157	123.7160	137.0630	147.9269	136.0896	122.8272
70	96.4908	62.8183	89.0376	81.7180	84.2698	101.9360	89.9327	82.1574
80	64.4039	40.7335	61.0997	53.5258	51.5280	68.9939	59.0105	54.4177
90	46.9228	26.4103	41.4425	34.8998	32.0517	46.1309	40.1390	35.8136
100	34.4637	17.1231	27.2027	22.6981	20.5115	30.5827	27.3927	23.4680
110	25.1865	11.1017	19.1928	14.7418	16.2175	20.1528	20.1989	15.3321
120	17.1744	7.1977	14.3559	9.5670	9.4315	13.2224	13.6539	9.9957

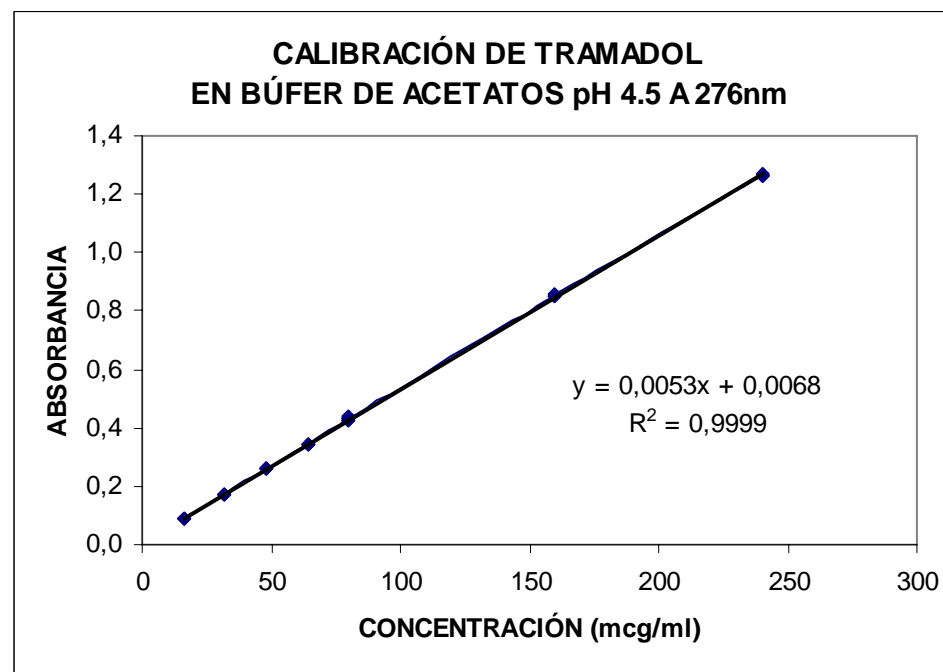
ANEXO III: *continuación*

LISINOPRIL EN BÚFER DE FOSFATOS pH 6.8

TIEMPO (min)	CONC EXP (1) (mcg/ml)	CONC TEO (1) (mcg/ml)	CONC EXP (2) (mcg/ml)	CONC TEO (2) (mcg/ml)	CONC EXP (3) (mcg/ml)	CONC TEO (3) (mcg/ml)	PROMEDIO CONC EXP	PROMEDIO CONC TEO
2	9.7478	30.1232	24.3238	33.8588	13.2461	35.7018	15.7726	33.2279
4	48.7840	93.3117	88.6989	104.9486	64.8643	109.7739	67.4491	102.6781
6	99.8696	164.1052	174.8191	184.2609	160.5846	191.3591	145.0911	179.9084
8	172.4202	230.0184	253.9816	257.3284	246.8475	265.5542	224.4164	250.9670
10	249.6741	285.6507	320.9315	317.8757	321.5992	326.2075	297.4016	309.9113
15	396.8767	373.4340	421.1131	407.9133	443.3989	413.9268	420.4629	398.4247
20	456.6684	400.6035	449.2846	427.5827	464.6064	430.3581	456.8531	419.5148
25	445.8609	389.4501	423.5459	405.4743	421.1406	405.6829	430.1824	400.2024
30	393.3743	357.7218	384.1836	363.3496	366.1635	361.9454	381.2405	361.0056
40	259.4309	274.2322	281.4719	266.2739	246.8475	263.7278	262.5834	268.0779
50	158.6606	195.9278	191.8972	183.3736	162.2564	181.0179	170.9381	186.7731
60	90.3630	134.7909	131.2725	122.6278	109.6676	120.8137	110.4343	126.0774
70	45.4317	90.7136	90.7425	80.8055	70.9782	79.5158	69.0508	83.6783
80	41.8942	60.2359	53.8130	52.8420	46.4817	51.9617	47.3963	55.0132
90	26.3344	39.6624	43.8979	34.4171	31.5390	33.8294	33.9238	35.9696
100	16.0282	25.9755	30.7902	22.3688	21.0843	21.9813	22.6342	23.4419
110	9.6697	16.9526	21.6673	14.5217	13.6932	14.2680	15.0101	15.2475
120	4.6472	11.0389	15.1893	9.4217	8.9100	9.2563	9.5822	9.9056

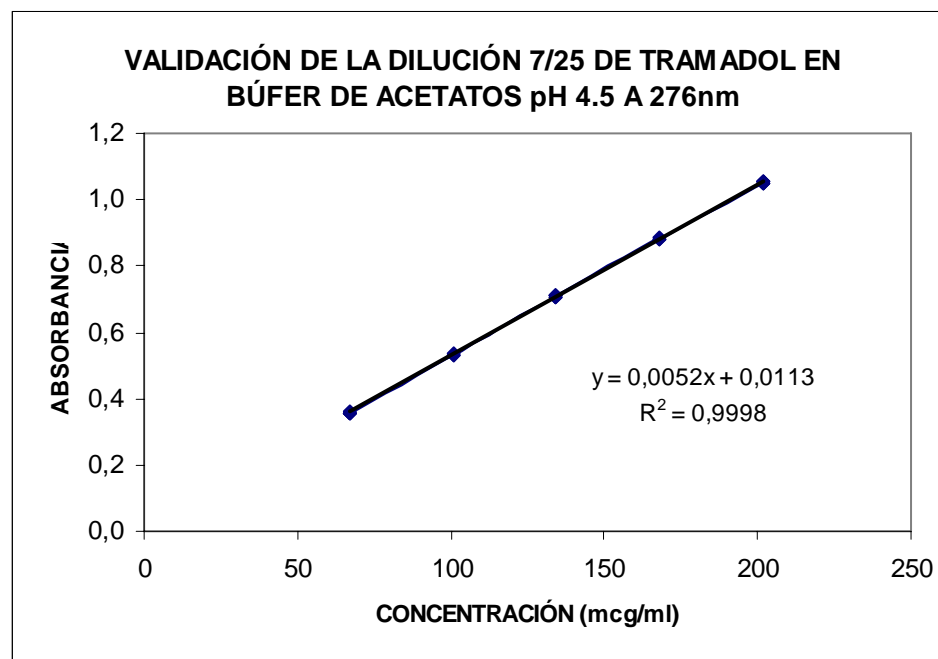
ANEXO IV: CALIBRACIÓN DE TRAMADOL EN BÚFER DE ACETATOS pH 4.5 A 276 nm.

CONC (mcg/ml)	ABS (276nm)	COEF ABS
16	0.0859	0.0054
16	0.0869	0.0054
16	0.0875	0.0055
32	0.1721	0.0054
32	0.1745	0.0055
32	0.1723	0.0054
48	0.2588	0.0054
48	0.2595	0.0054
48	0.2593	0.0054
64	0.3408	0.0053
64	0.3446	0.0054
64	0.3434	0.0054
80	0.4291	0.0054
80	0.4282	0.0054
80	0.4270	0.0053
80	0.4381	0.0055
80	0.4355	0.0054
80	0.4340	0.0054
160	0.8490	0.0053
160	0.8503	0.0053
160	0.8587	0.0054
240	1.2648	0.0053
240	1.2677	0.0053
240	1.2648	0.0053
PROMEDIO		0.0054
DS		5.9521E-05
CV		1.1076



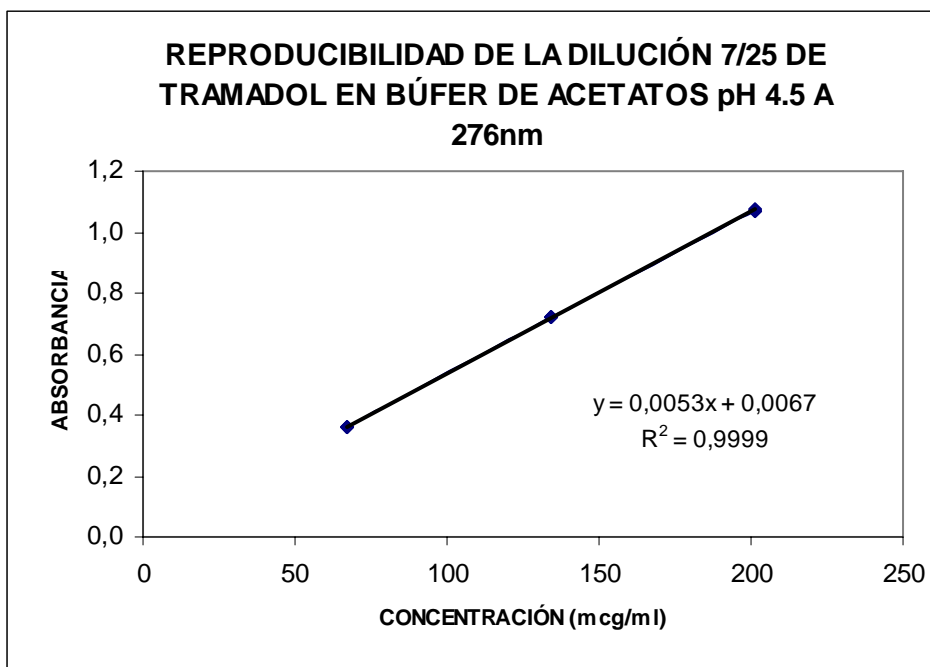
ANEXO V: VALIDACIÓN DE LA DILUCIÓN 7/25, TRAMADOL EN BÚFER DE ACETATOS pH 4.5 A 276 nm.

CONCENTRACIÓN mcg/ml	CONC (mcg/ml) DIL 7/25	ABS 276 nm	COEF ABS
240	67.2	0.3546	0.0053
240	67.2	0.3537	0.0053
240	67.2	0.3556	0.0053
240	67.2	0.3545	0.0053
240	67.2	0.3602	0.0054
240	67.2	0.3585	0.0053
360	100.8	0.5336	0.0053
360	100.8	0.5369	0.0053
360	100.8	0.5334	0.0053
480	134.4	0.7114	0.0053
480	134.4	0.7124	0.0053
480	134.4	0.7118	0.0053
480	134.4	0.7027	0.0052
480	134.4	0.7075	0.0053
480	134.4	0.7122	0.0053
600	168.0	0.8862	0.0053
600	168.0	0.8788	0.0052
600	168.0	0.8828	0.0053
720	201.6	1.0484	0.0052
720	201.6	1.0531	0.0052
720	201.6	1.0524	0.0052
720	201.6	1.0488	0.0052
720	201.6	1.0540	0.0052
720	201.6	1.0504	0.0052
		PROMEDIO	0.0053
		DS	4.3436E-05
		CV	0.8245



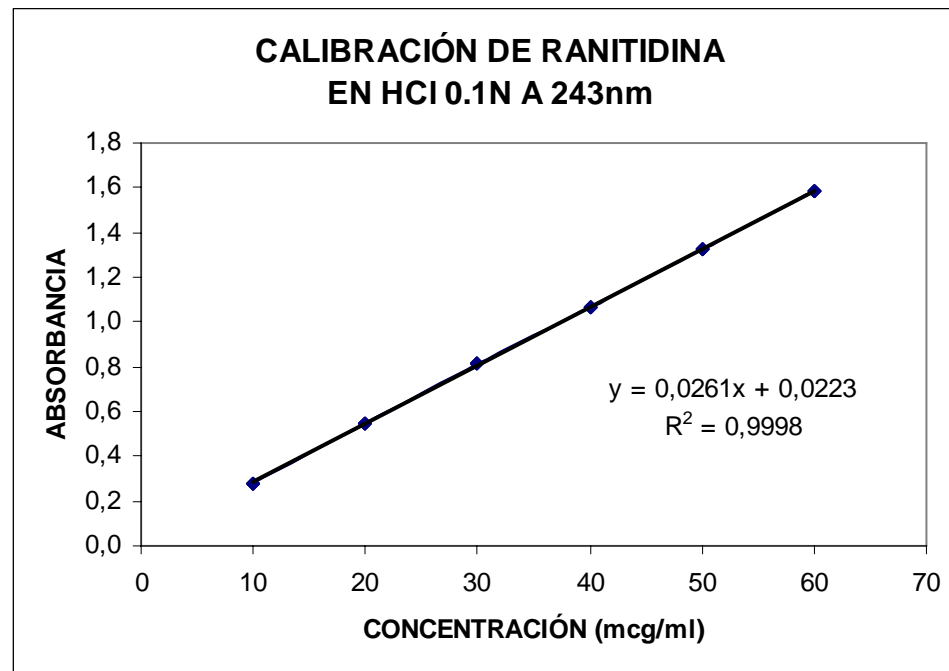
ANEXO VI: REPRODUCIBILIDAD DE LA DILUCIÓN 7/25, TRAMADOL EN BÚFER DE ACETATOS pH 4.5 A 276 nm.

CONCENTRACIÓN	CONC (mcg/ml)	ABS	COEF ABS
mcg/ml	DIL 7/25	276 nm	
240	67.2	0.3611	0.0054
240	67.2	0.3587	0.0053
240	67.2	0.361	0.0054
480	134.4	0.7206	0.0054
480	134.4	0.7196	0.0054
480	134.4	0.7238	0.0054
720	201.6	1.0682	0.0053
720	201.6	1.0739	0.0053
720	201.6	1.0714	0.0053
		PROMEDIO	0.0053
		DS	2.9490E-05
		CV	0.5515



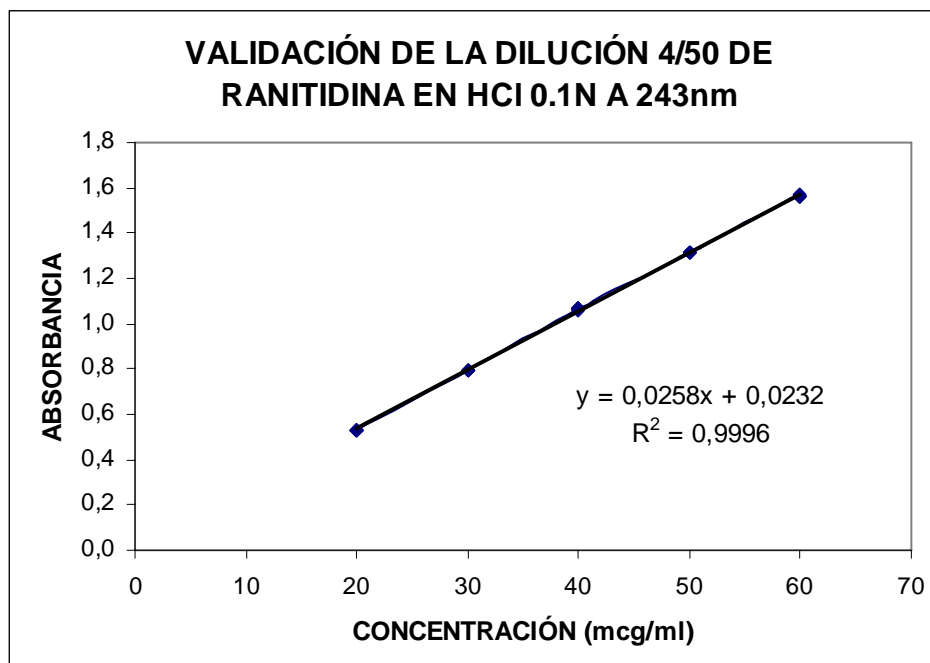
ANEXO VII: CURVA DE CALIBRACIÓN DE RANITIDINA EN HCl 0.1N A 243 nm.

CONC (mcg/ml)	ABS (243nm)	COEF ABS
10	0.2758	0.0276
10	0.2733	0.0273
10	0.2754	0.0275
20	0.5458	0.0273
20	0.5442	0.0272
20	0.5444	0.0272
30	0.8176	0.0273
30	0.8186	0.0273
30	0.8185	0.0273
40	1.0678	0.0267
40	1.0660	0.0267
40	1.0680	0.0267
50	1.3249	0.0265
50	1.3230	0.0265
50	1.3214	0.0264
60	1.5807	0.0263
60	1.5845	0.0264
60	1.5881	0.0265
	PROMEDIO	0.0269
	DS	4.3901E-04
	CV	1.6305



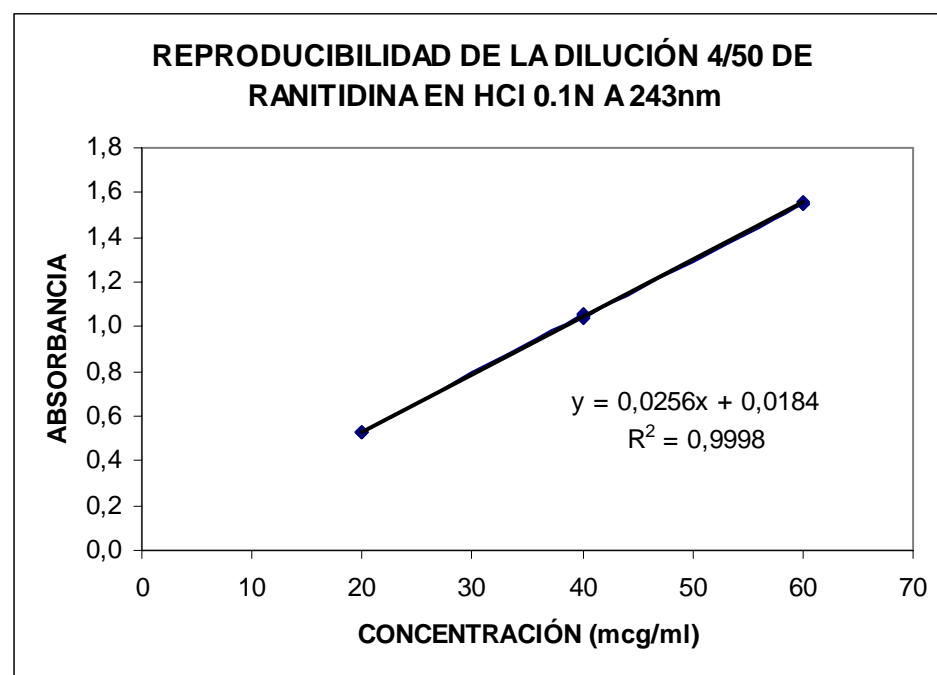
ANEXO VIII: VALIDACIÓN DE LA DILUCIÓN 4/50, RANITIDINA EN HCl 0.1N A 243 nm.

CONCENTRACIÓN mcg/ml	CONC (mcg/ml) DIL 4/50	ABS 243nm	COEF ABS
250	20	0.5323	0.0266
250	20	0.5330	0.0267
250	20	0.5317	0.0266
250	20	0.5334	0.0267
250	20	0.5319	0.0266
250	20	0.5334	0.0267
375	30	0.7969	0.0266
375	30	0.7973	0.0266
375	30	0.7937	0.0265
500	40	1.0662	0.0267
500	40	1.0666	0.0267
500	40	1.0655	0.0266
500	40	1.0627	0.0266
500	40	1.0634	0.0266
500	40	1.0658	0.0266
625	50	1.3130	0.0263
625	50	1.3145	0.0263
625	50	1.3129	0.0263
750	60	1.5663	0.0261
750	60	1.5608	0.0260
750	60	1.5600	0.0260
750	60	1.5608	0.0260
750	60	1.5637	0.0261
750	60	1.5638	0.0261
		PROMEDIO	0.0264
		DS	2.5644E-04
		CV	0.9704



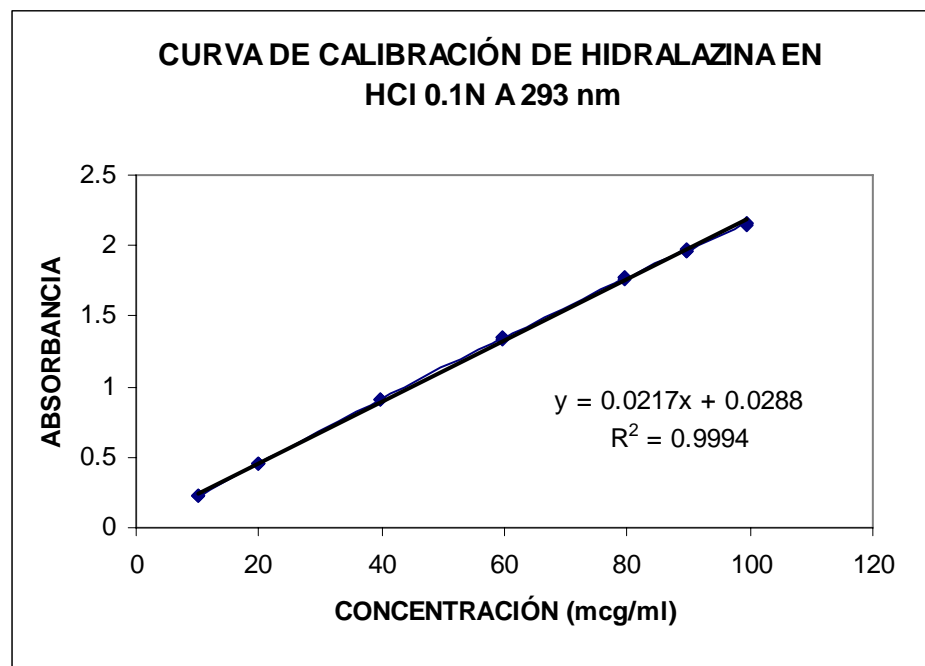
ANEXO IX: REPRODUCIBILIDAD DE LA DILUCIÓN 4/50, RANITIDINA EN HCl 0.1N A 243 nm.

CONCENTRACIÓN mcg/ml	CONC (mcg/ml) DIL 4/50	ABS 243nm	COEF ABS
250	20	0.5307	0.0265
250	20	0.5271	0.0264
250	20	0.5263	0.0263
500	40	1.0546	0.0264
500	40	1.0519	0.0263
500	40	1.0409	0.0260
750	60	1.5483	0.0258
750	60	1.5576	0.0260
750	60	1.5533	0.0259
PROMEDIO			0.0262
DS			2.5523E-04
CV			0.9752



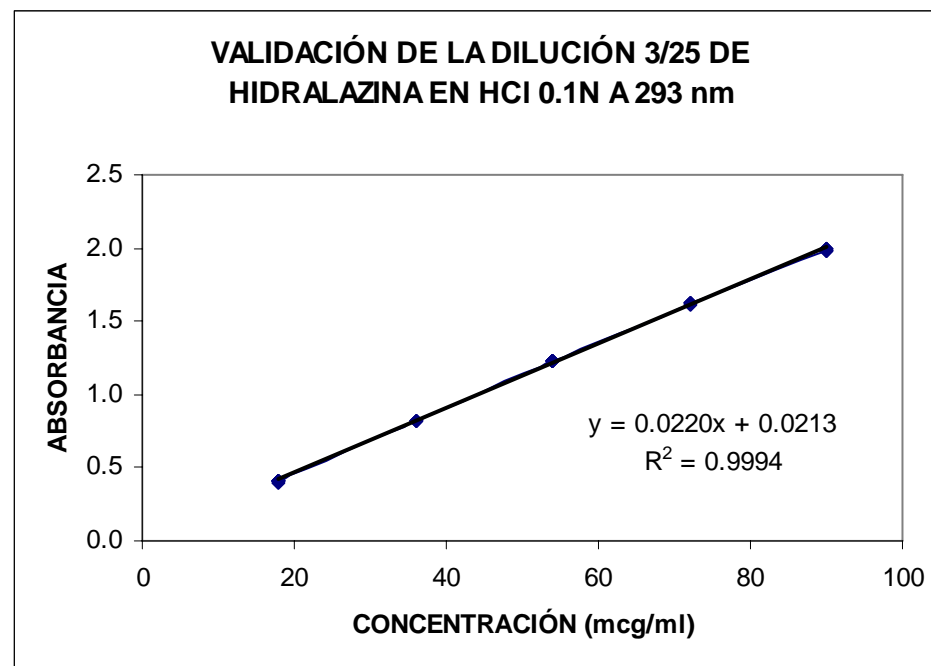
ANEXO X: CALIBRACIÓN DE HIDRALAZINA EN HCl 0.1N A 293 nm.

CONC (mcg/ml)	Abs(293)	COEF ABS
9.9472	0.2259	0.0227
9.9472	0.229	0.0230
9.9472	0.2281	0.0229
19.8944	0.4534	0.0228
19.8944	0.4536	0.0228
19.8944	0.4528	0.0228
39.7888	0.9028	0.0227
39.7888	0.9053	0.0228
39.7888	0.9025	0.0227
59.6832	1.3474	0.0226
59.6832	1.3427	0.0225
59.6832	1.3393	0.0224
79.5776	1.7724	0.0223
79.5776	1.7709	0.0223
79.5776	1.7683	0.0222
89.5248	1.9682	0.0220
89.5248	1.9673	0.0220
89.5248	1.9586	0.0219
99.4720	2.1559	0.0217
99.4720	2.1578	0.0217
99.4720	2.1516	0.0216
PROMEDIO		0.0224
DS		4.3885E-04
CV		1.9598



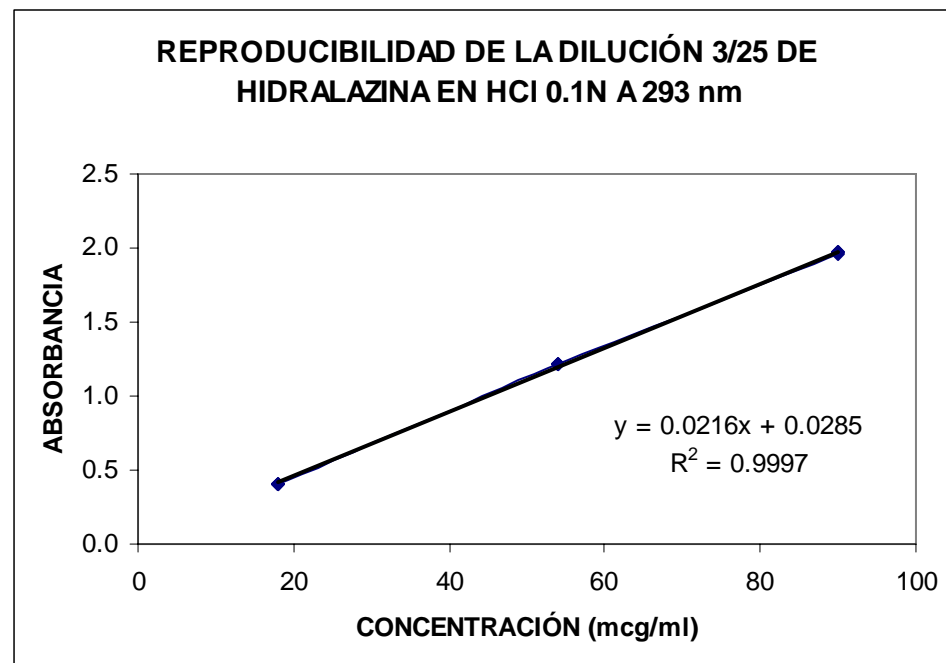
ANEXO XI: VALIDACIÓN DE LA DILUCIÓN 3/25, HIDRALAZINA EN HCl 0.1N A 293 nm.

CONCENTRACIÓN (mcg/ml)	CONC (mcg/ml) DIL 3/25	Abs 293 nm	COEF ABS
150.016	18.0019	0.4042	0.0225
150.016	18.0019	0.4053	0.0225
150.016	18.0019	0.4051	0.0225
150.016	18.0019	0.4023	0.0223
150.016	18.0019	0.4034	0.0224
150.016	18.0019	0.4056	0.0225
300.032	36.0038	0.8209	0.0228
300.032	36.0038	0.8206	0.0228
300.032	36.0038	0.8194	0.0228
450.048	54.0058	1.2297	0.0228
450.048	54.0058	1.2257	0.0227
450.048	54.0058	1.2345	0.0229
450.048	54.0058	1.2280	0.0227
450.048	54.0058	1.2307	0.0228
450.048	54.0058	1.2245	0.0227
600.064	72.0077	1.6180	0.0225
600.064	72.0077	1.6200	0.0225
600.064	72.0077	1.6261	0.0226
750.08	90.0096	1.9874	0.0221
750.08	90.0096	1.9885	0.0221
750.08	90.0096	1.9864	0.0221
750.08	90.0096	1.9906	0.0221
750.08	90.0096	1.9834	0.0220
750.08	90.0096	1.9902	0.0221
PROMEDIO			0.0225
DS			2.7462E-04
CV			1.2213



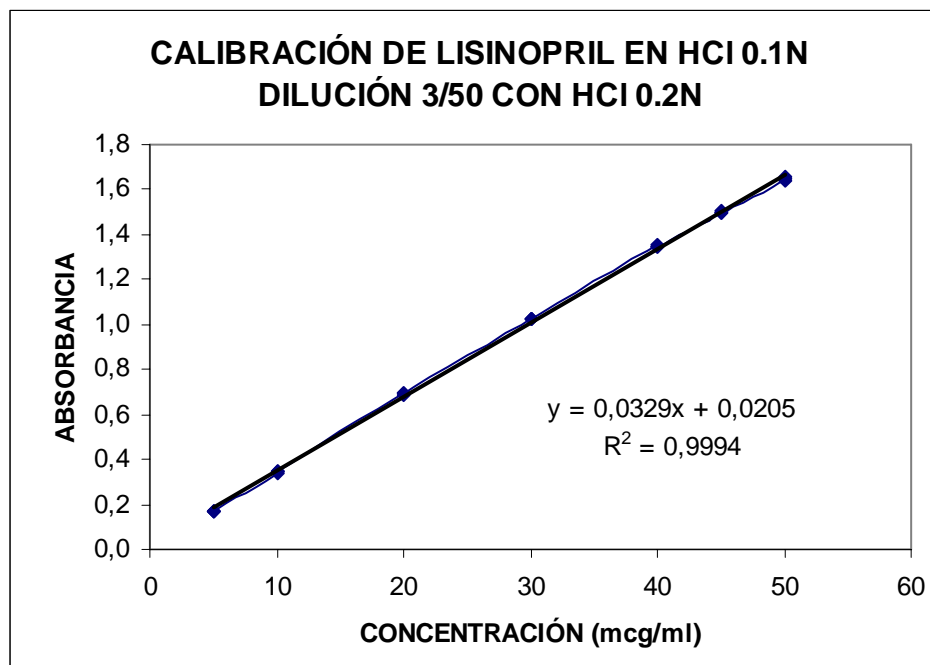
ANEXO XII: REPRODUCIBILIDAD DE LA DILUCIÓN 3/25, HIDRALAZINA EN HCl 0.1N A 293nm.

CONCENTRACIÓN (mcg/ml)	CONC (mcg/ml) DIL 3/25	Abs 293 nm	COEF ABS
150.016	18.0019	0.4100	0.0228
150.016	18.0019	0.4106	0.0228
150.016	18.0019	0.4095	0.0227
450.048	54.0058	1.2130	0.0225
450.048	54.0058	1.2137	0.0225
450.048	54.0058	1.2137	0.0225
750.08	90.0096	1.9653	0.0218
750.08	90.0096	1.9669	0.0219
750.08	90.0096	1.9732	0.0219
PROMEDIO			0.0224
DS			4.0073E-04
CV			1.7912



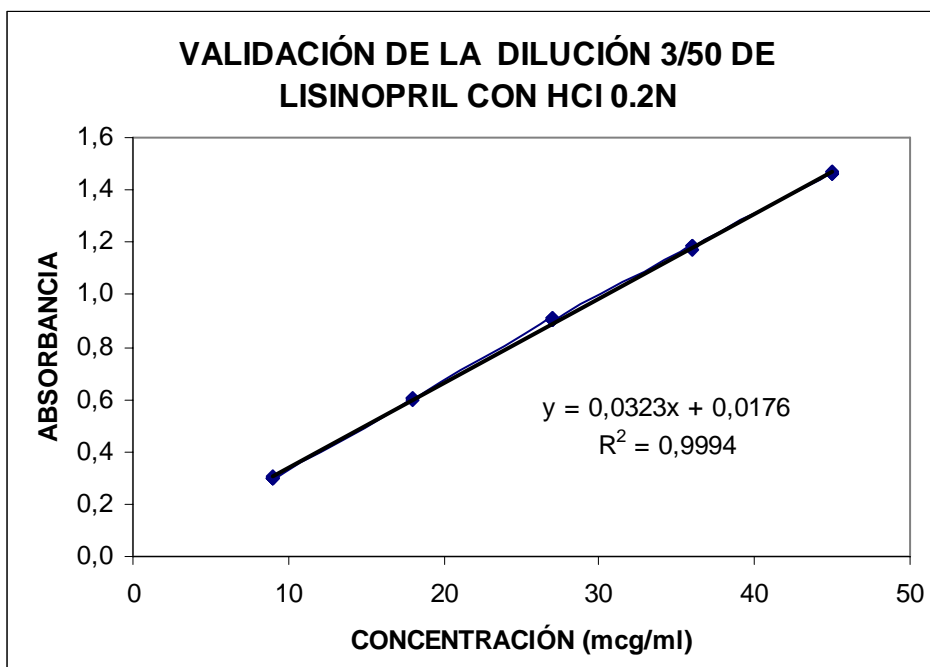
ANEXO XIII: CALIBRACIÓN PARA CUANTIFICAR LISINOPRIL EN HCl 0.1N pH 1.5 Y BÚFER DE FOSFATOS pH 6.8, UTILIZANDO HCl 0.2N PARA PREPARARLA, LECTURA A 206nm.

CONC (mcg/ml)	ABS (206nm)	COEF ABS
5.008	0.1713	0.0342
5.008	0.1732	0.0346
5.008	0.1716	0.0343
10.016	0.3400	0.0339
10.016	0.3462	0.0346
10.016	0.3457	0.0345
20.032	0.6979	0.0348
20.032	0.6859	0.0342
20.032	0.6940	0.0346
30.048	1.0272	0.0342
30.048	1.0263	0.0342
30.048	1.0246	0.0341
40.064	1.3502	0.0337
40.064	1.3485	0.0337
40.064	1.3494	0.0337
45.072	1.4956	0.0332
45.072	1.5021	0.0333
45.072	1.5004	0.0333
50.08	1.6423	0.0328
50.08	1.6492	0.0329
50.08	1.6558	0.0331
PROMEDIO		0.0339
DS		6.1161E-04
CV		1.8042



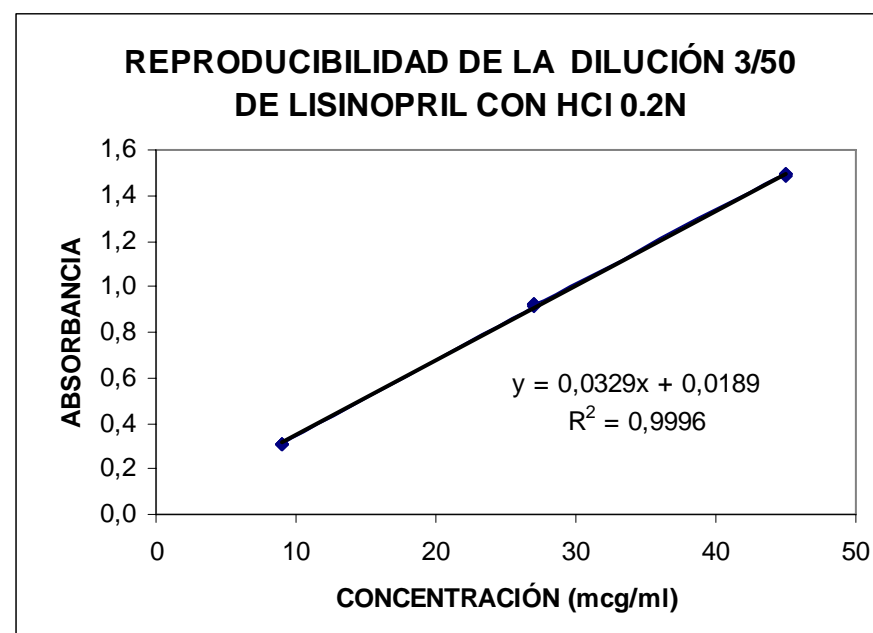
ANEXO XIV: VALIDACIÓN DE LA DILUCIÓN 3/50 DE LISINOPRIL EN HCl 0.2N A 206nm.

CONCENTRACIÓN (mcg/ml)	CONC (mcg/ml) DIL 3/50	ABS (206nm)	COEF ABS
150.032	9.0019	0.2969	0.0330
150.032	9.0019	0.2948	0.0327
150.032	9.0019	0.3031	0.0337
150.032	9.0019	0.3021	0.0336
150.032	9.0019	0.3023	0.0336
150.032	9.0019	0.3020	0.0335
300.064	18.0038	0.5954	0.0331
300.064	18.0038	0.6036	0.0335
300.064	18.0038	0.6054	0.0336
450.096	27.0058	0.9119	0.0338
450.096	27.0058	0.9115	0.0338
450.096	27.0058	0.9065	0.0336
450.096	27.0058	0.9013	0.0334
450.096	27.0058	0.9036	0.0335
450.096	27.0058	0.9056	0.0335
600.128	36.0077	1.1877	0.0330
600.128	36.0077	1.1723	0.0326
600.128	36.0077	1.1851	0.0329
750.160	45.0096	1.4626	0.0325
750.160	45.0096	1.4618	0.0325
750.160	45.0096	1.4660	0.0326
750.160	45.0096	1.4728	0.0327
750.160	45.0096	1.4606	0.0325
750.160	45.0096	1.4668	0.0326
PROMEDIO			0.0331
DS			4.7534E-04
CV			1.4340



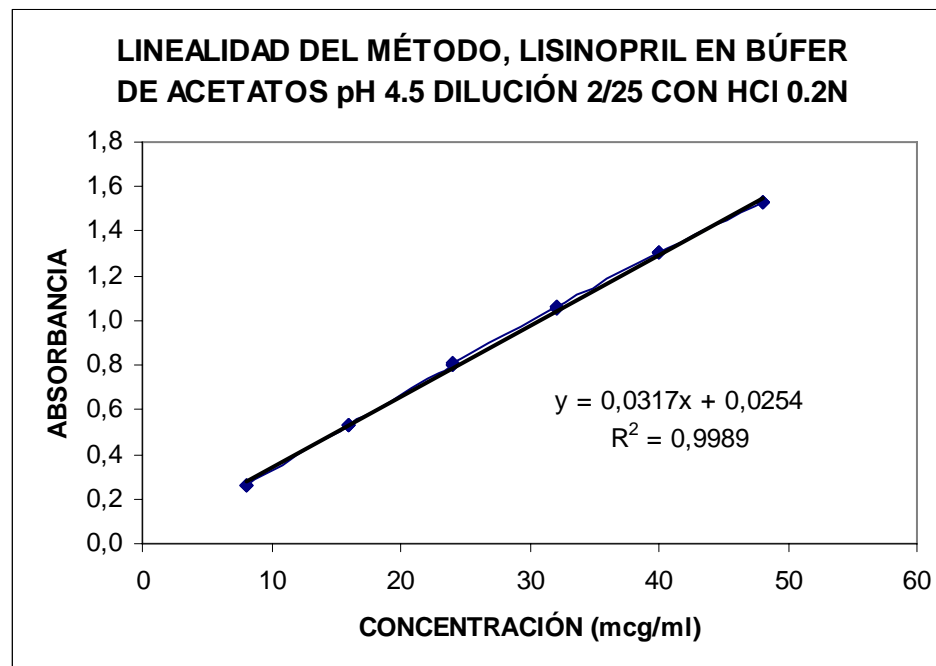
ANEXO XV: REPRODUCIBILIDAD DE LA DILUCIÓN 3/50, LISINOPRIL EN HCl 0.2N A 206 nm.

CONCENTRACIÓN (mcg/ml)	CONC (mcg/ml) DIL 3/50	ABS (206nm)	COEF ABS
150	9	0.3102	0.0345
150	9	0.3072	0.0341
150	9	0.3080	0.0342
450	27	0.9159	0.0339
450	27	0.9232	0.0342
450	27	0.9198	0.0341
750	45	1.4969	0.0333
750	45	1.4961	0.0332
750	45	1.4843	0.0330
PROMEDIO			0.0338
DS			5.2704E-04
CV			1.5578



ANEXO XVI: LINEALIDAD DEL MÉTODO, LISINOPRIL EN BÚFER DE ACETATOS DILUCIÓN 2/25 CON HCl 0,2N, UTILIZANDO MEZCLA 2/25 (ACETATOS/HCl 0.2N RESPECTIVAMENTE) COMO BLANCO. LECTURA A 206nm.

CONCENTRACIÓN (mcg/ml)	CONC (mcg/ml) DIL 2/25	ABS (206nm)	COEF ABS
100.096	8.0077	0.2642	0.0330
100.096	8.0077	0.2630	0.0328
100.096	8.0077	0.2620	0.0327
200.192	16.0154	0.5349	0.0334
200.192	16.0154	0.5313	0.0332
200.192	16.0154	0.5314	0.0332
300.288	24.0230	0.8021	0.0334
300.288	24.0230	0.8008	0.0333
300.288	24.0230	0.8083	0.0336
400.384	32.0307	1.0586	0.0330
400.384	32.0307	1.0523	0.0329
400.384	32.0307	1.0590	0.0331
500.480	40.0384	1.3030	0.0325
500.480	40.0384	1.3035	0.0326
500.480	40.0384	1.3014	0.0325
600.576	48.0461	1.5284	0.0318
600.576	48.0461	1.5323	0.0319
600.576	48.0461	1.5258	0.0318
	PROMEDIO		0.0328
	DS		5.5680E-04
	CV		1.6967



ANEXO XVII: DETERMINACIÓN DEL LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN DE LISINOPRIL EN BÚFER DE ACETATOS DILUCIÓN 2/25 CON HCl 0.2N, UTILIZANDO MEZCLA 2/25 (ACETATOS/HCl 0.2N RESPECTIVAMENTE) COMO BLANCO. LECTURA A 206nm

CONCENTRACIÓN (mcg/ml)	CONC (mcg/ml) DIL 2/25	ABS (206nm)	A/C COEF ABS	CONC REAL (mcg/ml)	% ERROR	%RECUPERACION		
80.2880	6.4230	0.2001	0.0312	79.8121	-0.5928	99.4072	PROMEDIO	79.8918
80.2880	6.4230	0.2000	0.0311	79.7722	-0.6425	99.3575	DS	0.3884
80.2880	6.4230	0.2009	0.0313	80.1312	-0.1954	99.8046	CV	0.4861
80.2880	6.4230	0.2009	0.0313	80.1312	-0.1954	99.8046	T CALC	1.0201
80.2880	6.4230	0.2013	0.0313	80.2907	0.0034	100.0034	T TABLAS	2.0150
80.2880	6.4230	0.1986	0.0309	79.2138	-1.3380	98.6620	DESV REL	-0.4934
120.4320	9.6346	0.3055	0.0317	121.8520	1.1791	101.1791	PROMEDIO	121.8786
120.4320	9.6346	0.3004	0.0312	119.8178	-0.5100	99.4900	DS	1.8458
120.4320	9.6346	0.3077	0.0319	122.7295	1.9077	101.9077	CV	1.5144
120.4320	9.6346	0.3120	0.0324	124.4446	3.3318	103.3318	T CALC	0.7837
120.4320	9.6346	0.3077	0.0319	122.7295	1.9077	101.9077	T TABLAS	2.0150
120.4320	9.6346	0.3001	0.0311	119.6982	-0.6093	99.3907	DESV REL	1.2012
		PROMEDIO	0.0315					
		DS	4.3844E-04					
		CV	1.3941					
		PENDIENTE	0.0328					
		ORDENADA AL ORIGEN	-0.0102					