



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“Comparación de la velocidad de disolución
intrínseca usando el aparato de Wood y el
aparato 4 USP para 2 fármacos en base a su
clasificación biofarmacéutica”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:
ELI ALEXANDER GONZALEZ VIDALES

Asesores

D.A.R. Juan José Díaz Esquivel

Coasesor

M. en C. Adriana Morales Hipólito

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

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

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

Comparación de la velocidad de disolución intrínseca usando el aparato de Wood y el aparato USP IV para 2 fármacos en base a su clasificación biofarmaceutica

Que presenta el pasante: Eli Alexander González Vidales
Con número de cuenta: 408046093 para obtener el Título de: Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 05 de junio de 2013.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	DAR. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	Dra. Raquel López Arellano	
SECRETARIO	Dr. José Juan Escobar Chávez	
1er. SUPLENTE	MI. Claudia Mariano Hernández	
2do. SUPLENTE	QFB. Gabriela Rodríguez Patiño	

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

HHA/pm

Agradecimientos

Doy las gracias a Dios por darme unos increíbles padres los cuales siempre me apoyaron a seguir adelante y me brindaron las herramientas para vencer cualquier obstáculo y jamás darme por vencido, gracias por todo su amor.

A ti mi pequeña Crayolita que llenas de alegría mi vida y me apoyas en cada momento difícil, por mostrarme el verdadero significado del amor y ahora que cumplo un sueño sé que juntos lograremos grandes cosas porque a tu lado la aventura nos aguarda y la vida es simplemente hermosa si estás conmigo, te amo princesa.

A mi perro Mateo el cual siempre estuvo a mi lado para escucharme y brindarme el cariño y amor que solamente un gran amigo puede dar, por eso y más siempre serás mi hermano pequeño y siempre te querré.

A mi Tío Luis y mi tía Vero por brindarme el coraje y deseos de superarme siempre en la vida para dar lo mejor de mí, gracias por su apoyo.

A todos mis amigos de la carrera los cuales me apoyaron para seguir adelante, con su amistad y buenos momentos que me ayudaron a forjarme y encontrar la verdadera amistad de parte de mis colegas QFB en especial a mi amiga Karen que me apoyo en el inicio de la tesis y que ahora es una súper mama QFB.

A la Doctora Raquel López Arellano y el Doctor Juan José por brindarme la oportunidad de estar en su laboratorio el cual me permitió crecer y desarrollarme profesionalmente para desarrollarme en el ámbito profesional y por su gran apoyo durante el desarrollo de mi Tesis.

A la maestra Adriana por su gran apoyo, consejo y su amistad, gracias por dame su apoyo y enseñarme todas las cosas grandiosas que sabe y por qué no solo encontré una gran profesora sino también una gran amiga y por pacientemente, alegremente y demás palabras que terminen en mente, ya que es una gran persona.

Las personas no son recordadas por el número de veces que fracasan, sino por el número de veces que tienen éxito.

[Thomas Alva Edison](#) (1847-1931) *Físico e inventor estadounidense.*

1 Contenido

1	Contenido.....	1
2	ABREVIATURAS.....	3
3	Objetivos:	4
4	Objetivos particulares:	4
5	INTRODUCCIÓN.....	5
6	MARCO TEÓRICO.....	6
6.1	Fármacos a emplear	6
6.1.1	Clorhidrato de Tramadol	6
6.1.2	Acetaminofén	9
6.2	Disolución.....	11
6.3	Velocidad de disolución	12
6.4	Velocidad de Disolución intrínseca	12
6.5	Ecuación Noyes Whitney.....	13
6.6	Modelo de la capa de difusión	15
6.7	Mecanismo de disolución.....	15
6.8	Factores que influyen en el mecanismo de disolución	16
6.8.1	Factores que se relacionan con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.....	16
6.9	Disolución en la Calidad por Diseño.....	17
6.10	Aparatos para prueba de disolución	17
6.10.1	USP aparato 4 (Aparato de Celda de flujo continuo)	17
6.11	Método de disolución intrínseca.....	20
6.11.1	Aparato de Wood	21
6.11.2	Criterios para realizar un perfil de disolución	21
6.12	Sistema de clasificación biofarmacéutica	22
6.12.1	Inicios.....	22
6.12.2	Correlación in vitro/in vivo (IVIVc) y desarrollo de pruebas de disolución.....	24
7	Desarrollo experimental.....	26
7.1.1	Materiales	26

7.1.2	Reactivos	26
7.1.3	Principios activos.....	26
7.1.4	Equipos	26
7.2	Diagrama de flujo	27
7.3	Determinación de longitud de onda optima	28
7.4	Curva de calibración de Clorhidrato de Tramadol	29
7.5	Curva de calibración de Acetaminofén	30
7.6	Prueba de velocidad de disolución en aparato de Wood	30
7.7	Perfiles de disolución aparato USP IV para Clorhidrato de Tramadol	32
8	RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.....	33
8.1	Tamaño de partícula	39
8.2	Clorhidrato de Tramadol	46
8.3	Acetaminofén.....	59
9	Conclusiones.....	72
10	Anexos	73
11	Referencias.....	79

2 ABREVIATURAS

µg	Microgramos
mg	miligramos
R ²	Coefficiente de determinación
UV	Ultravioleta
Abs	Absorbancia
Cm ²	Centímetro cuadrado
ICH	International Conference of Harmonization
BCS	Biopharmaceutical Classification System (Sistema de Clasificación Biofarmaceutica)
cAMP	Adenin monofosfato
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
SNC	Sistema nervioso central
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
PG	Prostaglandinas
USP	United States Pharmacopeia (Farmacopea de Estados Unidos)
K	Constante de velocidad de disolución intrínseca
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
DSC	Differential scanning calorimetry

3 Objetivos:

-  Determinar la velocidad de disolución de clorhidrato de Tramadol y acetaminofén empleando el aparato de Wood y el aparato USP 4 para evaluar las diferencias de la constante de velocidad de disolución intrínseca en 3 diferentes medios de disolución y comparar si los aparatos de disolución son capaces de discernir cambios en el tamaño de partícula de los principios activos

4 Objetivos particulares:

-  Evaluar los parámetros de linealidad y precisión de la curva de calibración del sistema en 3 diferentes medios de disolución.
-  Evaluar la influencia del proceso de molienda en el fármaco y cómo afecta en el proceso de disolución.
-  Establecer las condiciones óptimas de operación para realizar los perfiles de disolución en 3 diferentes medios de disolución.
-  Evaluar si existe diferencia significativa entre los lotes de fármacos en función del tamaño de partícula
-  Determinar los parámetros cinéticos en el aparato USP IV

5 INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la prueba de disolución fue propuesta desde el fin del siglo XIX por fisicoquímicos, por lo que en un principio esta prueba no fue empleada para fármacos. Por lo que a pesar de los avances de la disolución in vitro, fue a principios de 1950 que se empleó para la industria farmacéutica, el estudio de disolución no solo se aplica para el análisis farmacéutico sino también es importante para la tecnología farmacéutica y el desarrollo de nuevos medicamentos. [1]

La prueba de disolución in vitro es empleada como una guía en el desarrollo del fármaco, entre sus funciones se emplea para seleccionar formulaciones para los estudios in vivo, evaluar comparabilidad entre productos antes y después de cambios en la formulación o en la manufactura, sirve como un sustituto para estudios de bioequivalencia in vivo, empleando una adecuada correlación in vitro in vivo (IVIVc) y empleando una aproximación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y finalmente se emplea para asegurar la consistencia lote a lote del producto en desarrollo.

La prueba de disolución permite medir la velocidad de liberación del fármaco, por lo que hay varias variables que afectan la velocidad de disolución. Entre estas variables se pueden encontrar las características del Principio activo (Por ejemplo: tamaño de partícula, forma cristalina, densidad aparente), composición del producto farmacéutico (identidad, tipo y cantidad de excipientes), el proceso de manufacturación del producto farmacéutico (fuerza de compresión, equipo), y los efectos de las condiciones de estabilidad en almacenamiento (temperatura y humedad).

El objetivo del presente estudios es conocer que equipo empleado en la prueba de disolución es capaz de discernir entre diferencias en el tamaño de partícula del principio activo en base a la comparación estadística de los distintos parámetros que se evalúan a cada uno de los equipos y así saber qué equipo es discriminante ante procesos que afecten el tamaño de partícula del PA.

6 MARCO TEÓRICO

6.1 Fármacos a emplear

6.1.1 Clorhidrato de Tramadol

Nombre IUPAC: (1R,2R)-2-
[[dimetilamino)metil]-1-(3-
metoxifenil)ciclohexan-1-ol

Formula química: $C_{16}H_{25}NO_2$

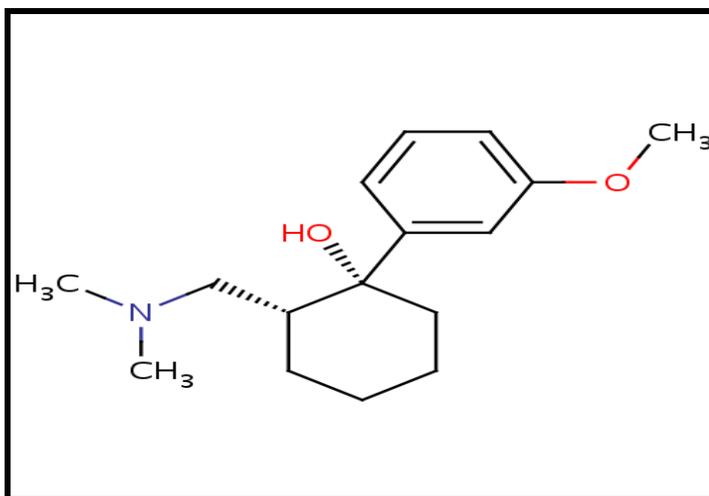


Imagen 1 Clorhidrato de Tramadol

Peso molecular: 299.8

Punto de fusión: 180-181 °C

Identificación: Es un polvo blanco, amargo, cristalino e inodoro.

Solubilidad en agua: Soluble

Log P: 1.35 a pH 7

pKa: 9.41

Volumen de distribución: 2.6 L/kg hombres, administración intravenosa de 100 mg

2.9 L/kg mujeres, administración intravenosa de 100 mg

Unión a proteínas: 20 %

Tiempo de vida media: 23 ± 10 minutos

6.1.1.1 Mecanismo de acción

La actividad opioide se debe tanto a la baja afinidad de unión del compuesto de origen y superior afinidad de la unión del metabolito O-desmetilado M1 a los receptores μ -opioides. En modelos animales, M1 es hasta 6 veces más potente que el Tramadol en la producción de analgesia y 200 veces más potentes en la unión μ -opioide. La relativa contribución tanto de Tramadol y M1 a la analgesia humana depende de las concentraciones plasmáticas de cada compuesto.

El Tramadol se ha demostrado que inhibe la recaptación de la norepinefrina y la serotonina in vitro, como se presentan algunos otros analgésicos opioides. Estos mecanismos pueden contribuir de manera independiente al perfil analgésico del Tramadol.

En contraste con la morfina, Tramadol no ha demostrado que causa liberación de histamina.

6.1.1.2 Farmacodinamia

Tramadol, un analgésico de acción central, existe como una mezcla racémica del isómero trans, con importantes diferencias en la unión, actividad y metabolismo asociado a 2 enantiómeros. Aunque el Tramadol es un análogo sintético de la codeína, tiene una menor afinidad significativa a los receptores opioides que la codeína.

6.1.1.3 Farmacocinética

Tramadol es un analgésico opiáceo sintético de acción central. Aunque su modo de acción no se entiende completamente, a partir de ensayos con animales, por lo menos dos mecanismos complementarios parecen aplicables: unión del metabolito M1 para los receptores μ -opioide y la inhibición débil de la recaptación de noradrenalina y serotonina.

6.1.1.3.1 Absorción

La forma racémica de Tramadol es rápidamente y casi completamente absorbida después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de 100 mg de una dosis oral es aproximadamente 75 %. El pico plasmático medio de la concentración racémica de Tramadol ocurre de 2 a 3 horas, respectivamente, después de la administración en adultos sanos.

6.1.1.3.2 Distribución

El volumen de distribución de Tramadol es de 2,6 y 2,9 litros / kg en hombres y mujeres sujetos, respectivamente, después de una dosis intravenosa de 100 mg. La unión de Tramadol a las proteínas del plasma humano es aproximadamente un 20% y acomplejadas también parece ser independiente de concentración arriba de 10 mg / ml. Saturación de unión a proteínas plasmáticas se produce sólo en concentraciones fuera del rango clínicamente relevante.

6.1.1.3.3 Metabolismo

Tramadol se metaboliza extensamente después de la administración por vía oral. La principal vía metabólica parece ser N - (mediado por CYP3A4 y CYP2B6) y O - (mediada por CYP2D6) desmetilación y glucuronidación o sulfatación en el hígado. Un metabolito (O-desmetil tramadol, denotado M1) es farmacológicamente activo en modelos animales. La formación de M1 es dependiente de CYP2D6 y, como tal, está sujeto a la inhibición, la cual puede afectar a la respuesta terapéutica.

6.1.1.3.4 Eliminación

Es eliminada principalmente a través del metabolismo hepático y los metabolitos son eliminados por el riñón, son excretados en la orina con una vida plasmática media observada de 7.9 a 8.8 horas para Tramadol y M1, respectivamente. Aproximadamente 30 % de la dosis es excretada en la orina sin cambio en el fármaco, mientras que el 60 % de la dosis es excretada como metabolitos.
[2]

6.1.2 Acetaminofén

6.1.2.1 Propiedades fisicoquímicas

Nombre IUPAC: N-(4-hidroxifenil)acetamida

Formula química: $C_8H_9NO_2$

Peso molecular: 151.1626

Punto de fusión: 180-181 °C

Solubilidad en agua: Soluble

Log P: 2.4

pKa: 9.41

Unión a proteínas: 25 %

Vida media: 1 a 4 horas

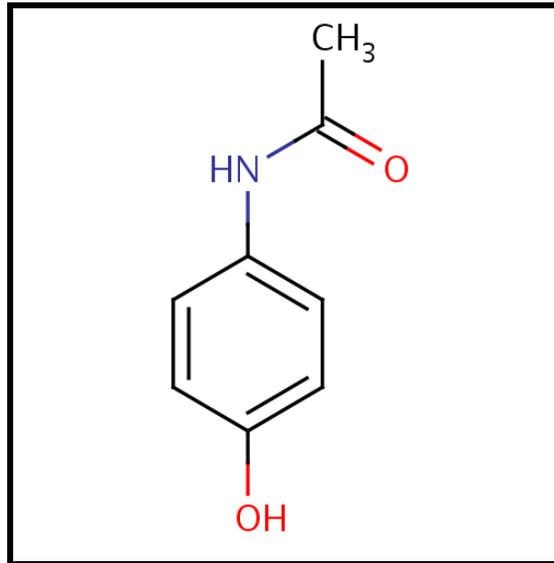


Imagen 2 Acetaminofén

6.1.2.2 Farmacodinamia

Acetaminofén o Paracetamol es ampliamente usado como fármaco analgésico y antipirético que es empleado para el alivio de fiebre, dolor de cabeza y otros dolores y molestias menores. Es el componente principal en numerosos medicamentos para la fiebre y la gripe y en varias prescripciones como analgésico. Es extremadamente seguro en dosis estándar, pero debido a su amplia disponibilidad, las sobredosis deliberadas o accidentales no son infrecuentes. Acetaminofén, a diferencia de otros analgésicos comunes como la aspirina o ibuprofeno, no presenta propiedades antiinflamatorias o efectos en las funciones plaquetarias, y no es miembro de la clase de fármacos conocidos como fármacos antiinflamatorios no esteroides o AINES. A dosis terapéuticas el acetaminofén no irrita el revestimiento del estómago no afecta la coagulación de la sangre, la función del hígado o el conducto arterioso fetal (como los AINES hacen). Como los AINES y a diferencia de los analgésicos opioides el acetaminofén no causa euforia ni altera el comportamiento de ninguna manera. Acetaminofén y los AINES presentan el beneficio de ser completamente libres de problemas como adicción, dependencia, tolerancia y abstinencia. Acetaminofén es ampliamente usado solo o en combinación con pseudoefedrina, dextrometorfano, clorfenamina, difenhidramina, doxilamina, codeína, hidrocodona y oxidacodona.

6.1.2.3 *Mecanismo de acción*

El acetaminofén actúa primariamente en el SNC, incrementando el umbral de dolor mediante la inhibición de las isoformas de la ciclooxigenasa, que son las enzimas COX-1, COX-2 y la COX-3 involucradas en la síntesis de prostaglandinas (PG). A diferencia de los AINES, el acetaminofén no inhibe a las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos y, por lo tanto, efectos antiinflamatorios periféricos. Mientras que la aspirina actúa como un inhibidor irreversible de la COX y directamente bloquea el sitio de activación de la enzima, el acetaminofén bloquea indirectamente a la COX, y que este bloqueo es ineficaz en la presencia de peróxidos. Estudios también presentan datos que sugieren que el acetaminofén bloquea selectivamente una variante de la enzima COX que es diferente de las variantes conocidas de la COX-1 y la COX-2. Esta enzima ahora es conocida como la Cox-3. Su mecanismo de acción exacto es aún poco entendido, pero futuras investigaciones pueden proporcionar una mayor comprensión de cómo funcionan. Las propiedades antipiréticas del acetaminofén son probablemente efecto directo en los centros de regulación del calor del hipotálamo resultando en vasodilatación periférica, sudoración y por lo tanto dispersión del calor.

6.1.2.4 *Farmacocinética*

6.1.2.4.1 *Absorción*

Después de ingerirse, este se absorbe rápidamente y de manera casi completa en el tubo gastrointestinal. Su concentración plasmática llega a un máximo de 30 a 60 minutos y la vida media en plasma es de unas 2 horas después del consumo de dosis terapéuticas.

6.1.2.4.2 *Distribución*

Se distribuye de manera uniforme en casi todos los líquidos corporales, es variable la unión de este fármaco a proteínas plasmáticas, y solo 20 a 50 % puede ligarse en las concentraciones que se detectan durante la intoxicación aguda.

6.1.2.4.3 *Metabolismo*

Aproximadamente 90 a 95 % de la dosis es conjugada en el hígado mediante el ácido glucurónico y el ácido sulfónico. Un pequeño porcentaje del acetaminofén es oxidado por el CYP2E1 a la forma N-acetil-p-benzo-quinona imina, un metabolito tóxico el cual posteriormente es conjugado a

glutación y excretado por vía renal. La acumulación de este compuesto puede ocurrir si la ruta primaria de metabolización es saturada.

6.1.2.4.4 Eliminación

Aproximadamente 80 % del acetaminofén es excretado en la orina después de conjugarse y aproximadamente 3 % se excreta sin cambios. [3]

6.2 Disolución

Para conocer el proceso de disolución es necesario conocer algunos conceptos para no caer en errores de interpretación debido a que existen confusiones entre solubilidad y disolución por lo que se darán a conocer las definiciones de estos conceptos.

Solución: se define como la mezcla de 2 o más componentes que forman una sola fase molecularmente homogénea. El disolvente es el componente que determina la fase de la solución y comúnmente constituye la mayor parte del sistema. Los demás componentes presentes se denominan solutos y estos se encuentran en forma de moléculas o iones en el disolvente, es decir, se disuelven en el disolvente.

Solución saturada: es aquella solución que se obtiene al alcanzar el equilibrio entre el soluto disuelto y sin disolver en un proceso de disolución.

Disolución: es el paso de las moléculas o iones del estado sólido a una solución.

Solubilidad: es la magnitud del soluto de disolverse en un disolvente en condiciones experimentales determinadas.

Para que un fármaco pueda ser absorbido por el organismo primero debe disolverse en los líquidos donde ocurre la absorción, es decir si un fármaco es administrado por vía oral este no se absorberá inmediatamente en forma de comprimido, previamente debe haber un proceso por el cual las partículas se disuelven o solubilizan en los líquidos del aparato digestivo y el sitio de absorción dependerá de las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

Durante el proceso de disolución, las moléculas del fármaco se disuelven en la capa superficial, lo que da lugar a una solución saturada alrededor de las partículas y estas forman la capa de difusión posteriormente las moléculas disueltas en el medio entran en contacto con las mucosas absorbentes donde serán absorbidas. Una nueva disolución reemplazara las moléculas del fármaco en la capa de difusión, por lo que se mantendrá el proceso de absorción. Si la disolución es rápida o el fármaco es liberado y permanece disuelto, la velocidad de absorción dependerá de la capacidad de atravesar las membranas de absorción, por el contrario si la disolución es lenta debido a sus propiedades fisicoquímicas o a los componentes presentes en la formulación, el paso

limitante de la velocidad de absorción será la disolución y esto influirá en la biodisponibilidad del fármaco.

6.3 Velocidad de disolución

Es un parámetro que expresa la velocidad con la que el fármaco se disuelve en un disolvente bajo determinadas condiciones de agitación, temperatura y pH del medio entre otros factores.[4]. Por lo tanto la velocidad de disolución evalúa los cambios de concentración del fármaco en el medio de disolución con respecto al tiempo.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) la define como la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquida/sólida, como son la temperatura, agitación y composición del solvente.[5]

6.4 Velocidad de Disolución intrínseca

La velocidad de disolución intrínseca se define como la velocidad de disolución de sustancias puras en condiciones tales que el área expuesta permanece constante así como la temperatura, pH y fuerza iónica del medio de disolución permanece constante [6]. La velocidad de disolución y la biodisponibilidad de un fármaco se ven afectadas por sus propiedades en estado sólido: cristalinidad, amorfismo, polimorfismo, hidratación, solvatación, tamaño de partícula y superficie de partícula.

También ve influenciada por factores extrínsecos como son la hidrodinámica (Aparato de prueba, velocidad de rotación del disco) y condiciones de prueba (Temperatura, viscosidad del líquido, pH y capacidad reguladora en el caso de compuestos ionizables).

La velocidad de disolución intrínseca es muy diferente a la velocidad de disolución aparente, debido a que la superficie disponible del fármaco para la disolución varía considerablemente durante la determinación, el comprimido suele desintegrarse en numerosas partículas, y el tamaño de las mismas va disminuyendo al progresar la disolución por lo que la velocidad de disolución se mide en términos de cantidad total de fármaco disuelta por unidad de tiempo.

En cambio para medir la constante de velocidad de disolución intrínseca se mide bajo condiciones constantes y también se debe mantener el área constante, mediante 2 métodos para evaluar la velocidad de disolución intrínseca los cuales son método del disco estático y método del disco giratorio.

En ambos métodos se asume que se mantiene constante la superficie a partir de la cual se puede producir la disolución, bajo estas condiciones se puede determinar la cantidad de sustancia disuelta por unidad de tiempo y por unidad de superficie.

La velocidad de disolución intrínseca ha sido utilizada desde hace varios años para caracterizar fármacos. Se ha sugerido que la velocidad de disolución intrínseca puede ser empleada para clasificar los fármacos en lugar de la solubilidad, de acuerdo a la clasificación Biofarmacéutica, un fármaco es considerado altamente soluble cuando la dosis más alta es soluble en 250 mL o menos del medio acuoso en un rango de pH 1-7.5. [7]

La ley fundamental de la velocidad de disolución fue formulada matemáticamente en 1897 por Noyes y Whitney , ya que estaban estudiando la disolución del ácido benzoico y del cloruro de plomo en agua. Con la finalidad de mantener constante la superficie expuesta al agua de dichas sustancias, las dispusieron en forma de cilindros que agitaron a una velocidad constante.

6.5 Ecuación Noyes Whitney

La velocidad de disolución cumple la primera Ley de Difusión de Fick: la velocidad del cambio en la concentración del material disuelto a lo largo del tiempo es directamente proporcional a la diferencia de concentración entre ambos lados de la capa de difusión. [8]

— —

Dónde:

—= cantidad de soluto que difunde a través de un área en un tiempo

S= área

dC=cambio de concentración

dx=distancia

D=constante de difusión

La disolución de un fármaco se describe mediante la ecuación Noyes Whitney que permite estudiar la velocidad de disolución de un sólido, como se muestra en la ecuación:

—

Dónde:

- — es la velocidad de disolución
- es la constante de disolución
- es el area de superficie del solido en solución
- es la concentración del fármaco en el momento de disolución en el momento t

O la ecuación modificada de Noyes Whitney

— ———

Donde

- C es la concentración instantánea del fármaco en el medio
- A es el área superficial disponible para la disolución
- D es el coeficiente de disolución de la molécula
- es su solubilidad en el medio de disolución
- es el espesor de limite de la capa adyacente a la superficie del compuesto en disolución

Esta ecuación permite inferir que la velocidad de disolución dm/dt puede aumentar al incrementar el área superficial del fármaco A por micronización o incrementando su solubilidad en la capa de difusión para promover condiciones sink ($C \rightarrow 0$), para reducir el espesor de la capa de difusión o mediante el incremento de solubilidad aparente del fármaco . Durante las primeras fases del proceso de disolución y si el área A y las condiciones experimentales se mantienen constantes, podrá determinarse k para los productos que solo contienen el fármaco y se conoce como constante de velocidad de disolución intrínseca y es característica de cada compuesto farmacológico solido en un disolvente determinado y en condiciones hidrodinámicas fijas.

Cuando se combinan los datos de velocidad de disolución con la solubilidad, el coeficiente de partición y pka estos proporcionan información sobre la posible absorción del fármaco in vivo. Una vez establecidas las posibles relaciones, las pruebas de disolución in vitro pueden utilizarse para predecir el posible comportamiento in vivo.

Al presentar su teoría sugirieron que la velocidad de disolución estaba condicionada por la difusión de moléculas de soluto que pasan desde su estado sólido a la disolución, fue Nerst quien propuso, el modelo de la capa de difusión.

6.6 Modelo de la capa de difusión

La difusión es un proceso fisicoquímico de transferencia de masa que se debe al movimiento al azar de las moléculas del soluto y que está asociado a la existencia de un gradiente de concentración. Según el planteamiento de Nerst, cuando una partícula sólida se introduce en un líquido y no intervienen fuerzas químicas, se producen 2 procesos:

- En primer lugar se forma una delgada capa estacionaria de solvente alrededor de la partícula. En ella, y de forma instantánea, se alcanza la concentración máxima de saturación en las proximidades de la superficie de la partícula.
- A continuación se produce la difusión del soluto disuelto desde esta capa hacia la masa de solvente, como consecuencia del gradiente de concentración existente entre ambas.

6.7 Mecanismo de disolución

La disolución de un sólido en un líquido consta de 2 fases:

Se produce una reacción superficial que da lugar a la liberación de moléculas de soluto de la fase sólida. Esto implica un cambio de fase, así que las moléculas solidas se convierten en moléculas del soluto en el disolvente en el que se disuelve el cristal. La solución que está en contacto con el sólido se saturara (debido a que está en contacto con el sólido sin disolver). Su concentración será C_s , una solución saturada.

Posteriormente, los moléculas de soluto deben migrar a través de las capas superficiales que rodean el cristal hacia la parte principal de la solución, momento en el que su concentración será C . Esto implica el transporte de moléculas lejos de la superficie de unión sólido líquido hacia la parte principal de la fase líquida por difusión o convección. Los estratos limítrofes son capa de líquido estáticas o de movimiento lento que rodean todas las superficies húmedas. Se produce una transferencia de masa más lenta a través de capas estáticas o de movimiento lento, que inhiben el movimiento de las moléculas de soluto desde la superficie del sólido a la parte principal de la solución. Por consiguiente, la concentración de la solución en capas limítrofes varía, y pasa de la saturación (C_s) en la superficie de cristal a la igualdad con la de la parte principal de la solución (C) en su límite más externo.

Entonces la disolución de un sólido en un líquido consta de 2 etapas la primera etapa es una reacción interfacial entre la fase sólida y la fase líquida, la cual resulta en la liberación de

moléculas de soluto de la fase sólida (solvatación). La segunda etapa consta en el transporte de estas moléculas desde la interfase hacia el medio de disolución bajo la influencia de la difusión o convección. [9]

6.8 Factores que influyen en el mecanismo de disolución

Se pueden clasificar en:

6.8.1 Factores que se relacionan con las propiedades fisicoquímicas del fármaco

6.8.1.1 Efecto de la solubilidad sobre la disolución

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco son principalmente las responsables en el proceso de disolución. Como anteriormente se explicaba la ecuación de Noyes-Whitney, muestra que la solubilidad acuosa del fármaco es el principal factor que determina su velocidad de disolución.

Otros factores que afectan la velocidad de disolución del fármaco son el tamaño de partícula, el estado cristalino y aquí se incluye polimorfismo y el estado de hidratación, la solvatación y la formación de complejos.

6.8.1.2 Efecto del tamaño de partícula sobre la disolución

La ecuación de Noyes-Whitney demuestra que existe una relación entre el área de superficie del fármaco y su velocidad de disolución. Ya que el área de superficie aumenta con la disminución del tamaño de partícula, lo cual permite que se alcancen velocidades de disolución mayores con la reducción del tamaño de partícula. Este efecto se observa cuando los fármacos poco solubles son sometidos a micronización se ve mejorada la disolución ya que la micronización aumenta el área de superficie expuesta al medio de disolución por lo que se mejora la velocidad de disolución.

El efecto es más dramático con compuestos poco solubles, por ejemplo la digoxina la cual muestra un incremento del 100% en biodisponibilidad cuando el tamaño de partícula fue reducido de 100 μm a 10 μm aproximadamente. Sin embargo, la relación entre tamaño de partícula- área superficial-velocidad de disolución no siempre es sencilla, sin embargo hay estudios que demuestran que el reducir el tamaño de partícula puede conducir a una menor área superficial efectiva y una disminución de la velocidad de disolución. [7]

Muchos fármacos exhiben una pobre solubilidad en agua, por lo que su absorción en el tracto gastrointestinal es limitada por su velocidad de disolución. En la industria farmacéutica, se emplean técnicas de micronización para mejorar la velocidad de disolución de fármacos en el medio biológico. Varias técnicas han sido empleadas para la reducción del tamaño de partículas. Estos

incluyen trituración mecánica (trituración y molienda), secado por aspersión, secado por congelación, y la recristalización de las partículas del soluto partir de soluciones líquidas usando disolventes, sin embargo las desventajas de emplear estas técnicas convencionales son degradaciones térmicas o químicas del producto, grandes cantidades de uso de solvente y los problemas asociados con su desecho, amplias distribuciones de tamaño de partícula y residuos de solvente. [10]

6.9 Disolución en la Calidad por Diseño

Una vez que se conocen los factores que afectan el proceso de disolución nos permitirá obtener medicamentos que cumplan con las regulaciones de cada país por lo que el método de Calidad por diseño, basándonos en el conocimiento de cómo la variabilidad en las formulaciones y en los procesos de manufactura impactan en el desempeño del producto, métodos de disolución y criterios de aceptación son establecidos para proveer una seguridad continua en el desempeño clínico del medicamento.

Para el desarrollo de un producto farmacéutico empleando el método de Calidad por Diseño, la disolución es una poderosa herramienta para evaluar procesos multivariados y factores que pueden afectar el desempeño de un producto farmacéutico. Disolución puede ser una variable dependiente de una gran cantidad de atributos críticos como son el tamaño de partícula del Principio Activo, excipientes, o recubrimiento del comprimido. [11]

6.10 Aparatos para prueba de disolución

La USP menciona 7 diferentes aparatos que pueden ser empleados para los ensayos de disolución, debido a que el presente trabajo tiene como objetivo evaluar la disolución intrínseca se explicara el aparato IV y el aparato de Wood solo para conocer sus fundamentos y como nos permiten evaluar la disolución intrínseca.

6.10.1 USP aparato 4 (Aparato de Celda de flujo continuo)

La historia de la metodología de la celda de flujo continuo en ensayos para liberación de fármaco para formas de dosificación oral inicio en la época de 1950. El primer intento para el desarrollo de un método de celda de flujo fue probablemente realizado en los laboratorios de E.U. de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) en 1957. Desde entonces, varios dispositivos de celda de flujo han sido descritos. La celda de flujo continuo fue recomendada como una

alternativa en aparatos de ensayo de liberación de fármacos in vitro por el equipo de trabajo de Pruebas de Disolución de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) en 1981. El Aparato IV USP puede ser operado bajo diferentes condiciones tal como un sistema abierto o cerrado, diferentes velocidades de flujo. La diversidad de tipos de celdas disponibles permite la aplicación de este aparato para evaluar un amplio rango de formas de dosificación incluyendo tabletas, polvos, supositorios o capsulas de gelatina blanda o dura, es el método de elección para liberación prolongada y fármacos poco solubles [12]. El Aparato IV USP requiere que la bomba de muestreo permanezca continua durante el análisis, como la velocidad de disolución es directamente proporcional a la velocidad de flujo del medio que es bombeado a través de la celda. El muestreo para esta técnica por lo tanto requiere que la recolección sea continua o la medición de la muestra eluida se mantenga. Como el tiempo de disolución se incrementa, se requerirá un almacenamiento mayor de muestras, lo cual no será práctico. Colectores fraccionados tienen un número finito de posiciones que son reducidos cuando el volumen de muestras para ser almacenadas aumenta, que puede limitar el número de puntos en el tiempo que pueden ser coleccionados. Divisores de muestras pueden también ser empleados para desviar la secuencia de muestreo en la fase recolectada y en la parte que se elimina, esto para reducir el volumen de las muestras a recolectar. Recientemente un muestreador de estante doble, ha sido diseñado para permitir que las muestras sean recolectadas y sean diluidas si se requiere, para posteriormente ser inyectadas en un sistema HPLC o en un Espectrofotómetro UV de manera automática.

Productos farmacéuticos sólidos (tabletas, cápsulas, implantes, polvos y granulado), semisólidos (supositorios, cápsulas de gelatina blanda, ungüentos) y líquidos (suspensiones) son usualmente evaluadas con este aparato.

En la imagen 3 se puede observar la celda empleada para el aparato USP IV, el cual se compone de celdas con diferentes dimensiones a la cual se le agregan distintas cantidades de perlas de acuerdo a las necesidades del estudio, al igual que la posición de la tableta puede variar o se puede emplear un soporte para tabletas.

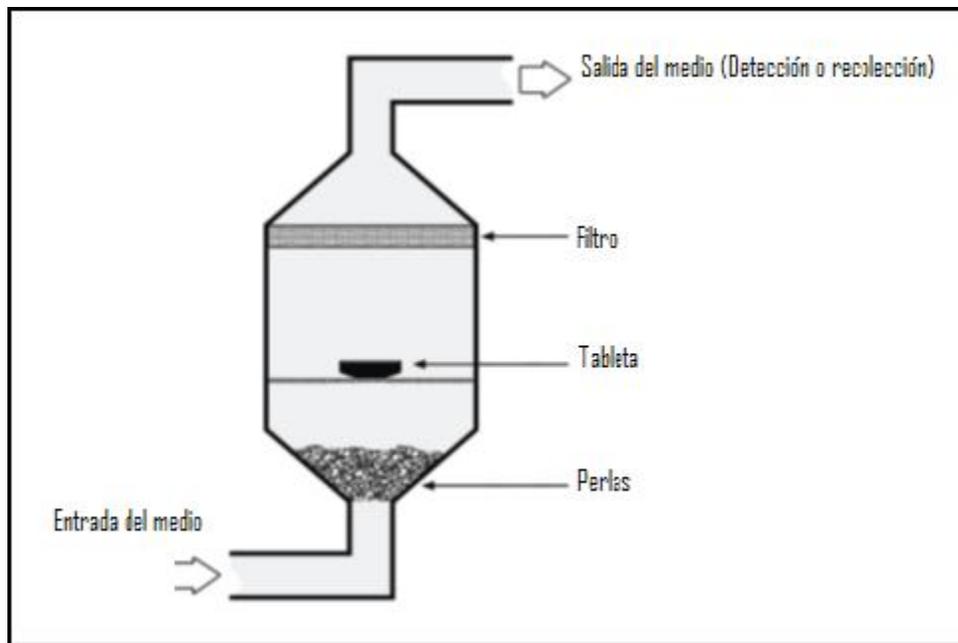


Imagen 3 Aparato USP IV

Las ventajas del aparato IV son:

- Adecuado para fármacos poco solubles
- Condiciones hidrodinámicas suaves.
- Simulación de tránsito gastrointestinal
- Adecuado para formas especiales de administración como son polvos y granulados, implantes.

Las desventajas del aparato IV son:

- No limitación con respecto al volumen empleado para la prueba de disolución
- Experiencia limitada
- La precisión de la bomba puede influir en los resultados
- Datos primarios fraccionados pueden llevar a grandes errores experimentales cuando son computados los perfiles acumulativos

Debido a su gran versatilidad se han implementado diversos variantes de esta técnica de acuerdo al objetivo del estudio, incluso se maneja un método para medir la velocidad de disolución intrínseca empleando un aparato que deja expuesta solo una cara del fármaco para que este en contacto con el medio de disolución.[13]

6.11 Método de disolución intrínseca

La velocidad de disolución intrínseca es definida como la velocidad de disolución de un principio activo farmacéutico activo cuando las condiciones como son área superficial, temperatura, agitación o la velocidad de agitación, pH y fuerza iónica del medio de disolución se mantiene constantes. Determinando estos parámetros nos permite la selección de fármacos candidatos y ayuda en entender su comportamiento bajo condiciones fisiológicas. [12]

Existen variaciones del método de disolución intrínseca, como se puede observar en la imagen 4:

- Aparato de disco rotatorio (Aparato de Wood)
- Aparato de disco estacionario

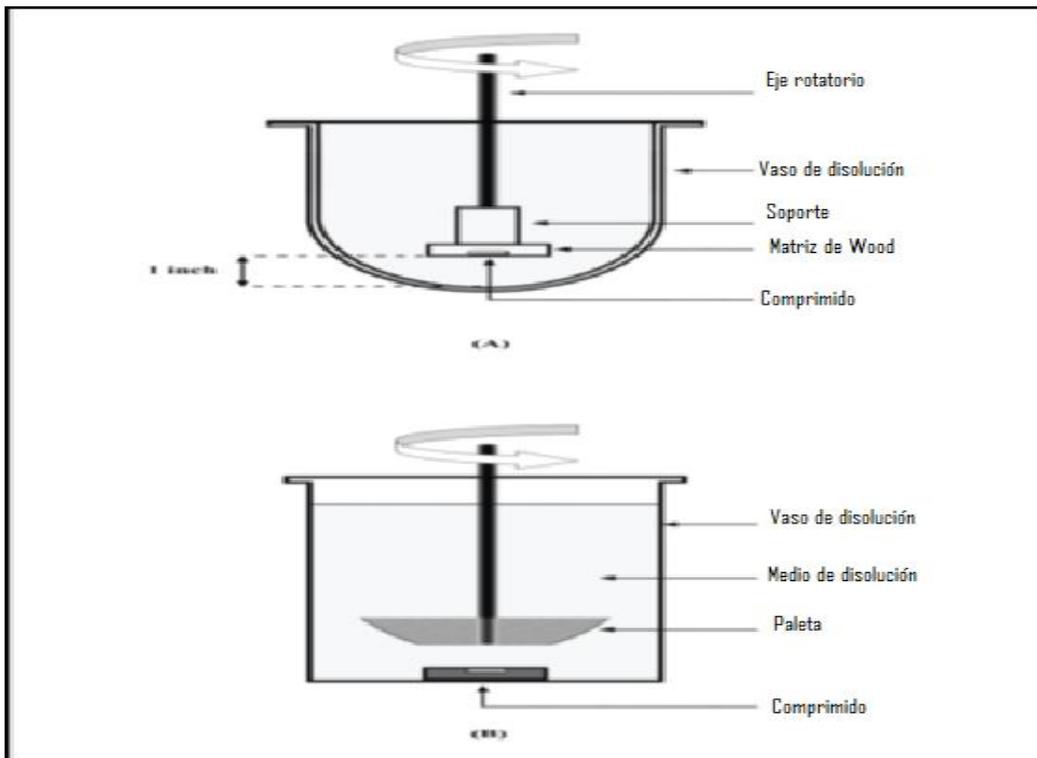


Imagen 4 Aparato de Wood

La evaluación de la disolución intrínseca de un principio activo farmacéutico (API) es un medio para demostrar pureza química y equivalencia. La necesidad de demostrar igualdad entre APIs ha crecido debido a diversos cambios en:

- Síntesis de activos a granel
- Pasos finales de la cristalización
- Tamaño de partícula y área superficial
- Polimorfismo
- Problemas de escalamiento relacionadas con el tamaño de lote y el sitio de manufactura

6.11.1 Aparato de Wood

Como se mencionó anteriormente hay 2 equipos para determinar la velocidad de disolución intrínseca, en el presente trabajo nos enfocaremos en el aparato de Wood, el cual consiste en un punzón y una matriz fabricados de acero inoxidable, se monta en un soporte de manera que solo quede a la vista una de las caras del disco, se sumerge el soporte en el medio de disolución y se hace girar a una velocidad constante.

En 1963 el Doctor John Wood, diseñó una técnica para la prueba de disolución intrínseca, la cual consiste en compactar el principio activo a una determinada presión, debido a que consiste en un cilindro solo una cara del fármaco quedará expuesta de un diámetro de 0.5 cm^2 , esta matriz se coloca en una base y se gira a un número establecido de revoluciones por minuto.

La matriz consta de 3 orificios que se ajustan a una base. La matriz tiene una cavidad en la que se agrega la cantidad del polvo. Se coloca el punzón que es insertado en la cavidad de la matriz y el material se comprime con una prensa. Se separa la base y se atornilla la matriz con el soporte.

6.11.2 Criterios para realizar un perfil de disolución

Para poder realizar los perfiles de disolución satisfactoriamente es necesario conocer los requisitos que deben cumplir los equipos a utilizar. El equipo de disolución debe cumplir las dimensiones y especificaciones descritas en la FEUM.

Para el perfil de disolución se deben manejar 12 unidades, debe realizarse un PNO para tener la documentación adecuada que contenga las instrucciones y especificaciones para realizar la prueba de disolución, establecer condiciones experimentales de acuerdo a la FEUM o a otras farmacopeas. Mínimo se muestrearan 5 tiempos de muestreo los cuales deben permitir caracterizar la curva ascendente. Para cuantificar el analito en cuestión se debe realizar una curva

de calibración, deberá ser validada la curva de calibración del sistema y el volumen que se extrae de la prueba de disolución puede ser o no reemplazarse por lo que se debe considerar para realizar las cuantificaciones del analito.

Otro criterio a tomar en cuenta en el perfil de disolución es el tiempo que se va a muestrear para obtener mínimo un 80 % del fármaco disuelto, el tiempo a considerar para el muestreo dependerá del tipo de forma farmacéutica a evaluar; así como la clasificación biofarmacéutica del fármaco que se va a evaluar ya que un paso determinante en los perfiles de disolución es la solubilización del fármaco en el medio de disolución empleado.

6.12 Sistema de clasificación biofarmacéutica

6.12.1 Inicios

Desde que el sistema de clasificación biofarmacéutica fue introducido en 1995 , ha tenido un gran impacto en la práctica regulatoria, para clasificar de acuerdo al sistema de clasificación biofarmacéutica, la solubilidad, la dosis y la permeabilidad deben ser conocidas. De acuerdo a la Guía de la FDA: “Orientación para la industria: Responsabilidad de biodisponibilidad in vivo y los estudios de bioequivalencia para medicamentos de dosificación oral sólida de liberación inmediata formas que contienen ciertos restos activos / ingrediente activo basado en un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica” una bioexención puede ser solicitada solo para un medicamento sólido de liberación inmediata (>85 % liberación en 30 min.), si contiene un fármaco con una alta solubilidad entre el rango de pH de 1 a 7.5 (dosis/solubilidad (D/S), rango <250 mL) y una alta permeabilidad (fracción absorbida mayor a 90%). Además, solo deben emplearse excipientes, los cuales no afecten la velocidad o grado de la absorción del fármaco.[14]

Durante la década pasada, biofarmacéuticos han sido sometidos a una revolución desde el descubrimiento de fármacos hasta normas y armonización de la regulación farmacéutica. La biofarmacéutica se basa en las propiedades fisicoquímicas de la sustancia farmacéutica, y la formulación y la fisiología de la ruta de administración.

La introducción de la simplificación de la clasificación biofarmacéutica en las directrices de la FDA representa un mayor paso adelante en la regulación de productos farmacéuticos orales. La guía clasifica a las sustancias farmacéuticas en 4 categorías de acuerdo a sus propiedades de permeabilidad y solubilidad como se puede observar en la tabla 1 a su vez la directriz de la FDA sugiere estándares internos y sustancias marcadoras para caracterizar la permeabilidad de sustancias farmacéuticas in vitro e in vivo.[15]

Tabla 1 Clasificación Biofarmacéutica

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Expectación IVIVc
I	Alta	Alta	IVIVc si la velocidad de disolución es menor que el vaciamiento gástrico por otra parte limitada o no correlación.
II	Baja	Alta	IVIVc esperada, si la velocidad de disolución in vitro es similar la velocidad de disolución in vivo, a menos que la dosis sea muy alta
III	Alta	Baja	Absorción (permeabilidad) es determinante de la velocidad y limitado o sin IVIVc con la velocidad de disolución.
IV	Baja	Baja	Limitada o no IVIVc esperada.

El conocimiento sobre BCS puede también ayudar a los científicos formuladores para desarrollar una forma farmacéutica basada sobre en experimentos en lugar de aproximaciones empíricas. Esto permite determinar el potencial de los estudios de correlaciones in vitro/in vivo, y puede significativamente reducir los estudios in vivo.[16]

Clase I

Los fármacos de esta clase tienen una buena permeabilidad a menos que sean inestables en el tracto gastrointestinal o si se someten a metabolismo de primer paso. Porque presentan una buena solubilidad, el factor limitante para su absorción es el tiempo de vaciado gástrico. Las formas liberación inmediata sólidas que contienen fármacos con estas características son potencial candidatos para bioexenciones de estudios de bioequivalencia.[17]

Clase II

A pesar de tener una buena permeabilidad, los fármacos clasificados en este grupo presentan problemas de solubilidad, entonces la disolución se convierte en un factor limitante en la absorción. El empleo de formulaciones desarrolladas correctamente o técnicas farmacéuticas, tales como la formación de complejos con ciclodextrinas o la reducción del tamaño de partícula, entre otros, pueden facilitar la disolución y, en consecuencia aumentar la biodisponibilidad oral. Sin embargo, estudios in vitro de disolución deben reflejar las propiedades perfectamente de la disolución in vivo. [17]

Clase III

Este comprende fármacos con buena solubilidad y permeabilidad reducida; éste último se considera un factor limitante para la absorción. Es importante que las formas de dosificación que contienen este tipo de fármacos liberen rápidamente para maximizar el tiempo de contacto con el epitelio intestinal, sin embargo, la absorción puede verse afectada por la influencia de variables fisiológicas, tales como tiempo de residencia y el contenido luminal intestinal.[17]

Clase IV

Esta clasificación es la que los investigadores encuentran más complicada, ya que estos fármacos presentan biodisponibilidad oral reducida debido a su baja solubilidad y baja permeabilidad. [17]Por lo que se requiere de una adecuada formulación para mejorar su disolución y a su vez mejorar la permeabilidad para su adecuada biodisponibilidad.

6.12.2 Correlación in vitro/in vivo (IVIVc) y desarrollo de pruebas de disolución

Para establecer IVIVc, deberán ser considerados una gran cantidad de factores solubilidad y permeabilidad del fármaco (BCS), forma farmacéutica y con esto vía de administración y la farmacocinética, sin embargo IVIVc puede ser esperada si hay estudios en humanos, prueba de disolución, la selección de un medio adecuado, desarrollo de formulación con diferentes velocidades de liberación, obtención de perfiles de disolución y perfiles de concentración plasmáticas. [15]

Respecto a los medios de disolución se pueden emplear aquellos que puedan simular la disolución in vivo es crítico por lo que distintas farmacopeas describen diferentes medios para cubrir el rango fisiológico de pH que se encuentra entre 1.2 y 6.8 sin embargo hay gran variedad de fármacos que son poco solubles dentro de este rango de pH, por lo que estos medios no son muy útiles.

La solubilidad acuosa es una función de las propiedades lipofílicas e hidrofílicas de una molécula y puede ser incrementada aumentando la lipofilicidad del medio, o incrementando la hidrofílicidad

de la molécula misma, por ejemplo con el uso de sales. La manera más fácil de influir en la solubilidad de un fármaco sensible al pH es cambiando el pH del medio o mediante solventes orgánicos. Si el pH es modificado dentro del rango de pH 1-8, la solubilidad obtenida y los datos de disolución pueden ser empleados para establecer una IVIVc.

Por lo que un cambio de pH fuera del rango fisiológico hace que una comparación entre una disolución in vitro e in vivo sea imposible, lo mismo ocurrirá si se emplea el uso de un solvente orgánico, el cual es el método menos preferido, debido a que cuando se emplee una forma farmacéutica de liberación controlada, el componente control de la liberación puede ser influenciado por el solvente y la correlación no podrá ser obtenida por lo que la composición de un moderno medio de disolución debe proporcionar una buena predictibilidad del desempeño in vivo de la forma farmacéutica.

7 Desarrollo experimental

7.1.1 Materiales

- ❖ Vaso de precipitado de 50, 250 y 500 mL
- ❖ Mortero con pistilo
- ❖ Jeringas de 5 mL
- ❖ Gradilla
- ❖ Espátula
- ❖ Vaso para disolutor de 1000 mL (Varian ®)
- ❖ Probeta de 10,25,250 mL
- ❖ Matraz volumétrico de 10, 25, 100 y 1000 mL
- ❖ Celdas de cuarzo (Varian ®)

7.1.2 Reactivos

- ❖ Ácido clorhídrico concentrado
- ❖ Fosfato de potasio monobásico J. T. Baker 3246-05
- ❖ Acetato de sodio trihidratado J. T. Baker 3460-05
- ❖ Ácido acético Técnica Química Lote 02L1001
- ❖ Hidróxido de sodio Fermont Lote 36093
- ❖ Agua desionizada

7.1.3 Principios activos

- ❖ Clorhidrato de tramadol Farmacéuticos Rayere S.A lote K2426
- ❖ Acetaminofén HELM de México Lote 6088903ª782

7.1.4 Equipos

- ❖ Balanza analítica (OHAUS ®)
- ❖ Prensa hidráulica (Carberpress ®)
- ❖ Espectrofotómetro UV Varian Cary 100
- ❖ Disolutor (Vankel VK 7000 ®)
- ❖ pH metro (Mettler Toledo®)
- ❖ Aparato USP IV (VWR Scientific model 1131, SOTAX CH-4008 Bassel)
- ❖ Aparato de Wood

7.2 Diagrama de flujo

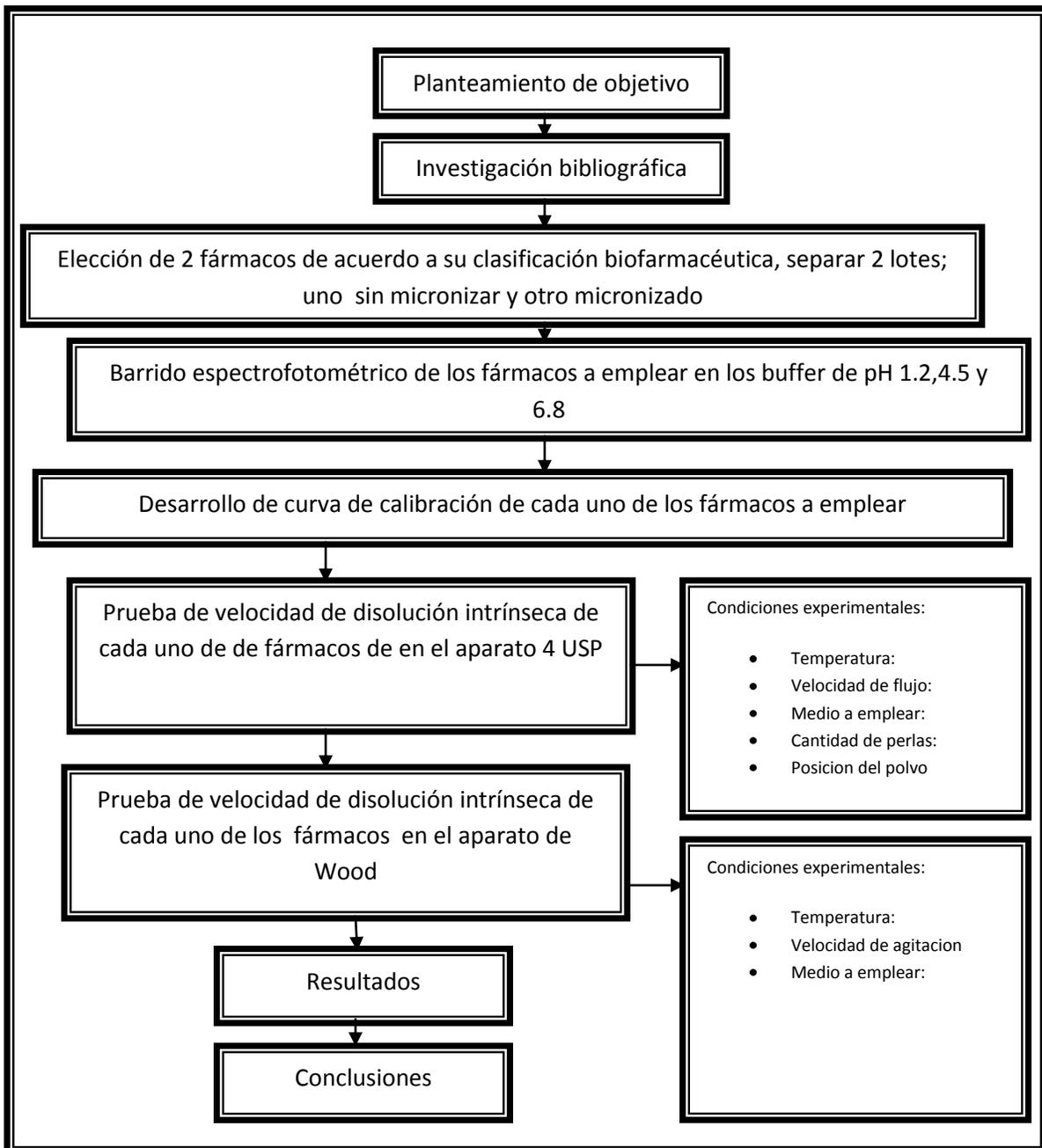


Imagen 5 Esquema general del procedimiento experimental

7.3 Determinación de longitud de onda optima

Los espectros de absorción se realizaron a partir de materia prima de los fármacos seleccionados de acuerdo a que pertenecen a distinta clasificación biofarmacéutica, el medio de disolución a emplear fue el establecido en la NOM 177 y se realizó de acuerdo a lo siguiente:

1. Pesar 15 mg de la materia prima del fármaco, sobre un vaso de precipitados de 50 mL.
2. Disolver en 40 mL del medio establecido por la USP, agitar empleando un agitador magnético hasta obtener una solución homogénea
3. Vaciar la solución a un matraz volumétrico de 100 mL, enjuagar el vaso de precipitados 3 veces con el medio de disolución.
4. Llevar a la marca de aforo con el medio de disolución y empleando una pipeta volumétrica de 5 mL tomar una alícuota y trasvasar a un matraz volumétrico de 25 mL
5. Llevar a volumen de aforo con el medio de disolución empleado y realizar el espectro de absorción en el intervalo de 200 a 300 nm.

En base a la selección de onda óptima a emplear para cada fármaco se procedió a realizar las curvas de calibración que nos permitirían cuantificar los fármacos en los perfiles de disolución a realizar.

7.4 Curva de calibración de Clorhidrato de Tramadol

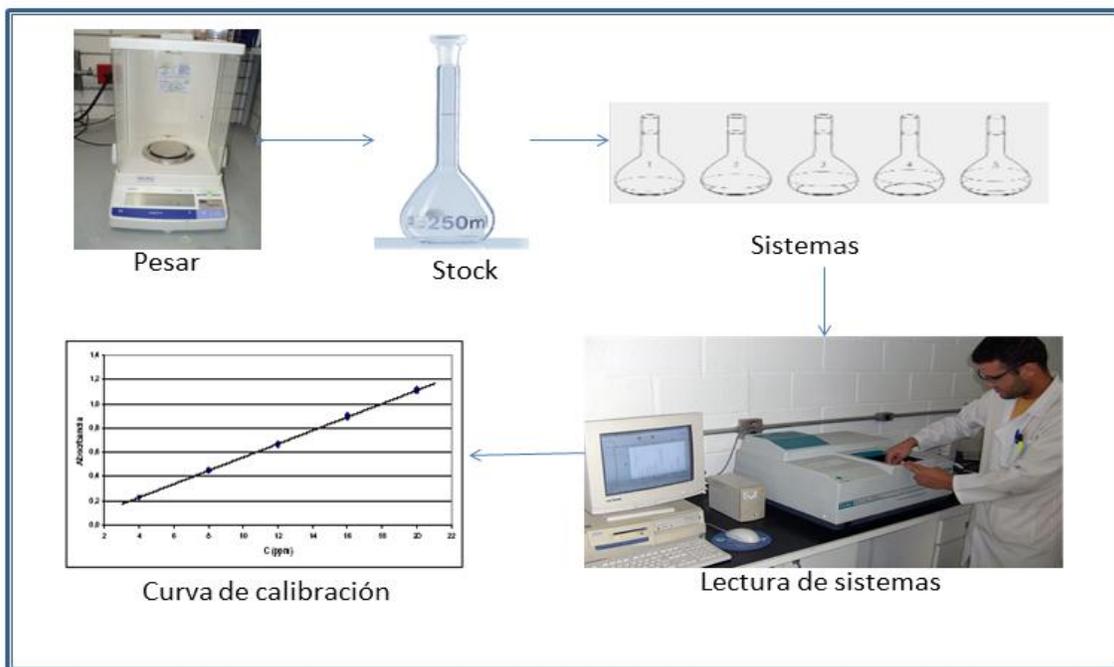


Imagen 6 Preparación de curva de calibración

Se preparó la curva de calibración de Clorhidrato de Tramadol como se describe a continuación y de acuerdo a la imagen 6:

1. Pesar la cantidad de Tramadol sobre un pesa muestras en una balanza analítica
2. Transferir la cantidad pesada a un matraz volumétrico, disolver con el medio de disolución y llevar a la marca de aforo.
3. La preparación de la curva de calibración de Tramadol se realizó de acuerdo a la tabla 2

Tabla 2 Preparación de curva de calibración de Clorhidrato de Tramadol

Conc. Solución Stock (µg/mL)	Vol. alícuota (mL)	Vol. Aforo (mL)	Conc. Final (µg/mL)
375	2	25	30
	4	25	60
	6	25	90
	8	25	120
	10	25	150

4. Leer los sistemas a la longitud de 271 nm

7.5 Curva de calibración de Acetaminofén

1. Pesar la cantidad de Acetaminofén sobre un pesa muestras en una balanza analítica
2. Transferir la cantidad pesada a un matraz volumétrico, disolver con el medio de disolución y llevar a la marca de aforo.
3. La preparación de la curva de calibración de Acetaminofén se realizó de acuerdo a la tabla 3.

Tabla 3 Preparación de curva de calibración Acetaminofén

Conc. Solución Stock (µg/mL)	Vol. alícuota (mL)	Vol. Aforo (mL)	Conc. Final (µg/mL)
375	2	25	12
	4	25	18
	6	25	24
	8	25	30
	10	25	36

4. Leer los sistemas a la longitud de 243 nm

7.6 Prueba de velocidad de disolución en aparato de Wood

La prueba de disolución se realizó de acuerdo a la siguiente metodología para ambos fármacos, se usaron 3 diferentes medios de disolución HCl 0.1 M, búfer de fosfatos pH 6.8 y búfer de acetatos pH 4.5. Se realizó la prueba de velocidad de disolución intrínseca de acuerdo a la imagen 7 y a lo descrito a continuación:

1. Preparar el medio de disolución de acuerdo a la USP.
2. Pesar 250 mg de la materia prima del fármaco sobre un papel glassine.
3. Unir la placa al lado inferior de la matriz y asegurarla con los 3 tornillos provistos.
4. Transferir el material pesado a la cavidad de la matriz.
5. Colocar el punzón en la cámara.
6. Comprimir el polvo durante 5 segundos a 2 toneladas de presión.
7. Separar la placa, en caso de formarse un comprimido fragmentado repetir la operación.
8. Colocar el soporte con la matriz en el aparato de disolución.

9. Las condiciones del aparato de Wood serán 50 rpm, temperatura del medio de disolución de 37 ± 0.5 °C.
10. Realizar muestreos de acuerdo al Principio activo a evaluar de acuerdo a la siguiente tabla



Imagen 7 Prueba de la velocidad de disolución intrínseca en el Aparato de Wood

Tabla 4 Tiempos de muestro para ambos fármacos en el Aparato de Wood

Tiempo (min)	Clorhidrato de Tramadol	Acetaminofén
	1	3
	2	6
	3	9
	4	12
	5	15
	6	18
	7	21
	8	24
	9	27
	10	30

7.7 Perfiles de disolución aparato USP IV para Clorhidrato de Tramadol

Para realizar los perfiles de disolución para clorhidrato de Tramadol en el aparato USP IV, se realizó la siguiente metodología:

1. El aparato USP IV se empleara bajo las siguientes condiciones, celda- de 12 mm, velocidad de flujo: 8mL/min, 1 rubí y 2 gramos de perlas.
2. Colocar el rubí y posteriormente los 2 gramos de perlas dentro de la celda pequeña.
3. Colocar una base del filtro de Polipropileno sobre las perlas y agregar 250 g del Principio activo Tramadol, colocar encima otro filtro de Polipropileno encima de este filtro colocar un filtro Whatman 42 y finalmente en la parte superior un filtro metálico de HPLC.
4. Preparar el equipo para mantener la temperatura de $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
5. Para el fármaco Acetaminofén, se requiere pesar 100 g del principio activo sobre un papel para pesada tarado.
6. El aparato USP IV se empleara bajo las siguientes condiciones, celda de 26 mm, velocidad de flujo: 8 mL/min, 1 rubí y 2 gramos de perlas.
7. Colocar el rubí y posteriormente los 2 gramos de perlas dentro de la celda grande.
8. Colocar una base de Polipropileno sobre las perlas y un filtro Whatman 42 y agregar 100 g del Principio activo, colocar encima otro filtro de Polipropileno y encima de este filtro colocar un filtro Whatman 42.
9. Realizar muestreos de acuerdo al Principio activo a evaluar de acuerdo a la tabla 5.

Tabla 5 Tiempos de muestreo para ambos fármacos en el aparato USP IV

Tiempo (min)	Clorhidrato de Tramadol	Acetaminofén
		0.25
	0.5	0.5
	0.75	0.75
	1	1
	2	2
	3	3
	4	4
	5	5
	10	10
	15	15
	20	20
	25	40
		60
		80
		100

8 RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

Tabla 6 Longitudes de onda óptimas a utilizar en los diferentes medios de disolución

Fármaco	Longitud de onda (nm)		
	HCl 0.1 M	Buffer de acetatos pH 4.5	Buffer de fosfatos pH:6.8
Clorhidrato de Tramadol	271	271	271
Acetaminofén	243	243	243

Los resultados que se muestran en la tabla 6, son las longitudes de onda seleccionadas que fueron utilizadas para realizar los perfiles de disolución para cada fármaco en los 3 diferentes medios de disolución. En las imágenes 8 y 9 se observa los espectros de absorción de cada fármaco en los 3 diferentes medios de disolución, se pueden observar los picos máximos de absorción los cuales deberán presentar la característica de ser angostos para disminuir problemas en la precisión de la longitud de onda.

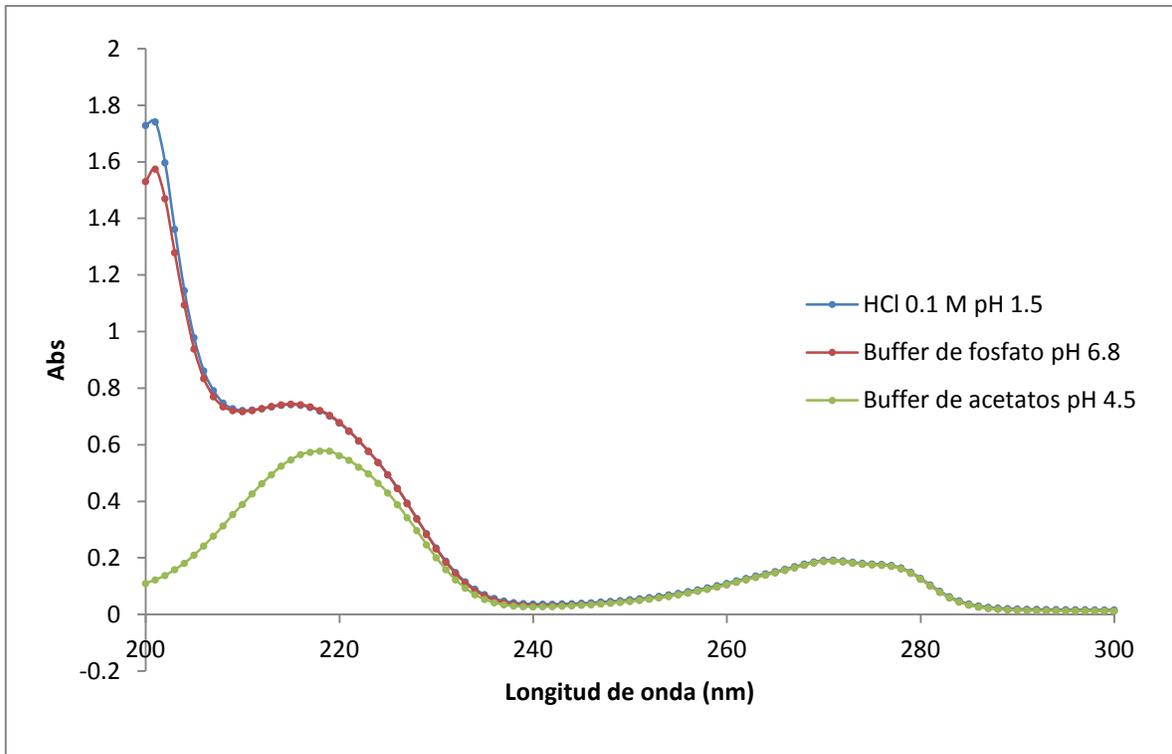


Imagen 8 Espectro de absorción de Clorhidrato de Tramadol en 3 medios de disolución

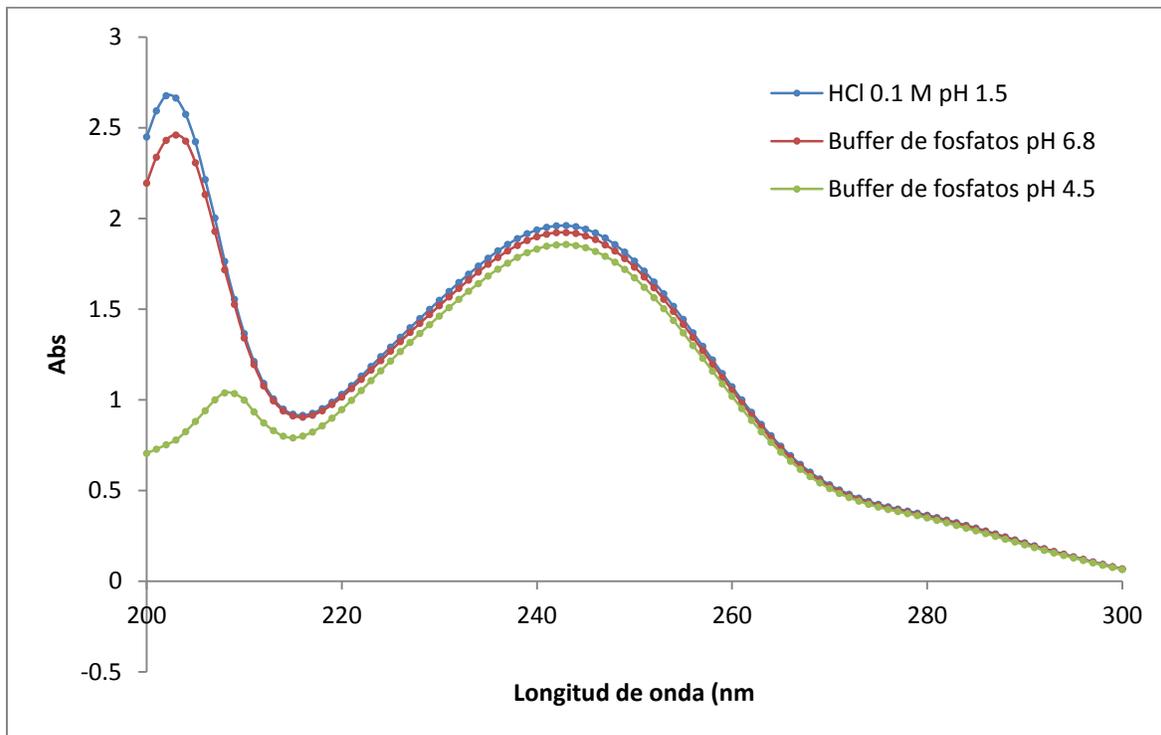


Imagen 9 Espectro de absorción de Acetaminofén en 3 medios de disolución

Las muestras obtenidas en la prueba de disolución fueron evaluadas empleando la curva de calibración para determinar la cantidad de fármaco disuelto. El principio de la curva de calibración consiste en cuantificar concentraciones desconocidas del analito en base a una serie de soluciones de concentración conocida.

Las curvas de calibración realizadas cumplen con los parámetros de aceptación establecidos en el procedimiento experimental, por lo que son confiables para analizar las muestras obtenidas. Para tramadol se realizó solo una curva de calibración ya que a la longitud de onda seleccionada los espectros de absorción en cada medio se superponen.

Cada curva utilizada para la cuantificación de las muestras obtenidas en los perfiles de disolución cumple con los criterios mencionados en el procedimiento experimental como se observa en la tabla 7, por lo cual se asegura que el valor cuantificado es confiable.

Tabla 7 Parámetros estadísticos de las curvas de calibración en los diferentes medios

pH	Farmaco	Ordenada Al origen IC		Pendiente	R ²	CV	Probabilidad Pendiente	Probabilidad intercepto
1.2	Acetaminofen	-0.0058		0.06255	0.9995	0.9067	5.5715E-23	0.55824163
		-0.0266	0.0150					
1.2	Clorhidrato de Tramadol	-0.00227		0.0058	0.9998	0.6447	1.61285E-26	0.24488227
		-0.0062	0.0017					
4.5	Acetaminofen	-0.00234		0.06248	0.9994	0.9361	7.39101E-21	0.870038195
		-0.0326	0.02795					
4.5	Clorhidrato de Tramadol							
6.8	Acetaminofen	0.0072		0.0620	0.9992	0.8765	1.1878E-21	0.5588433
		-0.0188	0.0334					
6.8	Clorhidrato de tramadol							

En base a la tabla 7, Se observa que la respuesta analítica obtenida es directamente proporcional a la concentración del analito, esto se evaluó con el R^2 y el IC. Al analizar el coeficiente de variación de las curvas de calibración se encuentran por debajo del 2 % lo cual es aceptable para un método analítico espectrofotométrico, por lo que la variación de la respuesta analítica con respecto a la concentración es aceptable. El valor de intercepto se analizó empleando intervalos de confianza al 95% encontrándose dentro de los intervalos de confianza por lo cual se demuestra que el intercepto para cada curva de calibración pasa por cero.

Posteriormente se analizó la precisión del sistema para Acetaminofén en los 3 medios de disolución, se realizaron 3 niveles por sextuplicado, como se observa en la tabla 8, el valor del coeficiente de variación obtenido para cada uno de los niveles evaluados se encuentra dentro de los límites aceptados ($CV \leq 2\%$) por lo que se afirma que el sistema es preciso.

También se analizó la precisión del sistema para Tramadol en el medio de disolución de HCl se realizaron 3 niveles por sextuplicado, como se observa en la tabla 9, el valor del coeficiente de variación obtenido para cada uno de los niveles evaluados se encuentra dentro de los límites aceptados ($CV \leq 2\%$) por lo que se afirma que el sistema es preciso ya que no hay gran dispersión de los datos.

Tabla 8 Respuesta analítica obtenida para la precisión del sistema de Acetaminofén

Sistema	Conc ($\mu\text{g/mL}$)	Abs	ε ($\text{mL}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}$)	Conc ($\mu\text{g/mL}$)	Abs	ε ($\text{mL}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}$)	Conc ($\mu\text{g/mL}$)	Abs	ε ($\text{mL}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}$)
1	12.077	0.7549	0.0625	11.93	0.7476	0.0627	12.17	0.7569	0.0622
	11.812	0.7383	0.0625	11.91	0.7495	0.0629	12.18	0.7669	0.0630
	12.144	0.7591	0.0625	11.91	0.7482	0.0628	12.06	0.7692	0.0638
	11.997	0.7499	0.0625	11.93	0.7518	0.0630	12.10	0.7519	0.0621
	12.067	0.7543	0.0625	11.91	0.7474	0.0628	12.11	0.7523	0.0621
	11.984	0.7491	0.0625	11.90	0.7488	0.0629	12.06	0.7493	0.0621
2	23.711	1.4844	0.0626	23.87	1.4943	0.0626	24.26	1.5326	0.0632
	23.861	1.4938	0.0626	23.99	1.5019	0.0626	24.21	1.5099	0.0624
	23.596	1.4772	0.0626	24.00	1.5023	0.0626	24.04	1.4989	0.0624
	23.781	1.4888	0.0626	23.95	1.4973	0.0625	24.04	1.4892	0.0619
	23.789	1.4893	0.0626	23.98	1.5210	0.0634	24.08	1.5019	0.0624
	23.569	1.4755	0.0626	23.94	1.4989	0.0626	24.03	1.4982	0.0623
3	36.354	2.2771	0.0626	35.30	2.2067	0.0625	35.85	2.2487	0.0627
	36.348	2.2767	0.0626	35.36	2.2102	0.0625	35.85	2.2385	0.0624
	36.558	2.2899	0.0626	35.82	2.2391	0.0625	35.83	2.2184	0.0619
	36.514	2.2871	0.0626	35.66	2.2287	0.0625	35.85	2.2175	0.0619
	36.188	2.2667	0.0626	36.16	2.2402	0.0620	35.86	2.2491	0.0627
	36.558	2.2899	0.0626	35.81	2.2581	0.0631	35.86	2.2396	0.0625
	Media		0.0626			0.0627			0.0624
	Desv. Est.		0.0001			0.0003			0.0005
	CV		0.0903			0.4983			0.7774

Tabla 9 Respuesta analítica obtenida para la precisión del sistema de Clorhidrato de Tramadol

Sistema	Conc.	Abs	ϵ (mL/ μ g*cm)
1	30.02	0.1718	0.0057
	29.91	0.1812	0.0061
	29.98	0.1796	0.0060
	29.84	0.1798	0.0060
	30.09	0.1762	0.0059
	30.07	0.1721	0.0057
2	89.84	0.5288	0.0059
	89.69	0.5279	0.0059
	89.90	0.5165	0.0057
	89.81	0.5256	0.0059
	89.76	0.5095	0.0057
	89.90	0.5191	0.0058
3	149.88	0.867	0.0058
	149.81	0.868	0.0058
	149.67	0.8658	0.0058
	149.91	0.8624	0.0058
	149.78	0.8664	0.0058
	150.36	0.8578	0.0057
		Media	0.0058
		Desv. Est.	0.0001
		CV	1.9012

8.1 Tamaño de partícula

Se realizaron microfotografías a los fármacos a evaluar para conocer sus características microscópicas, como son forma y tamaño para ver qué cambios pudieran ocurrir al ser sometidos a un proceso de micronizado y evaluar si efectivamente un cambio en la forma y tamaño de estos podría influir en la velocidad de disolución del fármaco

Tabla 10 Microfotografías de Acetaminofén y Acetaminofén micronizado

Acetaminofén

Acetaminofén micronizado

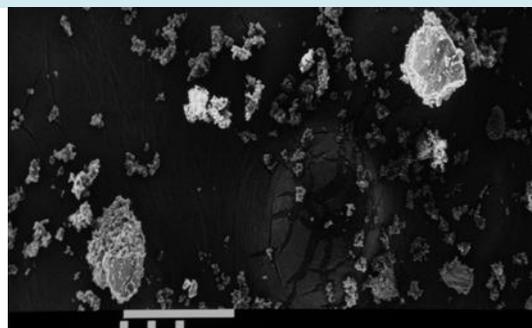
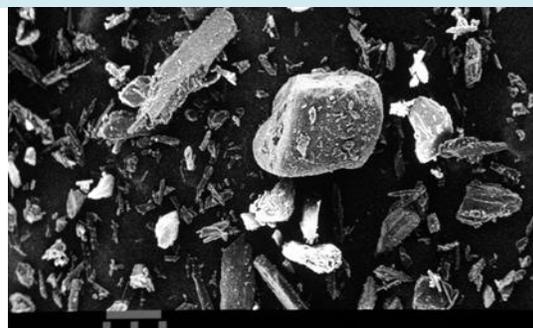
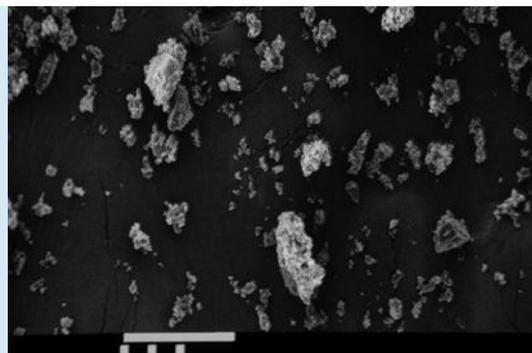
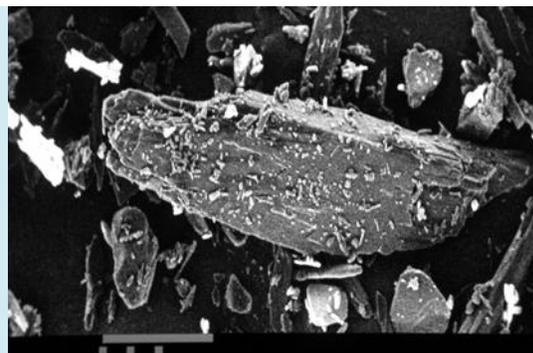
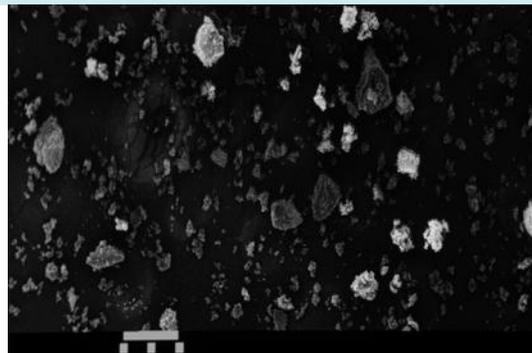
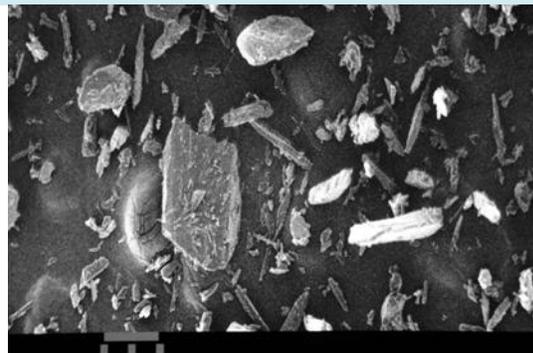
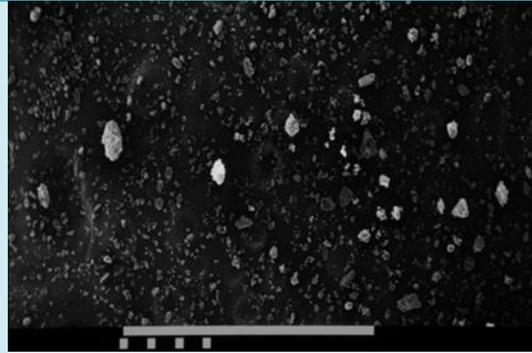
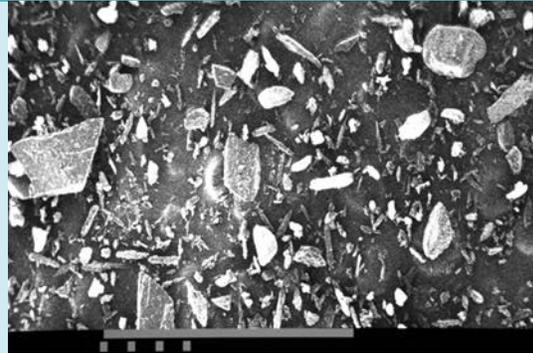
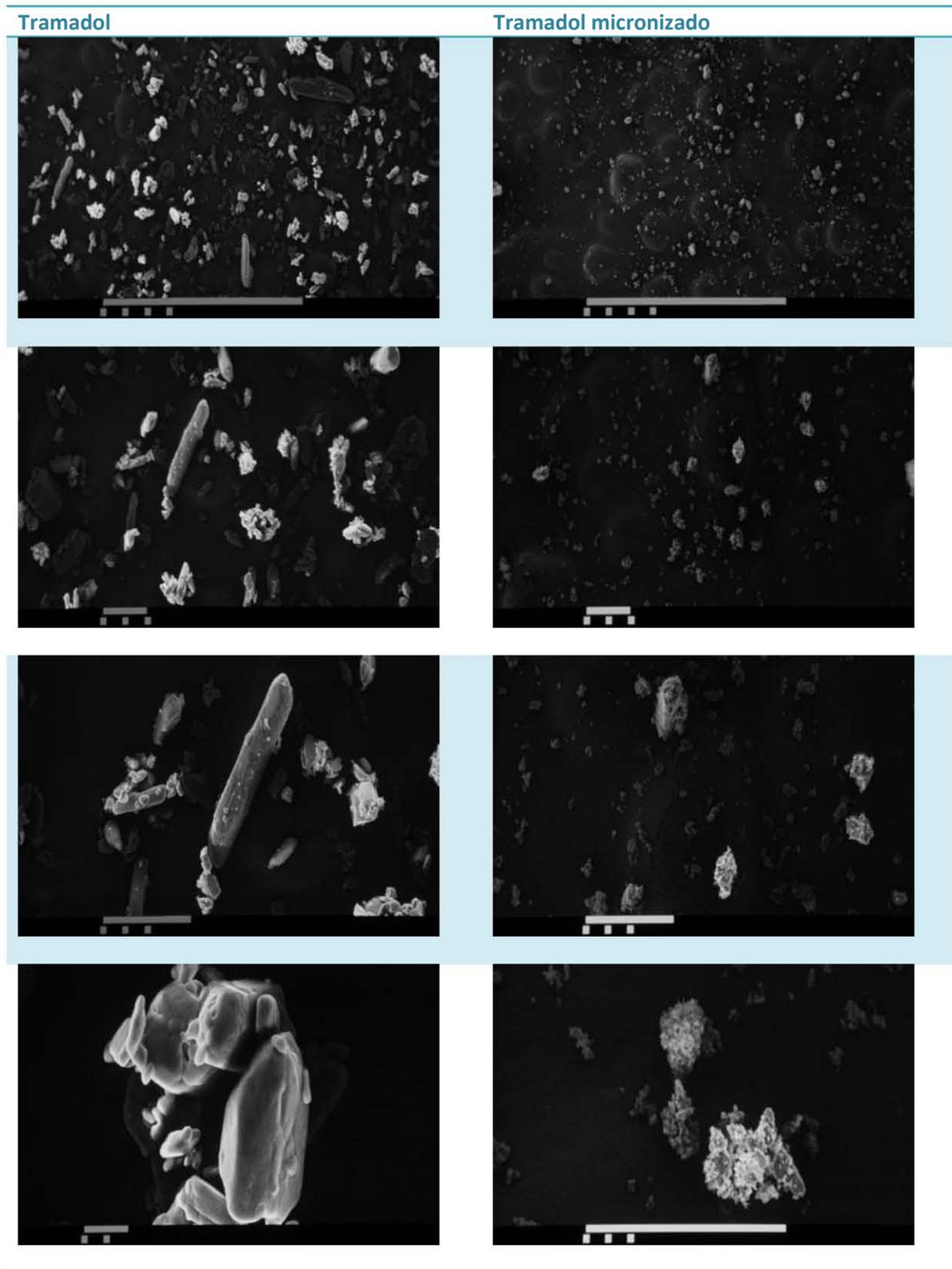
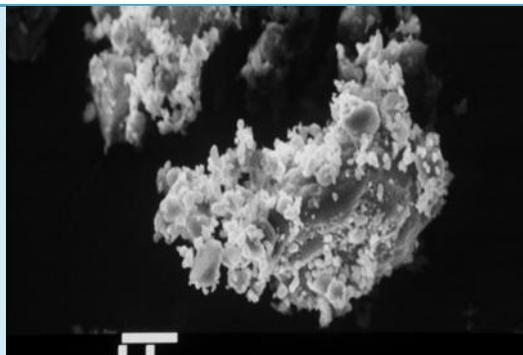


Tabla 11 Microfotografías de Clorhidrato de Tramadol y Clorhidrato de Tramadol micronizado





De acuerdo a la tabla 10 y 11 se observan diversas microfotografías de los fármacos que se sometieron a micronizado mostrándose que efectivamente el proceso de micronizado disminuye el tamaño de partícula de ambos fármacos y el objetivo del trabajo es conocer la influencia del proceso de micronizado respecto a la velocidad de disolución del principio activo. Y no solo se modificó el tamaño de partícula se observa también que hay modificación en la forma de los cristales por el proceso de micronizado por lo que es necesario conocer si no pudo ocurrir una modificación de la naturaleza química del fármaco como tal ya que está demostrado que procesos físicos que a la vez generan energía pueden modificar el fármaco y producir polimorfos por lo que se realizó el DSC para comprobar que aún se tiene el fármaco a evaluar, ya que es importante evaluar el efecto que tiene el proceso de manufactura sobre el fármaco en su forma sólida para minimizar o evitar las alteraciones sobre él. [18]

En la industria farmacéutica es muy importante conocer el tamaño de partícula, experimentalmente se observa que para el Clorhidrato de Tramadol y Acetaminofén presenta un tamaño de aproximadamente 100 μm y al ser micronizados 20-50 μm , esto repercutirá en el grado de fineza de los polvos por lo que es de máxima importancia ya que se observó que la presencia de partículas pequeñas puede modificar las propiedades cohesivas del polvo.[19]

La disminución del tamaño de partícula no solo afecta la prueba de disolución, respecto al acetaminofén debido a su forma cristalina presenta graves problemas para la compresión y debido a que en con el aparato de Wood se requiere formar un comprimido se observó que el acetaminofén micronizado presentaba problemas de compresión mayores, al obtener los comprimidos estos se fracturaban y no se podía realizar la prueba, se debía de volver a comprimir hasta obtener uno que permitiera realizar la prueba correctamente e incluso se tuvo que comprimir más de 2 veces en determinadas matrices.

Sample: Acet microniz SDT 10 Aire 11DIC
Size: 4.4990 mg
Method: Ramp
Comment: Acetaminofen micronizado

DSC-TGA

File: ...Acet microniz SDT 10 Aire 11DIC1.001
Operator: D Cabrero
Run Date: 11-Dec-2012 12:42
Instrument: SDT Q600 V8.3 Build 101

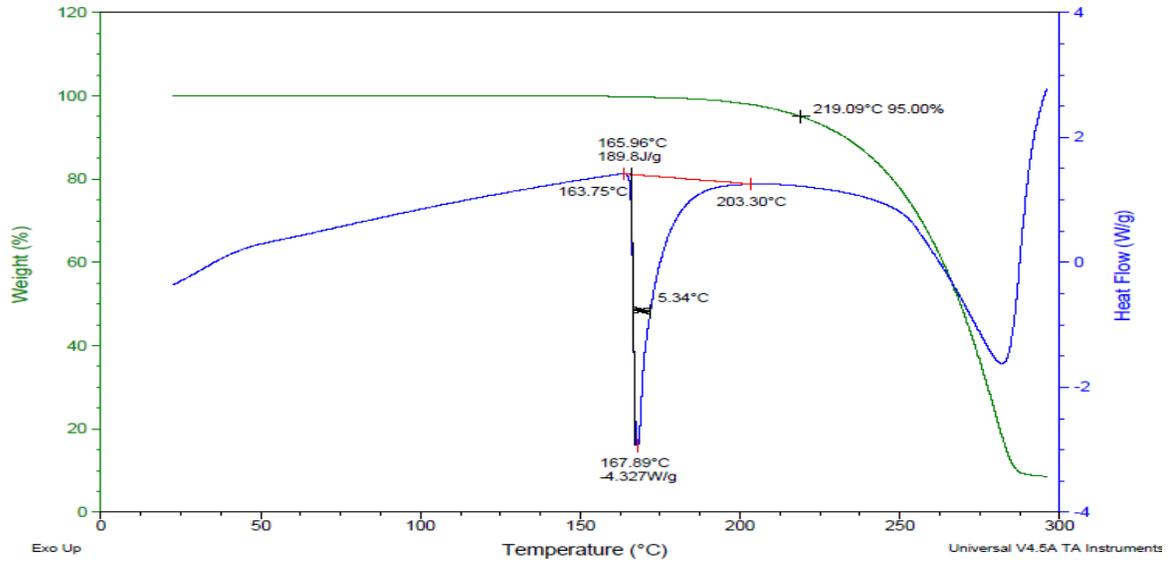


Imagen 10 Termograma de Acetaminofén micronizado

Sample: Acetaminofen SDT 10 Aire 11DIC1
Size: 5.5790 mg
Method: Ramp

DSC-TGA

File: ...Acetaminofen SDT 10 Aire 11DIC12.001
Operator: D Cabrero
Run Date: 11-Dec-2012 11:10
Instrument: SDT Q600 V8.3 Build 101

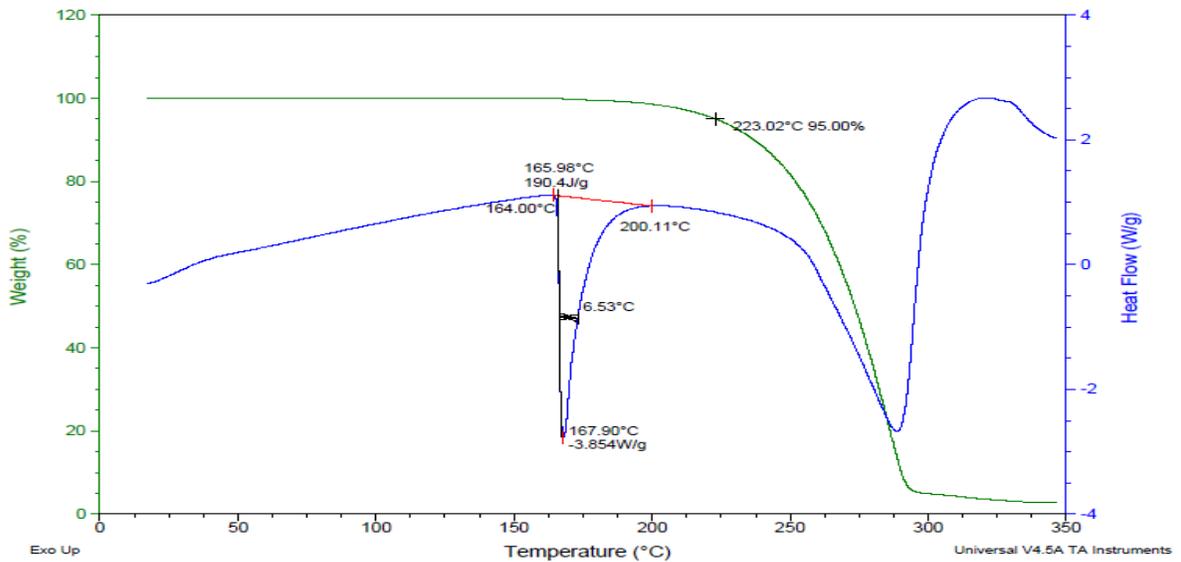


Imagen 11 Termograma de Acetaminofén

Sample: Tram micr SDT 10 Aire 11DIC12
Size: 2.1830 mg
Method: Ramp
Comment: Tramadol micronizado

DSC-TGA

File: C:\...Tram micr SDT 10 Aire 11DIC12.001
Operator: D Cabrero
Run Date: 11-Dec-2012 13:48
Instrument: SDT Q600 V8.3 Build 101

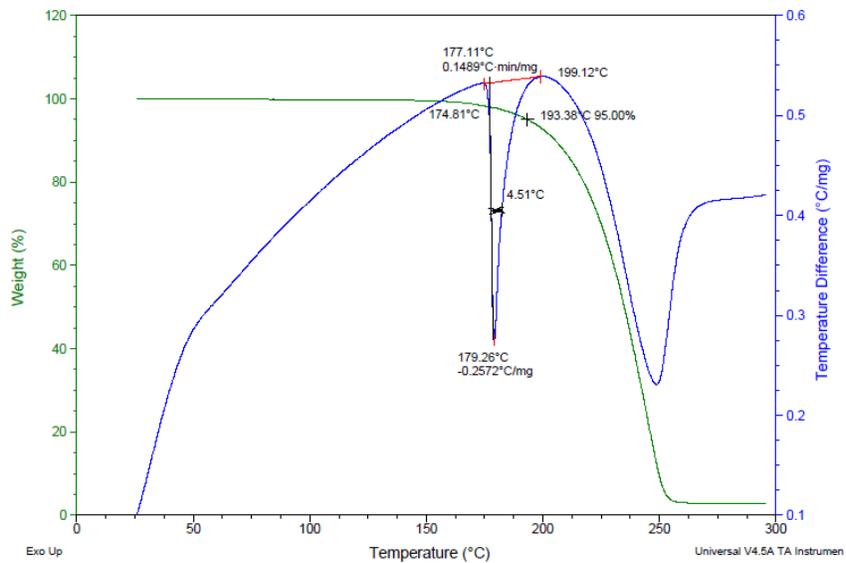


Imagen 12 Termograma de Tramadol micronizado

Sample: Tramadol SDT 10 Aire 11DIC12
Size: 4.3340 mg
Method: Ramp
Comment: Tramadol micronizado

DSC-TGA

File: C:\...Tramadol SDT 10 Aire 11DIC12.001
Operator: D Cabrero
Run Date: 11-Dec-2012 15:53
Instrument: SDT Q600 V8.3 Build 101

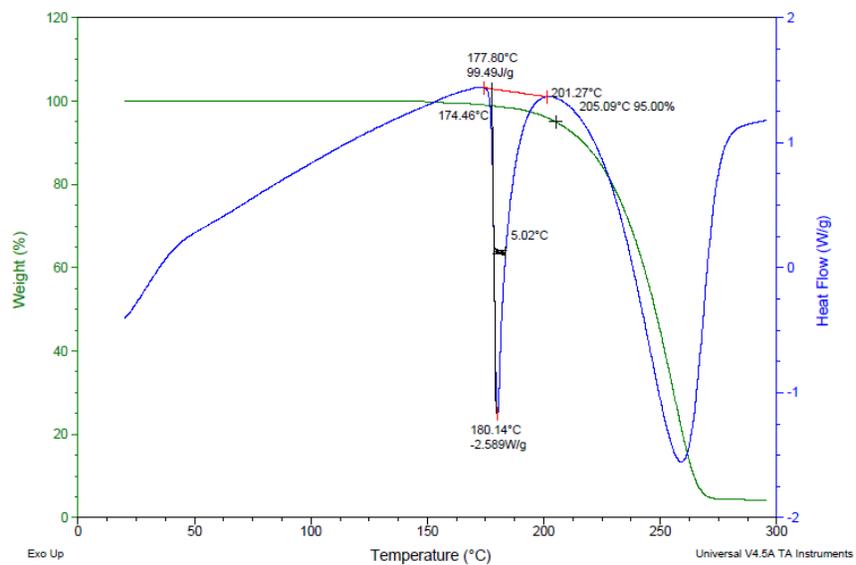


Imagen 13 Termograma de Tramadol

Se realizó un análisis térmico para asegurar que el proceso de micronizado no afecto las propiedades de los fármacos y la posible formación de polimorfos al someter a un proceso de micronizado el cual puede provocar cambios en los fármacos, para el acetaminofén se observa en las imágenes 10 y 11 que el Acetaminofén no sufrió ningún cambio en su punto de fusión ya que tanto en el normal como el micronizado mantiene su valor de punto de fusión entre 165.9 °C. Para el Clorhidrato de Tramadol se observa en las imágenes 12 y 13 que el proceso de micronizado no afecta las propiedades químicas del fármaco así como también no se observa la formación de posibles polimorfos al ser sometido al Tramadol a un proceso agresivo como es la molienda, el fármaco con y sin micronizar mantiene su punto de fusión entre 177°C.

Se realizó la prueba de disolución intrínseca para conocer la constante de velocidad de disolución intrínseca del clorhidrato de Tramadol empleando el aparato de Wood, para conocer si es capaz de discernir entre diferente tamaño de partícula. Se realizó a 3 diferentes pH para ver la influencia del pH en el proceso de disolución y ver como se afecta la constante de velocidad de disolución intrínseca de acuerdo a la especie presente en el medio.

Tabla 12 Constantes de Velocidad de disolución intrínseca obtenidas experimentalmente

Fármaco	SCB	logP	Constante de velocidad de disolución intrínseca k (mg/min/cm ²)		
			HCl 0.1 M pH 1.5	buffer de acetatos pH 4.5	buffer de fosfatos pH 6.8
Clorhidrato de Tramadol	I	2.4	45.42	24.84	25.66
Clorhidrato de Tramadol micronizado	I		45.44	26.64	26.93
Acetaminofén	IV	0.46	1.31	1.51	1.38
Acetaminofén micronizado	IV		1.49	1.51	1.39

Como se observa en la tabla 12 los fármacos que pertenecen a la clasificación biofarmacéutica en alta solubilidad presentan una velocidad de disolución alta y los de baja solubilidad presentan una velocidad de disolución menor, esto se comprueba al analizar la ecuación de Noyes-Whitney la cual se fundamenta en que en que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad del fármaco [4].

Y debido a que la solubilización de un fármaco es un proceso complejo esta se ve afectada por cambios en el medio de disolución como podría ser el empleo de surfactantes o la variación del pH, ya que algunos fármacos pueden presentar una naturaleza acida, básica o anfófila. Por lo que el pH influirá en el grado de ionización lo cual al modificar el pH este tendrá una gran repercusión en la especie iónica y a su vez en el grado de ionización y por consiguiente en la velocidad de disolución.

8.2 Clorhidrato de Tramadol

En las imágenes 14 y 15 se observa que los gráficos para Clorhidrato de Tramadol de la cantidad disuelta/área presentan un comportamiento lineal en los 3 diferentes medios utilizados. Se observa una linealidad con un coeficiente de correlación >0.98 , a partir de estos gráficos y en base a la ecuación descrita en el marco teórico de Noyes-Whitney se calculó la constante de velocidad de disolución intrínseca para cada fármaco, los valores de dichas constantes se muestran en la tabla 12.

Se realizó la prueba de velocidad de disolución intrínseca empleando el aparato de Wood, lo que se desea conocer es si tiene la capacidad de diferenciar un cambio en la velocidad de disolución intrínseca a causa de algún cambio en las propiedades físicas de un fármaco por lo cual se compara la velocidad de disolución intrínseca de clorhidrato de Tramadol como se aprecia en la imagen 17.

Como se puede apreciar en la imagen 17 el Aparato de Wood no es capaz de discernir en la constante de velocidad de disolución intrínseca si existe un cambio cuando el fármaco sufre un proceso de micronizado, aunque se observa un aumento en la constante de velocidad de disolución intrínseca no presenta una diferencia significativa por lo que no se recomienda su uso para diferenciar los cambios en la velocidad de disolución, ya que como Charoenchaitrakool M. citan que no es capaz de determinar diferencias en la velocidad de disolución de un fármaco.[10] Se puede apreciar que a pH ácido 1.2 presenta una constante de velocidad mayor a diferencia del perfil en los 2 diferentes medios pero se puede apreciar que en el intervalo de tiempo en el que se realizó la prueba no hay diferencia significativa en ninguno de los tiempos de muestreo entre el fármaco micronizado y sin micronizar.

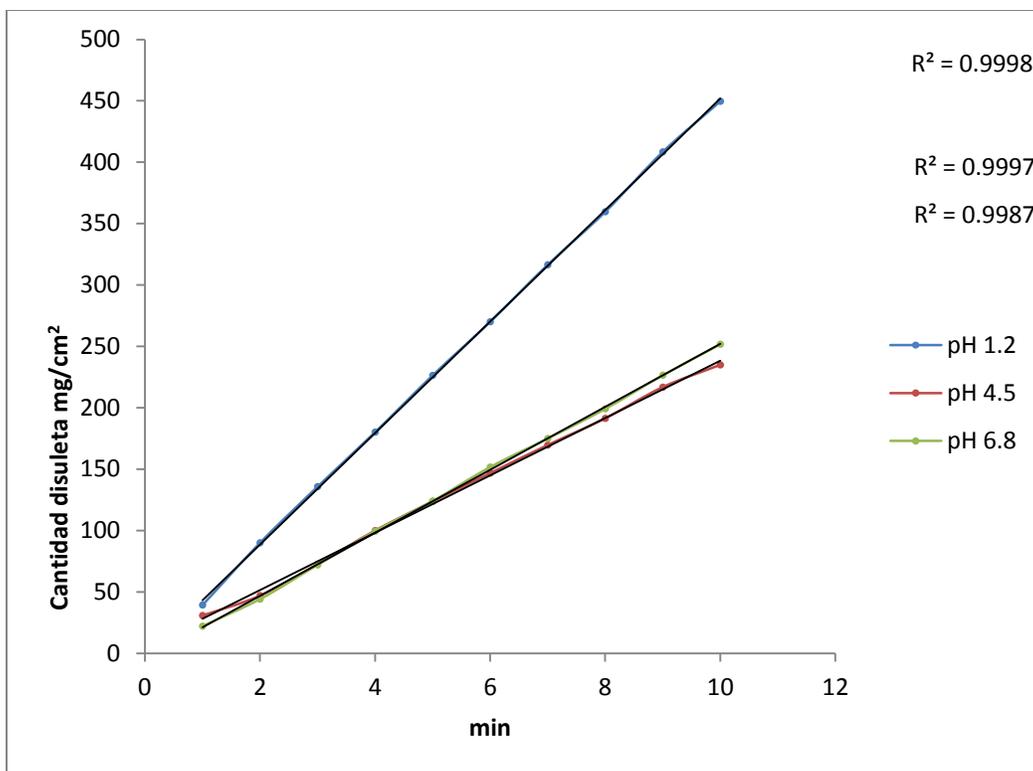


Imagen 14 Cantidad disuelta de Clorhidrato de Tramadol en 3 diferentes medios

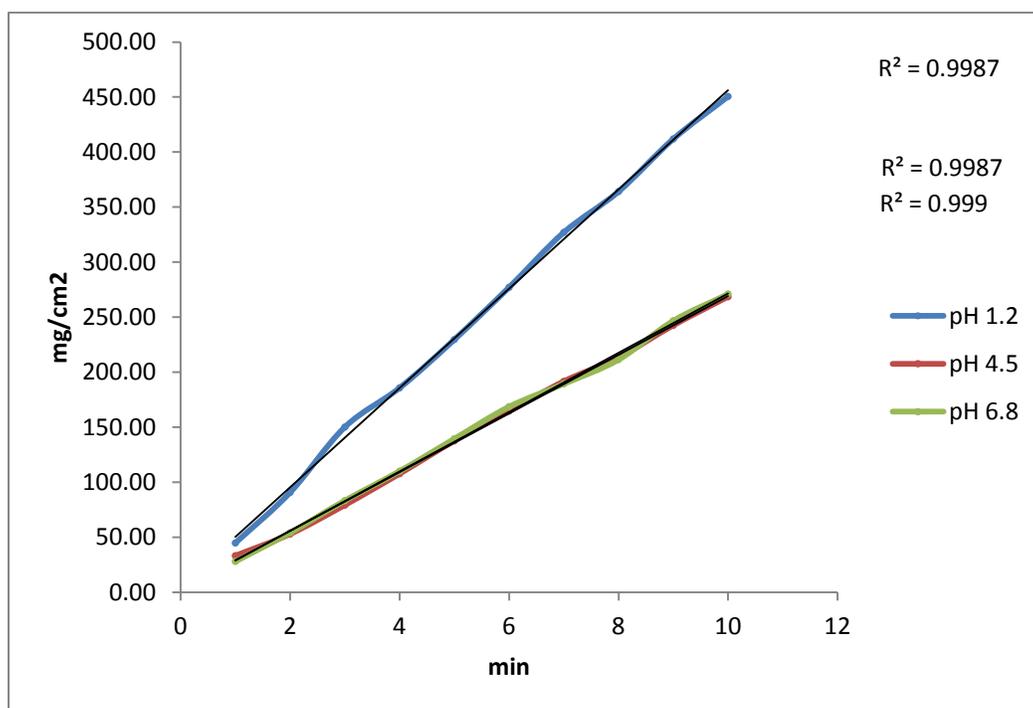


Imagen 15 V.D.I. de Clorhidrato de Tramadol micronizado en diferentes medios de disolución

Debido a la naturaleza química del Clorhidrato de Tramadol el cual se observa en la imagen 16 presenta un comportamiento característico de los fármacos básicos lo cual es de suma importancia debido a que su solubilidad varia en el pH intestinal (pH 5-8)[20], por lo que se observa que a pH ácidos (1.2) presenta el valor máximo de k , debido a que como se encuentra 3 unidades por debajo de su pka se encuentra 100% ionizado y conforme aumenta el pH a 4.5 y 6.8 no hay diferencia significativa entre los valores de k como se observa en la gráfica presentando aun valores altos ya que aún se encuentra en la zona ionizada en porcentajes del 96 al 99%.

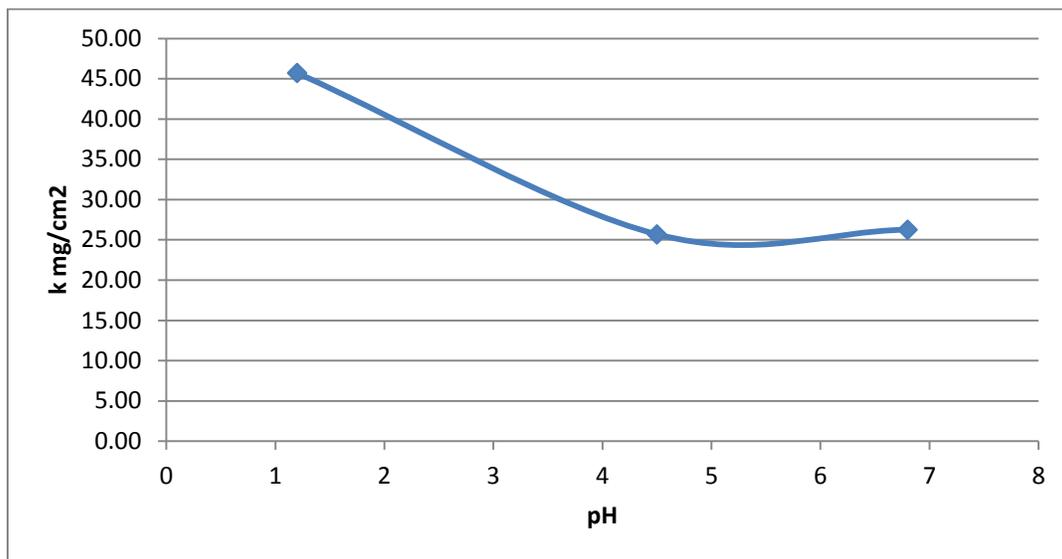


Imagen 16 Influencia del pH en la VDI del Clorhidrato de Tramadol

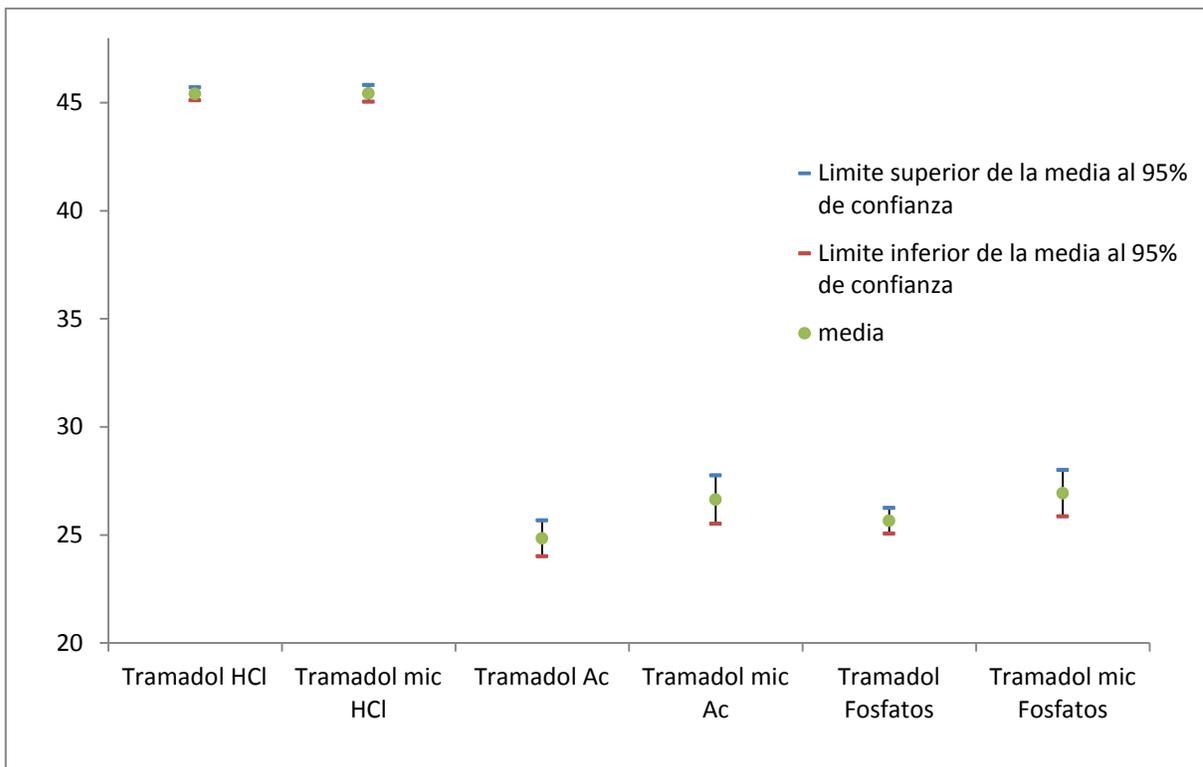


Imagen 17 Constante de la velocidad de disolución intrínseca de clorhidrato de Tramadol en 3 medios de disolución

A pesar de que no es capaz de diferenciar entre el proceso de micronizado se puede apreciar que efectivamente al disminuir el tamaño de partícula, de acuerdo a la ecuación de Noyes-Whitney resulta en un incremento en la velocidad de disolución, como se observa experimentalmente al disminuir el tamaño de partícula provoca un aumento en la velocidad de disolución lo cual puede ser explicado solamente por el incremento en el área superficial del fármaco expuesto al medio de disolución. [9]

Se realizaron los perfiles de disolución para el Clorhidrato de Tramadol con y sin micronizar en los 3 diferentes medios en el Aparato USP IV para posteriormente evaluar estadísticamente los diversos parámetros que el aparato IV nos permite evaluar, se procedió a evaluar:

- T máx.
- C máx.
- ABC de 0 hasta infinito
- ABC de 0 hasta C máx.

En base a los perfiles de disolución realizados para el Clorhidrato de Tramadol y Clorhidrato de Tramadol micronizado en el aparato IV USP, se observa que para el micronizado presenta un aumento en la C máx. así como la T máx. esto se debe a que al disminuir el tamaño de partícula del Tramadol, el área expuesta al medio de disolución aumenta permitiendo que el fármaco micronizado se disuelva con mayor rapidez y se ve en las imágenes 18, 19 y 20 que el fármaco micronizado la T máx. disminuye debido a que se solubiliza más rápidamente y también alcanza un C máx. mayor a diferencia del fármaco normal, por lo que se realizó una comparación de medias respecto a estos parámetros cinéticos, para evaluar el cambio en estos parámetros para un fármaco de la clasificación biofarmacéutica clase 1.

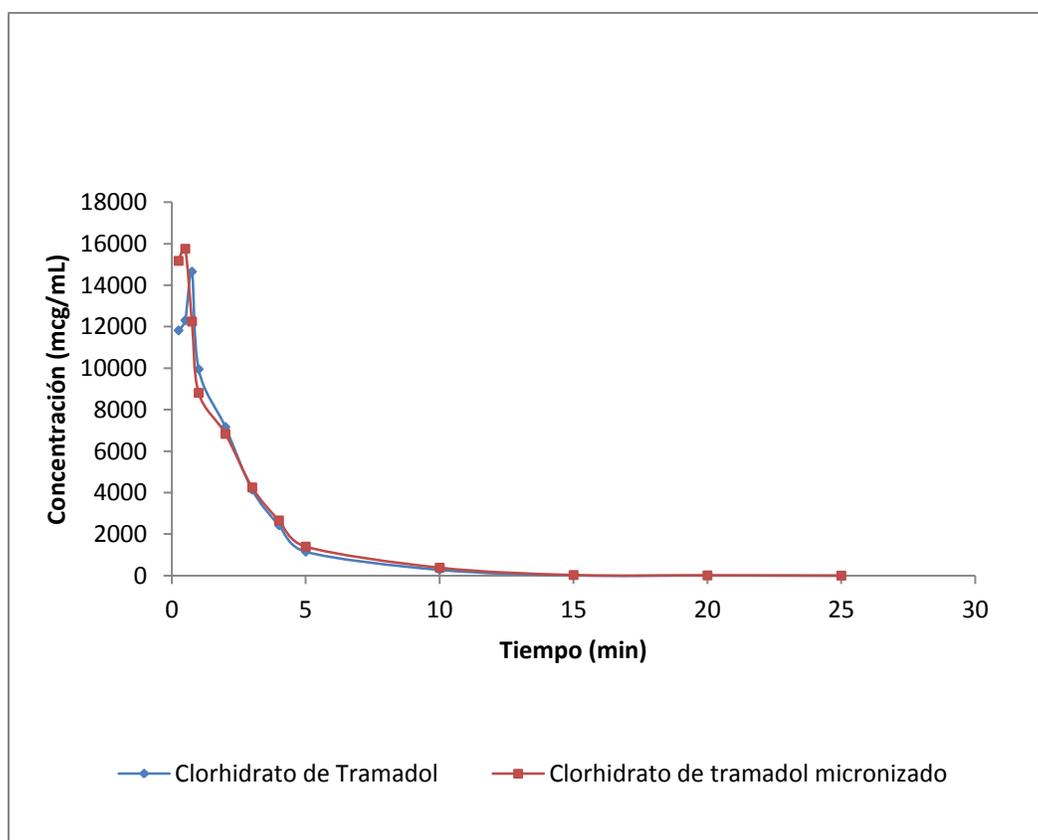


Imagen 18 Perfil de disolución de clorhidrato de Tramadol en el equipo USP IV en pH 1.5

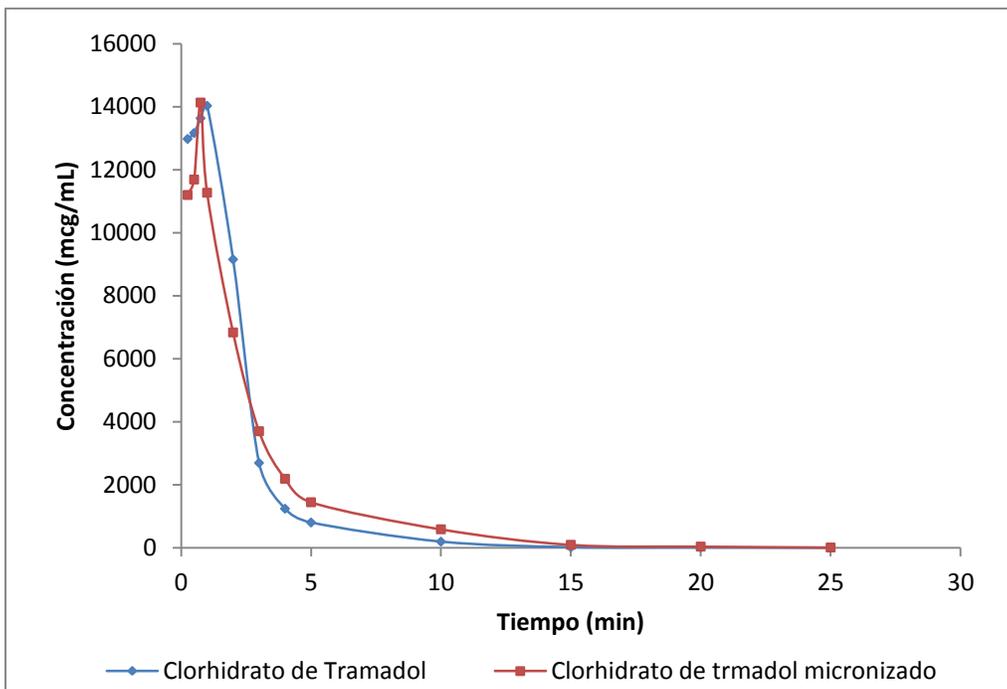


Imagen 19 Perfil de disolución de clorhidrato de Tramadol en el equipo USP IV en pH 4.5

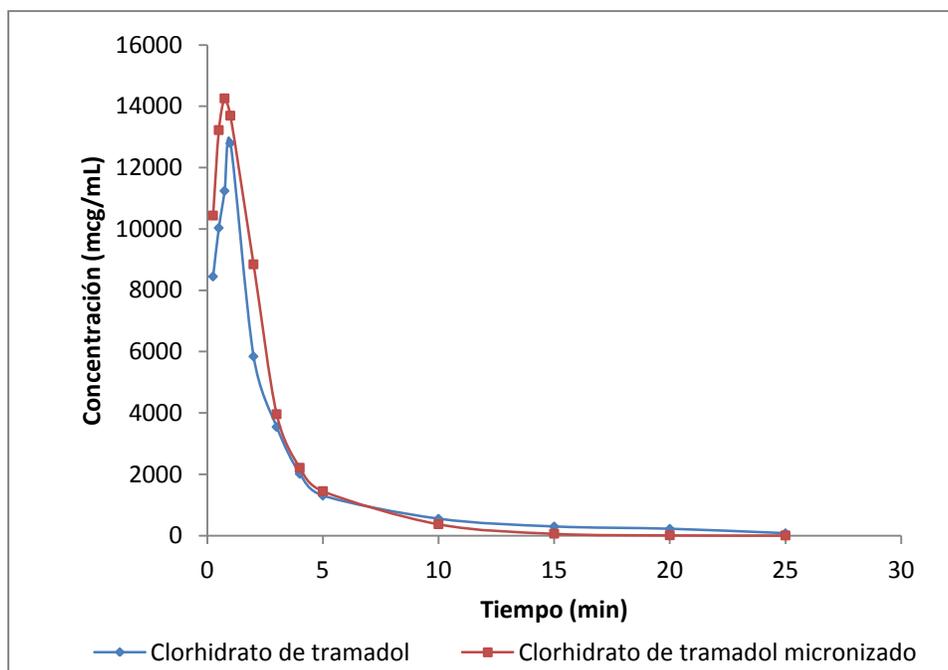


Imagen 20 Perfil de disolución de clorhidrato de Tramadol en el equipo USP IV en pH 6.8

Debido a que los perfiles de disolución se realizaron empleando solo el Principio Activo, la velocidad y el tiempo con el que se alcanzó la C máx. y T máx. son demasiado rápidos por lo que se analizaron los intervalos de tiempo de 0 a 2.5 minutos para poder ver a detalle el perfil de disolución del aparato USP IV, de acuerdo a la imagen 21 el perfil de disolución a pH 1.2, se observa que la C máx. se alcanza a los 30 segundos para el Clorhidrato de Tramadol micronizado a diferencia del Clorhidrato de Tramadol sin el proceso de disminución del tamaño de partícula el cual alcanza el C máx. a 45 segundos. En la imagen 22 se observa el perfil de disolución a pH 4.5 observándose que para el Clorhidrato de Tramadol no se observa una pendiente pronunciada para el C máx. y este se alcanza al minuto a diferencia del Clorhidrato de Tramadol micronizado el cual se alcanza a los 45 segundos y se observa una pendiente más pronunciada. El perfil de disolución a pH 6.8 se observa en la imagen 23 donde se compara el comportamiento del Clorhidrato de Tramadol micronizado donde se aprecia que el T máx. se encuentra a los 45 segundos a diferencia del Clorhidrato de Tramadol normal que se encuentra al minuto, se observa que hay diferencia en T máx. y C máx. sin embargo a partir de estas ilustraciones se desconoce si son significativas por lo que se realizó un tratamiento estadístico para comprobar que hay diferencia en los parámetros cinéticos debido a cambio en el tamaño de partícula.

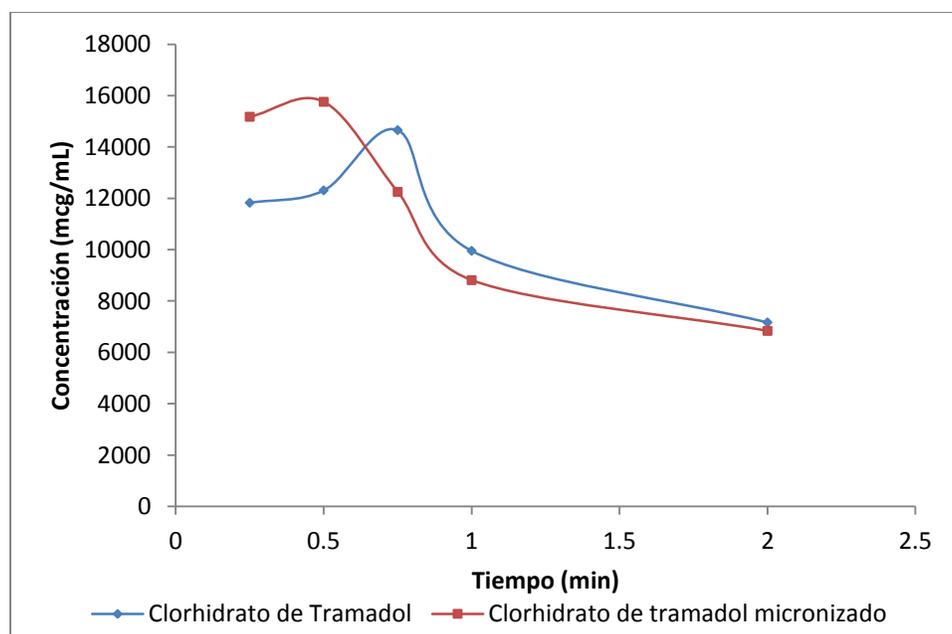


Imagen 21 Perfil de disolución de clorhidrato de Tramadol en el equipo USP IV en pH 1.2

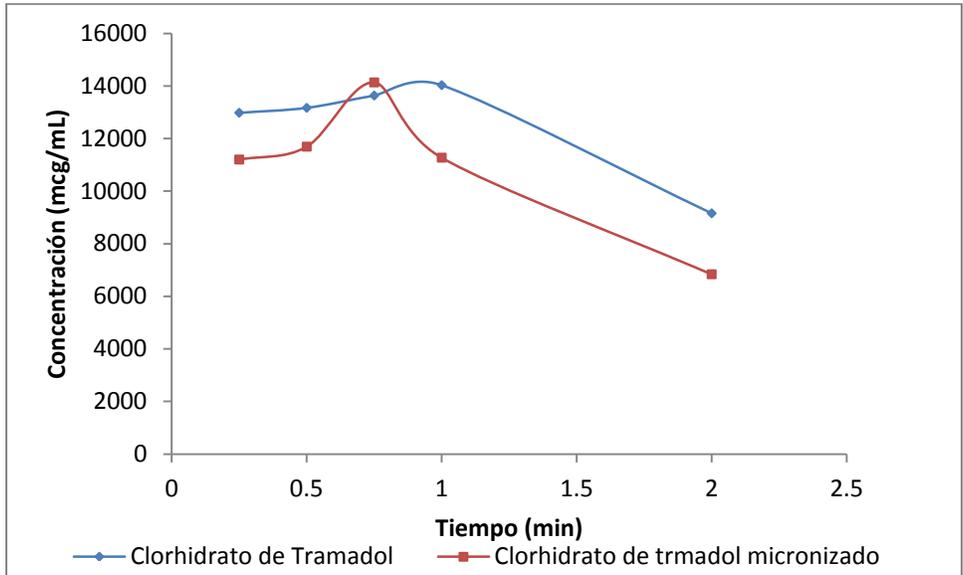


Imagen 22 Perfil de disolución de clorhidrato de Tramadol en el equipo USP IV en pH 4.5

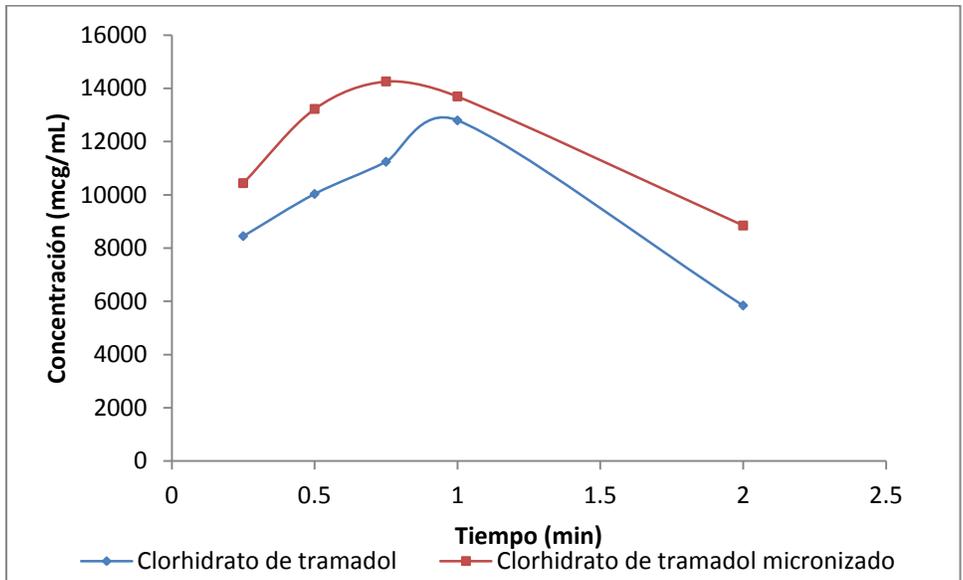


Imagen 23 Perfil de disolución de clorhidrato de Tramadol en el equipo USP IV en pH 6.8

En la imagen 24 se evaluó la C máx. del clorhidrato de Tramadol micronizado y sin micronizar en los 3 diferentes medios empleados en el estudio, observándose que a pH de 1.2 el valor de C máx. es el mayor en comparación con los otros 2 medios, esto se debe a que se encuentra completamente ionizado por lo que se solubiliza con mayor rapidez, se observa que a este pH no hay diferencia significativa entre el fármaco con y sin micronizar, esto es debido a que la solubilización del fármaco es tan rápida que no puede distinguirse entre uno y otro, este fármaco se solubiliza con gran velocidad sin embargo en los otros medios evaluados se puede observar que existe una diferencia significativa entre el Tramadol y el Tramadol micronizado.

Se observa en la imagen 24, el Clorhidrato de Tramadol a pH ácidos (1.5), no presenta diferencia entre el fármaco con o sin micronizar debido a que es un fármaco altamente soluble y su proceso de solubilización es demasiado rápido por lo tanto no existe diferencia en la Cmax entre ambos tipos de fármacos, en cambio al aumentar el pH se observa que existe diferencia significativa cuando el fármaco sufre el proceso de micronizado ya que aumenta la Cmax cuando el proceso de micronizado debido a que reduce el tamaño de partícula y esto se puede predecir en base a la ecuación de Noyes-Whitney la cual indica que la constante de la velocidad de disolución intrínseca puede ser modificada si se cambia el tamaño de partícula del fármaco, ya que a mayor área expuesta el proceso de solubilización aumenta debido a que el fármaco está en contacto a una mayor cantidad de solvente, se presentan los intervalos de confianza para la imagen 24 en la tabla 13.

Tabla 13 Intervalos de confianza para C máx. de Tramadol en el Aparato USP IV

	Límite superior de la media al 95% de confianza	Límite inferior de la media al 95% de confianza	media
Tram hcl	14736	14582	14659
tram m hcl	14736	14582	14659
tram 4.5	14088	13973	14030
tram m 4.5	14179	14088	14133
tram 6.8	12941	12648	12794
tram m 6.8	14427	14090	14258

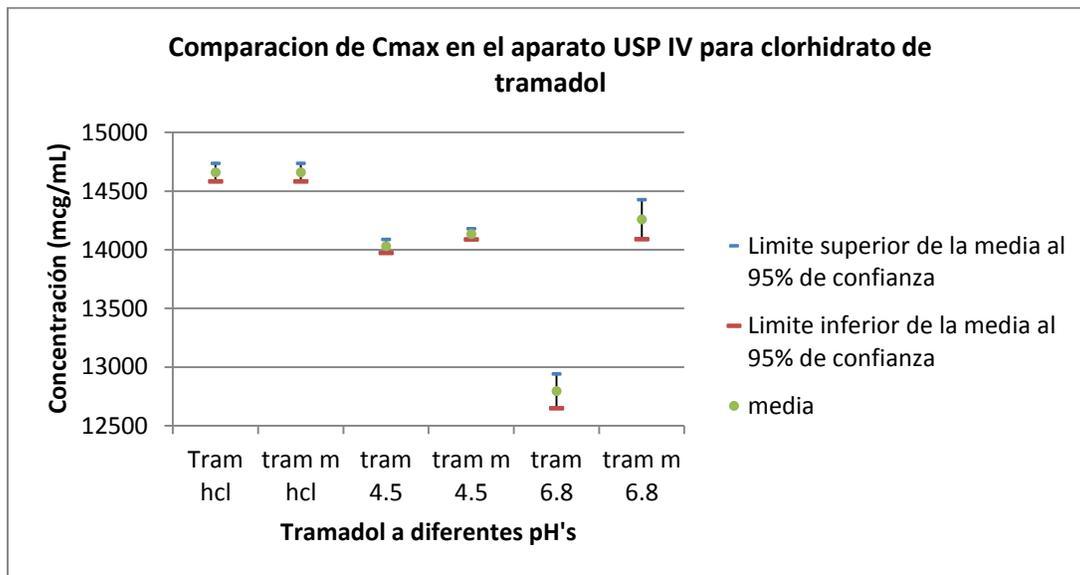


Imagen 24 Comparación de C máx. en el aparato USP IV para clorhidrato de Tramadol

Para el Tramadol micronizado se observa que se disuelve a mayor rapidez esto se atribuye a la reducción del tamaño de partícula [10] debido al proceso de micronizado ya que al aumentar el área superficial, el fármaco se disuelve con mayor rapidez a diferencia del Clorhidrato de Tramadol sin micronizar, se observa que hay una disminución en el tiempo para alcanzar el C máx. además de que el C máx. es mayor en el Clorhidrato de Tramadol micronizado a diferencia del fármaco sin micronizar por lo que se comprueba que el Aparato USP IV es capaz de discernir entre cambios físicos en el fármaco a evaluar debido a que hay mayor área expuesta a diferencia del Aparato de Wood.

Como se puede observar en la imagen 25 existe diferencia significativa entre el valor de T máx. observándose que para el fármaco micronizado el T máx. es menor por lo que la velocidad de disolución aumenta y se alcanza la C máx. a un menor tiempo debido a que al micronizar permite que la velocidad de disolución del fármaco aumente por lo que es un factor a considerar si se desea que el fármaco alcance su C máx. a un menor tiempo, se pueden apreciar los intervalos de confianza para la imagen 25 en la tabla 14.

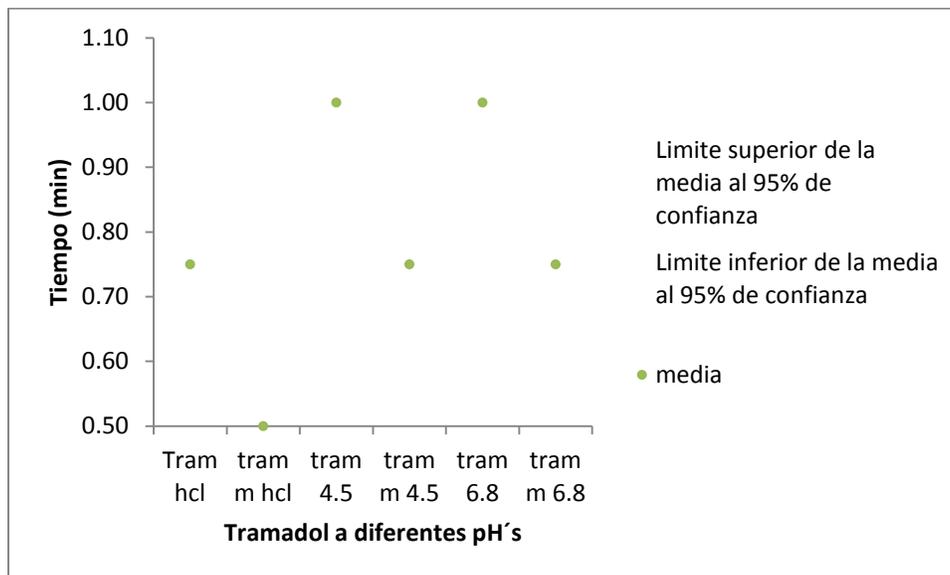


Imagen 25 Comparación de T_{máx.} en el aparato USP IV para Clorhidrato de Tramadol

Tabla 14 Intervalos de confianza para T_{máx.} para Clorhidrato de Tramadol en el aparato USP IV

	Límite superior de la media al 95% de confianza	Límite inferior de la media al 95% de confianza	media
Tram hcl	0.75	0.75	0.75
tram m hcl	0.50	0.50	0.50
tram 4.5	1.00	1.00	1.00
tram m 4.5	0.75	0.75	0.75
tram 6.8	1.00	1.00	1.00
tram m 6.8	0.75	0.75	0.75

Al existir diferencia significativa entre la máxima concentración disuelta que presenta el fármaco micronizado y el sin micronizar, al calcular el ABC de 0 a C máx. se observa que también presenta diferencias como se puede apreciar en la imagen 27, observándose que hay diferencias lo que nos indica que la forma y el tiempo en que el fármaco se disuelve es diferente mostrando que para el fármaco micronizado se disuelve con mayor rapidez a diferencia del fármaco sin micronizar. Sin embargo, en la imagen 26 se observa para el medio de disolución de acetatos no presenta una

diferencia significativa en el ABC debido a la gran variación de los resultados obtenidos a diferencia de los otros medios de disolución los cuales si presenta diferencia significativa.

Al analizar estos parámetros se establece que el aparato IV nos permite emplear el ABC de 0 t para medir la cantidad de fármaco disuelto, mientras que el T máx., C máx. y ABC de 0 a C máx. son parámetros que indican la velocidad de disolución del fármaco, por lo que se demuestra que el aparato USP IV permite diferenciar entre cambios físicos relacionados a la disminución del tamaño de partícula del fármaco y cómo afecta el perfil de disolución, en las tablas 15 y 16 se observan los valores numéricos para los intervalos de confianza.

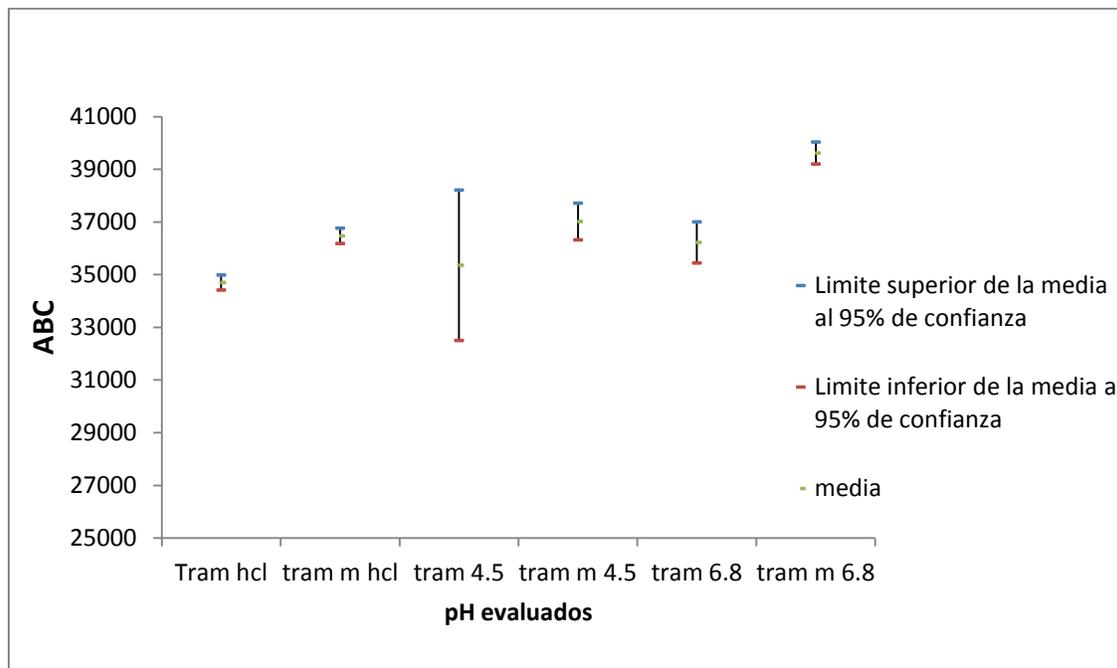


Imagen 26 Comparación de ABC de 0 a último tiempo del Clorhidrato de Tramadol y Clorhidrato de Tramadol micronizado en 3 diferentes medios

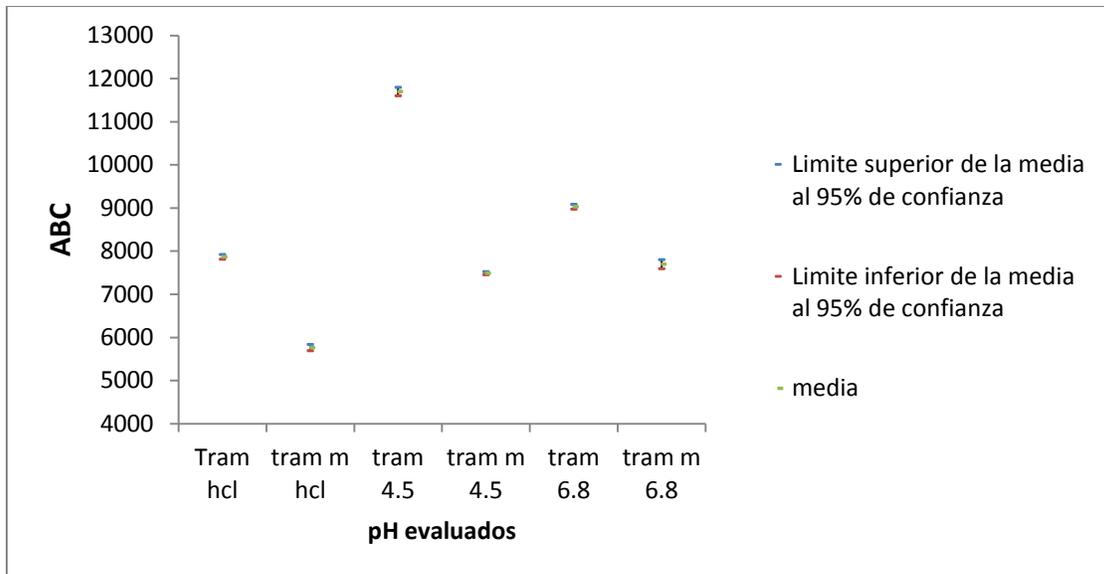


Imagen 27 Comparación de ABC de 0 a C máx. del Clorhidrato de Tramadol y Clorhidrato de Tramadol micronizado en 3 diferentes medios

Tabla 15 Intervalos de confianza del ABC de 0 a C máx. para Clorhidrato de Tramadol en el aparato USP IV

	Límite superior de la media al 95% de confianza	Límite inferior de la media al 95% de confianza	media
Tram hcl	7922	7813	7868
tram m hcl	5838	5692	5765
tram 4.5	11796	11601	11699
tram m 4.5	7524	7454	7489
tram 6.8	9086	8974	9030
tram m 6.8	7802	7594	7698

Tabla 16 Intervalos de confianza del ABC de 0 a T final para Clorhidrato de Tramadol en el aparato USP IV

	Límite superior de la media al 95% de confianza	Límite inferior de la media al 95% de confianza	media
Tram hcl	34990	34418	34704
tram m hcl	36766	36184	36475
tram 4.5	38215	32503	35359
tram m 4.5	37717	36324	37020
tram 6.8	37006	35445	36226
tram m 6.8	40039	39204	39622

8.3 Acetaminofén

Como se observa en la tabla 12 el Acetaminofén pertenece a la clasificación biofarmacéutica tipo IV lo cual indica que es un fármaco de baja solubilidad y baja permeabilidad, presenta una velocidad de disolución baja, esto se comprueba al analizar la ecuación de Noyes-Whitney la cual se fundamenta en que en que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad del fármaco.

La solubilización de un fármaco se ve afectada por cambios en el medio de disolución como lo es la variación del pH, en base a la imagen 28 se observa que el acetaminofén es un ácido débil al aumentar el pH aumenta el valor de k debido a que aumenta la proporción del fármaco ionizado, lo cual influye en la solubilidad y por lo tanto en la velocidad de disolución., sin embargo se observa que a pH de 6.8 hay una disminución en la constante de velocidad de disolución eso pudo deberse a la formación de aglomerados lo cual pudo disminuir la velocidad de disolución del fármaco[21] así como problemas durante la compresión del acetaminofén debido a sus malas propiedades de compresión.

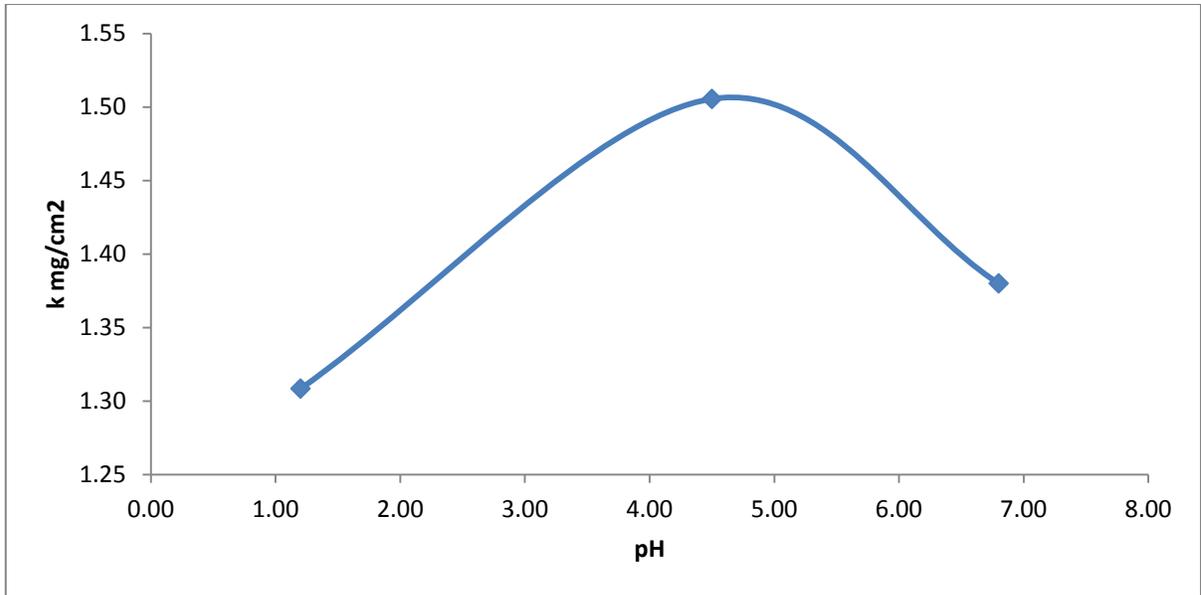


Imagen 28 Influencia del pH sobre el Acetaminofén

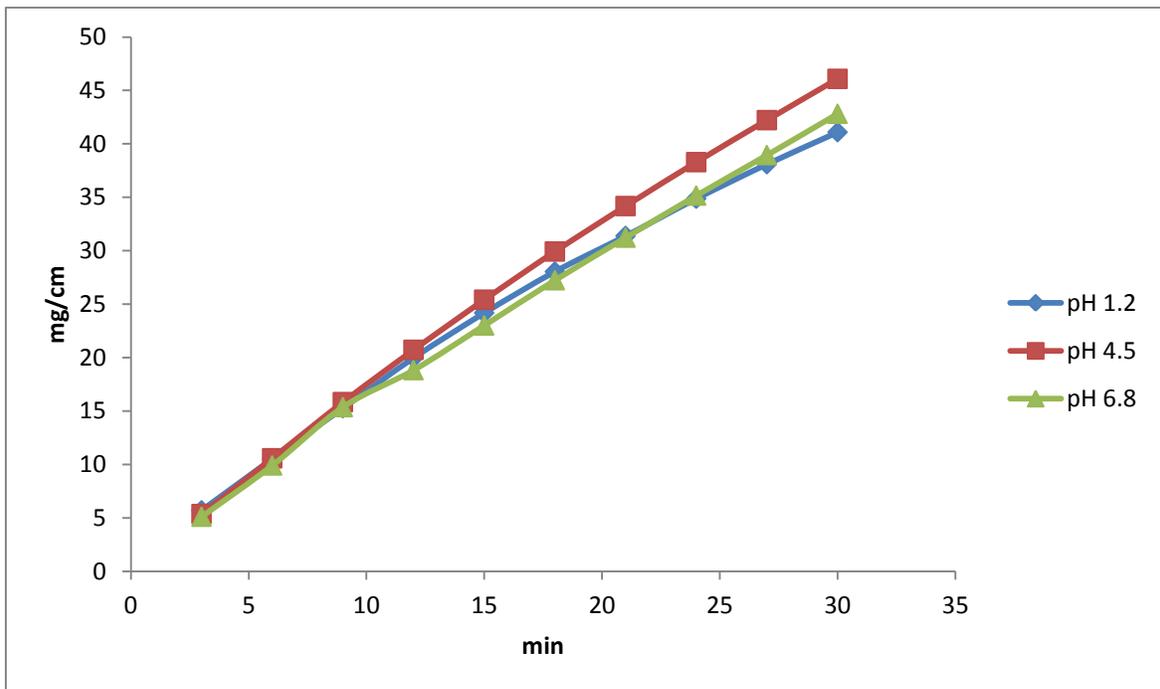


Imagen 29 V.D.I. de Acetaminofén en 3 diferentes medios de disolución

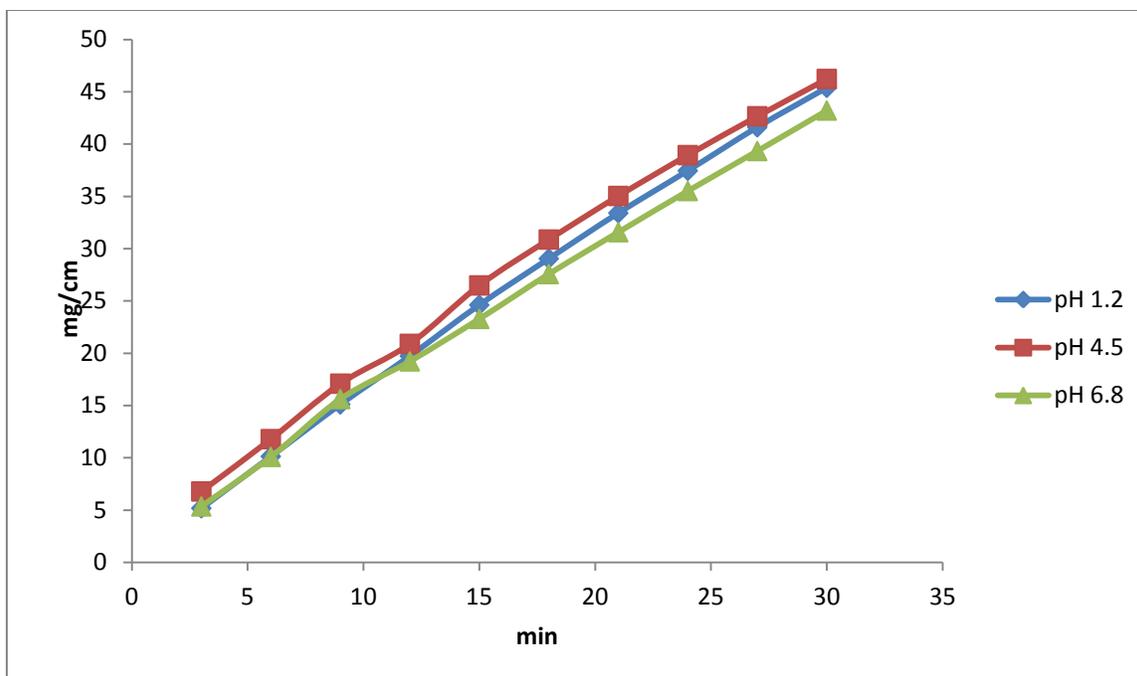


Imagen 30 V.D.I. de Acetaminofén micronizado en 3 diferentes medios

En las imágenes 29 y 30 el aparato de Wood los gráficos para Acetaminofén de la cantidad disuelta/área presentan un comportamiento lineal en los 3 diferentes medios utilizados. Se observa una linealidad con un coeficiente de correlación >0.98 , a partir de estos gráficos y en base a la ecuación descrita en el marco teórico de Noyes-Whitney se calculó la constante de velocidad de disolución intrínseca para cada fármaco, los valores de dichas constantes se muestran en la tabla 12.

En base a la imagen 31 el Aparato de Wood no es capaz de discernir sobre la constante de velocidad de disolución intrínseca cuando hay un cambio en el tamaño de partícula del fármaco, por lo que no se recomienda su uso para diferenciar los cambios en la velocidad de disolución, ya que como diversos autores citan que no es capaz de determinar diferencias en la velocidad de disolución de un fármaco [10] al realizar la comparación de medias de la constante de velocidad de disolución intrínseca del fármaco con y sin micronizar en los 3 diferentes medios de disolución, se observa en la imagen 31 no hay diferencia significativa en la constante de velocidad de disolución intrínseca pero si es capaz de diferenciar entre diferentes pHs, debido a que la cara expuesta siempre presenta la misma área sin embargo cabe mencionar que a nivel microscópico si se observa diferencia pero existe la posibilidad que al realizar el comprimido las partículas formen una sola capa expuesta por lo cual no se observaría diferencia en el proceso de solubilización debido a que el área expuesta del fármaco no es tal que permita modificar la constante de velocidad de disolución intrínseca, se observa que en el intervalo de tiempo de 3 a 6 minutos el perfil de disolución en los diferentes medios así como en los fármacos con y sin micronizar es

parecido sin embargo se empiezan a separar a intervalos mayores a los tiempos descritos previamente.

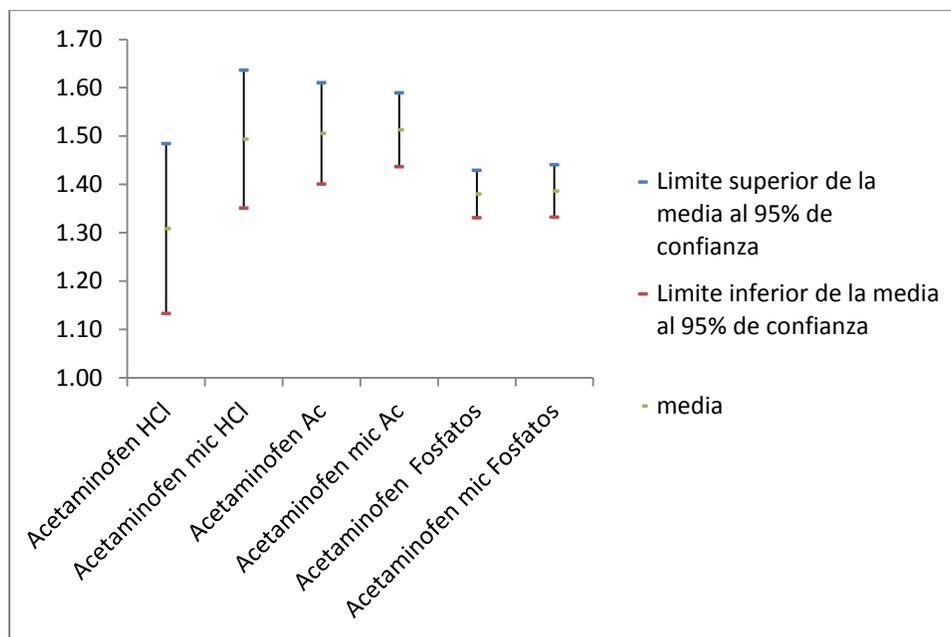


Imagen 31 Constante de la velocidad de disolución intrínseca de acetaminofén en 3 medios de disolución

Se realizaron los perfiles de disolución para el Acetaminofén con y sin micronizar en los 3 diferentes medios en el Aparato USP IV para posteriormente evaluar estadísticamente los diversos parámetros que el aparato IV nos permite evaluar, se procedió a evaluar:

- T máx.
- C máx.
- ABC de 0 hasta infinito
- ABC de 0 hasta C máx.

En base a los perfiles de disolución realizados para el Acetaminofén y Acetaminofén micronizado en el aparato IV USP se observa que presenta un aumento en la C máx. así como la T máx. esto se debe a que al disminuir el tamaño de partícula del acetaminofén provoca que el área expuesta al medio de disolución aumente permitiendo que el fármaco micronizado se disuelva con mayor rapidez y se observa en las imágenes 32, 33 y 34 que el fármaco micronizado la T máx. disminuye debido a que se solubiliza más rápidamente y también alcanza un C máx. mayor a diferencia del fármaco micronizado, por lo que se realizó una comparación de medias respecto a estos parámetros cinéticos, para evaluar el cambio en estos parámetros para un fármaco de la

clasificación biofarmacéutica clase 4 los cuales son los que presentan mayores problemas en el proceso de la disolución y a su vez presentan baja permeabilidad por lo que son los fármacos que mayor problemas presentan al momento de formular.

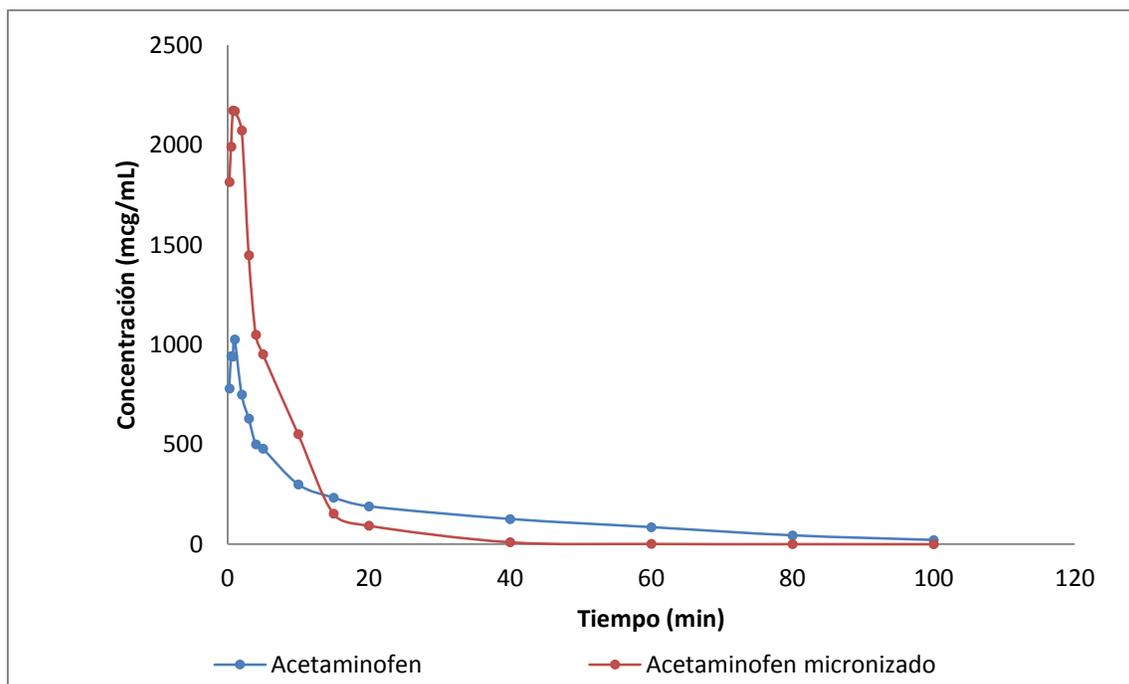


Imagen 32 Perfil de disolución de Acetaminofén en el equipo USP IV en pH 1.5

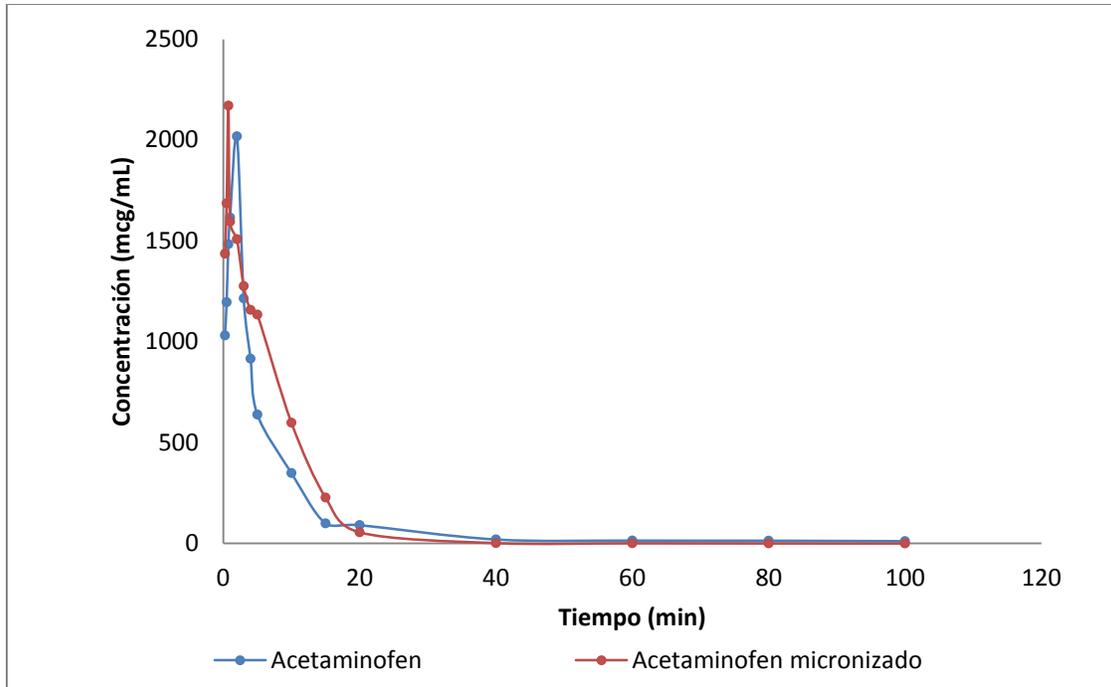


Imagen 33 Perfil de disolución de Acetaminofén el equipo USP IV en pH 4.5

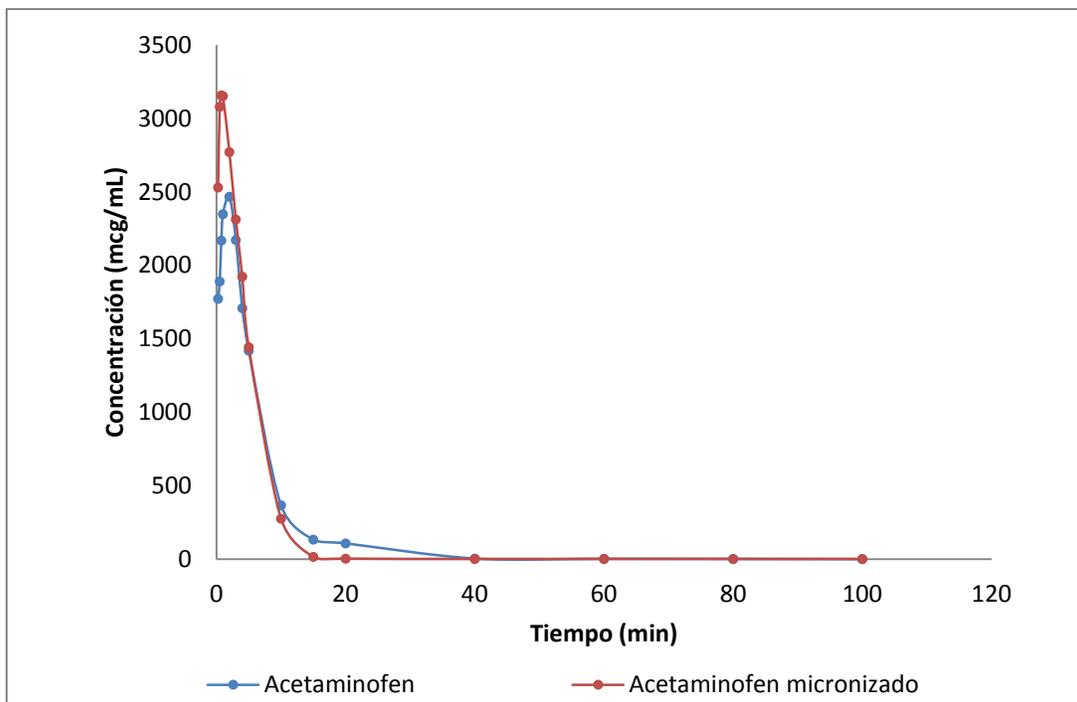


Imagen 34 Perfil de disolución de Acetaminofén en el equipo USP IV en pH 6.8

Los perfiles de disolución se realizaron empleando solo el Principio Activo, la velocidad y el tiempo con el que se alcanzó la C máx. y T máx. son rápidos por lo que se analizaran los intervalos de tiempo de 0 a 6 minutos para poder ver a detalle el perfil de disolución del aparato USP IV, de acuerdo a la imagen 35 se observa el perfil de disolución a pH 1.2, mostrando que la C máx. se alcanza a los 45 segundos para el Acetaminofén micronizado a diferencia del Acetaminofén sin el proceso de disminución del tamaño de partícula el cual alcanza el C máx. al minuto, también se observa que la cantidad disuelta en el medio de disolución es mayor en el fármaco micronizado. En la imagen 36 se observa el perfil de disolución a pH 4.5 observándose que para el Acetaminofén la C máx. se alcanza a los 2 minutos a diferencia del perfil de disolución del Acetaminofén micronizado el cual presenta la T máx. a los 45 segundos por lo que la velocidad de disolución se ve mejorada por el proceso de micronizado. El perfil de disolución a pH 6.8 se observa en la imagen 37, se compara el comportamiento del Acetaminofén micronizado donde se aprecia que el T máx. se encuentra a los 45 segundos a diferencia del Acetaminofén que se encuentra a los 2 minutos, se observa que hay diferencia en T máx. y C máx. sin embargo a partir de estas ilustraciones se desconoce si son significativas por lo que se debe realizar un tratamiento estadístico para comprobar que hay diferencia en los parámetros cinéticos debido a cambio en el tamaño de partícula.

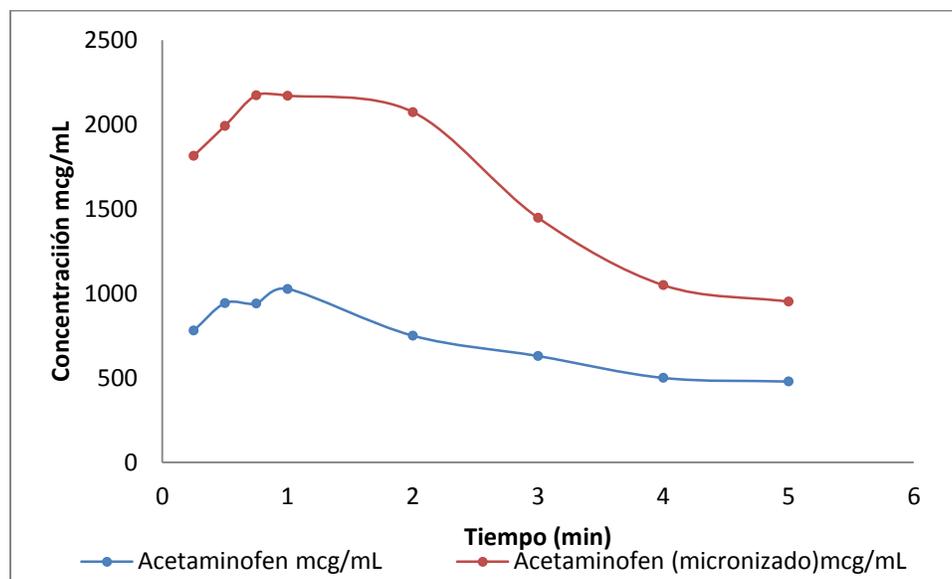


Imagen 35 Perfil de disolución de Acetaminofén en el equipo USP IV en pH 1.2

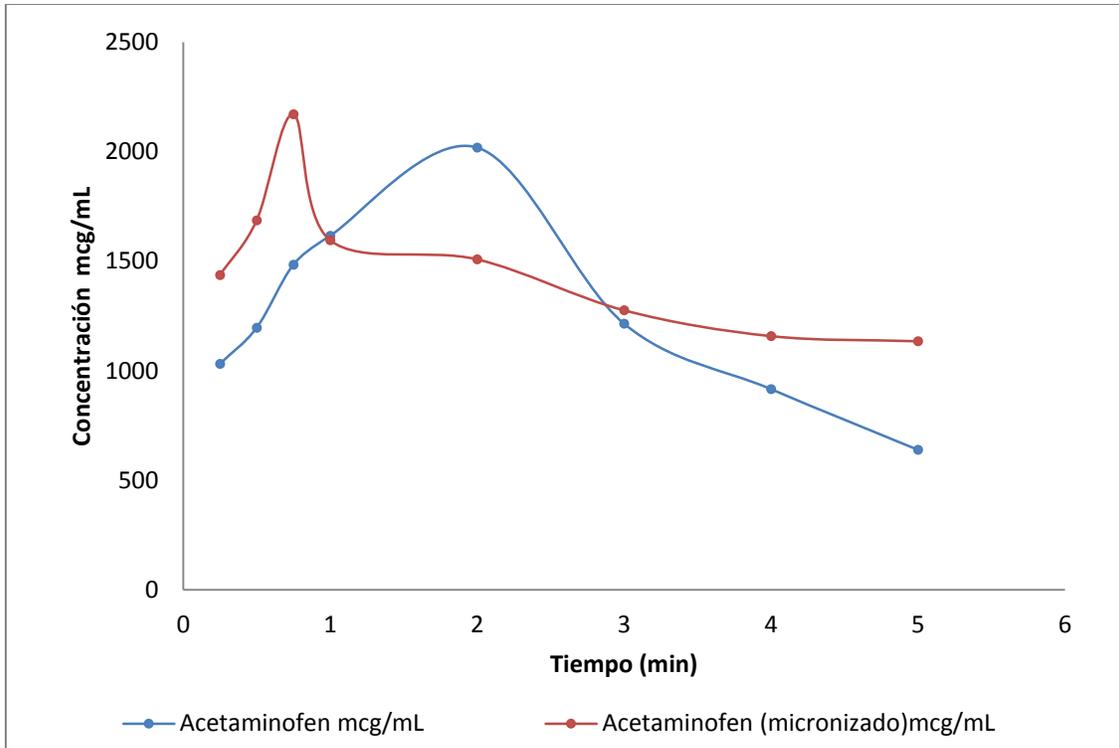


Imagen 36 Perfil de disolución de Acetaminofén en el equipo USP IV en pH 4.5

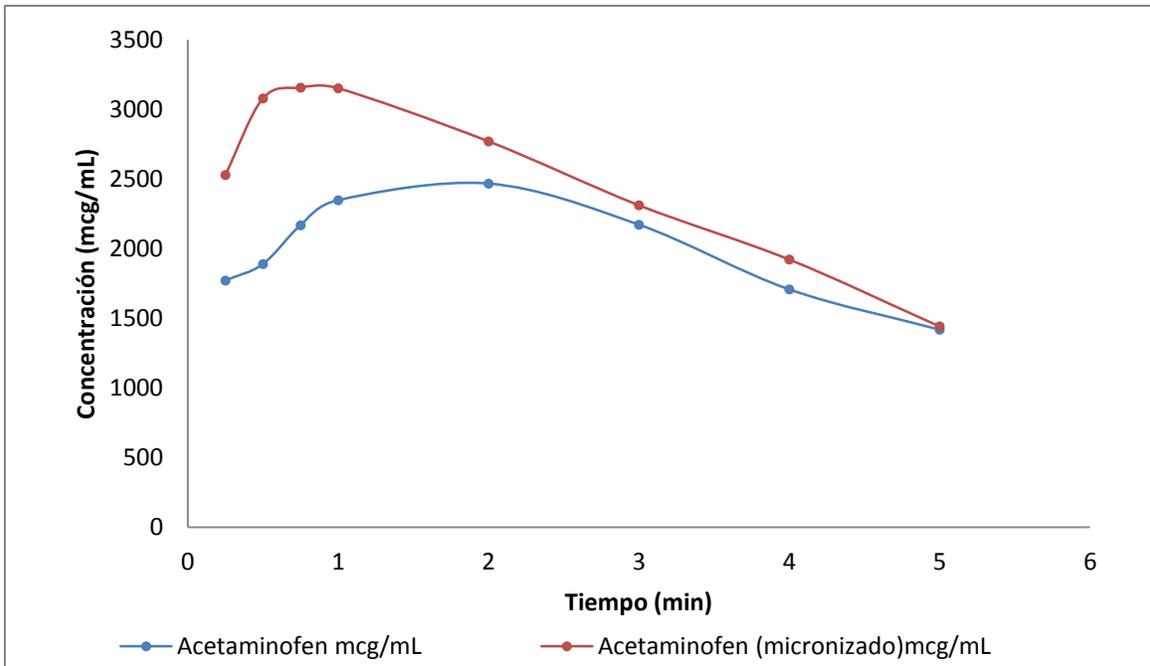


Imagen 37 Perfil de disolución de Acetaminofén en el equipo USP IV en pH 6.8

Como se observa en la imagen 38 al analizar la C máx. para Acetaminofén con y sin micronizar se demuestra que el proceso de micronizado favorece al proceso de disolución de Acetaminofén ya que alcanza una C máx. mayor así como en un tiempo menor por lo que la solubilización del fármaco se ve favorecida al aumentar el área superficial del fármaco, se demuestra con la ecuación de Noyes-Whitney que indica que al aumentar el área superficial la constante de velocidad aumenta[4]; a su vez al ser un fármaco ácido conforme aumenta el pH aumenta su grado de ionización por lo que aumenta su solubilidad y la cantidad de fármaco que se disuelve conforme el valor de pH del medio se vuelve más alcalino lo cual se observa en la imagen 39, también en este grafico se aprecia que existe diferencia significativa entre las concentraciones máximas del fármaco con y sin micronizar por lo que se deduce que el aparato USP IV es capaz de diferenciar entre cambios físicos producidos al fármaco como la reducción del tamaño de partícula lo cual favorece el contacto del solvente con el principio activo mejorando la humectación de este y por consiguiente su disolución, en la tabla 17 se observan los valores numéricos para la imagen 38.

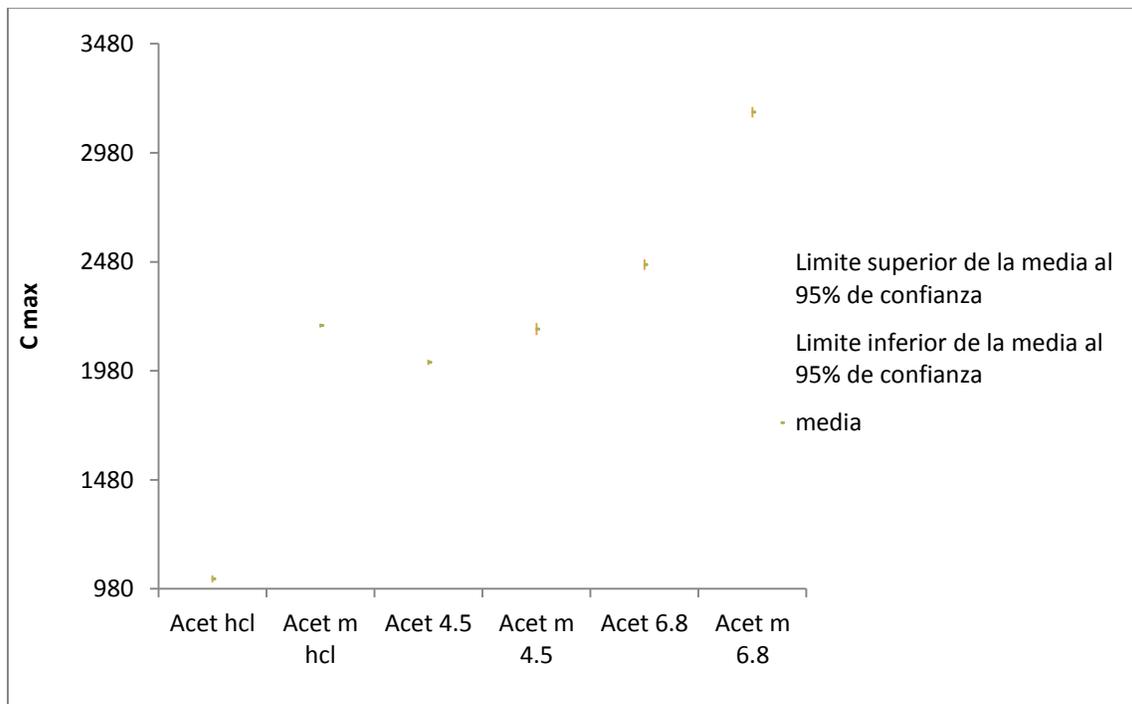


Imagen 38 Comparación de C máx. en el aparato USP IV para Acetaminofén en diferentes medios de disolución

Tabla 17 Intervalos de confianza de C máx. en el aparato USP IV para Acetaminofén

	Límite superior de la media al 95% de confianza	Límite inferior de la media al 95% de confianza	media
Acet hcl	1041	1010	1026
Acet m hcl	2197	2179	2188
Acet 4.5	2031	2007	2019
Acet m 4.5	2199	2144	2171
Acet 6.8	2491	2443	2467
Acet m 6.8	3191	3142	3167

Como se puede observar en la imagen 39 y en la tabla 18 existe diferencia significativa entre el valor de T máx. observándose que para el fármaco micronizado el T máx. es menor por lo que la velocidad de disolución aumenta y se alcanza la C máx. a un menor tiempo debido a que al micronizar permite que la velocidad de disolución del fármaco aumente por lo que es un factor a considerar si se desea que el fármaco alcance su C máx. a un menor tiempo.

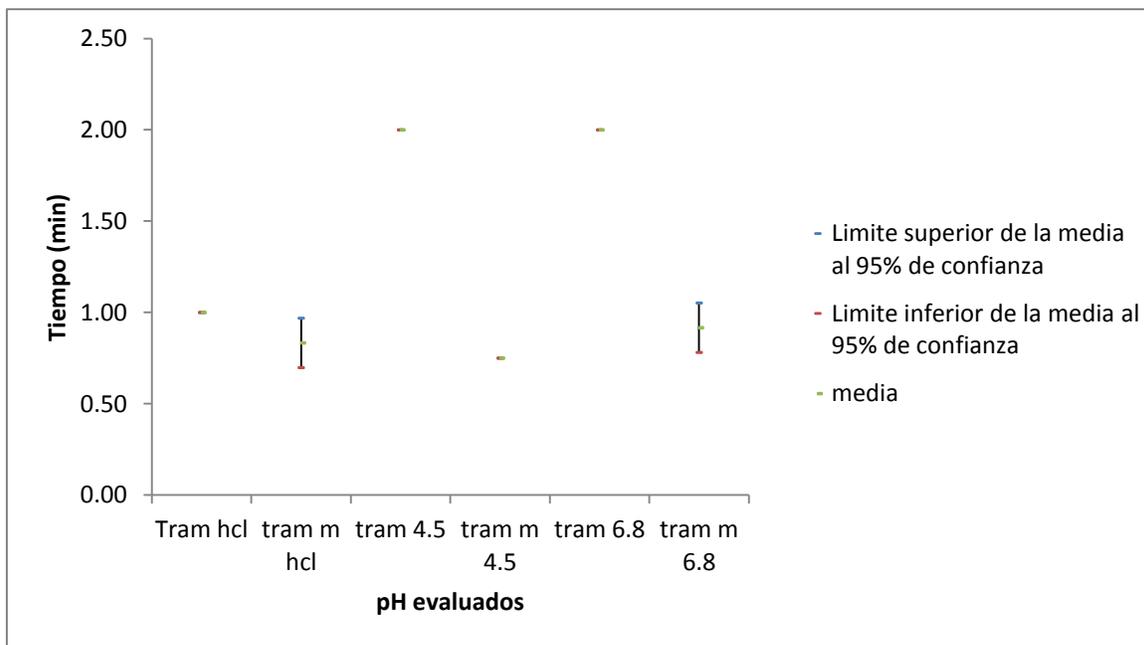


Imagen 39 Comparación de T máx. en el aparato USP IV para acetaminofén en diferentes medios de disolución

Tabla 18 Intervalos de confianza de T máx. en el aparato USP IV para Acetaminofén

	Límite superior de la media al 95% de confianza	Límite inferior de la media al 95% de confianza	media
Tram hcl	1.00	1.00	1.00
tram m hcl	0.97	0.70	1.00
tram 4.5	2.00	2.00	2.00
tram m 4.5	0.75	0.75	1.00
tram 6.8	2.00	2.00	2.00
tram m 6.8	1.05	0.78	0.92

Al existir diferencia significativa entre la máxima concentración disuelta que presenta el fármaco micronizado y sin micronizar, al calcular el ABC de 0 a C máx. se observa que también presenta diferencias como en la imagen 40, observándose que hay diferencias lo que nos indica que la forma y el tiempo en que el fármaco se disuelve es diferente mostrándose que para el fármaco micronizado se disuelve con mayor rapidez a diferencia del fármaco sin micronizar. Sin embargo, en la imagen 41 se observa que no hay diferencia significativa para el ABC de 0 hasta el último tiempo de muestreo para el medio de disolución de HCl no presenta una diferencia significativa en el ABC a diferencia de los otros medios de disolución los cuales si presentan diferencia significativa, por lo que a pH ácidos la cantidad de fármaco disuelta es la misma sin embargo el tiempo y rapidez con la que el fármaco lo hace es diferente sin embargo para los otros medios se observa que si hay diferencia entre la cantidad de fármaco disuelta por lo que al micronizar el fármaco se disuelve una mayor cantidad de este en el medio de disolución., los intervalos de confianza para ambas imágenes se pueden observar en las tablas 19 y 20.

Al analizar estos parámetros se establece que el aparato IV nos permite emplear el ABC de 0 t para medir la cantidad de fármaco disuelto, mientras que el T máx., C máx. y ABC de 0 a C máx. son parámetros que indican la velocidad de disolución del fármaco, por lo que se demuestra que el aparato USP IV permite diferenciar entre cambios físicos relacionados a la disminución del tamaño de partícula del fármaco y cómo afecta el perfil de disolución.

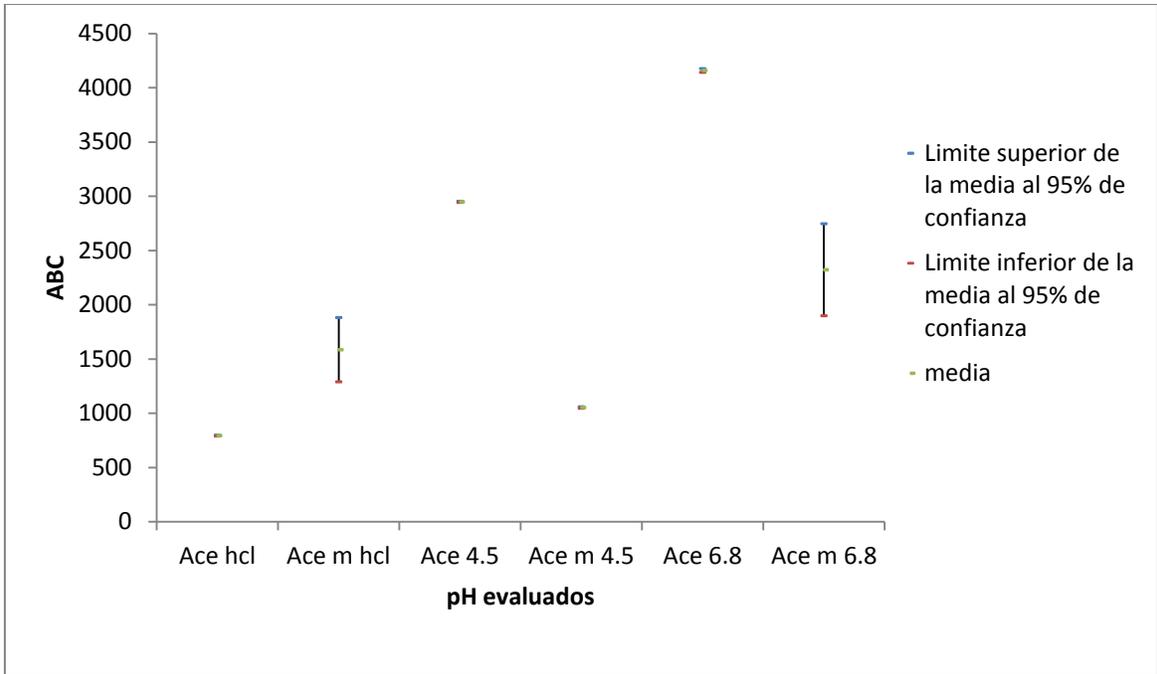


Imagen 40 Comparación de ABC de Acetaminofén de 0 a C máx. en 3 diferentes medios

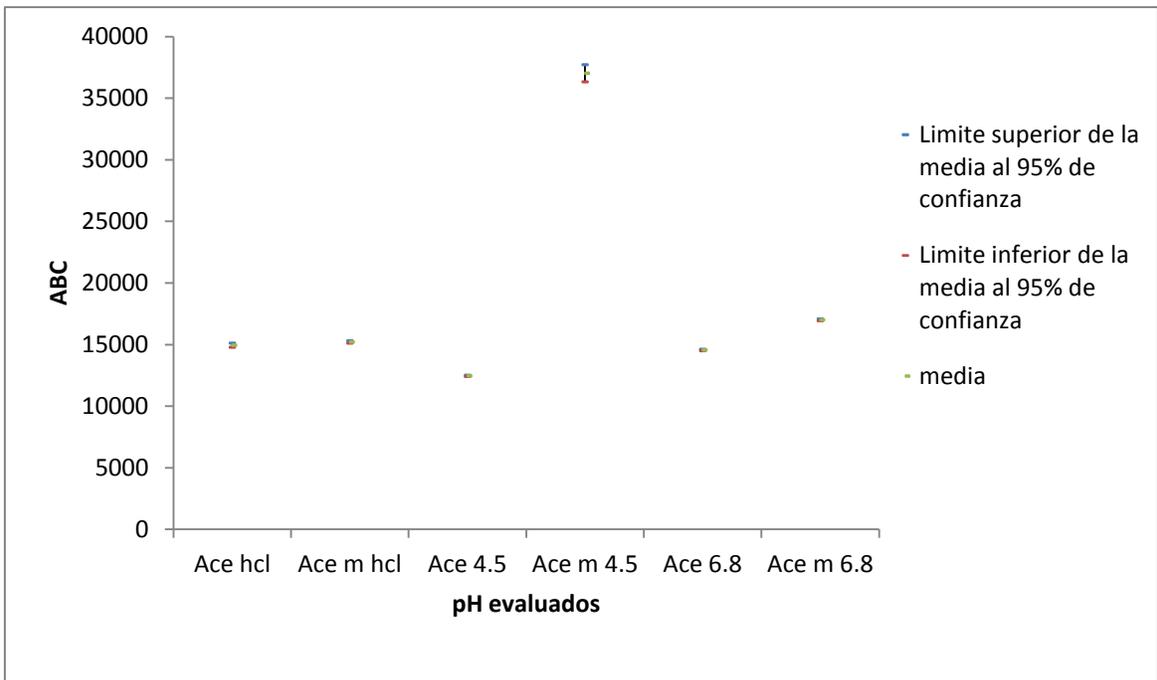


Imagen 41 Comparación de ABC de Acetaminofén de Tiempo 0 a Tiempo final

Tabla 19 Intervalos de confianza para el ABC de 0 a C máx. para Acetaminofén en el Aparato USP IV

	Límite superior de la media al 95% de confianza	Límite inferior de la media al 95% de confianza	media
Ace hcl	798	789	794
Ace m hcl	1882	1289	1585
Ace 4.5	2953	2942	2948
Ace m 4.5	1059	1045	1052
Ace 6.8	4176	4141	4159
Ace m 6.8	2746	1898	2322

Tabla 20 Límites de confianza para el ABC de 0 hasta T final en el Aparato IV para Acetaminofén

	Límite superior de la media al 95% de confianza	Límite inferior de la media al 95% de confianza	media
Ace hcl	15117	14782	14950
Ace m hcl	15311	15113	15212
Ace 4.5	12516	12407	12462
Ace m 4.5	37717	36324	37020
Ace 6.8	14625	14497	14561
Ace m 6.8	17080	16936	17008

9 Conclusiones

Se evaluó la velocidad de disolución intrínseca para el Clorhidrato de Tramadol y Acetaminofén demostrándose que el aparato de Wood no fue capaz de diferenciar entre el proceso de micronizado debido a que no se observó diferencia significativa en la constante de velocidad de disolución intrínseca entre los fármacos con y sin micronizar a diferencia del aparato IV que mostro diferencias significativas en los diversos parámetros cinéticos que nos permite evaluar este equipo.

Se obtuvieron curvas de calibración que cumplieron con los parámetros de linealidad y precisión para asegurar que las cuantificaciones realizadas para los perfiles de disoluciones eran correctas para los medios de disolución empleadas.

Se establecieron las condiciones óptimas para realizar los perfiles de disolución en el aparato de Wood y aparato USP IV para realizar correctamente los perfiles de disolución.

El proceso de micronizado resulta en un incremento en el área superficial y en la mejora de la velocidad de disolución, sin embargo al disminuir el tamaño de partícula se pueden presentar fuerzas cohesivas, las cuales forman agregados de gran tamaño provocando problemas en la disolución del fármaco como reporta Mosharraf.[9], debido a la presencia de partículas micronizadas las cuales presentan fuerzas cohesivas provocando la formación de aglomerados y a su vez tendencia a adquirir carga electrostática como menciona Han Xi [21], lo cual provoca problemas lo cual puede afectar su manipulación y a su vez el proceso de fabricación.

Se demostró experimentalmente que el aparato de Wood no fue capaz de demostrar diferencia significativa en la constante de velocidad de disolución intrínseca entre un fármaco micronizado y sin micronizar a diferencia de los parámetros farmacocinéticos evaluados en el aparato USP IV en función del tamaño de partícula.

10 Anexos

Tabla 21 Curva de Calibración para Acetaminofén en los 3 medios de disolución

acetatos		fosfatos		HCl	
Conc (µg/mL)	Abs	Conc (µg/mL)	Abs	Conc (µg/mL)	Abs
11.992	0.7549	11.992	0.7516	11.992	0.7559
11.992	0.7483	11.992	0.7499	11.992	0.7499
11.992	0.7529	11.992	0.7482	11.992	0.7497
17.988	1.1083	17.988	1.1038	17.988	1.1044
17.988	1.1137	17.988	1.1276	17.988	1.1052
17.988	1.1186	17.988	1.1335	17.988	1.1048
23.984	1.4934	23.984	1.4973	23.984	1.4986
23.984	1.4953	23.984	1.5009	23.984	1.5009
23.984	1.4965	23.984	1.4992	23.984	1.4992
29.98	1.9003	29.98	1.8449	29.98	1.8886
29.98	1.8673	29.98	1.8877	29.98	1.888
29.98	1.8539	29.98	1.8811	29.98	1.8878
35.976	2.2871	35.976	2.2067	35.976	2.2367
35.976	2.2267	35.976	2.2602	35.976	2.2382
35.976	2.2199	35.976	2.2391	35.976	2.2391

Tabla 22 Curva de calibración de Clorhidrato de Tramadol en HCl 0.1 M

Conc (µg/mL)	Abs
30	0.1708
30	0.1722
30	0.1716
60	0.3437
60	0.3459
60	0.3415
90	0.5176
90	0.5173
90	0.519
120	0.6975
120	0.6953
120	0.6978
150	0.8662
150	0.8614
150	0.8618

Tabla 23 Resultados promedio de cantidad disuelta/área de clorhidrato de Tramadol en el aparato de Wood en los 3 diferentes medios de disolución

Clorhidrato de Tramadol mg/cm ²				Clorhidrato de Tramadol (micronizado)mg/cm ²			
tiempo	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8	tiempo	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
1	39.2891805	30.7305268	22.0764386	1	44.7357431	33.1281626	27.94765343
2	90.006166	46.9364195	44.0674792	2	90.668413	52.87709485	53.99458484
3	135.727346	72.5738127	71.9689384	3	150.06442	79.16711111	83.26113117
4	180.139315	99.9409084	99.4419455	4	185.66439	107.6679566	109.9593863
5	226.35809	123.671476	123.966664	5	229.587164	137.5569973	139.4198556
6	270.01307	146.74165	151.65255	6	277.04503	164.5953821	168.565704
7	316.442452	169.568177	174.937162	7	327.002087	191.5595014	189.3811071
8	359.651167	191.305513	199.164846	8	364.110546	213.3535935	211.4041516
9	408.406738	216.735048	226.522712	9	411.892049	242.5114038	246.6841155
10	449.589591	234.886042	251.66438	10	450.490671	268.5100705	270.9541817

Tabla 24 Resultados promedio de cantidad disuelta/área de Acetaminofén en el aparato de Wood en los 3 diferentes medios de disolución

Acetaminofén mg/cm ²				Acetaminofén (micronizado)mg/cm ²			
tiempo	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8	tiempo	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
3	5.70327028	5.3598025	5.10665532	3	5.1703092	6.77776719	5.34232698
6	10.5246101	10.5787095	9.904145	6	10.1274465	11.7805043	10.0816817
9	15.268074	15.8334189	15.3649854	9	15.1011708	17.0832042	15.6088355
12	19.9784367	20.7290062	18.8292778	12	19.7294883	20.8880824	19.2137212
15	24.1827645	25.4166348	23.0075469	15	24.6125431	26.4785507	23.2754783
18	28.0462686	29.9264702	27.2365742	18	29.0395849	30.8646747	27.5638235
21	31.3876774	34.1806401	31.22432	21	33.3961118	35.031671	31.5671808
24	34.8753408	38.2926063	35.1600466	24	37.4464907	38.9369815	35.5032587
27	38.1006755	42.2241946	38.9493931	27	41.5987535	42.6502407	39.3264217
30	41.0949551	46.0845852	42.8170438	30	45.3786806	46.2188876	43.1983779

Tabla 25 Resultados promedio de cantidad disuelta de clorhidrato de Tramadol en el aparato de USP IV en los 3 diferentes medios de disolución

Tramadol mg/mL				Tramadol (micronizado)mg/mL			
tiempo	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8	tiempo	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
0.25	11828.8369	12978.7103	8447.51685	0.25	15177.9136	11199.4762	10437.8485
0.5	12312.5727	13166.7474	10032.932	0.5	15761.3031	11690.0335	13224.6612
0.75	14659.1804	13634.4674	11241.2958	0.75	12254.4413	14133.3291	14258.2869
1	9957.95701	14030.1163	12794.4918	1	8814.01538	11271.8438	13694.8869
2	7169.13587	9154.20233	5841.82813	2	6838.43976	6836.36364	8846.33787
3	4146.30645	2694.35772	3542.36662	3	4256.63735	3700.68231	3959.47419
4	2432.61842	1241.44508	2013.9881	4	2664.32814	2191.56616	2211.43934
5	1155.58273	803.977125	1301.61074	5	1404.27214	1447.20331	1447.90317
10	280.795109	196.86058	547.870943	10	386.973772	588.579767	371.318624
15	16.8521554	19.9248117	294.32643	15	33.929718	96.1108473	61.2860773
20	12.47451	10.0662118	219.492048	20	16.3568527	40.0275764	9.72089954
25	5.89914415	3.54126602	74.8210294	25	3.77260501	10.3361073	3.83146832

Tabla 26 Resultados promedio de cantidad disuelta de Acetaminofén en el aparato de USP IV en los 3 diferentes medios de disolución

Acetaminofén mg/mL				Acetaminofén (micronizado)mg/mL			
tiempo	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8	tiempo	pH 1.2	pH 4.5	pH 6.8
0.25	779.98139	1031.57499	1771.51067	0.25	1814.27121	1436.98686	2529.59499
0.5	942.124795	1196.40805	1889.89327	0.5	1991.41762	1686.8399	3079.33054
0.75	939.90312	1484.33908	2168.36891	0.75	2172.50137	2171.34647	3156.81096
1	1025.79365	1616.25616	2348.1144	1	2169.71812	1596.02956	3151.95502
2	749.507389	2019.10235	2467.1757	2	2072.63547	1508.97646	2770.67173
3	629.25561	1215.14094	2172.19212	3	1447.44116	1276.42583	2311.9979
4	500.171045	916.297209	1707.91188	4	1049.13109	1158.40859	1922.61748
5	478.701423	639.203612	1418.90531	5	951.595512	1134.90832	1442.63304
10	299.466338	349.192666	365.704707	10	551.470991	598.850575	274.748272
15	233.072523	99.5347564	132.403394	15	153.243021	227.729885	15.0914464
20	189.39792	90.9961686	106.601533	20	92.9091407	55.2036125	2.70225736
40	125.855227	19.7167488	3.38806787	40	10.1190476	1.80290093	0.6754279
60	84.9543879	14.5265463	2.25725233	60	1.6971538	1.21951286	0.52412969
80	43.7963875	13.7632731	1.2074439	80	0.65270936	0.32810619	0.22444886
100	20.5673235	11.4198139	0.0892173	100	0.32099891	0.10661193	0.19730768

Tabla 27 ABC de 0 a inf para Clorhidrato de Tramadol con y sin micronizar en los 3 diferentes medios de dilución

Tableta	ABC0-inf					
		GENÉRICO				
	Trama hcl	tram m hcl	tram 4.5	tram m 4.5	tram 6.8	tram m 6.8
1	34845	36296	32884	37202	37126	39779
2	34963	36748	40349	37977	37052	39619
3	34797	36443	35082	36329	35499	39051
4	34722	36875	34969	36185	35778	40090
5	34719	36322	35860	37254	35505	39928
6	34179	36168	33009	37175	36392	39264
media	34704	36475	35359	37020	36226	39622
s	272.45	277.44	2721.22	663.73	744.18	397.78
CV	0.79	0.76	7.70	1.79	2.05	1.00

Tabla 28 ABC de 0 a Cmax para Clorhidrato de Tramadol con y sin micronizar en los 3 diferentes medios de dilución

Tableta	ABC o -Cmax					
		GENÉRICO				
	Tram hcl	tram m hcl	tram 4.5	tram m 4.5	tram 6.8	tram m 6.8
1	7905	5802	11650	7504	9049	7846
2	7860	5779	11543	7420	8995	7684
3	7915	5686	11736	7504	9022	7718
4	7820	5866	11701	7505	9040	7759
5	7913	5767	11756	7496	8958	7594
6	7793	5687	11808	7505	9115	7587
media	7868	5765	11699	7489	9030	7698
s	52.09	69.54	92.88	33.77	53.43	99.43
CV	0.66	1.21	0.79	0.45	0.59	1.29

Tabla 29 ABC de 0 a Inf para Acetaminofén con y sin micronizar en los 3 diferentes medios de dilución

Tabla 1	ABC0-inf					
		GENÉRICO				
Tableta	Ace hcl	Ace m hcl	Ace 4.5	Ace m 4.5	Ace 6.8	Ace m 6.8
1	14958	15151	12398	37202	14650	16896
2	15000	15189	12423	37977	14487	17048
3	15076	15304	12446	36329	14616	17005
4	15096	15346	12475	36185	14546	16963
5	14910	15183	12484	37254	14540	17063
6	14658	15099	12545	37175	14526	17073
media	14950	15212	12462	37020	14561	17008
s	159.37	94.09	52.06	663.73	60.64	68.36
CV	1.07	0.62	0.42	1.79	0.42	0.40

Tabla 30 ABC de 0 a Cmax para Acetaminofén con y sin micronizar en los 3 diferentes medios de dilución

Tabla 1	ABC o -Cmax					
		GENÉRICO				
Tableta	Ace hcl	Ace m hcl	Ace 4.5	Ace m 4.5	Ace 6.8	Ace m 6.8
1	789	1759	2942	1048	4166	2576
2	792	1216	2947	1042	4171	2583
3	801	1752	2952	1057	4170	2569
4	794	1782	2943	1052	4165	1786
5	792	1226	2946	1058	4128	1815
6	795	1776	2956	1058	4151	2604
media	794	1585	2948	1052	4159	2322
s	4.27	282.27	5.13	6.57	16.39	404.11
CV	0.54	17.81	0.17	0.62	0.39	17.40

Tabla 31 Cmax de Clorhidrato de Tramadol en los 3 medios de disolución

Tableta	Tram hcl	tram m hcl	tram 4.5	tram m 4.5	tram 6.8	tram m 6.8
m1	14691.81	15949.93	14020.92	14186.42	12797.10	14428.96
m2	14590.37	15859.18	14013.80	14099.22	12635.14	14139.86
m3	14684.69	15779.10	13997.79	14138.37	12680.42	14352.33
m4	14748.75	15814.69	13981.77	14184.64	12868.51	14120.70
m5	14551.22	15739.95	14029.82	14095.66	13023.51	14423.74
m6	14688.25	15424.97	14136.59	14095.66	12762.27	14084.13
media	14659	14659	14030	14133	12794	14258
s	73.45	73.45	54.90	43.54	139.56	160.40
CV	0.50	0.50	0.39	0.31	1.09	1.12

Tabla 32 Análisis de Tmax para clorhidrato de Tramadol en aparato USP IV

	Límite superior de la media al 95% de confianza	Límite inferior de la media al 95% de confianza	media
Tram hcl	1.00	1.00	1.00
tram m hcl	0.97	0.70	0.83
tram 4.5	2.00	2.00	2.00
tram m 4.5	0.75	0.75	0.75
tram 6.8	2.00	2.00	2.00
tram m 6.8	1.05	0.78	0.92

Tabla 33 Análisis de Tmax para clorhidrato de Tramadol en aparato USP IV

	Límite superior de la media al 95% de confianza	Límite inferior de la media al 95% de confianza	media
Tram hcl	0.75	0.75	0.75
tram m hcl	0.50	0.50	0.50
tram 4.5	1.00	1.00	1.00
tram m 4.5	0.75	0.75	0.75
tram 6.8	1.00	1.00	1.00
tram m 6.8	0.75	0.75	0.75

11 Referencias

1. Dokoumetzidis, A. and P. Macheras, *A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System*. International Journal of Pharmaceutics, 2006. **321**(1–2): p. 1-11.
2. FDA. *ULTRAM® ER Prescribing Information*. 2008 [29/julio/2013]; Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021692s005s0071bl.pdf.
3. Gilman, G., *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8 ed. Vol. I. 1996, Mexico: McGraw Hill Interamericana.
4. L., V.J.J., *Tecnología Farmacéutica Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas* 2001, Madrid, España: Síntesis.
5. *Farmacopea de los Estados Unidos de América*. 25 ed. Vol. 1. 2007, Estados Unidos de América.
6. Tacey X.Viegas, R.U.C., Lise L.Van Winkle, and Gerald Brinker, *Measurement of Intrinsic Drug Dissolution Rates Using Two Types of Apparatus*. Pharmaceutical Technology, 2001: p. 44-53.
7. Yu, L.X., et al., *Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs*. International Journal of Pharmaceutics, 2004. **270**(1–2): p. 221-227.
8. Aulton, M.E., *Farmacía La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2º Edición 2003, Madrid. 18-29.
9. Mosharraf, M. and C. Nyström, *The effect of particle size and shape on the surface specific dissolution rate of micro-sized practically insoluble drugs*. International Journal of Pharmaceutics, 1995. **122**(1–2): p. 35-47.
10. Charoenchaitrakool M., F.D.a.N.R.F., *Micronization by rapid expansion of supercritical solutions to enhance the dissolution rates of poorly water-soluble pharmaceuticals*. American Chemical Society, 2000. **39**.
11. Cheng Tong, S.S.S., Jan E. Parker, and Tahseen Mirza, *Dissolution Testing for the Twenty-first Century: Linking Critical Quality Attributes and Critical Process Parameters to Clinically Relevant Dissolution*. Pharmaceutical Research, 2007. **24**(9).
12. Riaz Uddina, N.S.a.K.B.S., *Dissolution and Dissolution Apparatus: A Review*. International Journal of Current Biomedical and Pharmaceutical Research, 2011. **4**(1): p. 201 -207.
13. Peltonen, L., et al., *Dissolution testing of acetylsalicylic acid by a channel flow method—correlation to USP basket and intrinsic dissolution methods*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2003. **19**(5): p. 395-401.
14. Lindenberg, M., S. Kopp, and J.B. Dressman, *Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2004. **58**(2): p. 265-278.
15. FDA, *Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms containing certain active moieties/active ingredient based on a biopharmaceutics classification system*, US Department of Health, C.f.D.E.a. Food and Drug Administration, and Research, Editors. 1999: US.
16. Löbenberg, R. and G.L. Amidon, *Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international*

- regulatory standards*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2000. **50**(1): p. 3-12.
17. Michele G. Issa, H.G.F., *Intrinsic Dissolution as a Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with the Biopharmaceutics Classification System*. Dissolution Technologies, 2011: p. 6-13.
 18. Tenho, M., et al., *Does the preferred orientation of crystallites in tablets affect the intrinsic dissolution?* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2007. **43**(4): p. 1315-1323.
 19. de Villiers, M.M., *Influence of cohesive properties of micronized drug powders on particle size analysis*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1995. **13**(3): p. 191-198.
 20. Stegemann, S., et al., *When poor solubility becomes an issue: From early stage to proof of concept*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007. **31**(5): p. 249-261.
 21. Han, X., et al., *Simultaneous micronization and surface modification for improvement of flow and dissolution of drug particles*. International Journal of Pharmaceutics, 2011. **415**(1-2): p. 185-195.