



Casa abierta al tiempo

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

## SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

### Datos del Alumno

Nombre : JONATHAN JESÚS TORRES ZAMUDIO							
Matrícula : 2113024214				Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica			
Domicilio : Calle Felipe Carrillo Puerto Mz68A L11, Col. San Miguel Teotongo, Sección La Cruz. Iztapalapa, CDMX, C.P. 09630							
Teléfono : 5589034285				Celular : 5542607063			
Correo Electrónico : qfbjonathantorresz@gmail.com				CURP : TOZJ900911HDFRM06			

### Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : COMPARACIÓN DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS DE PANTOPRAZOL SÓDICO EN EL MERCADO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD, SISTEMAS BIOLÓGICOS							
Dependencia : UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : COYOACÁN				Localidad : VILLA QUIETUD, COAPA			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	25	11	2019		25	5	2020

### PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 1.- Educativo	Tipo: 2.- Interno
Orientación: 3.- Desarrollo Productivo	

### FIRMAS

M. en C. María Luisa Margarita Vázquez Ramírez

Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico

Jonathan Jesús Torres Zamudio

Alumno  
Nombre, firma

Asesor Externo  
Nombre, firma y No. Económico

Felipe Mendoza Pérez

Vo. Bo. de la Comisión  
Nombre y firma de la persona que autoriza

Ciudad de México 30 de noviembre de 2021

ASUNTO: CARTA DE LIBERACIÓN DE SERVICIO SOCIAL

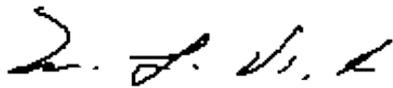
Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de CBS.  
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco  
PRESENTE

Por este medio, me permito comunicar a usted que el alumno **JONATHAN JESÚS TORRES ZAMUDIO**, con número de matrícula **2113024214**, de la carrera de **QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**; realizó el Servicio Social con el proyecto titulado: *“COMPARACIÓN DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS DE PANTOPRAZOL SÓDICO EN EL MERCADO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”*, bajo la asesoría de la **M. en C. María Luisa Vázquez Ramírez**.

El alumno realizó el servicio social en el periodo del 25 de noviembre de 2019 al 25 de mayo de 2020; cubriendo un total de 480 horas.

Por lo que solicito su apoyo para los trámites de liberación correspondientes.

Sin otro particular le envío un cordial saludo



M en C María Luisa Vázquez Ramírez

Profesor- Investigador

Departamento de Sistemas Biológicos

Número económico 13752



**Casa abierta al tiempo**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

**PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL**

**COMPARACIÓN DE LA CINÉTICA DE  
DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS DE  
PANTOPRAZOL SÓDICO EN EL MERCADO.  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

**Alumno**

Jonathan Jesús Torres Zamudio

**Matrícula**

2113024214

**Asesor**

M. en C. María Luisa Margarita Vázquez Ramírez

CIUDAD DE MÉXICO  
NOVIEMBRE DE 2021

Felipe Mendoza Pérez



## CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>2. MARCO DE REFERENCIA</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1. Propiedades generales del fármaco</b> .....	4
<b>2.2. Farmacodinamia y farmacocinética</b> (PubChem, s.f.) .....	5
<b>2.3. Espectro UV-Vis</b> (Adnan A., y otros, 2002) .....	6
<b>2.4. Marcas en el mercado mexicano</b> .....	7
<b>3. TEORÍAS DE DISOLUCIÓN Y CINÉTICA DE DISOLUCIÓN</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1. Teorías de disolución</b> .....	8
<b>3.1.1. Teoría de capa estacionaria</b> (Nernst, 1904) (Brunner, 1904) .....	8
<b>3.1.2. Teoría de penetración</b> (Dankswerts, 1951) .....	13
<b>3.1.3. Teoría combinada</b> (Toor & Marchello, 1958).....	14
<b>3.1.4. Teoría de barrera interfacial</b> (Nedich & Kildsig, 1972).....	15
<b>3.2. Cinética de disolución</b> .....	16
<b>3.2.1. Cinética de Wagner</b> (Costa & Sausa Lobo, 2001).....	16
<b>3.2.2. Cinética de Higuchi</b> (Higuchi T. , 1963) .....	19
<b>3.2.3. Cinética de orden cero</b> .....	22
<b>3.2.4. Cinética de Hixson-Crowell</b> (Costa & Sausa Lobo, 2001) .....	23
<b>3.2.5. Cinética de Korsmeyer-Peppas</b> (Korsmeyer, Gurny, Doelker, Buri, & Peppas, 1983) .....	23
<b>4. PERFILES DE DISOLUCIÓN</b> .....	<b>26</b>
<b>4.1. Perfiles de disolución reportados en el sur de Asia</b> .....	26
<b>4.2. Perfiles de disolución reportados en el occidente asiático</b> .....	30
<b>4.3. Perfiles de disolución reportados en América del Sur</b> .....	32
<b>5. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>33</b>
<b>6. OBJETIVOS</b> .....	<b>33</b>
<b>6.1. General</b> .....	33
<b>6.2. Específicos</b> .....	33
<b>7. METODOLOGÍA</b> .....	<b>34</b>
<b>7.1. Análisis espectrofotométrico UV-Vis</b> (Adnan A., y otros, 2002).....	34
<b>7.2. Uniformidad de contenido</b> (Haitham F., Mohamed A., Gamal M., & Adel, 2011).....	34
<b>7.3. Uniformidad de contenido por Variación de masa (MGA 0299)</b> .....	34
<b>7.4. Curva de calibración (espectro UV-Vis)</b> .....	35
<b>7.4.1. Curva de calibración para el sistema</b> .....	35
<b>7.4.2. Curva de calibración para el método</b> .....	35
<b>7.5. Obtención de información para la revisión bibliográfica</b> .....	36

<b>8. RESULTADOS</b> .....	<b>38</b>
<b>8.1. Curva de calibración del sistema</b> .....	38
<b>8.2. Curva de calibración del método</b> .....	40
<b>8.3. Uniformidad de contenido</b> .....	41
<b>8.4. Variación de masa</b> .....	42
<b>8.5. Determinación de cinéticas de disolución y factor de similitud de perfiles de disolución reportados en la literatura</b> .....	43
<b>9. CONCLUSIONES</b> .....	<b>59</b>
<b>10. OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS</b> .....	<b>60</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>61</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La *Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico* (ERGE) se produce cuando hay un ascenso del contenido gástrico o gastroduodenal hacia arriba de la unión gastroesofágica, causando síntomas y lesiones esofágicas que afectan la salud y calidad de vida de los pacientes que la sufren (Huerta-Iga, Bielsa-Fernández, Remes-Troche, Valdovinos-Díaz, & Tamayo-de la Cuesta, 2016). Este reflujo es causado generalmente por la presencia de pirosis retroesternal y/o regurgitación ácida; en la mayor parte de estos casos estos síntomas responden a la ingesta de antiácidos y de la bomba de inhibidores de protones (IBP), sin embargo, el efecto del antiácido es transitorio (Serra Pueyo, 2014). El tratamiento farmacológico utilizado por excelencia para tratar a la ERGE es el uso de los IBP. Surge una tendencia a intentar una inhibición ácida potente, que suele pasar por recomendar dosis más altas, y es esencial cuando se realiza un tratamiento de prueba (Calvet & Ponce, 2006).

Los IBP son capaces de producir la supresión ácida más eficaz y duradera en relación con otros fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la acidez. En el año de 1989 apareció el omeprazol, en 1995 el lansoprazol, para el año 1999 el rabeprazol, en el año 2000 el pantoprazol y recientemente el ilaprazol en el año 2003 (Remes-Troche, y otros, 2019).

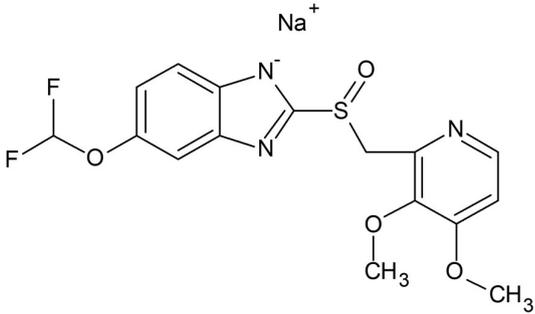
El pantoprazol es un fármaco que es muy frecuentemente usado en el mercado hospitalario, por lo tanto, es uno de los BIP más utilizados para tratar la ERGE; es una base débil (con  $pK_a$  aproximadamente de 4.0) y su estabilidad en un medio acuoso es dependiente del pH. La hidrólisis de este se incrementa con el descenso del pH, variando así la vida media de degradación a temperatura ambiente siendo su estabilidad óptima cuando el pH es de 9.0 (Valverde Molina, González Muñiz, Gómez Maldonado, & Muñoz Castillo, 2008).

La distribución de los medicamentos genéricos y el aseguramiento de calidad biofarmacéutica deben cumplir con los criterios establecidos para su distribución, como lo son la biodisponibilidad y el perfil de disolución, garantizando así su eficiencia terapéutica con respecto al medicamento de referencia.

## 2. MARCO DE REFERENCIA

### 2.1. Propiedades generales del fármaco

<b>Nombre</b>	Pantoprazol sódico
<b>Nombre IUPAC</b>	Sal sódica de 5-(difluorometoxi)-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridil) metil]sulfinil-bencimidazol sesquihidratado
<b>Fórmula</b>	$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S, 1\frac{1}{2}H_2O$
<b>Peso molecular</b>	432.4 g/mol
<b>pKa</b>	3.92 y 8.19

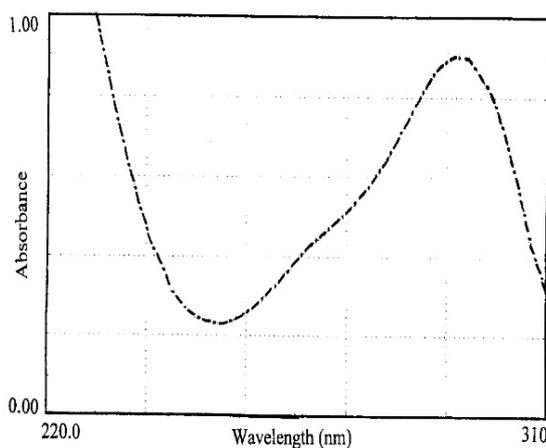
<b>Solubilidad</b>	En agua es muy soluble (0.495 mg/mL), muy soluble en alcohol (96%) y casi insoluble en hexano
<b>Refractividad</b>	90.05 m <sup>3</sup> /mol
<b>BCS</b>	3 (altamente soluble y poco permeable)
<b>Sustancia de referencia</b>	SRef-FEUM de pantoprazol sódico sesquihidratado
<b>Apariencia</b>	Polvo blanco o casi blanco
	
<p><i>Figura 1. Molécula de pantoprazol sódico</i></p>	

## 2.2. Farmacodinamia y farmacocinética (PubChem, s.f.)

<b>Farmacología</b>	Este medicamento actúa para disminuir la secreción de ácido gástrico, lo que reduce la acidez estomacal. La administración de pantoprazol conduce a una inhibición duradera de la secreción del ácido gástrico.
<b>Efectos secundarios</b>	Mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, absorción reducida de micronutrientes (como hierro y vitamina B12), mayor riesgo de desarrollar hipomagnesemia e hipocalcemia (que pueden contribuir a la osteoporosis y fracturas óseas a futuro).
<b>Absorción</b>	Después de su ingesta en forma de tableta, se alcanza una $Cp_{max}$ después de 2 a 3 horas con un 77% de biodisponibilidad. Después de una dosis de 40 mg, la $Cp_{max} \approx 2.5 \mu\text{g/mL}$ con $t_{max} \approx 2$ a 3 h. No hay efecto alimenticio sobre la biodisponibilidad.
<b>Eliminación</b>	Después de una administración oral o intravenosa de pantoprazol marcado con <sup>14</sup> C a sujetos sanos, metabolizadores normales, se excretó de forma siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 71% en orina</li> <li>- 18% en heces por excreción biliar</li> </ul> No se presentó excreción renal de fármaco inalterado.

<b>Volumen de distribución</b>	11 a 23.6 L, distribuyéndose principalmente en el líquido extracelular.
<b>Aclaramiento</b>	<p>Adultos                      El <math>Cl = 7.6</math> a <math>14</math> L/h. En un análisis farmacocinético poblacional, el <math>Cl</math> aumentó al aumentar el peso corporal de forma no lineal.</p> <p>Niños                      Los valores de <math>Cl</math> en niños de 1 a 5 años con ERGE endoscópicamente demostrada tenía un valor medio de <math>2.4</math> L/h.</p>
<b>Tiempo de vida media</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 h</li> <li>- Se prolonga de 7 a 9 h en pacientes con cirrosis hepática.</li> <li>- Se prolonga de 3.5 a 10 h en pacientes metabólicamente lentos genéticamente determinados.</li> </ul>

### 2.3. Espectro UV-Vis (Adnan A., y otros, 2002)



**Figura 2.** Espectro de absorción ultravioleta de pantoprazol sódico (concentración de  $1$  mg/100 mL en  $0.1$  M NaOH)

El espectro de absorción UV-Vis del pantoprazol fue obtenido usando un espectrofotómetro *Beckman*® modelo *DU-650i*. El espectro fue escaneado en una longitud de onda desde  $220$  nm hasta  $310$  nm, usando celda de cuarzo de  $1$  cm. El típico espectro de pantoprazol sódico disuelto en  $0.1$  M de NaOH se muestra en la *figura 2*; su máxima absorbancia se observa en  $295$  nm de longitud de onda.

En la siguiente tabla se muestra la máxima absorbancia del pantoprazol sódico disuelto en diferentes disolventes y el parámetro de absorptividad fue calculado con soluciones de pantoprazol hidratado al  $1\%$ .

**Tabla 1.** Absorbancia de pantoprazol sódico en distintos disolventes

Solvente	$\lambda$ max (nm)	A [1%, 1 cm]
Agua	287	326
NaOH 0.1 M	294	420
pH 9.0	294	417
pH 7.0	287	328
pH 6.0	288	315
Metanol	289	387
Etanol	290	390
Cloroformo	289	398

## 2.4. Marcas en el mercado mexicano

En México existe una gran cantidad de marcas en el mercado que producen Pantoprazol con o sin recubierta en presentaciones de 20 y 40mg. Los precios varían según la marca y según sea el genérico o el de referencia. Aquí se muestran algunas de las marcas más representativas o comunes de Pantoprazol.

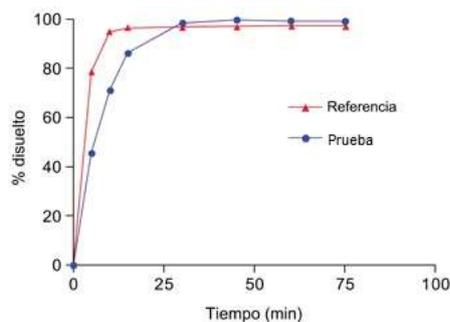
**Tabla 2.** Marcas de comprimidos de pantoprazol el mercado mexicano (año 2019). La marca Pantozol de laboratorios Takeda es el medicamento de referencia (marcado con \*).

Marca	Laboratorio	Dosis	Presentaciones
Popram	AMSA	20 y 40 mg	Tabletas
Pantoprazol	AMSA	20 y 40 mg	Tabletas lib. Ret.
EfectReflu	Protein Apotex	20 y 40 mg	Tabletas
Pantoprazol	Farmacia del Ahorro	20 y 40 mg	Grageas
Pantozol*	Takeda	20 y 40 mg	Tabletas
Pantoprazol	Medimart Nogaslan	20 y 40 mg	Tabletas
Pantoprazol	Aurax	20 y 40 mg	Tabletas lib. Ret.
Pantoprazol	Farmacom	20 y 40 mg	Tabletas lib. Ret.

## 3. TEORÍAS DE DISOLUCIÓN Y CINÉTICA DE DISOLUCIÓN

La forma más adecuada para establecer las características de disolución de un fármaco a partir del medicamento que lo contienen, es a través del estudio del perfil de disolución. Para establecerlo se requieren suficientes tiempos de muestreo del medio de disolución a través del tiempo de prueba, hasta alcanzar prácticamente el 100% del fármaco disuelto y también desde luego, del suficiente número de representaciones en cada punto. Así mismo, se deberá trabajar en condiciones de sumidero o de baja concentración y de reactividad química (Cárdenas Rodríguez & Cortés Arroyo, 1996).

El perfil típico de disolución del fármaco contenido en un medicamento, se obtiene al graficar el porcentaje acumulativo del fármaco disuelto en función del tiempo (*figura 3*).



**Figura 3.** Perfil típico de disolución. Se debe graficar el porcentaje de fármaco disuelto contra el tiempo y compararse el perfil del medicamento de prueba contra el perfil de disolución del medicamento de referencia.

El análisis comparativo de perfiles de disolución se realiza a través del modelo estadístico de medidas repetidas. Para efectos de correlación con resultados *in vivo*, y determinar en general, con mayor precisión y exactitud las características del proceso completo de disolución, es indispensable determinar experimentalmente estos perfiles de disolución.

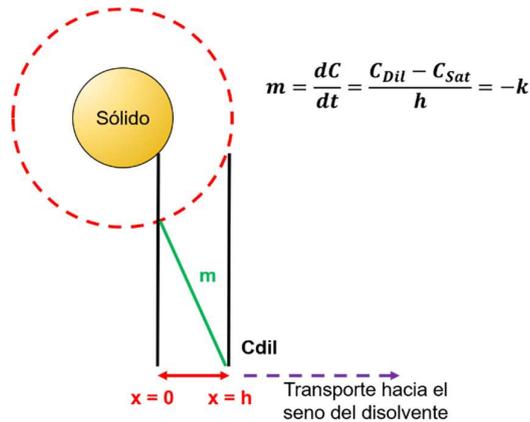
### 3.1. Teorías de disolución

#### 3.1.1. Teoría de capa estacionaria (Nernst, 1904) (Brunner, 1904)

Esta teoría es simple y también la más estudiada ya que, ilustra los conceptos básicos del proceso de disolución. En resumidas cuentas, en esta teoría se asume que el proceso de solución involucra las etapas siguientes:

1. Las moléculas del sólido se solubilizan y equilibran instantáneamente en la interfase ( $x = 0$ ) formando una capa estacionaria inherente a la partícula que se está disolviendo, cuya concentración es máxima o también llamada de saturación. Consecuentemente, no hay un gradiente de concentración en esta capa estacionaria de espesor  $h$ .
2. La transferencia de masa en la interfase hacia el seno del líquido, es el proceso más lento y se efectúa exclusivamente por difusión. Luego, la velocidad de disolución del sólido está determinada por el movimiento Browniano de difusión de las moléculas disueltas en la capa estacionaria (de  $x = 0$  a  $x = h$ , tal y como en las leyes de Fick).
3. Se considera que el coeficiente de difusión de las moléculas disueltas de soluto, es independiente de su concentración. El coeficiente de difusión es una constante de proporcionalidad que relaciona la cantidad de materia que se difunde en un tiempo y en un área dada en función del gradiente de concentración.

4. Se considera que el disolvente circula sobre la partícula sólida en un régimen de flujo laminar sin ningún tipo de turbulencia.



**Figura 4.** Esquema del modelo de la capa estacionaria de difusión propuesto por Nernst y Brunner, explicando de esta manera el proceso de la disolución de un sólido en líquido

A través de sus propios estudios de disolución de sólidos en condiciones de superficie contante, Noyes y Whitney desarrollaron una ecuación empírica que explica los resultados de disolución de sus propios estudios (Noyes & Whitney, 1897).

La ecuación siguiente establece que la velocidad de disolución es directamente proporcional a un gradiente de concentración; además de que existe una constante  $k$  como característica del sistema o de las condiciones dadas como los son la temperatura, forma de recipiente, coeficiente de difusión, etc.

$$\frac{dC}{dt} = K_s(C_s - C_t)$$

Donde:

$\frac{dC}{dt}$	velocidad de disolución del soluto.
$k_s$	constante de proporcionalidad, denominada de disolución.
$C_s$ y $C_t$	concentraciones de saturación y diluida, respectivamente.

Subsiguientemente, al área superficial  $S$  del soluto fue incorporada a la ecuación:

$$\frac{dC}{dt} = k_s S (C_s - C_t)$$

La ecuación de Noyes-Whitney puede ser analizada desde el punto de vista de la primera Ley de Fick, es decir, la de la difusión:

$$\frac{dW}{dt} = -DS \frac{dC}{dt}$$

Donde:

$\frac{dW}{dt}$	cantidad de soluto que difunde a través de un área $S$ en un tiempo $dt$ cuando la concentración cambia en una cantidad $dC$ a través de una distancia $dx$ en ángulo recto al plano de $S$ .
$D$	constante de difusión.

La ley establece que en un proceso de difusión la velocidad de flujo de materia es proporcional al gradiente de concentración de la misma. El signo negativo de la constante de difusión indica que la difusión ocurre en el sentido de mayor a menor concentración. Al combinar estas dos ecuaciones (la de Noyes-Whitney con la de la primera ley de Fick), suponiendo los criterios y factores para la teoría de la disolución de la capa estacionaria de la que ya se abordó al principio (propuesta por Nernst y Brunner), podemos entonces definir la siguiente ecuación:

$$\frac{dW}{dt} = -\frac{DS}{h}(C_s - C_t)$$

Ahora, considerando que la disolución del soluto se mide por el aumento de la concentración en la solución, podemos encontrar una nueva ecuación:

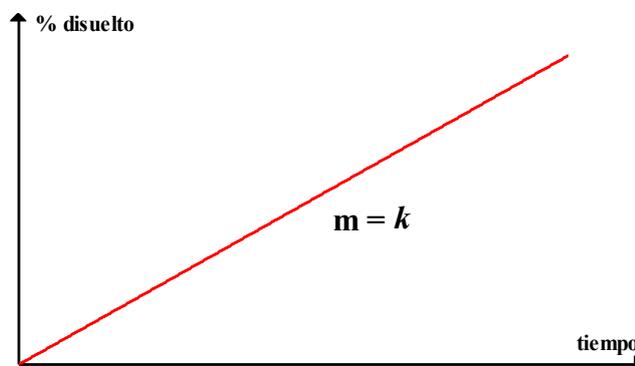
$$\frac{dW}{dt} = -\frac{DS}{Vh}(C_s - C_t)$$

Se observa que, si  $k$  es igual al cociente del coeficiente de difusión, volumen de disolvente u grosor de la capa estacionaria, entonces la ecuación anterior es la misma que la que propusieron Noyes-Whitney. Por lo tanto, con esto podemos establecer lo siguiente:

- Las partículas pequeñas del sólido se disuelven más rápidamente que las grandes, ya que las primeras presentan mayor área disponible para interactuar con el disolvente.
- La agitación incrementa la velocidad de disolución, ya que al aumentar ésta, disminuye el grosor de la capa estacionaria de difusión y las moléculas disueltas más cercanas a la gran masa de disolvente.
- A mayor solubilidad del soluto en un disolvente dado, mayor será su velocidad de disolución, puesto que habrá un mayor gradiente de concentración.
- A mayor viscosidad del disolvente, la velocidad de disolución será menor, ya que la constante de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad del medio.
- En condiciones de sumidero ( $C_s$  diez veces menor que la  $C_{final}$ ) un volumen y un área superficial constantes, la ecuación de Noyes-Whitney se reduce entonces a:

$$\frac{dC}{dt} = k$$

Esta ecuación indica que, en condiciones de dilución infinita, el proceso de disolución estará caracterizado por una constante de velocidad de  $k$  de orden cero, es decir, el proceso es independiente de la concentración del soluto como se muestra en la figura siguiente.



**Figura 5.** Gráfica de concentración en función del tiempo, aplicando la teoría y ecuación de Nernst y Brunner. El modelo cinético corresponde a un orden cero y la pendiente de la recta representa la constante de velocidad de disolución ( $k$ )

- f) En condiciones de no sumidero, es decir, soluciones cercanas a la saturación, la constante de velocidad será entonces de primer orden como puede deducirse de la ecuación:

$$\frac{dW}{dt} = -\frac{DS}{Vh}(C_s - C_t)$$

es decir, estará en función del gradiente de concentración de una especie química, en este caso, el soluto.

Se piensa que la ecuación de orden cero es una aproximación del fenómeno de disolución *in vivo*, ya que de los estudios sobre absorción se ha podido establecer que la barrera gastrointestinal actúa como un sumidero natural donde el fármaco es absorbido casi instantáneamente a partir de que sus moléculas entran en solución. Asimismo, cuando el proceso de disolución no se efectúa en condiciones de dilución infinita (sumidero), el orden verdadero de la constante de velocidad de disolución es de otro orden afectando así los resultados (Gibaldi & Feldman, 1967).

Con base en lo anterior, se puede decir que las determinaciones de velocidad de disolución *in vitro* deben efectuarse en condiciones de sumidero, de modo que la concentración final de la solución sea entre cinco y diez veces más pequeña a la de saturación. También es importante remarcar que, para fármacos poco hidrosolubles, la velocidad de disolución es el paso limitante más importante de este proceso de disolución y absorción, ya que, juega un papel fundamental en relación con la biodisponibilidad del principio activo.

## Teoría de Raíz cúbica para el modelo de capa estacionaria

Al observar la *figura 4* se puede deducir que el área interfacial o de difusión no será constante durante todo el proceso de disolución. Esta área cambia en función del tiempo, ya que el paso de las moléculas del sólido hacia el líquido implica que la partícula sólida tendrá cada vez menos superficie y, por tanto, un radio más pequeño.

La modificación de la ecuación de Noyes-Whitney se hizo con la finalidad de considerar el cambio en el área superficial que ocurre en la disolución. Esta ecuación incluye la conversión de volumen en unidades de masa y considera la primera ley de Fick de la difusión (Hixson & Crowell, 1931). Con esto se deduce que:

- a) El proceso de disolución se efectúa en la interfase del sólido y líquido, y el efecto de agitación del disolvente sobre todas y cada una de las partículas es esencialmente el mismo (régimen de flujo laminar).
- b) La forma del cristal es predominantemente esferoide durante todo el proceso.
- c) Las diferencias en velocidades de disolución a partir de las distintas caras de un cristal son insignificantes, y todas contribuyen a la velocidad promedio de disolución.

La ecuación desarrollada de la teoría de la raíz cúbica es:

$$\sqrt[3]{w_0} - \sqrt[3]{w_t} = \left(\frac{4\pi\rho\eta}{3}\right)^{\frac{1}{3}} \frac{DC_s}{h\rho} t$$

Donde:

$w_0$ y $w_t$	peso del polvo a tiempo inicial y tiempo $t$ , respectivamente.
$\rho$	densidad de partícula.
$\eta$	viscosidad del medio.
$D$	coeficiente de difusión.
$C_s$	concentración de saturación (solubilidad).
$h$	espesor de la capa de difusión.

Si se incorporan todas las constantes en una sola, se tiene que la constante de velocidad de disolución  $k$  quedaría incorporada como:

$$\sqrt[3]{w_0} - \sqrt[3]{w_t} = kt \quad \text{ó} \quad \sqrt[3]{m_0} - \sqrt[3]{m_t} = kt$$

Sin embargo, muchos autores, el espesor de la capa estacionaria de la capa de difusión varía entre 20 y 50 micras según cálculos, lo cual no es aceptable. Actualmente se habla más de un espesor de capa efectivo, lo que lleva a concluir que una capa idealizada no ha

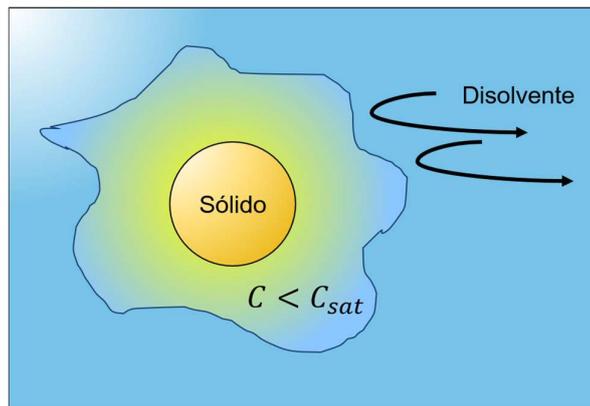
logrado definirse del todo, pero al menos permite la correlación de datos experimentales, con las propiedades físicas tanto del soluto como del disolvente (Wurster & Taylor, 1965).

### 3.1.2. Teoría de penetración (Dankswerts, 1951)

A diferencia de la Teoría de la capa estacionaria, esta teoría establece varios puntos importantes.

- a) No existe una capa estacionaria de saturación alrededor de las partículas sólidas,
- b) El flujo del disolvente alrededor de las partículas es de tipo turbulento.
- c) El líquido sobre la superficie del sólido es constantemente reemplazado por disolvente nuevo o limpio.
- d) Se establece un equilibrio en la interfase entre las moléculas que pasan al estado disuelto.
- e) El transporte de masa hacia el seno del líquido, es el paso limitante del proceso de disolución.
- f) El transporte de masa se efectúa por difusión y el coeficiente de difusión del soluto es constante.

Este modelo propuesto por Dankwerts puede ser descrito como una capa delgada alrededor de la partícula sólida de concentración menor a la de saturación que es expuesta constantemente a disolvente que a su vez, tiene una concentración de soluto menor (disolvente nuevo o limpio), en comparación a la que tiene la capa delgada.



**Figura 6.** Esquema del modelo de renovación de superficie propuesto por Dankwerts para explicar el fenómeno de disolución sólido en líquido. Remolinos de disolvente desprenden moléculas de soluto y constantemente se renueva la superficie del sólido hacia el líquido por lo que no existe una capa estacionaria de difusión.

Según este modelo, el líquido en forma de remolinos, continuamente expone nuevas superficies del sólido; durante el tiempo de residencia en la interfase, estos paquetes de disolvente incorporan moléculas de soluto, de acuerdo a las leyes de difusión. Este proceso de renovación de superficie puede ser, por lo tanto, relacionado a la velocidad de transporte del soluto (Higuchi & Hiestand, 1963).

En el modelo de Dankwerts se presenta la siguiente ecuación:

$$\frac{dw}{dt} = \left( S \frac{D}{\gamma} + \sqrt{\gamma D} \right) (C_s - C_t)$$

Donde:

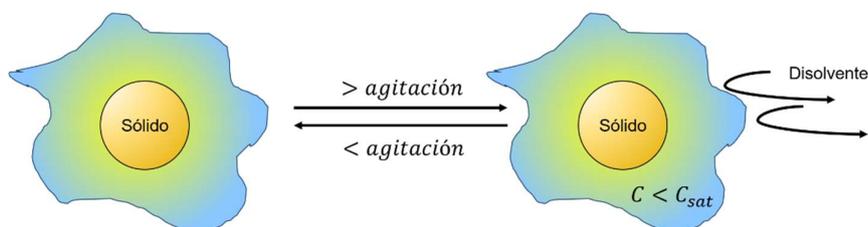
$$\frac{dw}{dt} \quad \text{velocidad promedio de producción de la superficie fresca.}$$

### Teoría de Raíz cúbica para el modelo de la renovación superficial

Se ha demostrado que la Ley de la Raíz cúbica no puede ser aplicada cuando se dan las condiciones de liberación del modelo de Dankwerts, puesto que se trata de una circulación turbulenta del líquido en contacto con el sólido. Se logró determinar que para altas velocidades de agitación (desde 300 a 800 rpm) los datos experimentales de disolución de dicromato de potasio, fueron descritos de manera más adecuada, empleado la raíz cuadrada, en la expresión matemática original de la raíz cúbica. Si se emplean canastillas giratorias en el método farmacopéico de disolución hay grandes posibilidades de favorecer un patrón de flujo turbulento si dichas canastillas giran a alta velocidad, y la densidad de la forma de dosificación es baja. Un flujo turbulento no es deseable en pruebas de disolución *in vitro* porque no favorece un patrón constante en la interfase entre sólido y líquido, lo que arrojaría una variación muy grande entre muestras.

### 3.1.3. Teoría combinada (Toor & Marchello, 1958)

Las teorías de capa estacionaria y la de renovación superficial pueden de cierta manera relacionarse.



**Figura 7.** Esquema representativo de las teorías combinadas de Nernst y Dankwerts. En condiciones de flujo laminar del disolvente, predomina el modelo de Nernst y en condiciones de flujo turbulento predomina el modelo de Dankwerts.

El punto relacionable se establece a partir del *número de Schmidt*, el cual está definido como el cociente entre la difusión de cantidad de movimiento y la difusión de masa; este número se utiliza para caracterizar flujos en los que hay procesos convectivos de cantidad de movimiento y masa.

Valores pequeños del número de Schmidt se asocian a la teoría de la capa estacionaria y una rápida velocidad de disolución; y altos valores de este número se asocian a bajas velocidades de disolución y patrones de flujo turbulentos. La velocidad con la que las moléculas del soluto son transferidas a la disolución es un factor muy importante biofarmacéuticamente hablando.

### 3.1.4. Teoría de barrera interfacial (Nedich & Kildsig, 1972)

Los modelos de disolución de Nernst y Dankwerts asumen una velocidad de reacción heterogénea en la interfase, más rápida en comparación a la velocidad de transporte de masa de la cual sería en consecuencia el paso limitante del proceso completo de disolución.

También, en la teoría de capa estacionaria se asume la existencia de un estado estacionario o de equilibrio dinámico en la interfase entre el sólido y el líquido. Se considera de igual forma que el coeficiente de difusión del soluto no depende de la concentración del medio, lo que también se asume en la teoría de Dankwerts.

A diferencia de todo lo mencionado, la teoría de disolución de la barrera interfacial puede ser aplicada bajo las siguientes consideraciones:

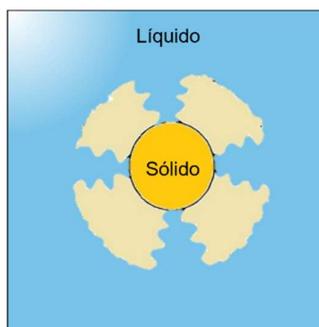
- a) La llamada barrera interfacial se presenta cuando es necesaria una alta energía de activación y lograr el proceso de transporte (deposición y solubilización) de las moléculas del soluto en la interfase. Es decir, la reacción heterogénea de interfase, es el proceso más lento o limitante del fenómeno de disolución.
- b) No existe un equilibrio de la interfase como resultado de lo explicado en el inciso anterior.
- c) La velocidad de transporte difusora a través de la capa estacionaria (propuesta por Nernst), o a través de remolinos de disolvente (propuesto por Dankwerts) es un proceso más rápido que el de la relación heterogénea en la interfase.
- d) El coeficiente de difusión del soluto no es independiente de su concentración en el medio.

Se ha demostrado que el coeficiente de difusión del soluto puede disminuir cuando la concentración de la solución aumenta, sobre todo en presencia de agentes que aumentan la viscosidad como lo son la pectina o los derivados de la celulosa. Se empleó la ecuación de Sheidegger, que desarrolla un tratamiento teórico para la descripción de un fluido a través de un medio poroso basado en la apertura de caminos al azar, con eventos auto

correlacionados. Esta autocorrelación asume la existencia de una correlación entre el movimiento molecular en periodos subsecuentes, sin embargo, que dicha correlación no existe entre los movimientos no consecutivos. Existe una discrepancia con la difusión molecular, ya que en esta no existen correlaciones y el movimiento molecular de difusión es completamente Browniano. Estos conceptos determinan la ecuación:

$$A \frac{\partial^2 C}{\partial t^2} + \frac{\partial C}{\partial t} = A' \frac{\partial C}{\partial X^2}$$

Aquí, el coeficiente  $A$  está relacionado con el gradiente de presión de columna que Nedich & Kildsig usaron en su estudio,  $t$  es el tiempo,  $X$  la distancia y  $C$  la concentración. Ambos coeficientes se igualan en condiciones de flujo a baja velocidad: es decir, a mayor velocidad de flujo de fluido, el coeficiente de dispersión aumenta debido a que los canales o apertura de caminos por los cuales fluyen las moléculas de soluto se combinan entre sí. En otras palabras, esta teoría sugiere que las moléculas de soluto hidratadas, fluyen a través de un solvente líquido estacionario; el disolvente actúa como una barrera porosa estacionaria en relación con el flujo del soluto. Esto, asociado al paso limitante de deposición y escape de moléculas de soluto en la interfase hace que este modelo sea denominado de doble barrera.



*Figura 8. Esquema del modelo de la doble capa propuesto por Nedich y Kildsig.*

## 3.2. Cinética de disolución

### 3.2.1. Cinética de Wagner (Costa & Sausa Lobo, 2001)

El modelo cinético de primer orden no sólo ha sido aplicado a la disolución, sino también a la farmacocinética (distribución y eliminación) de algunos fármacos, sin embargo, es complicado visualizar este mecanismo en una base teórica.

Este mecanismo de disolución de una partícula sólida en un líquido implica la acción en la superficie de la partícula, tal y como se ha explicado en la teoría de disolución de Noyes-Whitney, en la que dicho fenómeno está relacionado con la ecuación siguiente:

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

que tras la modificación de Brunner se convierte en:

$$\frac{dC}{dt} = k_1 S (C_s - C_t)$$

De donde el valor de la  $k_1$  relacionado con la primera ley de Fick es:

$$k_1 = \frac{D}{Vh}$$

donde:

$D$	es el coeficiente de difusión del sólido.
$V$	volumen del líquido de disolución.
$h$	grosor de la capa de difusión.

Tras la adaptación que realizaron Hixson-Crowell se obtiene al multiplicar la ecuación de Noyes-Whitney por el volumen:

$$V \frac{dC}{dt} = V [k_1 S (C_s - C_t)]$$

Entonces, sabemos que  $V * C = W$ , entonces al multiplicar  $V \left( \frac{dC}{dt} \right) = \frac{dW}{dt}$ , y:

$$\frac{dW}{dt} = k_1 S (V C_s - W)$$

Como sabemos en los postulados que  $K = k_1 S$ , entonces de aquí  $k_1 = \frac{K}{S}$ , pero a partir de la ley de Fick sabíamos que  $k_1 = \frac{D}{Vh}$ , por lo que:

$$\frac{D}{Vh} = \frac{K}{S}$$

Y despejando a K

$$K = \frac{DS}{Vh}$$

Entonces

$$\frac{dW}{dt} = k_1 S (V C_s - W)$$

$$\frac{dW}{dt} = K(VC_s - W)$$

$$\frac{dW}{dt} = \frac{DS}{Vh}(VC_s - W)$$

Y, como en principio, la relación principal de  $K = \frac{D}{h}$ , entonces obtenemos como ecuación:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{KS}{V}(VC_s - W)$$

Asumiendo que  $S$  y  $V$  son condiciones estándar, pueden englobarse en una sola constante  $k$ , es decir, simplificaríamos la ecuación a:

$$\frac{dW}{dt} = k(VC_s - W)$$

Al encontrar las diferenciales

$$dW = k(VC_s - W) dt$$

$$\frac{dW}{VC_s - W} = k dt$$

Integramos para obtener la ecuación principal, es decir

$$\int_0^W \frac{dW}{VC_s - W} = \int_0^t k dt$$

$$-\ln(VC_s - W) \Big|_0^W = kt \Big|_0^t$$

$$\ln(VC_s - W) \Big|_0^W = -kt \Big|_0^t$$

$$\ln(VC_s - W) - \ln(VC_s - W_0) = -kt + kt_0$$

Asumiendo que  $W_0 = 0$  y que  $t_0 = 0$ , entonces la ecuación se simplifica a:

$$\ln(VC_s - W) - \ln(VC_s) = -kt$$

$$\ln(VC_s - W) = \ln(VC_s) - kt$$

Sabemos que  $V * C = W$ , pero es necesario establecer ahora que  $V * C_s = W_\infty$ , que representa la cantidad de dosis disponible por disolver, y no la cantidad ya disuelta (González Álvarez, Fernández Teruel, Ruiz García, & Bermejo, 2002). Por ende, se puede representar de forma más simple a la ecuación como:

$$\ln(W_\infty - W) = \ln W_\infty - kt$$

Donde  $W_\infty - W$  expresa la cantidad no disuelta del fármaco. También, esta ecuación podría expresarse de la siguiente manera:

$$W = W_\infty(1 - e^{-kt})$$

En el caso de los perfiles de disolución, recordando que  $W$  (masa) la representamos como  $Q$  (cantidad en masa), entonces, estas dos ecuaciones pueden representarse como:

$$\ln(Q_\infty - Q_t) = \ln Q_\infty - kt \quad \text{o} \quad Q = Q_\infty(1 - e^{-kt})$$

### 3.2.2. Cinética de Higuchi (Higuchi T. , 1963)

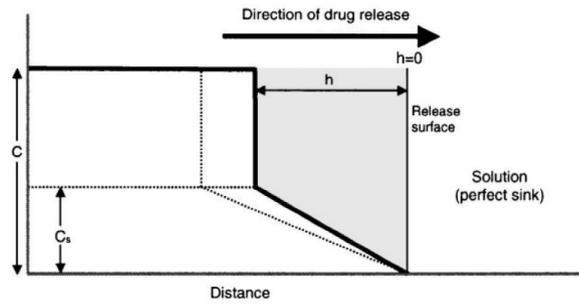
Higuchi desarrolló varios modelos teóricos para la liberación del fármaco en matrices sólidas y semisólidas, solubles y también poco solubles en agua.

$$Q = \sqrt{D(2C - C_s)C_s t}$$

Esta ecuación fue determinada a partir del estudio de disolución de un sistema planar con una matriz homogénea, de donde:

$Q$	es la cantidad de fármaco liberado en tiempo $t$ por unidad de área.
$C$	concentración inicial.
$C_s$	es la concentración del fármaco solubilizado en el medio.
$D$	es el coeficiente de difusión.

La relación fue primero propuesta por Higuchi para describir la disolución de fármacos en la suspensión base de los ungüentos, pero está claramente en concordancia con otro tipo de disolución de otras formas farmacéuticas. Para estas formas farmacéuticas es posible representar un perfil de concentración que puede existir después de la aplicación del sistema farmacéutico como (Costa & Sausa Lobo, 2001):



**Figura 9.** Perfil de concentración teórica de fármaco de un sistema de matriz en contacto directo con un medio perfecto de liberación en condición de sumidero (figura original en el artículo *Costa & Sausa Lobo, 2001*).

La línea sólida representa la variación de la concentración en el sistema farmacéutico, después de un tiempo  $t$ , en la capa de matriz regular a la superficie de liberación, siendo el fármaco difundido rápidamente (condiciones de sumidero). Se esperaría que la concentración total del fármaco mostrase una discontinuidad marcada a la distancia  $h$  y no podría ocurrir ninguna disolución del fármaco hasta que la concentración cayera por debajo de la solubilidad del fármaco de la matriz ( $C_s$ ). Para distancias más grandes que  $h$ , el gradiente de concentración será constante, previendo que  $C \gg C_s$ ; la linealidad del gradiente sobre esta distancia sigue la primera ley de Fick. En un tiempo  $t$ , la cantidad de fármaco liberado por el sistema corresponde al área sombreada en la figura 9. Entonces es evidente que la diferencial  $dQ$  (la cantidad de fármaco liberado) está relacionado con  $dh$  (el movimiento de frente de liberación).

$$dQ = \left( C - \frac{1}{2} C_s \right) dh$$

$$dQ = C dh - \frac{1}{2} (C_s dh)$$

Pero, de acuerdo a la primera Ley de Fick, sabemos que  $\frac{dQ}{dt} = \frac{DC_s}{h}$ , por lo que obtenemos:

$$\frac{\left( C - \frac{1}{2} C_s \right) dh}{dt} = \frac{DC_s}{h}$$

Y reordenando, obtenemos la ecuación diferencial:

$$\frac{h \left( C - \frac{1}{2} C_s \right) dh}{DC_s} = dt$$

$$\frac{h(2C - C_s)dh}{2DC_s} = dt$$

Integrando la ecuación diferencial anterior, obtenemos:

$$\int \frac{h(2C - C_s)dh}{2DC_s} = \int dt$$

$$\frac{(2C - C_s)}{2DC_s} \int h dh = \int dt$$

$$\frac{(2C - C_s)}{2DC_s} \left( \frac{h^2}{2} \right) = t$$

$$t = \frac{h^2}{2DC_s} (2C - C_s) + k'$$

Donde esa  $k'$  representa una constante de integración que valdrá cero si el tiempo en que se mide también es cero, entonces, despejando a  $h$ :

$$t = \frac{h^2}{4DC_s} (2C - C_s)$$

$$\frac{t(4DC_s)}{2C - C_s} = h^2$$

$$h = \sqrt{\frac{t(4DC_s)}{2C - C_s}}$$

$$h = 2 \sqrt{\frac{tDC_s}{2C - C_s}}$$

Recordando que  $Q = h(C - C_s)$ , entonces  $h = \frac{Q}{C - C_s}$ , y sustituyéndolo en nuestra ecuación

$$\frac{Q}{C - C_s} = 2 \sqrt{\frac{t(DC_s)}{2C - C_s}}$$

$$Q = \left[ 2 \sqrt{\frac{t(DC_s)}{2C - C_s}} \right] [C - C_s]$$

$$Q = \sqrt{tDC_s(2C - C_s)}$$

Esta relación es válida durante todo el tiempo, excepto cuando se logra agotar totalmente al fármaco del sistema terapéutico. Higuchi desarrolló otros modelos, como la liberación de fármacos de matrices esféricas homogéneas y planares (o sólo sistemas esféricos) que tienen una matriz granular heterogénea. Al estudiar la disolución de una matriz plana heterogénea, donde la concentración del fármaco en la matriz es más baja que en la de su solubilidad y la liberación ocurre a través de poros en la matriz, se obtiene la relación:

$$Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2C - \varepsilon C_s)C_s t}$$

De donde  $Q$  es la cantidad de fármaco liberado por unidad de superficie en el tiempo  $t$ ,  $C$  es la concentración inicial del fármaco,  $\varepsilon$  es la porosidad de la matriz,  $\tau$  es el factor de tortuosidad del sistema capilar,  $C_s$  es la concentración del fármaco solubilizado, y  $D$  es la constante de difusión. Estos modelos asumen que estos sistemas no tienen recubrimiento superficial ni que sus matrices sufren una alteración significativa en presencia de agua. El modelo general de Higuchi queda al final expresado como:

$$Q = K_H t^{1/2}$$

Donde  $K_H$  es la constante de disolución de Higuchi, probada muchas veces por muchos autores en muchas teorías y de diferentes maneras. Describe que la liberación del fármaco como un proceso de difusión basado en la Ley de Fick dependiente de la raíz cuadrada del tiempo. Este modelo puede ser usado para describir la disolución de un fármaco a partir de varios tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada, como las tabletas de matriz con fármaco soluble en agua.

### 3.2.3. Cinética de orden cero

La disolución de formas farmacéuticas que no se disgregan y liberan lentamente al fármaco (asumiendo que el área no cambia y no se obtienen condiciones de equilibrio) pueden ser representados por la siguiente ecuación:

$$W_0 - W_t = kt$$

Cuyas transformaciones nos llevan a:

$$f_t = 1 - \frac{W_t}{W_0}$$

Donde  $W_0$  es la cantidad inicial del fármaco en la forma farmacéutica,  $W_t$  es la cantidad de fármaco en la forma farmacéutica en el tiempo  $t$ , y  $K$  es la constante de proporcionalidad, y la  $f_t$  representa la fracción de fármaco disuelta. Al simplificar de esta

forma, la gráfica de fracción disuelta del fármaco contra el tiempo será lineal si se cumplen las condiciones previamente establecidas. Esta relación puede ser usada para describir la disolución de fármacos de varios tipos de formas farmacéuticas, como en el caso de algunos sistemas transdérmicos, así como comprimidos con fármacos poco solubles, tabletas cubiertas, sistemas osmóticos, etc. Para estas formas farmacéuticas que siguen este perfil de liberación de la misma cantidad de fármaco por unidad de tiempo, la cinética de orden cero es el método ideal de liberación del fármaco para conseguir una acción farmacológica prolongada. Por lo tanto, una expresión matemática sencilla de este modelo, se puede expresar como:

$$Q_t = Q_0 + kt$$

Donde  $Q_t$  es la cantidad de fármaco disuelto en el tiempo  $t$ ,  $Q_0$  es la cantidad inicial del fármaco en la solución (muchas veces,  $Q_0 = 0$ ) y  $K$  es la constante de cinética de orden cero.

#### 3.2.4. Cinética de Hixson-Crowell (Costa & Sausa Lobo, 2001)

Estos autores, reconociendo que la partícula de área regular es proporcional a la raíz cúbica de su volumen, derivando así la siguiente ecuación:

$$\sqrt[3]{W_0} - \sqrt[3]{W_t} = K_s t$$

Donde  $W_0$  es la cantidad inicial del fármaco en la forma farmacéutica,  $W_t$  es la cantidad remanente del fármaco en la forma farmacéutica al tiempo  $t$ , y  $K_s$  es una constante que incorpora la relación superficie-volumen. Esta expresión aplica a las formas farmacéuticas como comprimidos, donde la disolución ocurre en planos paralelos a la superficie del fármaco si las dimensiones del comprimido disminuyen proporcionalmente. Cuando este modelo es usado, se asume que la velocidad de liberación está limitada por la velocidad de las partículas en disolución y no por la difusión que debe ocurrir a través de la matriz polimérica. Este modelo ha sido usado para describir la liberación teniendo en cuenta la disminución de la superficie de las partículas durante la disolución.

#### 3.2.5. Cinética de Korsmeyer-Peppas (Korsmeyer, Gurny, Doelker, Buri, & Peppas, 1983)

Korsmeyer desarrolló un modelo simple y semi empírico relacionando exponencialmente la liberación del fármaco con el tiempo transcurrido en la siguiente ecuación:

$$f_t = at^n$$

Donde  $a$  representa la constante estructural y características geométricas de la forma farmacéutica,  $n$  es el exponente de liberación como indicador del mecanismo de liberación del fármaco, y la función  $f_t$  es la fracción de fármaco liberado ( $M_t/M_\infty$ ).

La liberación del fármaco desde un sistema polimérico de liberación controlada con forma de hoja plana de grosor  $\delta$  puede ser representado por la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$$

Donde  $D$  es el coeficiente de difusión del fármaco. Si la liberación ocurre en condiciones de sumidero, se pueden entonces suponer las siguientes condiciones iniciales de contorno:

$$\begin{aligned} t = 0 & \quad -\frac{d}{2} < x < \frac{d}{2} & \quad c = c_0 \\ t > 0 & \quad x = \pm \frac{d}{2} & \quad c = c_1 \end{aligned}$$

donde  $c_0$  es la concentración inicial del fármaco en el aparato y  $c_1$  es la concentración de fármaco en la interfase del polímero-agua. La ecuación de solución bajo estas condiciones era:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2 \left( \frac{Dt}{\delta^2} \right)^{\frac{1}{2}} \left[ \pi^{-\frac{1}{2}} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n i \operatorname{erf} \left( c \frac{n\delta}{2\sqrt{Dt}} \right) \right]$$

En la ecuación anterior, recuerde que  $\operatorname{erf}(z) = -i \operatorname{erf}(iz)$  es la función de error imaginaria, donde  $i$  es la unidad imaginaria. Una ecuación suficientemente precisa puede ser obtenida para valores pequeños de  $t$  desde que el segundo término de la ecuación desaparece y obtenemos entonces:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2 \left( \frac{Dt}{\delta^2} \right)^{\frac{1}{2}} = at^{\frac{1}{2}}$$

Entonces, si la difusión es el mecanismo principal de liberación del fármaco, podemos obtener una línea recta en el gráfico que representa la cantidad de fármaco liberada en las condiciones referidas contra la raíz cuadrada del tiempo. Bajo algunas situaciones experimentales el mecanismo toma el camino de la ecuación de Fick siguiendo un comportamiento anómalo; para estos casos es mejor usar una ecuación más genérica, la cual es:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n$$

El orden de  $n$  es usado para caracterizar diferentes mecanismos de liberación del fármaco concluyendo para los valores de una lámina.

**Tabla 3.** Exponente de difusión y mecanismo de liberación de sistemas hinchables.

$n$ película delgada	$n$ muestra cilíndrica	$n$ muestra esférica	Mecanismo de liberación
0.5	0.45	0.43	Difusión de Fick
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 0.89$	$0.43 < n < 0.85$	Difusión No Fickiana
1.0	0.89	0.85	Caso II

**Tabla 4.** Exponente de difusión y mecanismo de liberación de sistemas no hinchables.

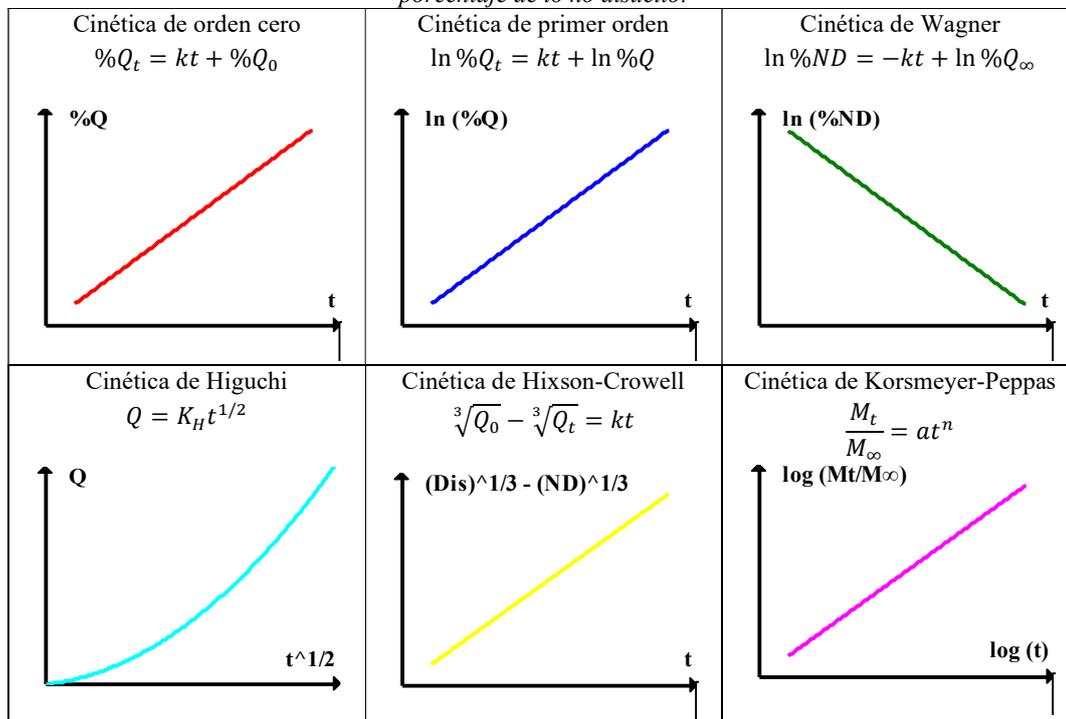
$n$ película delgada	$n$ muestra cilíndrica	$n$ muestra esférica	Mecanismo de liberación
0.5	0.45	0.43	Difusión de Fick
$0.5 < n < 1.0$	$0.45 < n < 1.0$	$0.43 < n < 0.1$	Difusión No Fickiana
1.0	1.0	1.0	Orden cero

En ciertos casos, puede considerarse un segundo término que esté relacionado con el efecto de “reventar” la forma farmacéutica en el proceso de disolución. Este término  $b$  se involucra en la ecuación de la siguiente manera:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n + b$$

En términos resumidos, este modelo es ampliamente usado para explicar la liberación del fármaco de formas farmacéuticas de liberación modificada.

**Tabla 5.** Gráficas de las cinéticas de disolución y las ecuaciones que los representan. Para este caso,  $Q$  representa la masa del fármaco,  $\%Q$  es el porcentaje disuelto,  $ND$  es la cantidad no disuelta,  $\%ND$  es el porcentaje de lo no disuelto.



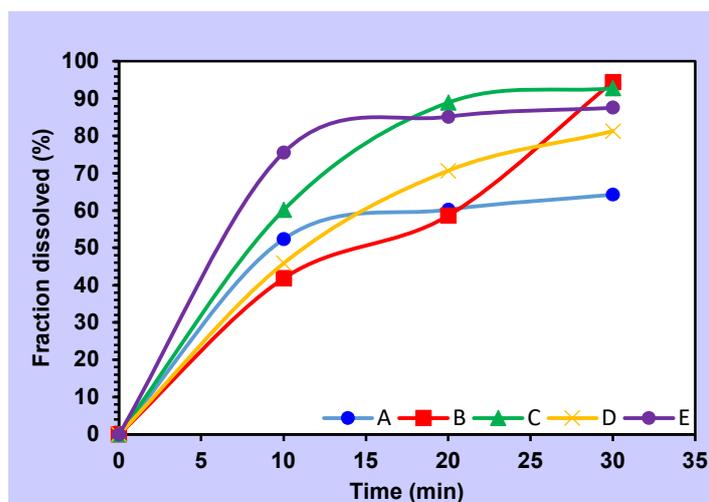
## 4. PERFILES DE DISOLUCIÓN

### 4.1. Perfiles de disolución reportados en el sur de Asia

Estos perfiles de disolución pertenecen a los estudiados en la Unidad disciplinaria de Farmacia de la Universidad de Khulna, en Bangladesh (Aparajita, Bishwajit, & Karmakar, 2011). Los lotes de tabletas comerciales con 20mg de principio activo (tabletas recubiertas) fueron obtenidos en diferentes establecimientos y fueron etiquetados como S1, S2, S3, S4 y S5 para el estudio de los perfiles de disolución, en este reporte bibliográfico serán señalados como A, B, C, D, y E. El pantoprazol se estudió usando HPLC Aligent 1100 series, y usando el aparato USP II a una temperatura de  $37^{\circ}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  como lo indica la prueba de disolución de la “USP 32 and NF 27”, usando como medio HCl 0.1N y buffer de fosfatos pH 6.8; el tiempo de disolución en el aparato fue de 2 horas a 75rpm (ver tabla 6 y gráfico 1).

*Tabla 6. Fármaco liberado (%) en buffer de fosfatos (pH 6.8) reportado por la Universidad de Khulna.*

Tiempo (min)	A	B	C	D	E
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	52.35	41.81	60.18	45.87	75.54
20	60.25	58.62	88.95	70.65	85.14
30	64.23	94.47	92.75	81.25	87.56



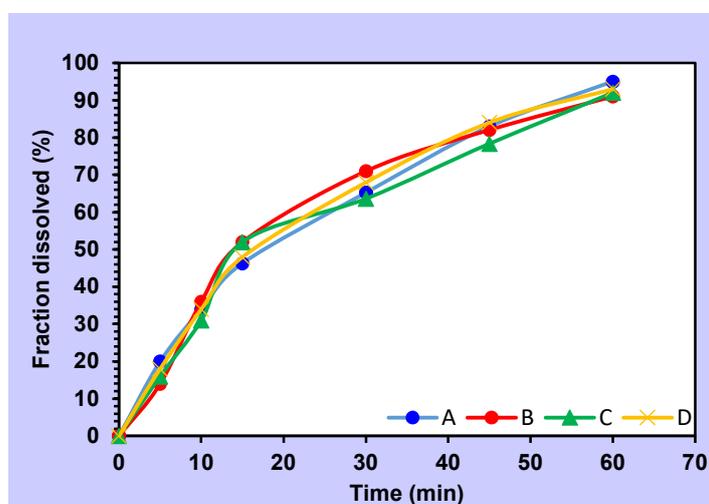
*Gráfico 1. Perfiles de disolución en buffer de fosfatos (pH 6.8) reportado por la Universidad de Khulna.*

En el Instituto de Ciencias Farmacéuticas de Nalanda (Rani, Kumari, Reddy, & Reddy, 2012) se evaluaron medicamentos del mercado tanto de 40mg como de 20mg de diferentes marcas (tabletas recubiertas). Se evaluaron parámetros físicos como variación de peso, grosor, dureza, friabilidad, desintegración y disolución. El disolutor usado ha sido el aparato USP II, usando como medio HCl 0.1 N a 100rpm durante dos horas para el medio ácido; mientras que, transcurrido ese tiempo, se ha usado un medio de fosfatos a pH 6.8 durante 60 minutos a 100rpm. El muestreo se realizó cada 5 minutos. Dado que, en medio ácido la gran mayoría de marcas no tuvo una disolución significativa, sólo se reportan en una única tabla dichos valores, sin perfil de disolución real. En este caso, se

muestra únicamente el perfil de disolución de las tabletas con dosis de 40mg. A continuación, se muestra la disolución reportada de cada medicamento en medio de fosfatos a pH 6.8 en un proceso total de 60 minutos (ver tabla 7 y gráfico 2).

**Tabla 7.** Fármaco liberado (%) en buffer de fosfatos (pH 6.8) reportado por el Instituto de Ciencias Farmacéuticas de Nalanda.

Tiempo (min)	A	B	C	D
0	0.00	0.00	0.00	0.00
5	20.00	14.00	16.00	18.00
10	34.00	36.00	31.00	34.00
15	46.30	52.00	52.00	48.00
30	65.25	71.00	63.62	68.00
45	82.95	82.00	78.34	84.00
60	95.00	91.00	92.00	93.00

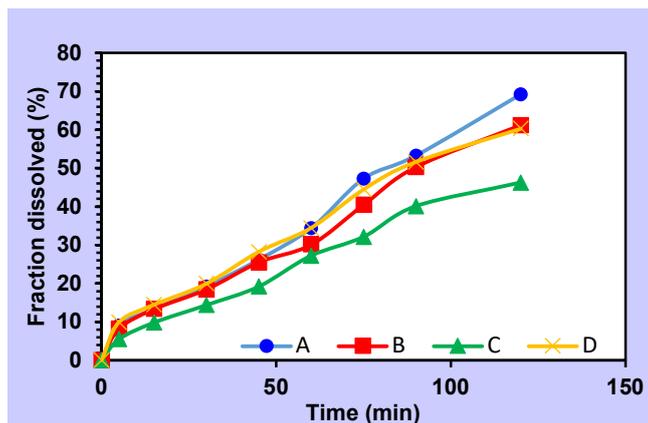


**Gráfico 2.** Perfiles de disolución en buffer de fosfatos (pH 6.8) reportado por el Instituto de Ciencias Farmacéuticas de Nalanda.

La Universidad de Seacom Skills (Susanta, y otros, 2017) reporta los perfiles de disolución usando el aparato USP II, utilizando como medio de disolución HCl 0.1N a 100rpm durante dos horas. En este caso, dado que no se usaron tabletas recubiertas, sólo se realizó la prueba en medio ácido de las tabletas de 40mg. En la tabla 8 y el gráfico 3 se pueden observar los datos de los perfiles de disolución reportados.

**Tabla 8.** Fármaco liberado (en %) en medio ácido (HCl 0.1N) reportado por la Universidad Seacom Skills.

Tiempo (min)	A	B	C	D
5	9.11	8.22	5.51	9.92
15	13.29	13.34	9.83	14.47
30	19.20	18.45	14.42	19.92
45	26.22	25.52	19.21	28.25
60	34.40	30.13	27.23	34.47
75	47.28	40.46	32.15	44.48
90	53.26	50.29	40.11	51.63
120	69.20	61.19	46.26	60.28

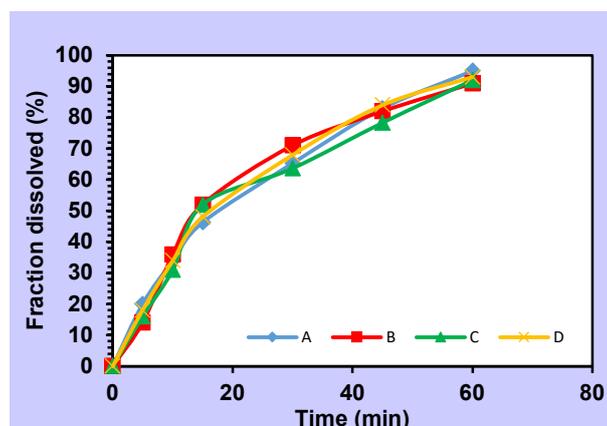


**Gráfico 3.** Perfiles de disolución en medio ácido (HCl 0.1N) reportado por la Universidad Seacom Skills.

En el caso del Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini (Manasa, Dileep, & Prasanna, 2013), se evaluaron tanto tabletas de 40mg como de 20mg de tabletas recubiertas de diferentes marcas en el mercado. Por lo tanto, se usaron dos etapas para las pruebas de disolución: medio ácido (HCl 0.1N) y luego buffer de fosfatos (pH 6.8) a una temperatura de  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  usando el aparato USP II. Para el medio ácido se realizó la prueba durante 2 horas, y para el medio de fosfatos fue durante 60 minutos (ver tablas 9 y 10, y ver gráficos 4 y 5).

**Tabla 9.** Fármaco liberado (en %) en buffer de fosfatos (pH 6.8) de tabletas de 40mg reportado por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini.

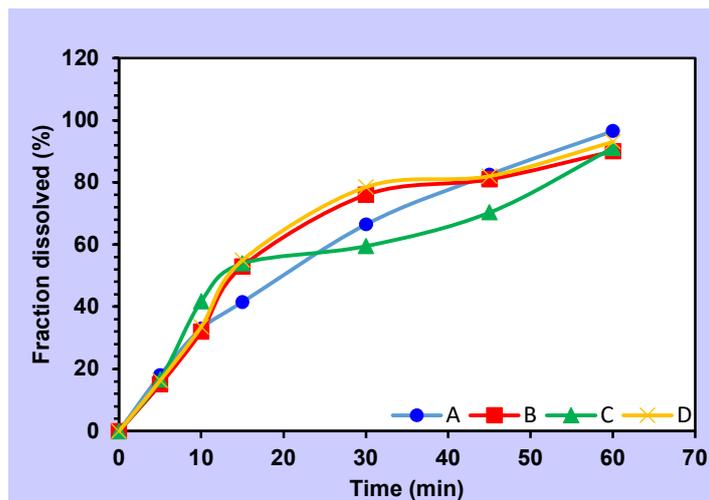
Tiempo (min)	A	B	C	D
0	0.00	0.00	0.00	0.00
5	20.00	14.00	16.00	18.00
10	34.00	36.00	31.00	34.00
15	46.30	52.00	52.00	48.00
30	65.25	71.00	63.62	68.00
45	82.95	82.00	78.34	84.00
60	95.00	91.00	92.00	93.00



**Gráfico 4.** Perfiles de disolución en medio de fosfatos (pH 6.8) de tabletas de 40mg reportado por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini.

**Tabla 10.** Fármaco liberado (en %) en buffer de fosfatos (pH 6.8) de tabletas de 20mg reportado por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini.

Tiempo (min)	A	B	C	D
0	0.00	0.00	0.00	0.00
5	18.00	15.00	16.55	16.25
10	33.00	32.00	41.80	33.60
15	41.50	53.00	53.90	55.00
30	66.50	76.00	59.50	78.50
45	82.50	81.00	70.30	82.00
60	96.50	90.00	91.00	93.00



**Gráfico 5.** Perfiles de disolución en medio de fosfatos (pH 6.8) de tabletas de 20mg reportado por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini.

En una disertación publicada por la Universidad de Daffodil (Mamun, 2014) se reporta que el medio usado fue 900mL de buffer de fosfatos (pH 6.8) como medio principal. Sin embargo, primero se realizó la prueba en HCl 0.1N para simular el medio estomacal y se determinó que no se disolvió más del 10% en dicho medio. Las tabletas utilizadas fueron de 20mg (ver tabla 11 y gráfico 6).

**Tabla 11.** Fármaco liberado (en %) en buffer de fosfatos (pH 6.8) reportado por la Universidad de Daffodil.

Tiempo (min)	A	B	C	D	E
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	31.51	39.70	32.43	30.30	27.65
20	55.46	61.20	49.09	46.37	49.09
30	70.62	75.15	64.85	57.89	65.46
45	85.00	88.03	82.94	81.37	79.55

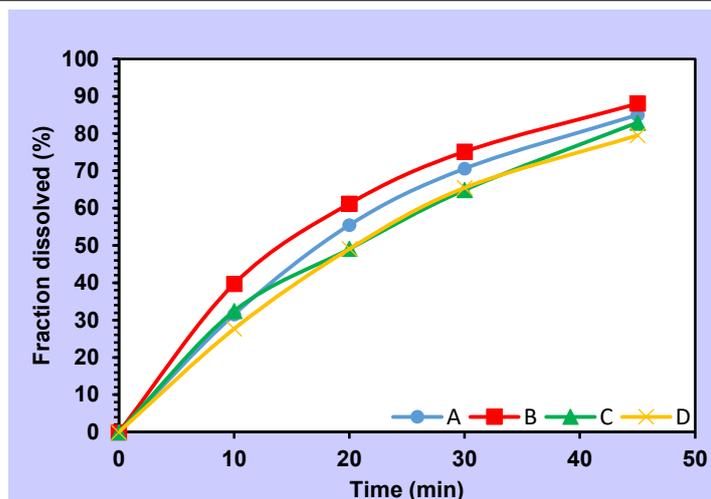


Gráfico 6. Perfiles de disolución en medio de fosfatos (pH 6.8) reportado por la Universidad de Daffodil.

#### 4.2. Perfiles de disolución reportados en el occidente asiático

En la Universidad King Saud se evaluaron 6 medicamentos genéricos y compararon contra el medicamento de referencia (aquí llamado Innovador). Las pruebas realizadas para la evaluación de dichos medicamentos fueron la prueba de variación de peso, grosor, uniformidad de contenido, desintegración y disolución para determinar sus perfiles (Haitham F., Mohamed A., Gamal M., & Adel, 2011).

El perfil de disolución de cada medicamento se realizó de acuerdo al procedimiento indicado en la USP 27 para tabletas de liberación retardada, usando al menos 6 tabletas por cada lote de cada marca. El aparato utilizado fue el *Somerset* de *LOGAN Instruments corp.* acoplado a un colector automatizado *Somerset SP-100 Peristaltic Pump* usando el método USP II a 75rpm y una temperatura de  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . El medio usado fue HCl 0.1 N a pH 1.2 y un volumen inicial de 750mL para las primeras dos horas. Transcurridas las 2 horas se ajustó el pH a 6.8 usando 250mL de fosfato de sodio tribásico.

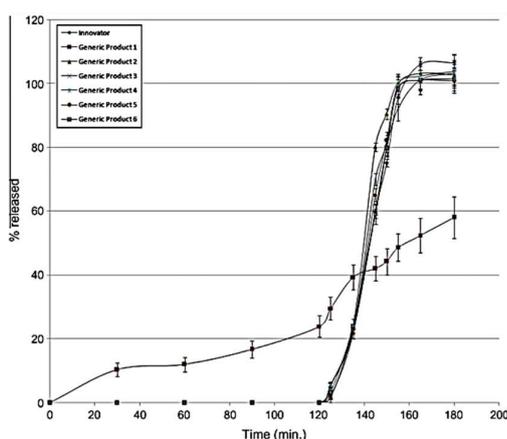


Figura 10. Perfiles de disolución de los medicamentos genéricos comparado con el de referencia (gráfico original en el artículo de Haitham F., Mohamed A., Gamal M., & Adel, 2011)

En el caso de los medicamentos genéricos 2 a 6, tienen perfiles muy similares al medicamento innovador; el genérico 1 presenta una diferencia significativa en su perfil de disolución analizado, por lo que se concluye que no aprueba las evaluaciones indicadas en la USP.

Por otra parte, la Universidad de Ankara, Turquía reporta sus perfiles de disolución del estudio de Pantoprazol en forma de microesferas (Comoglu, Gonul, Dogan, & Basci, 2008). Las microesferas fueron preparadas por la técnica de evaporación emulsión-solvente. El polímero fue disuelto en una mezcla de alcohol-cetona. Para el estudio de disolución y determinación de la cinética de disolución se realizó de acuerdo a lo señalado en la USP 24 (método de paletas) a 50rpm. Usando medio de fosfatos (pH 6.8).

Para este estudio, se prepararon tres formulaciones con diferentes proporciones de polímero en las microcápsulas y diferentes contenidos de fármaco, las cuales se detallan en la Tabla 12.

Properties of microsphere formulations					
Code	Theoretical drug content (%w/w)	Actual drug content (M ± SD) (%w/w)	Encapsulation efficiency (%)	Production yield (M ± SD) (%)	Mean diameter (M ± SD) (μm)
F1	47.62	46.97 ± 1.32	98.64	91.45 ± 1.86	118.38 ± 0.53
F3	47.62	36.68 ± 0.86	77.03	83.78 ± 1.74	425.90 ± 1.25
F4	68.18	41.12 ± 1.64	60.31	50.94 ± 1.37	827.84 ± 0.76

**Tabla 12.** Propiedades de las tres formulaciones de microesferas (tabla original en el artículo de Comoglu, Gonul, Dogan, & Basci, 2008)

Aunque no se muestran los perfiles de disolución, se reportan los resultados de la determinación de la cinética de cada una de las formulaciones señaladas con anterioridad en la tabla 13.

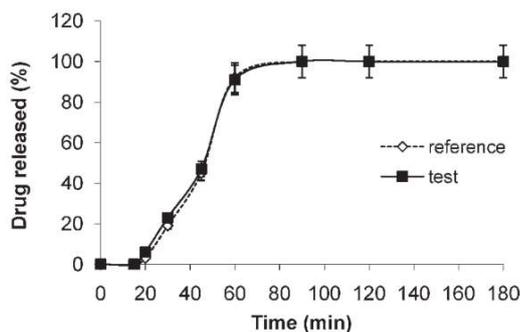
Kinetic results and fitting criteria of microspheres in pH 6.8 phosphate buffer			
Kinetic model	Formulation		
	F1	F3	F4
<b>First order</b>			
RMS	0.134	$5.019 \times 10^{-3}$	$6.136 \times 10^{-3}$
$k_1$	$4.526 \times 10^{-3}$	$1.709 \times 10^{-3}$	$2.427 \times 10^{-3}$
$r^2$	0.727	0.579	0.694
<b>Zero-order</b>			
RMS	348.766	26.649	37.433
$k_0$	0.285	0.134	0.208
$r^2$	0.887	0.615	0.732
<b>Higuchi</b>			
RMS	13.552	1117.276	1136.202
$k$	4.188	10.859	11.960
$r^2$	0.980	0.853	0.874
<b>Weibull</b>			
RMS	$4.120 \times 10^{-4}$	$1.267 \times 10^{-3}$	$6.11 \times 10^{-4}$
$k$	0.602	0.154	0.377
$\beta$	0.999	0.990	0.993
$r^2$	0.997	0.981	0.984

Note: RMS: Residual mean square;  $k$ : Rate constant of the investigated kinetic;  $\beta$ : Shape factor;  $r^2$ : Determination coefficient.

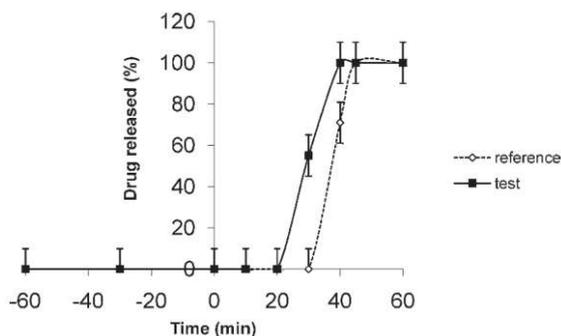
**Tabla 13.** Resultados cinéticos y criterios de las microesferas in buffer de fosfatos, pH 6.8 (tabla original en el artículo de Comoglu, Gonul, Dogan, & Basci, 2008)

### 4.3. Perfiles de disolución reportados en América del Sur

La Universidad de San Francisco, Brasil reporta perfiles de disolución utilizando medio bio-relevante (Rossi de Campos, y otros, 2010). Para el estudio de estos perfiles, se usaron el aparato USP II (paletas) y USP III (cilindros). En este último, se usaron 200mL de medio, y el tamaño de malla de 420 micrones. Se simularon las condiciones del intestino (fluido gástrico sin pepsina). La prueba se realizó durante 60 minutos simulando la fase de ayuno y posteriormente de nuevo 60 minutos con condiciones cercanas a las del intestino delgado. La cinética fue determinada usando métodos no compartimentales (ver figuras 11-12 y tabla 14).



**Figura 11.** Perfiles de disolución de dos formulaciones de pantoprazol usando FaSSIF (estado de ayuno específico que simula el líquido intestinal, por sus siglas en inglés) en aparato USP II a 50rpm (gráfico original en el artículo de Rossi de Campos, y otros, 2010)



**Figura 12.** Perfiles de disolución de dos formulaciones de pantoprazol usando FaSSIF (estado de ayuno específico que simula el líquido intestinal, por sus siglas en inglés) en aparato USP III a 10dpm (gráfico original en el artículo de Rossi de Campos, y otros, 2010)

	Weibull			First order			Higuchi		
	r <sup>2</sup>	RMS	AIC	r <sup>2</sup>	RMS	AIC	r <sup>2</sup>	RMS	AIC
Reference product	0.999	0.0015	-41.29	0.881	0.456	-3.49	0.842	0.541	-2.30
Test product	0.999	0.0018	-40.02	0.815	0.623	-1.30	0.754	0.753	0.02

RMS, residual mean square; AIC, Akaike factor; r<sup>2</sup>, higher determination coefficient.

**Tabla 14.** Criterios usados para la selección del mejor modelo cinético que describe la disolución del pantoprazol usando FaSSIF como medio en el aparato USP III (tabla original en el artículo de Rossi de Campos, y otros, 2010)

## **5. JUSTIFICACIÓN**

La Asociación Mexicana de Gastroenterología y su facción, el grupo mexicano para el estudio de la ERGE efectuó en 2002 un consenso de expertos en los que puso de manifiesto que es aún desconocida la prevalencia exacta de esta enfermedad, aunque es de reconocer que aún debe ser un padecimiento muy frecuente, subdiagnosticado y sujeto a la automedicación (Peralta-Pedrero, y otros, 2007). Al analizar datos que toman en cuenta solamente la presencia de pirosis o regurgitación una vez por semana, se reporta que hay prevalencia entre 18.1 y 27.8% en los Estados Unidos, 8.8 al 25.9% en Europa, 2.2 al 7.8% en el Lejano Oriente, 11.6% en Australia, 23% en Argentina y del 19.6 al 40% en México; aunque, es importante recalcar que no hay información de la incidencia del ERGE en nuestro país y existe muy poca a nivel internacional (Huerta-Iga, Bielsa-Fernández, Remes-Troche, Valdovimos-Díaz, & Tamayo-de la Cuesta, 2016).

El volumen de medicamentos utilizados en nuestro país se encuentra dividido casi en partes iguales por medicamentos innovadores y medicamentos genéricos. La distribución de los medicamentos genéricos y su aseguramiento respecto a su calidad biofarmacéutica requiere que cumplan con los criterios mínimos requeridos para su distribución, como lo son la biodisponibilidad y el perfil de disolución, garantizando así su eficiencia terapéutica con respecto a los medicamentos de referencia.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. General**

Realizar una comparación mediante una revisión bibliográfica de las cinéticas de disolución de diferentes medicamentos de pantoprazol del mercado nacional e internacional.

### **6.2. Específicos**

1. Evaluar la calidad de algunos medicamentos genéricos de Pantoprazol del mercado nacional.
2. Comparar las diferentes cinéticas de disolución de pantoprazol reportadas en la literatura.
3. Determinar y comparar el factor de similitud entre los diferentes perfiles de disolución reportados en la literatura.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1. Análisis espectrofotométrico UV-Vis (Adnan A., y otros, 2002)

El pantoprazol es un fármaco que puede ser determinado directamente en base y su absorbancia directa después de ser disuelto en NaOH 0.1 M. La absorción para una buena cuantificación es a 295 nm de longitud de onda; este método está validado.

Los resultados para estudios de validación indican que el método es lineal en un rango de 1 a 3 mg/mL ( $r^2 = 0.9998$ ). El porcentaje de recobro y la desviación estándar relativa fueron 99.3 – 101.5 (n = 9), y menor al 1% respectivamente. Este método puede ser usado como control de calidad y análisis rutinarios.

### 7.2. Uniformidad de contenido (Haitham F., Mohamed A., Gamal M., & Adel, 2011)

La uniformidad de contenido del pantoprazol se realizó de acuerdo a la *USP 27* usando espectrofotometría UV-Visible a 295 nm de longitud de onda.

1. Preparar una solución que contenga la *SRef-FEUM de pantoprazol sódico sesquihidratado* usando como disolvente HCl 0.1 N y cuya concentración sea de 10 µg/mL.
2. Colocar las tabletas individuales en un matraz volumétrico de 100 mL y agregar 70 mL de HCl 0.1 N.
3. Llevar a sonicación para dispersar mejor las partículas para disolución del fármaco.
4. Completar el volumen a 100 mL con HCl 0.1 N (concentración de 0.2 mg/mL).
5. Transferir 5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con HCl 0.1 M (concentración final de 0.01 mg/mL o 10 µg/mL).

### 7.3. Uniformidad de contenido por Variación de masa (MGA 0299)

Para determinar la uniformidad de dosis se deben seleccionar 10 unidades y proceder como se indica para cada tipo de preparado farmacéutico.

Para *tabletas sin recubrimiento y tabletas recubiertas con película*: pesar exactamente 10 tabletas individualmente. Calcular el contenido del principio activo en cada tableta expresado como el porcentaje de la cantidad declarada, relacionando la masa de cada tableta con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del Producto. Calcular el valor de aceptación.

El *valor de aceptación* se calcula reemplazando el contenido individual de las unidades dosis por el contenido estimado individualmente.

$$x_i = \frac{(m_1)(A)}{\bar{m}}$$

Donde:

$m_1, m_2 \dots, m_n$	son las masas individuales de las unidades analizadas.
$A$	contenido del principio activo (% de la cantidad declarada) determinado como se describe en la valoración.
$\bar{m}$	promedio de las masas individuales.

Si el valor de  $x_i > \%$  declarado en la tableta, se acepta, en caso contrario, si  $x_i < \%$  declarado en la tableta, se rechaza.

A continuación, se muestran los requisitos para las pruebas de Uniformidad de contenido (UC) y variación de masa (VM)

**Tabla 25.** Requisitos para las pruebas de uniformidad de contenido y variación de masa

Forma farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y proporción del fármaco	
			$\geq 25\text{mg y } \geq 25\%$	$< 25 \text{ mg y } < 25\%$
Tabletas	Sin cubierta	-	VM	UC
	Recubiertas	Películas	VM	UC
		Otras	UC	UC

## 7.4. Curva de calibración (espectro UV-Vis)

### 7.4.1. Curva de calibración para el sistema

La curva de calibración para el sistema debe realizarse preparando las muestras con *SRef-FEUM* de pantoprazol sódico sesquihidratado y usando como disolvente HCl 0.1 N. Las concentraciones necesarias para cada muestra se indican en la *Tabla 2*. Las muestras deben analizarse en espectro UV-Vis a longitud de onda de 295 nm. Se deben preparar por triplicado cada corrida.

**Tabla 16.** Concentraciones necesarias para la curva de calibración del sistema en espectro UV-Vis.

Muestra	%	Conc. ( $\mu\text{g/mL}$ )
CC1	10	4.0
CC2	20	8.0
CC3	40	16.0
CC4	80	32.0
CC5	100	40.0
CC6	120	48.0

### 7.4.2. Curva de calibración para el método

La curva de calibración para el método debe realizarse usando al menos 6 tabletas que contengan 40 mg de pantoprazol sódico para una curva de 6 puntos (o sea, 6 concentraciones distintas). Deben pesarse individualmente, se tritura cada una y se coloca en matraz volumétrico de 1L con HCl 0.1 N, llevar a sonicador durante 20 minutos a 37°C

y terminar de aforar con HCl 0.1N; cada tableta representa un punto de concentración, por lo que, se debe tomar la alícuota necesaria y aforar en matraz de 5 mL para obtener las concentraciones siguientes:

**Tabla 17.** Concentraciones necesarias para la curva de calibración del método en espectro UV-Vis.

Tableta	Muestra	%	Conc. ( $\mu\text{g/mL}$ )
1	CC1	10	4.0
2	CC2	20	8.0
3	CC3	40	16.0
4	CC4	80	32.0
5	CC5	100	40.0
6	CC6	120	48.0

### 7.5. Obtención de información para la revisión bibliográfica

Para el caso de las teorías de disolución y cinéticas de disolución (sección 3 de este proyecto), se tomaron como base los documentos originales publicados por:

- Nerst (año 1904), artículo original “*Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen*” obtenido en la web <https://www.degruyter.com/> perteneciente a la editorial “De Gruyter” especializada en literatura académica. El doi del documento original es 10.1016/0378-5173(83)90064-9.
- Brunner (año 1904), artículo original “*Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen*” obtenido en la web <https://www.degruyter.com/> perteneciente a la editorial “De Gruyter” especializada en literatura académica. El doi del documento original es 10.1515/zpch-1904-4705.
- Dankswerts (año 1951), artículo original “*Significance of Liquid-Film Coefficients in Gas Absorption*” obtenido en la web <https://pubs.acs.org/> perteneciente a la base de información de la “American Chemical Society”, la sociedad científica especializada en la química. El doi del documento original es 10.1021/ie50498a055.
- Toor y Marchello (año 1958), artículo original “*Film-penetration model for mass and heat transfer*” obtenido en la web <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/> perteneciente a la base de información de la “American Institute of Chemical Engineers”, la organización profesional para ingenieros químicos. El doi del documento original es 10.1002/aic.690040118.
- Nedich y Kildsig (año 1972), artículo original “*Mechanism of Dissolution I: Mathematical Interpretation of Concentration Gradients Developed During Dissolution of a Solid*” obtenido en la web <https://onlinelibrary.wiley.com/>

- perteneciente a la base de información de la editorial “John Wiley and sons”, una base de datos académicos multimodal que contiene artículos y documentos de infinidad de ciencias. El doi del documento original es 10.1002/jps.2600610215.
- Costa & Sausa Lobo (año 2001), artículo original “*Modeling and comparison of dissolution profiles*” obtenido en la web <https://www.sciencedirect.com/> perteneciente a la base de información de la editorial “Elsevier”, una base de datos académicos multimodal que contiene artículos y documentos de infinidad de ciencias. El doi del documento original es 10.1016/s0928-0987(01)00095-1.
  - Hihuchi T. (año 1963), artículo original “*Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices*” obtenido en la web <https://onlinelibrary.wiley.com/> perteneciente a la base de información de la editorial “John Wiley and sons”, una base de datos académicos multimodal que contiene artículos y documentos de infinidad de ciencias. El doi del documento original es 10.1002/jps.2600521210.
  - Korsmeyer & Peppas (año 1983), artículo original “*Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers*” obtenido en la web <https://www.sciencedirect.com/> perteneciente a la base de información de la editorial “Elsevier”, una base de datos académicos multimodal que contiene artículos y documentos de infinidad de ciencias. El doi del documento original es 10.1016/0378-5173(83)90064-9.
  - Hixson & Crowell (año 1931), artículo original “*Dissolution Rates of Finely Divided Drug Powders I*” obtenido en la web <https://onlinelibrary.wiley.com/> perteneciente a la base de información de la editorial “John Wiley and sons”, una base de datos académicos multimodal que contiene artículos y documentos de infinidad de ciencias. El doi del documento original es 10.1002/jps.2600520114.
  - Noyes & Witney (año 1897), artículo original “*The rate of solution of solid substances in their own solutions*” obtenido en la web <https://pubs.acs.org/> perteneciente a la base de información de la “American Chemical Society”, la sociedad científica especializada en la química. El doi del documento original es 10.1021/ja02086a003.

En el caso de la información recabada para realizarse la revisión bibliográfica y las comparaciones de los perfiles de disolución y cinéticas de disolución, se consultaron las siguientes bases de datos de artículos científicos:

- Elsevier (web <https://www.sciencedirect.com/>)
- SciELO (web <https://www.scielo.org/>)
- Wiley Online Library (web <https://onlinelibrary.wiley.com/>)
- AIChE (web <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/>)

- ACS Publications (web <https://pubs.acs.org/>)

Los criterios de búsqueda para encontrar los artículos necesarios fueron:

Palabras:

- Pantoprazol (Pantoprazole, en inglés).
- Disolución (dissolution, en inglés).
- Perfil de disolución (dissolution profile, en inglés).
- Cinética de disolución (dissolution kinetics, en inglés).

Estas palabras fueron usadas individualmente y/o combinadas entre ellas para lograr una búsqueda más óptima de la información que se requería.

Idiomas:

- Artículos cuyo idioma fuera el español.
- Artículos cuyo idioma fuera el inglés.

Antigüedad:

- No más de 10 a partir de la fecha de este proyecto (es decir, de entre 2011 y 2021).

Tipo de información primaria:

- Que tuviera al menos un perfil de disolución del pantoprazol.
- Que se mencionara la metodología usada para la determinación del perfil de disolución.
- Que las presentaciones fueran de 20 o 40mg.
- Que la forma farmacéutica fuera en comprimido o comprimido recubierto.

Procedencia:

- Cualquier país, siempre y cuando el artículo cumpliera con los criterios anteriores (idioma, antigüedad, tipo de información primaria).

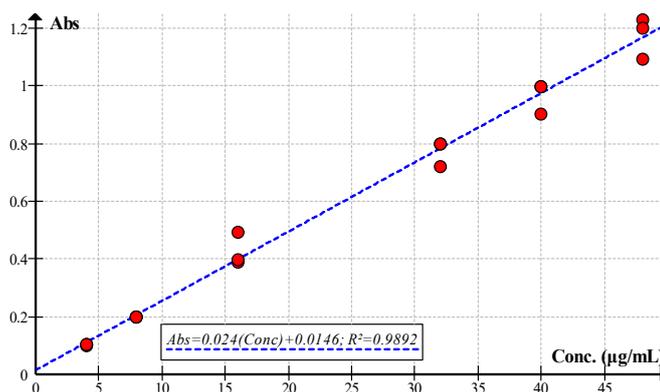
## 8. RESULTADOS

### 8.1. Curva de calibración del sistema

La curva de calibración se realizó de acuerdo a lo indicado en la *sección 5.3.1* de este documento. Los resultados se muestran a continuación.

**Tabla 18.** Concentraciones necesarias para la curva de calibración del sistema en espectro UV-Vis.

Muestra	%	Conc. (µg/mL)	Abs
CC1	10	4.0	0.099
			0.105
			0.102
CC2	20	8.0	0.200
			0.199
			0.200
CC3	40	16.0	0.492
			0.390
			0.399
CC4	80	32.0	0.722
			0.800
			0.799
CC5	100	40.0	0.902
			0.999
			0.998
CC6	120	48.0	1.093
			1.231
			1.199
<b>R<sup>2</sup></b>			0.9892
<b>Pendiente</b>			0.0240
<b>Intercepto</b>			0.0146



**Gráfico 7.** Gráfico de la regresión lineal de la curva de calibración del sistema respecto a los datos de la tabla 3.

Se realiza el Análisis de Varianza (ANADEVA) de la regresión lineal para determinar si el modelo lineal es el adecuado.

**Tabla 19.** ANADEVA de la regresión lineal de la curva de calibración del sistema.

	gl	SC	CM	Fcalc	F(0.05)
<b>Regresión</b>	1	2.79293	2.79293	1.47E+03	4.4940
<b>Error</b>	16	0.03045	1.90E-03		
<b>Total</b>	17	2.82338	0.16608		
<b>H<sub>a</sub> :</b>	El modelo lineal es el adecuado				Accepta
<b>H<sub>o</sub> :</b>	El modelo lineal no es el adecuado				Rechaza

Para la prueba de intercepto y pendiente se realizaron los cálculos con distribución de *T* de Student.

**Tabla 20.** Prueba de intercepto para la regresión lineal de la curva de calibración del sistema.

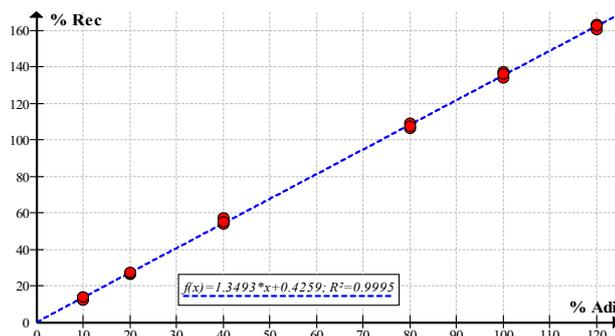
$t (0.025)_{(2)}$	$t \text{ calc}$	$t (0.025)_{(2)}$
-2.4581	0.7875	2.4581
Ha :	El intercepto es diferente de cero	Rechaza
Ho :	El intercepto no es diferente de cero	Acepta

**Tabla 21.** Prueba de pendiente para la regresión lineal de la curva de calibración del sistema.

$t (0.025)_{(2)}$	$t \text{ calc}$	$t (0.025)_{(2)}$
-2.4581	-1556.53	2.4581
Ha :	La pendiente es igual a uno	Acepta
Ho :	La pendiente no es igual a uno	Rechaza

## 8.2. Curva de calibración del método

La curva de calibración se realizó de acuerdo a lo indicado en la *sección 5.3.2* de este documento. Los resultados se muestran a continuación.



**Gráfico 8.** Regresión lineal de la curva de calibración del método respecto a los datos de la tabla 7.

**Tabla 22.** Concentraciones necesarias para la curva de calibración del método en espectro UV-Vis.

Muestra	%	% adicionado	% recobro
CC1	10	10	12.61
			13.96
			14.06
CC2	20	20	26.50
			27.27
			27.56
CC3	40	40	54.19
			57.18
			54.96
CC4	80	80	106.67
			109.08
			107.64

CC5	100	100	133.78
			137.54
			136.29
CC6	120	120	160.31
			163.11
			162.63
		<b>R<sup>2</sup></b>	0.9995
		<b>Pendiente</b>	1.3493
		<b>Intercepto</b>	0.4267

Se realizó la curva el Análisis de Varianza (ANADEVA) de la regresión lineal para determinar si el modelo lineal es el adecuado.

*Tabla 23. ANADEVA de la regresión lineal de la curva de calibración del método.*

	<i>gl</i>	SC	CM	F <sub>calc</sub>	F(0.05)
<b>Regresión</b>	1	5.51 <sub>10</sub> <sup>4</sup>	5.51 <sub>10</sub> <sup>4</sup>	3.20 <sub>10</sub> <sup>4</sup>	4.4940
<b>Error</b>	16	2.76 <sub>10</sub> <sup>1</sup>	1.72		
<b>Total</b>	17	5.51 <sub>10</sub> <sup>4</sup>	3.24 <sub>10</sub> <sup>3</sup>		
<b>H<sub>a</sub> :</b>	El modelo lineal es el adecuado				Accepta
<b>H<sub>o</sub> :</b>	El modelo lineal no es el adecuado				Rechaza

Para la prueba de intercepto y pendiente se realizaron los cálculos con distribución de *T* de Student.

*Tabla 24. Prueba de intercepto para la regresión lineal de la curva de calibración del método.*

<b>t (0.025)<sub>(2)</sub></b>	<b>t calc</b>	<b>t (0.025)<sub>(2)</sub></b>
-2.4581	0.7635	2.4581
<b>H<sub>a</sub> :</b>	El intercepto es diferente de cero	Rechaza
<b>H<sub>o</sub> :</b>	El intercepto no es diferente de cero	Accepta

*Tabla 25. Prueba de pendiente para la regresión lineal de la curva de calibración del método.*

<b>t (0.025)<sub>(2)</sub></b>	<b>t calc</b>	<b>t (0.025)<sub>(2)</sub></b>
-2.4581	178.77	2.4581
<b>H<sub>a</sub> :</b>	La pendiente es igual a uno	Accepta
<b>H<sub>o</sub> :</b>	La pendiente no es igual a uno	Rechaza

### 8.3. Uniformidad de contenido

La Uniformidad de contenido se realizó siguiendo el método reportado en la UPS 27 usando espectrofotometría UV-Vis.

*Tabla 26. Uniformidad de contenido de los tres genéricos usados en la prueba.*

Tableta	% de recobro		
	Genérico A	Genérico B	Genérico C
1	107.54	105.80	119.50
2	107.35	101.17	104.55

3	111.59	93.74	111.59
4	109.37	96.83	111.40
5	109.28	94.13	112.07
6	107.25	101.46	119.79
7	112.07	104.07	117.28
8	115.93	100.88	106.29
9	106.58	105.71	120.27
10	109.66	95.48	106.00
<b>Promedio</b>	109.66	99.93	112.88
<b>sx</b>	2.8734	4.6078	6.0597
<b>CV</b>	2.62%	4.61%	5.37%
<b>Int. de conf.</b>	109.04 – 110.28	98.89 – 100.97	111.58 – 114.17

#### 8.4. Variación de masa

La variación de masa se realizó de acuerdo a lo establecido en el MGA 0299 de la FEUM (y cuya descripción aparece en la sección 7.3 de este proyecto), cuyos resultados se muestran a continuación.

*Tabla 27. Variación de masa del Genérico A.*

Tableta	% declarado	$x_i$	Acepta
1	19.31	19.49	Si
2	19.38	19.45	Si
3	20.38	20.22	No
4	19.79	19.82	Si
5	19.69	19.80	Si
6	19.53	19.44	No
7	20.28	20.31	Si
8	20.92	21.01	Si
9	19.32	19.31	No
10	20.17	19.87	No

*Tabla 28. Variación de masa del Genérico B.*

Tableta	% declarado	$x_i$	Acepta
1	24.39	24.60	Si
2	23.88	23.53	No
3	21.90	21.80	No
4	22.64	22.52	No
5	21.79	21.89	Si
6	23.85	23.59	No
7	24.70	24.20	No
8	23.49	23.46	No
9	24.26	24.58	Si
10	21.54	22.20	Si

**Tabla 29.** Variación de masa del Genérico C.

Tableta	% declarado	$x_i$	Acepta
1	22.33	21.66	No
2	20.82	18.95	No
3	21.05	20.22	No
4	20.25	20.19	No
5	20.90	20.31	No
6	22.82	21.71	No
7	22.29	21.25	No
8	20.37	19.26	No
9	22.37	21.80	No
10	20.26	19.21	No

### 8.5. Determinación de cinéticas de disolución y factor de similitud de perfiles de disolución reportados en la literatura

En esta sección se presentan los resultados para la determinación de las cinéticas a partir de los perfiles de disolución reportados y una breve explicación sobre los resultados obtenidos. Es importante mencionar que la gran mayoría de ellos no presentaban determinación de cinética de disolución, por lo que, en esta investigación se han calculado dichas cinéticas de disolución a partir de los perfiles de disolución presentados en la bibliografía (tal y como aparece en secciones anteriores); para dichos cálculos se ha utilizado DDSolver® en Microsoft Excel 2019® y JMP® Pro 13.0 de SAS. De igual forma se han calculado parámetros que no se reportan en la bibliografía como lo son el Criterio de Akaike (AIC), los TMD y las eficiencias con ayuda de DDSolver® en Microsoft Excel 2019®.

Para el primer caso, los perfiles reportados por la Universidad de Khulna (Aparajita, Bishwajit, & Karmakar, 2011) se obtuvieron con tabletas comerciales con dosis de 20mg de principio activo. Las cinéticas de estos se muestran en la tabla 30.

La primera labor de este proyecto ha sido calcular el Criterio de Akaike (AIC) para la selección del mejor modelo cinético, ya que no se había determinado en el trabajo original; respecto al AIC se puede observar que de las cinco marcas comerciales de pantoprazol estudiadas en la universidad de Khulna, las marcas A y E presentan una cinética de Korsmeyer-Peppas, es decir, el fármaco está en una forma farmacéutica de liberación modificada, aunque, de acuerdo a su valor de  $n$  (0.137 y 0.186, respectivamente) pero no podría decirse qué tipo de mecanismo de liberación del fármaco tiene cada una específicamente, esto se debe a que ninguno de los dos valores está dentro de los criterios expuestos en las tablas 3 y 4 para sistemas hinchables y no hinchables en la cinética de Korsmeyer-Peppas; el artículo reporta que todas las marcas son comprimidos con cubierta. Ahora, como parte de este trabajo de investigación, también se han analizado otros parámetros que de igual manera no están reportados en la literatura original: por ejemplo, la marca E presenta una mejor eficiencia que la marca A (77.84% contra 75.10%, respectivamente); la eficiencia está definida como el área bajo la curva de disolución a tiempo  $t$ , expresada como el porcentaje del área del rectángulo comprendido

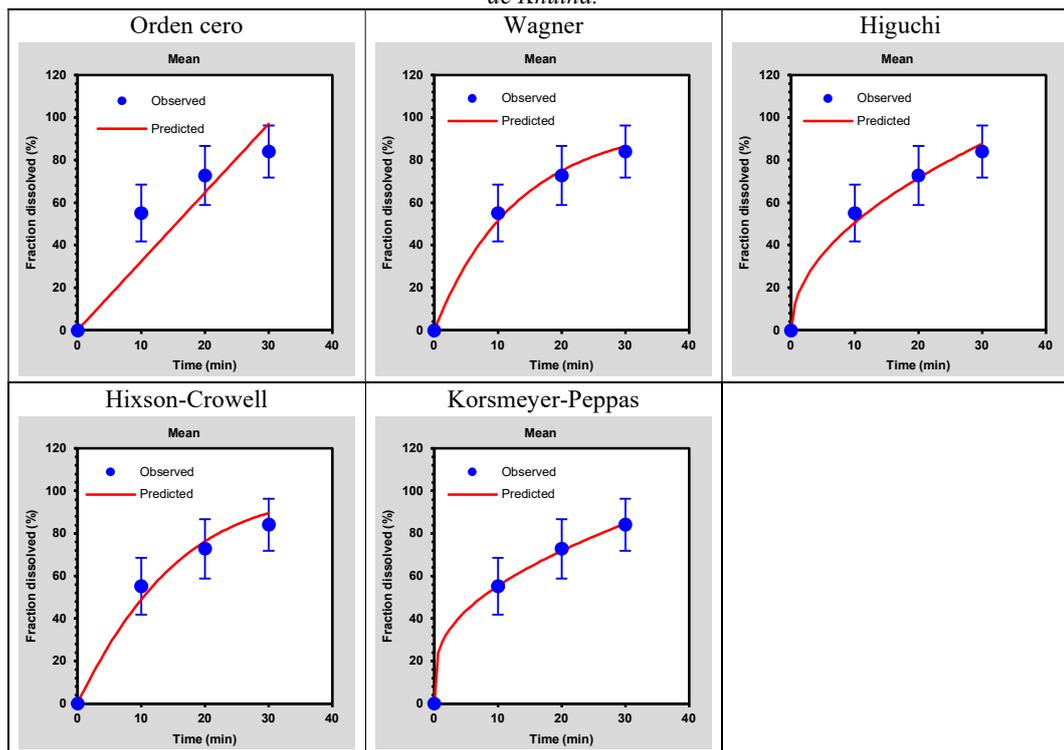
al 100% de disolución al mismo tiempo  $t$ . A partir de la comparación de los TMD realizada en este trabajo, iniciando entre la marca A y la marca E (ver tabla 30), puede deducirse que la marca E tiene un menor valor de TMD, lo que quiere decir que en promedio el tiempo de disolución de las moléculas antes de su liberación en el proceso de disolución es menor que en la marca A.

**Tabla 30.** Cinéticas de disolución de los perfiles reportados por la Universidad de Khulna.

		Formulación				
		A	B	C	D	E
Cero	$k$	2.611	3.160	3.688	3.078	3.632
	$r^2$	0.6447	0.9728	0.8015	0.8894	0.5874
	AIC	29.4335	<b>21.3238</b>	29.9892	26.2859	32.6974
Wagner	$k$	0.047	0.057	0.097	0.060	0.119
	$r^2$	0.8694	0.9461	0.9967	0.9985	0.9694
	AIC	25.4297	24.0647	<b>13.5419</b>	<b>9.1860</b>	22.2902
Higuchi	$k$	13.113	15.197	18.269	15.101	18.320
	$r^2$	0.9333	0.9453	0.9797	0.9961	0.9073
	AIC	22.7423	24.1255	20.8678	12.9362	26.7260
Hixson-Crowell	$k$	0.013	0.016	0.026	0.016	0.033
	$r^2$	0.8123	0.9628	0.9931	0.9869	0.9414
	AIC	26.8801	22.5811	16.5706	17.7396	24.8911
Korsmeyer-Peppas	$k$	34.198	5.704	26.299	14.186	55.620
	$n$	0.187	0.815	0.381	0.506	0.136
	$r^2$	0.9998	0.9742	0.9825	0.9941	0.9991
	AIC	<b>-0.6428</b>	21.4925	20.6439	14.9148	<b>8.7174</b>
TMD (min)		7.47	14.37	8.92	10.66	6.65
Ef (%)		75.10	52.10	70.26	64.47	77.84

En este trabajo también se han comparado a las marcas C y D, las cuales presentan una cinética de primer orden de Wagner según los cálculos realizados, lo que indica que la velocidad de liberación del fármaco de la forma farmacéutica es proporcional a la cantidad de fármaco remanente que permanece en esta, es decir, la velocidad de disolución disminuye con el tiempo. De igual forma, al realizar la comparación de la eficiencia, se ha concluido que la marca C tiene una mejor eficiencia que la marca D (70.26% y 64.47%, respectivamente) y, la marca C presenta también un menor valor de TMD (retiene por menos tiempo al fármaco en la forma farmacéutica). La única marca que presenta una cinética de orden cero es la B, en cuyo caso la liberación del fármaco se da en cantidades iguales por unidades de tiempo iguales. Su eficiencia es del 52.10%, la más baja de todas las marcas reportadas en la Universidad de Khulna, y es también quien más tiempo retiene al fármaco en su forma farmacéutica, dado que su TMD es de 14.37 minutos. De entre todas las marcas estudiadas, se concluye que la que presenta una mejor eficiencia es la marca E (77.84% de eficiencia) y con un TMD de 6.65 minutos, es decir la que menos tiempo en promedio mantiene al fármaco en la forma farmacéutica antes de ser liberado en el proceso de disolución. En la tabla 31 se muestran los gráficos de las cinéticas calculadas en este presente trabajo para cada marca; importante remarcar que dicha información que se ha proporcionado, incluyendo gráficos, no son reportados en el trabajo original de la Universidad de Khulna (a excepción del perfil de disolución).

**Tabla 31.** Gráficos de las cinéticas de disolución para los medicamentos reportados por la Universidad de Khulna.

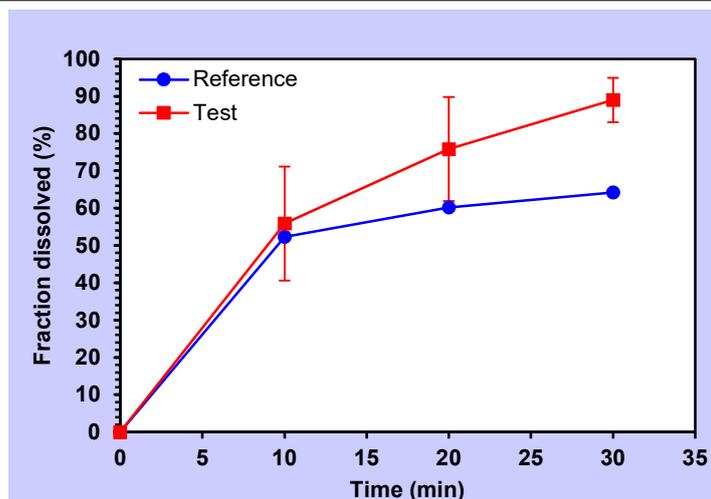


También en este trabajo se han calculado los factores de similitud ( $f_2$ ) de todas las formulaciones tomando en cuenta que la marca A es tomada como referencia. Dichos factores de similitud aparecen en la tabla 32 y el gráfico comparativo de los perfiles es el gráfico 9.

**Tabla 32.** Factor de similitud  $f_2$  de las marcas B, C, D y E (pruebas) comparadas contra la marca A (referencia) reportados por la Universidad de Khulna.

Prueba	$f_2$
B	39.71
C	34.28
D	48.87
E	34.25

Se ha determinado que cada marca tiene un factor de similitud  $f_2 < 50$ , lo que implica que ninguna de las marcas es similar a la marca A establecida como la referencia. En el propio gráfico comparativo del promedio de los perfiles de similitud (gráfico 9) se observa que la diferencia entre las marcas de prueba (curva roja) se encuentra muy distante del perfil de solución de la marca de referencia (curva azul), y las barras de error de dichas marcas de prueba son muy amplias, lo que indica que cada una de estas tiene muchas variaciones respecto a su disolución.



**Gráfico 9.** Promedio de disolución de los perfiles de prueba comparados contra el medicamento de referencia reportados por la Universidad de Khulna.

En el caso de los perfiles de disolución reportados por el Instituto de Ciencias Farmacéuticas de Nalanda (ICFN), las cinéticas que en este proyecto se han calculado se muestran en la tabla 33.

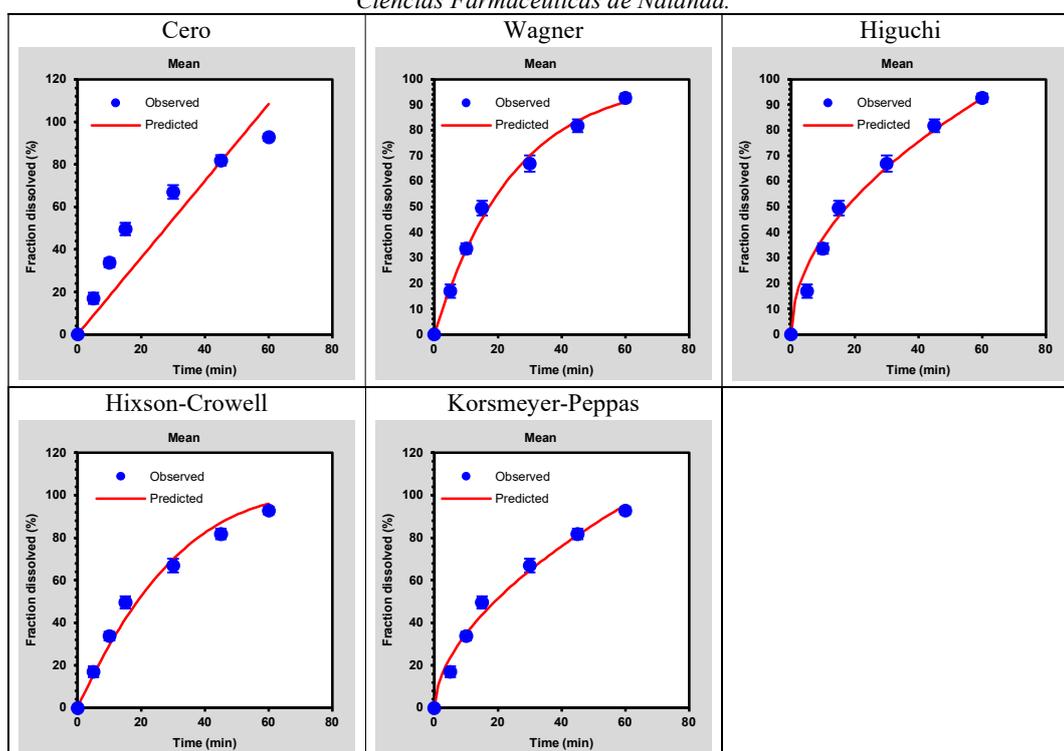
**Tabla 33.** Cinéticas de disolución de los perfiles reportados por el Instituto de Ciencias Farmacéuticas de Nalanda.

		Formulación			
		A	B	C	D
Cero	<i>k</i>	1.822	1.817	1.763	1.825
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.8508	0.7828	0.8233	0.8307
	AIC	50.6664	53.4269	51.5687	51.6512
Wagner	<i>k</i>	0.040	0.042	0.038	0.041
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9937	0.9909	0.9833	0.9979
	AIC	28.5304	<b>31.1794</b>	<b>35.0428</b>	<b>20.8512</b>
Higuchi	<i>k</i>	12.008	12.063	11.647	12.061
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9896	0.9675	0.9724	0.9841
	AIC	32.0066	40.1334	38.5657	35.0762
Hixson-Crowell	<i>k</i>	0.011	0.012	0.010	0.011
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9858	0.9732	0.9670	0.9879
	AIC	34.2235	38.7777	39.8280	33.1693
Korsmeyer-Peppas	<i>k</i>	9.186	10.426	9.206	9.571
	<i>n</i>	0.575	0.541	0.565	0.564
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9963	0.9638	0.9738	0.9877
AIC	<b>25.5301</b>	41.6051	38.9308	34.0089	
TMD (min)		21.38	18.82	21.15	20.03
Ef (%)		64.36	68.64	64.75	66.62

Para este estudio, el ICFN reporta el uso de formas farmacéuticas de 40mg de dosis. Se puede observar a partir de los datos calculados en este trabajo, que las cinéticas de los medicamentos etiquetados como A, B, C y D tienen un mayor tiempo de disolución del fármaco en la forma farmacéutica (TMD) comparados contra las cinco marcas reportadas

por la universidad de Khulna y estudiadas en este proyecto (cuyos datos están registrados en la tabla 30). De estas cuatro marcas y respecto a los cálculos aquí realizados, se ha logrado establecer que la marca A presenta una cinética de Korsmeier-Peppas y es quien más tiempo de disolución del fármaco tiene, un TMD de 21.38 min; para este caso, el valor de  $n$  es de 0.575, lo que señala que el mecanismo de liberación del fármaco es de difusión no Fickiana, ya que es de liberación prolongada con película delgada. En cuanto a las marcas B, C y D, según los cálculos realizados en este trabajo, presentan la misma cinética de disolución, de Wagner con tiempos de disolución relativamente elevados comparándolos contra los medicamentos reportados por la universidad de Khulna, pero permanecen dentro del rango de las otras marcas reportadas por el ICFN. En la tabla 34 es posible observar los gráficos para cada una de las cinéticas estudiadas.

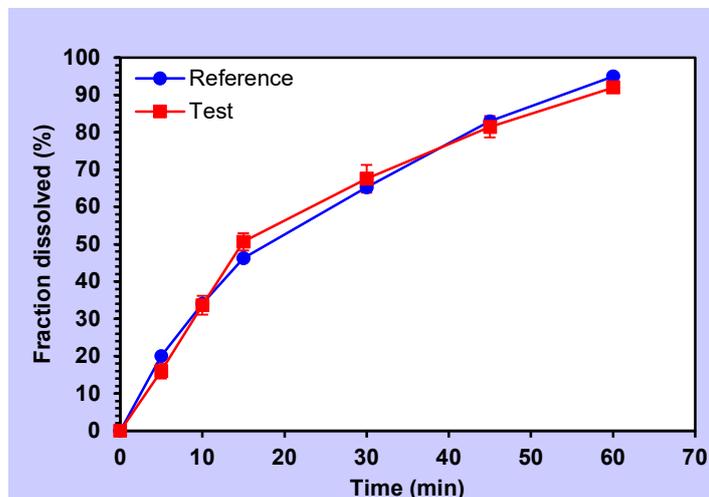
**Tabla 34.** Gráficos de las cinéticas de disolución para los medicamentos reportados por el Instituto de Ciencias Farmacéuticas de Nalanda.



En la tabla 35 se observan los factores de similitud determinados en este proyecto de investigación entre las marcas de prueba (B, C y D) con respecto a la marca de referencia (A); en este caso, puede concluirse que todas las marcas presentan un  $f_2 > 50$ , lo que de por medio señala que estas son similares al medicamento de referencia. De igual manera, en el gráfico 10 puede apreciarse que, en efecto, no hay gran variación entre los medicamentos de prueba (curva roja) ya que no se presenta una barra de error tan grande como ocurre con los medicamentos reportados por la universidad de Khulna; inclusive, la curva de los medicamentos de prueba es muy cercana a la convergencia con la curva del medicamento de referencia.

**Tabla 35.** Factor de similitud  $f_2$  de las marcas B, C y D (pruebas) comparadas contra la marca A (referencia) reportados por el Instituto de Ciencias Farmacéuticas de Nalanda.

Prueba	$f_2$
B	68.32
C	71.41
D	85.52



**Gráfico 10.** Promedio de disolución de los perfiles de prueba comparados contra el medicamento de referencia reportados por el Instituto de Ciencias Farmacéuticas de Nalanda.

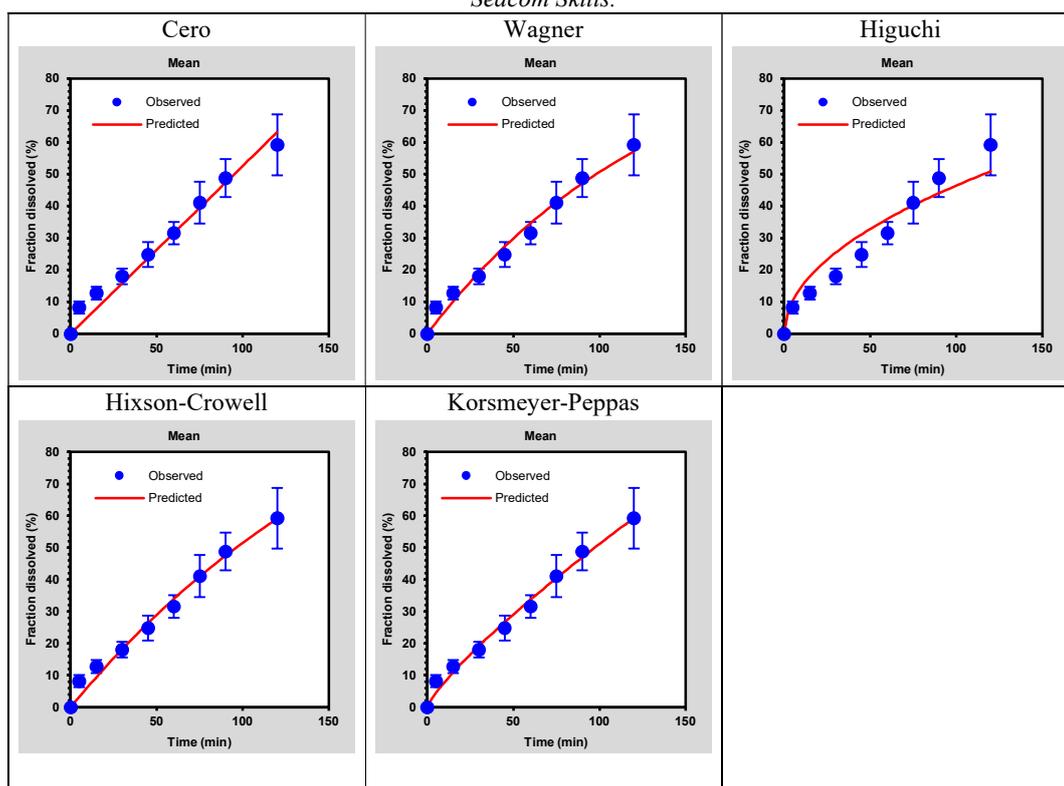
En las tablas 36 y 37 se muestran los cálculos de las cinéticas realizadas en este trabajo de investigación de cada uno de los perfiles de disolución de cuatro marcas del mercado reportados por la Universidad Seacom Skills. Las marcas A, B y C presentan una cinética de Korsmeyer-Peppas según los cálculos hechos; hay que señalar que este estudio reporta que no se utilizaron tabletas recubiertas, por lo que se realizó su perfil de disolución exclusivamente en medio ácido; al haber considerado en este proyecto el valor de  $n$  para este modelo cinético, cuyos valores son 0.886, 0.837, 0.807 y 0.731 para las marcas A, B, C y D respectivamente, y sabiendo que no son tabletas recubiertas, relacionando este factor con la tabla 4 que aparece en la sección de la cinética de Korsmeyer-Peppas, se puede concluir que la posible forma de las muestras es de geometría cilíndrica o esférica y la difusión en cualquiera de los dos casos es de tipo no Fickiana.

Para el caso de la marca C, respecto a los cálculos realizados en este trabajo, esta es la única que no presenta una cinética igual a las otras marcas, sino que, su cinética es de tipo Wagner, es decir, que la velocidad de disolución depende de la cantidad que aún queda por disolver y no de la cantidad ya disuelta en el medio. También puede concluirse que la gran mayoría presenta un valor de TMD elevado, esto comparado con los medicamentos reportados por la Universidad de Khulna y el Instituto de Ciencias Farmacéuticas de Nalanda; respecto a la eficiencia, es el medicamento D quien tiene la eficiencia más elevada (58.45%) mientras que la eficiencia más baja es la del propio medicamento de referencia (A), que apenas es del 52.71%.

**Tabla 36.** Cinéticas de disolución de los perfiles reportados por la Universidad Seacom Skills.

		Formulación			
		A	B	C	D
Cero	<i>k</i>	0.593	0.535	0.421	0.556
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9825	0.9740	0.9730	0.9502
	AIC	40.5387	41.9274	37.9846	47.8129
Wagner	<i>k</i>	0.008	0.007	0.005	0.008
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9704	0.9750	0.9886	0.9812
	AIC	45.2890	41.5648	<b>30.2468</b>	39.0481
Higuchi	<i>k</i>	5.209	4.712	3.716	4.953
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.8988	0.9124	0.9239	0.9461
	AIC	56.3449	52.8484	47.2968	48.5230
Hixson-Crowell	<i>k</i>	0.002	0.002	0.002	0.002
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9799	0.9795	0.9868	0.9782
	AIC	41.8141	39.7875	34.5191	40.3859
Korsmeyer-Peppas	<i>k</i>	0.988	1.106	0.993	1.840
	<i>n</i>	0.886	0.837	0.807	0.731
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9879	0.9856	0.9908	0.9889
	AIC	<b>39.2308</b>	<b>38.6017</b>	30.2526	<b>36.2794</b>
TMD (min)		56.74	54.69	51.78	49.86
Ef (%)		52.71	54.42	56.85	58.45

**Tabla 37.** Gráficos de las cinéticas de disolución para los medicamentos reportados por la Universidad Seacom Skills.

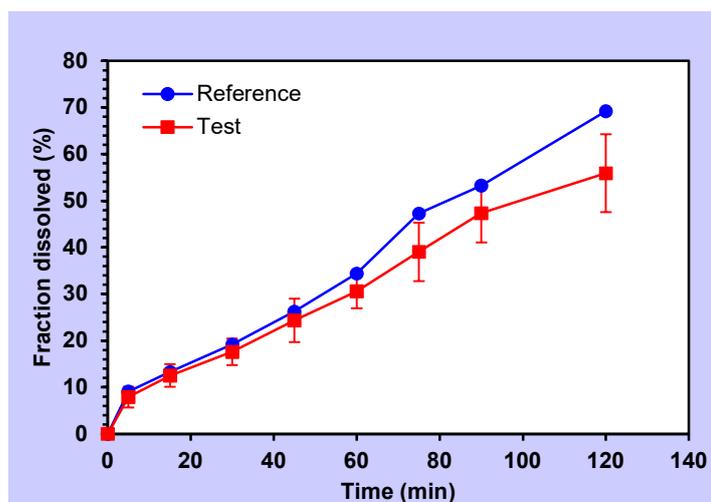


En la tabla 38 aparecen los factores de similitud calculados y determinados en este proyecto, y en dicha tabla es posible observar que los medicamentos B y D, los cuales

presentan la misma cinética que el medicamento de referencia, tienen un factor de similitud  $f_2 > 50$ , indicando así, que estos perfiles son similares al del medicamento de referencia. Sin embargo, en el caso del medicamento C, este perfil tiene un factor de similitud  $f_2 < 50$ , es decir, no hay similitud entre este perfil y el del medicamento de referencia.

**Tabla 38.** Factor de similitud  $f_2$  de las marcas B, C y D (pruebas) comparadas contra la marca A (referencia) reportados por la Universidad Seacom Skills.

Prueba	$f_2$
B	69.56
C	47.97
D	73.25



**Gráfico 11.** Promedio de disolución de los perfiles de prueba comparados contra el medicamento de referencia reportados por la Universidad Seacom Skills.

En las tablas 39 y 40 se presentan los datos aquí calculados de los perfiles de disolución obtenidos por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini; para este estudio, se reporta en la bibliografía que se usaron tanto formas farmacéuticas de 20mg como de 40mg de dosis. Analizando la tabla 39, donde se resumen las cinéticas calculadas en este proyecto y que corresponde a los perfiles de disolución para medicamento con 20mg, se observa que la *marca a* tiene una cinética de Korsmeyer-Peppas y, haciendo énfasis en que dichos comprimidos tienen recubierta, se puede relacionar el valor de su  $n$  (0.619) con la tabla 4 de la sección de cinética de Korsmeyer-Peppas y si se tratase de un sistema hinchable o no, el valor que arroja  $n$  con respecto a sistemas de película delgada indica que su mecanismo de liberación del fármaco es a través de difusión no Fickiana; en el caso de su contraparte con dosis de 40mg, es decir, la *marca A* (ver tabla 40), puede notarse que dicha presentación también presenta el mismo tipo de cinética, y cuyo valor de  $n$  (0.575) también corresponde a un tipo de difusión no Fickiana sin importar si es un sistema hinchable o no.

Los valores de TMD calculados en esta investigación, indican que para cada una de ambas presentaciones de la misma marca son de 22.40 y 21.38 minutos para la *marca a* y la *marca A*, respectivamente, valores muy cercanos entre ellos. Para el caso de la eficiencia,

también calculada en este proyecto de investigación, se observa que la presentación de 40mg que corresponde a la *marca A* es mayor que la de la presentación de 20mg que corresponde a la *marca a*, cuyos valores son 64.36% para el primer caso, y de 62.67% para el segundo.

**Tabla 39.** Cinéticas de disolución de los perfiles de dosis de 20mg reportados por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini.

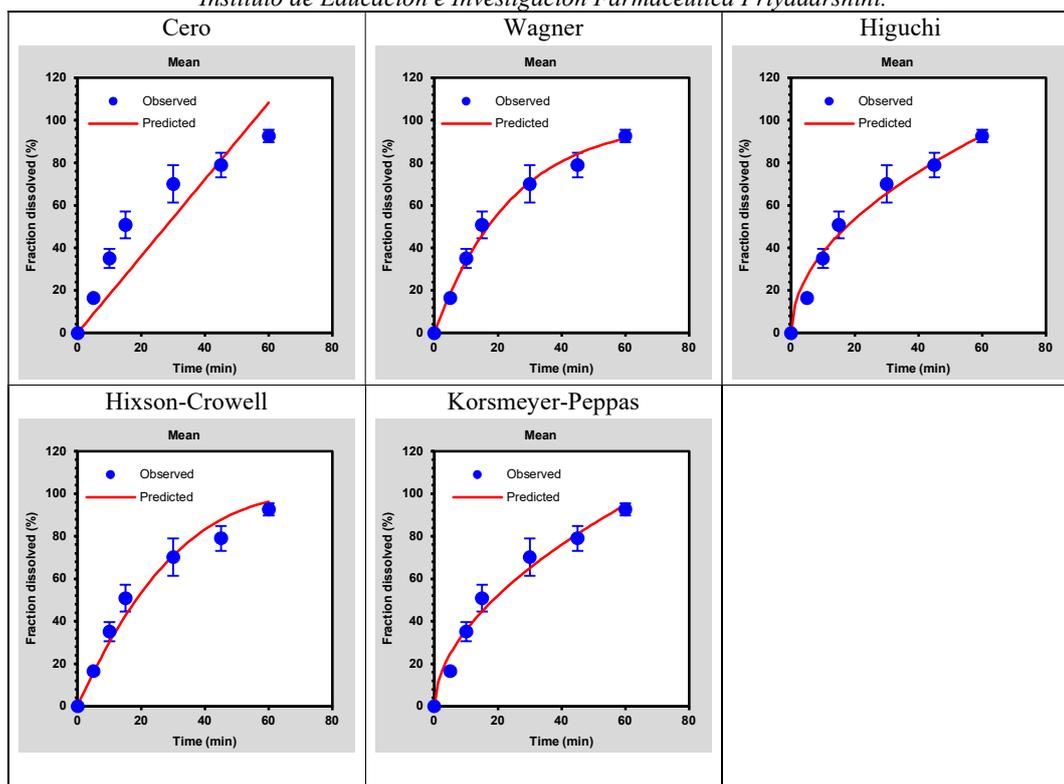
		Formulación			
		a	b	c	d
Cero	<i>k</i>	1.824	1.820	1.704	1.872
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.8908	0.7651	0.7060	0.7541
	AIC	48.8188	54.1226	54.1422	54.7393
Wagner	<i>k</i>	0.039	0.043	0.038	0.076
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9929	0.9868	0.9278	0.9871
	AIC	29.6523	<b>33.9820</b>	44.3134	<b>34.1278</b>
Higuchi	<i>k</i>	11.942	12.102	11.396	12.461
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9804	0.9547	0.9552	0.9561
	AIC	36.7838	42.6096	<b>40.9799</b>	39.3231
Hixson-Crowell	<i>k</i>	0.011	0.012	0.010	0.013
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9940	0.9698	0.8851	0.9728
	AIC	28.5560	39.7621	47.5679	39.3231
Korsmeyer-Peppas	<i>k</i>	7.774	10.584	12.065	11.277
	<i>n</i>	0.619	0.537	0.484	0.528
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9968	0.9480	0.9467	0.9487
	AIC	<b>24.7759</b>	44.2905	42.9187	44.4919
TMD (min)		22.40	17.83	21.98	18.02
Ef (%)		62.67	70.28	63.37	69.97

**Tabla 40.** Cinéticas de disolución de los perfiles de dosis de 40mg reportados por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini.

		Formulación			
		A	B	C	D
Cero	<i>k</i>	1.822	1.817	1.763	1.825
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.8508	0.7828	0.8233	0.8307
	AIC	50.6664	53.4269	51.5687	51.6512
Wagner	<i>k</i>	0.040	0.042	0.038	0.041
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9937	0.9909	0.9833	0.9979
	AIC	28.5304	<b>31.1794</b>	<b>35.0428</b>	<b>20.8512</b>
Higuchi	<i>k</i>	12.008	12.063	11.647	12.061
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9896	0.9675	0.9724	0.9841
	AIC	32.0066	40.1334	38.5657	35.0762
Hixson-Crowell	<i>k</i>	0.011	0.012	0.010	0.011
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9858	0.9732	0.9670	0.9879
	AIC	34.2235	38.7777	39.8280	33.1693
Korsmeyer-Peppas	<i>k</i>	9.186	10.426	9.206	9.571
	<i>n</i>	0.575	0.541	0.565	0.564
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9963	0.9638	0.9738	0.9877
	AIC	<b>26.5301</b>	41.6051	38.9308	34.0089
TMD (min)		21.38	18.82	21.15	20.03
Ef (%)		64.36	68.64	64.75	66.62

Para el caso de la *marca b*, respecto al AIC que se ha determinado en este trabajo, se concluye que su cinética es de Wagner, al igual que su contraparte de 40mg (la *marca B*), y también, dicha *marca b* presenta un menor valor de TMD que es de 17.83 minutos, muy cercano su contraparte con dosis de 40mg (ver la tabla 40) que tiene un valor de TMD de 18.82 minutos; la eficiencia es muy similar, 70.28% para la *marca b* y 68.64% para la *marca B*, siendo en ambos casos la mayor eficiencia en sus respectivas presentaciones de 20 y 40mg en este estudio. En el caso de la *marca c*, según los cálculos de determinación de cinética realizados en este proyecto, se concluye que esta presenta una cinética de Higuchi, sin embargo, su contraparte, *marca C*, presenta una cinética de Wagner. Esta diferencia entre ambas cinéticas, siendo que se trata de la misma marca, pero en dos presentaciones diferentes; en el caso del TMD calculados en este trabajo, la *marca c* tiene un valor de 21.98 minutos, un tiempo promedio de disolución muy similar al de la *marca C* cuyo valor es de 21.15 minutos. A pesar de que las cinéticas son distintas, este valor de TMD podría considerarse igual. La eficiencia que resulta en la *marca c* es de 63.37% que representa un valor menor a la eficiencia de la *marca C*, cuyo valor es de 64.75% mas pueden considerarse muy cercanos.

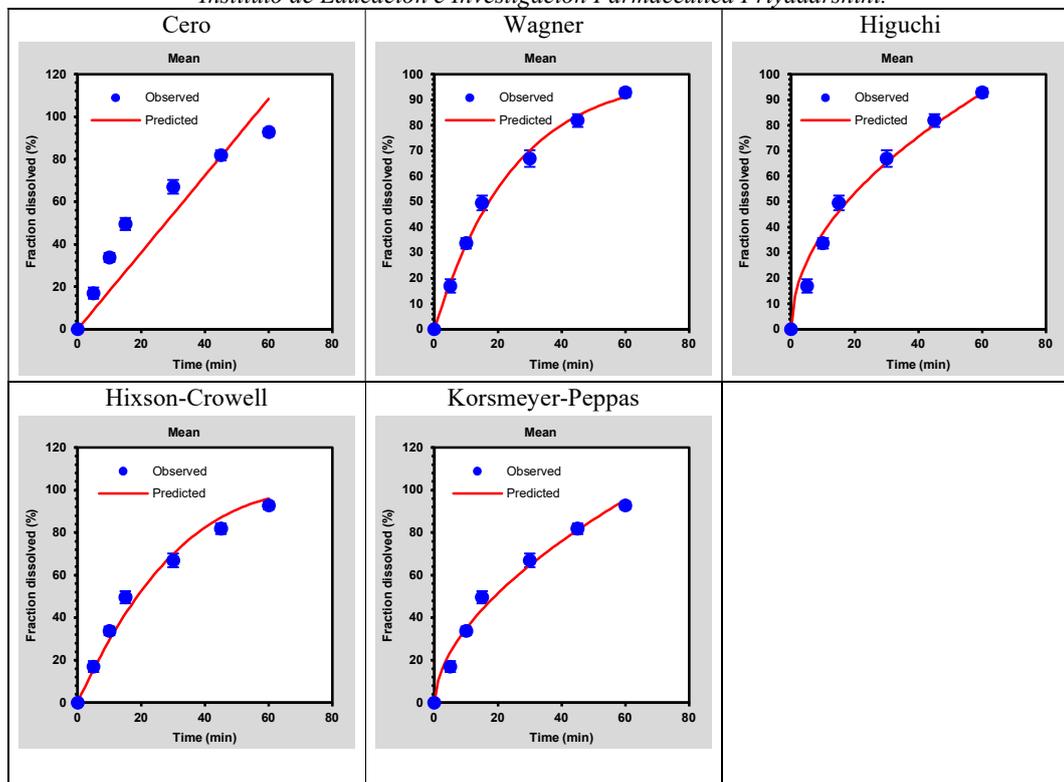
**Tabla 41.** Gráficos de las cinéticas de disolución para los medicamentos de 20mg reportados por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini.



Por último, en el caso de la *marca d* que corresponde a la presentación de 20mg, la cinética que ha sido calculada en este proyecto es la misma que la de su contraparte la *marca D* que corresponde a la presentación de 40mg, es decir, cinética de Wagner. El valor para uno de sus TMD, calculados aquí en este trabajo, son de 18.02 minutos y 20.03 minutos, respectivamente, siendo la presentación de 20mg la que presenta un menor

tiempo promedio de disolución del fármaco comparado con su contraparte de mayor dosis. La eficiencia de la *marca d* es de 69.97% siendo así también mayor respecto a su contraparte de mayor dosis, cuyo valor es de 66.62%. En las tablas 41 y 42 es posible apreciar los gráficos promedio de cada una de las cinéticas de estas marcas y la tendencia de predicción del modelo.

**Tabla 42.** Gráficos de las cinéticas de disolución para los medicamentos de 40mg reportados por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini.

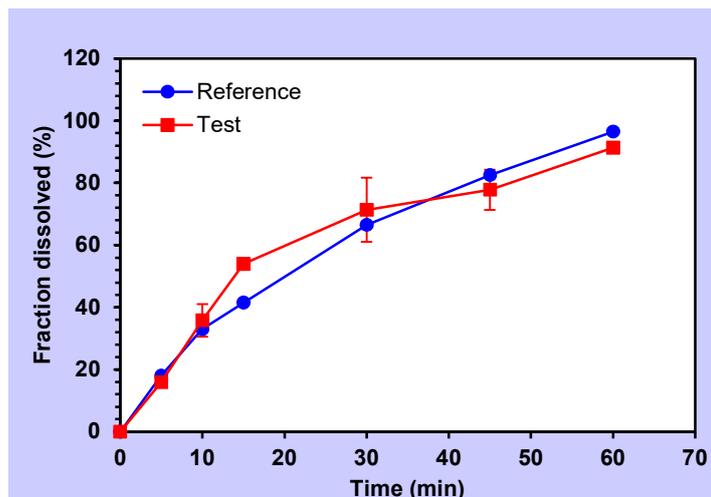


De igual forma, en este caso no sólo se compararán, como con los estudios anteriores, los perfiles de disolución respecto a sus debidas presentaciones sino, también serán comparados los perfiles de disolución entre cada presentación de cada marca.

En las tablas 43 y 44 de muestran los valores del factor de similitud  $f_2$  de las presentaciones de 20mg y de 40mg, respectivamente. En la tabla 43 se observa que las 3 marcas de prueba cumplen con el criterio de  $f_2 > 50$  para poder considerarse similares al medicamento de referencia (*marca a*). En el gráfico 12 se observa que la curva promedio de estas marcas de prueba de la presentación de 20mg (curva roja), de cierta forma converge a la curva del perfil de disolución de la referencia (curva azul).

**Tabla 43.** Factor de similitud  $f_2$  de las marcas b, c y d (pruebas) comparadas contra la marca a (referencia) para la presentación de 20mg reportados por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini.

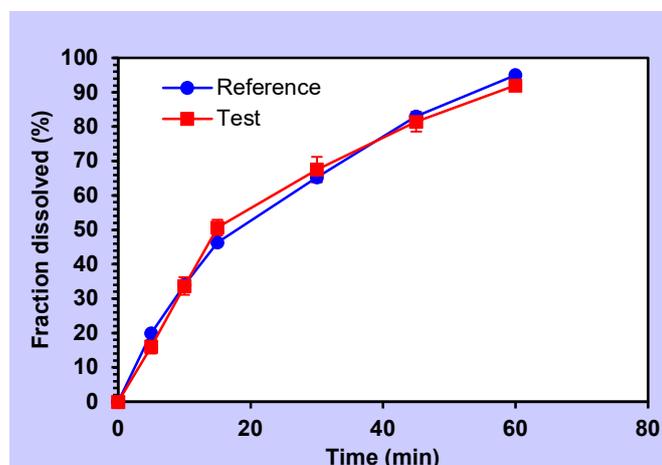
Prueba	$f_2$
b	59.79
c	54.36
d	57.55



**Gráfico 12.** Promedio de disolución de los perfiles de prueba (presentación de 20mg) comparados contra el medicamento de referencia reportados por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini.

**Tabla 44.** Factor de similitud  $f_2$  de las marcas B, C y D (pruebas) comparadas contra la marca A (referencia) para la presentación de 40mg reportados por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini.

Prueba	$f_2$
B	68.32
C	71.41
D	85.52

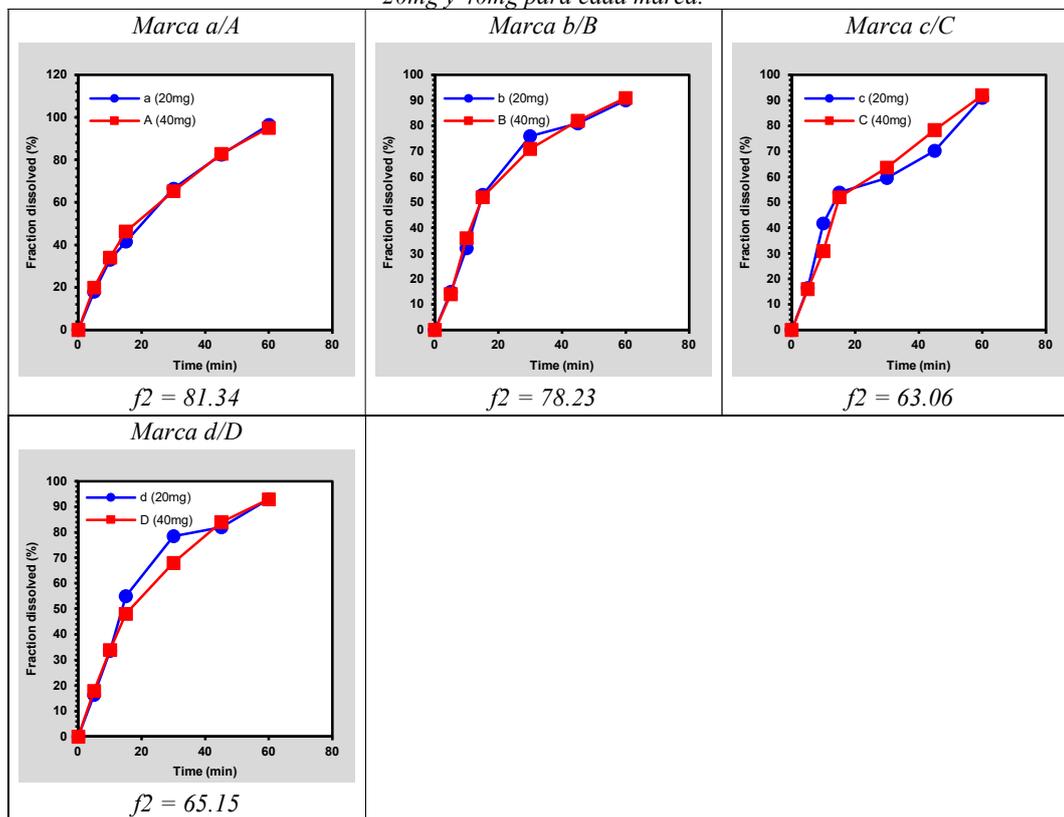


**Gráfico 13.** Promedio de disolución de los perfiles de prueba (presentación de 20mg) comparados contra el medicamento de referencia reportados por el Instituto de Educación e Investigación Farmacéutica Priyadarshini.

En la tabla 44 se observa de igual forma, que los factores de similitud  $f_2$  calculados en este proyecto de investigación, cumplen con el criterio  $f_2 > 50$  para que sus perfiles de disolución puedan ser considerados similares al perfil de disolución de la *marca A* (referencia). Igualmente, en el gráfico 13 es posible ver que la curva promedio de los perfiles de disolución de las marcas de prueba (curva roja) converge a la curva del perfil

de disolución de la referencia (*marca A*). En este caso, se puede decir que todos los medicamentos en ambas pruebas cumplen con este requisito necesario para ser aprobados. En la tabla 45 se muestra en resumen la comparación de los perfiles de disolución y el factor de similitud  $f_2$  para cada una de las marcas comparadas solamente con su contraparte, con el fin de poder determinar ahora, quienes de ellos tienen perfiles semejantes entre la misma marca.

**Tabla 45.** Comparación de perfiles de disolución y factor de similitud  $f_2$  entre las presentaciones de 20mg y 40mg para cada marca.



Como puede apreciarse, todos los factores de similitud cumplen con el criterio  $f_2 > 50$ , por lo que puede concluirse que cada perfil de ambas presentaciones (20 y 40mg) entre cada marca tiene similitud.

En la tabla 46 se presentan los resultados de las cinéticas calculadas en este trabajo de los perfiles de disolución reportados por la Universidad de Daffodil, que para dicho estudio se utilizaron presentaciones de 20mg. En ella puede apreciarse que, según los cálculos realizados en este proyecto, tres marcas (la A, B y D) tienen una cinética de Wagner, de las cuales, la marca B presenta el menor valor de TMD (15.37 minutos) según lo calculado y comparándolo contra las otras tres marcas; además, esta misma marca es la que tiene una mayor eficiencia (65.85%).

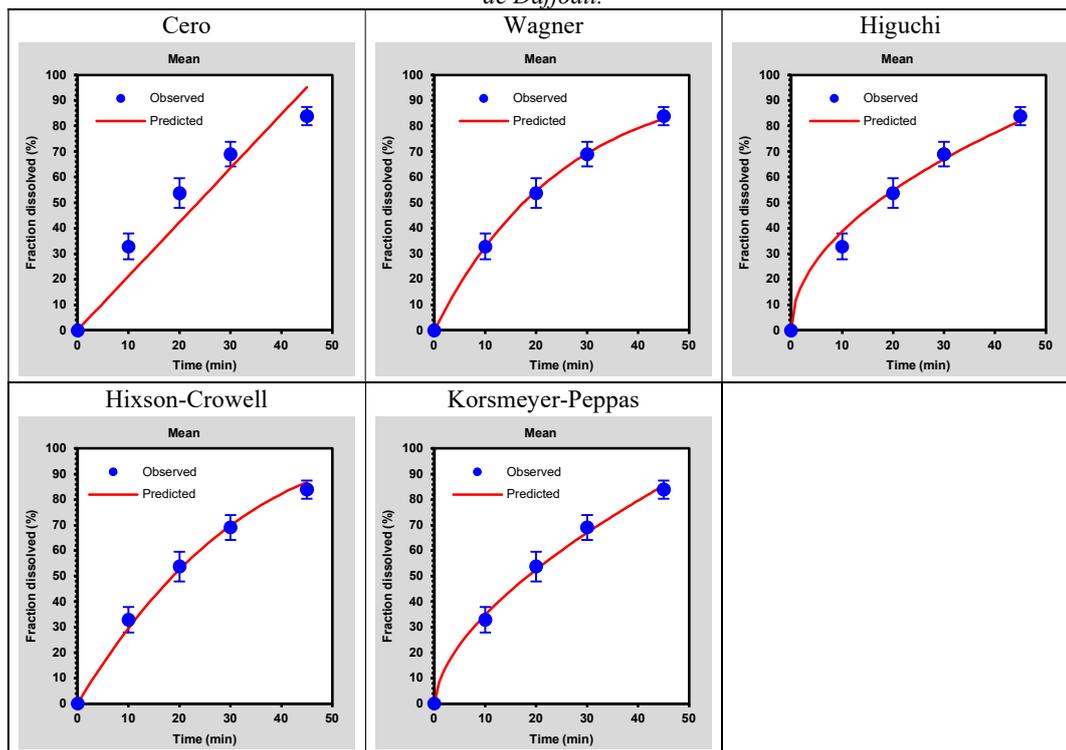
**Tabla 46.** Cinéticas de disolución de los perfiles reportados por la Universidad de Daffodil.

		Marca			
		A	B	C	D
Cero	<i>k</i>	2.151	2.288	2.039	1.986
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9045	0.8351	0.9242	0.9293
	AIC	32.3301	35.3385	30.6059	30.1648
Wagner	<i>k</i>	0.040	0.048	0.036	0.034
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9990	0.9991	0.9954	0.9989
	AIC	<b>9.6769</b>	<b>9.1246</b>	16.6138	<b>9.3903</b>
Higuchi	<i>k</i>	12.425	13.346	11.749	11.420
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9845	0.9969	0.9872	0.9766
	AIC	23.2329	15.5446	21.7082	24.6457
Hixson-Crowell	<i>k</i>	0.011	0.013	0.010	0.010
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9967	0.9871	0.9930	0.9971
	AIC	15.5074	22.6082	18.6733	14.1511
Korsmeyer-Peppas	<i>k</i>	8.536	13.075	7.516	6.683
	<i>n</i>	0.610	0.506	0.631	0.657
	<i>r</i> <sup>2</sup>	0.9919	0.9958	0.9997	0.9927
	AIC	20.5757	17.4942	<b>3.3409</b>	19.3894
TMD (min)		16.88	15.37	17.90	15.57
Ef (%)		62.48	65.85	60.23	60.96

La marca C es la única que presenta otro tipo de cinética de acuerdo a los cálculos determinados en este trabajo, que en este caso es Korsmeyer-Peppas; respecto al valor de su *n* (0.631) y sabiendo que se trata de un comprimido recubierto, puede deducirse que el mecanismo de liberación del fármaco es de tipo no Fickiana; tiene un TMD de 17.90 minutos respecto a lo que se ha determinado en este proyecto, la más alta de entre las marcas reportadas por esta Universidad, además de presentar la eficiencia más baja de entre todas las marcas (60.23%) apenas cercana a la eficiencia de la marca D. En la tabla 47 se presentan los gráficos del promedio de las cinéticas que se han determinado en este trabajo de cada uno de los perfiles de disolución.

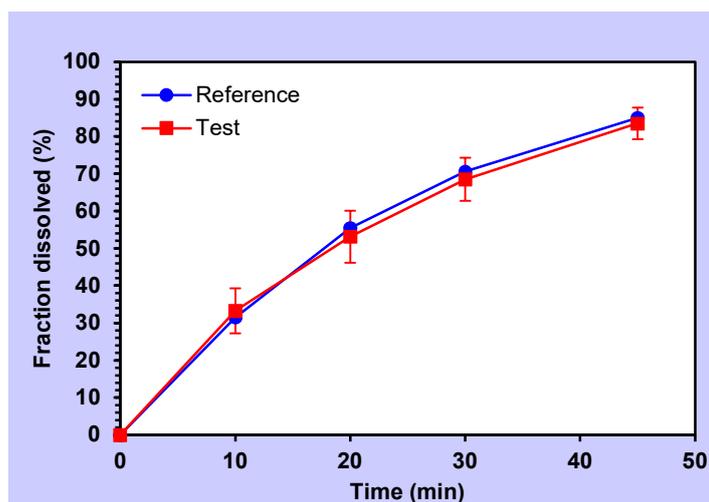
Como se observa en la tabla 48, las marcas de prueba (B, C y D) tienen un factor de similitud  $f_2 > 50$ , según los cálculos hechos aquí en este proyecto, lo que implica que los perfiles de disolución de dichas marcas convergen al perfil de disolución de la marca de referencia (marca A), es decir, son similares. Esto igualmente puede observarse en el gráfico 14.

**Tabla 47.** Gráficos de las cinéticas de disolución para los medicamentos reportados por la Universidad de Daffodil.



**Tabla 48.** Factor de similitud  $f_2$  de las marcas B, C y D (pruebas) comparadas contra la marca A (referencia) reportados por la Universidad de Daffodil.

Prueba	$f_2$
B	64.24
C	69.37
D	65.79



**Gráfico 14.** Promedio de disolución de los perfiles de prueba comparados contra el medicamento de referencia reportados por la Universidad de Daffodil.

En el caso de los perfiles reportados en la Universidad de Ankara, se pueden observar los resultados de las cinéticas en la tabla 13, en cuyo caso la investigación se basa en la investigación de Pantoprazol en forma de microesferas; de acuerdo a los resultados mostrados en dicha tabla 13, y dónde sólo se reportan los valores de  $r^2$  sin el AIC, se puede entonces decir que las tres formulaciones presentadas en dicha investigación siguen una cinética de Weibull, cuyos factores de forma ( $\beta$ ) son 0.999, 0.990 y 0.993 para las formulaciones 1, 3 y 4 respectivamente. En este caso no se analizan marcas para compararlas entre ellas respecto al factor de similitud, sino probar 3 nuevas formulaciones de Pantoprazol en forma de microesferas.

Para el caso de la Universidad San Francisco, se comparó solamente a un producto de prueba respecto con referencia en medio bio-relevante; el perfil de disolución aparece en las figuras 11 y 12. Respecto a la información mostrada en la tabla 14, y considerando que en este caso si se ha calculado el Criterio de Información de Akaike (AIC), tanto la referencia como la prueba tienen una cinética de Weibull; lamentablemente, no está calculado el valor de los factores de forma ( $\beta$ ). En este último estudio no puede calcularse el factor de similitud entre ambos perfiles de manera cuantitativa al no aparecer más información en la investigación que así lo permita.

La tabla 49 muestra las medidas de tendencia central de TMD para todas las marcas cuya cinética y parámetros fueron calculados en este proyecto con el fin de ampliar el análisis del estudio de los mismos; estas medidas de tendencia central se muestran agrupados por tipo de cinética.

**Tabla 49.** Resumen de medidas de tendencia central de los parámetros TMD (tiempo medio de disolución) y EF% (eficacia) agrupados por tipo de cinética

Cinética	Marcas que presentan esta cinética	TMD (min)			EF%		
		Prom.	sx	CV	Prom.	sx	CV
Cero	1	14.37	-	-	52.10	-	-
Wagner	14	20.07	11.44	57.00%	65.79	3.85	5.85%
Higuchi	1	21.98	-	-	63.37	-	-
Hixson-Crowell	0	-	-	-	-	-	-
Korsmeyer-Peppas	9	28.71	19.71	68.65%	63.35	8.48	13.38%
Weibull	4	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Como puede observarse en el caso de Weibull, dado que estos datos pertenecen únicamente a los perfiles reportados en la universidad de Ankara y de San Francisco, y que no presentan más datos más que las tablas que aparecieron anteriormente (tabla 13 y tabla 14), no se ha podido determinar parámetros como el TMD, la EF% y el factor de similitud  $f_2$ . En el caso de la cinética cero, ya que sólo ha sido una única marca la que lo presenta, no fue necesario calcular las medidas de tendencia central (desviación estándar y coeficiente de variación); lo mismo ocurre con la cinética de Higuchi, donde sólo hay una única marca que presenta esta cinética. Con estos cálculos determinados en este trabajo de investigación se puede observar que el TMD promedio de todas las marcas con cinética de Wagner es de 20.07 min y su EF% es igual al 65.79% en promedio; respecto a Korsmeyer-Peppas, estas formas farmacéuticas tienen un TMD promedio de 28.71 min con una EF% de 63.35% en promedio.

## 9. CONCLUSIONES

En la Uniformidad de contenido de los medicamentos genéricos realizada en este proyecto de investigación (ver tabla 26) se puede observar que hay una gran diferencia entre los coeficientes de variación, así como también en los intervalos de confianza. Esto puede reflejar una gran diferencia en los excipientes contenidos en cada medicamento genérico. Para la variación de masa (tablas 27, 28 y 29) puede observarse que de la marca del genérico A (tabla 27) sólo 6 tabletas (60%) son aceptables bajo el criterio establecido en el MGA 0299 de la FEUM; para la marca de genérico B (tabla 28) sólo 4 tabletas (40%) son aceptables; y para la marca de genérico C (tabla 29), ninguna de las tabletas cumple con el criterio de aceptación.

Tras su aparición en el año 2000 (hace ya 21 años), el pantoprazol ha sido uno de los BIP más utilizados a nivel mundial para tratar la ERGE; al ser de alta demanda, se tiene que someter a pruebas de calidad rigurosas entre las que destaca los perfiles de disolución para determinar parámetros que aseguren su correcta liberación. Dentro del estudio de perfiles de disolución es importante comprender el mecanismo de liberación del fármaco a través de la determinación de la cinética de disolución, ya que esta permite conocer el proceso mediante el cual se está liberando el principio activo a partir de la forma farmacéutica. En este proyecto de investigación se ha realizado dicho estudio a partir de los perfiles de disolución reportados en la bibliografía y que se han limitado sólo a eso (determinar el perfil de disolución sin calcular ni estudiar más parámetros). En este proyecto también, se realizó el cálculo de parámetros como el Criterio de Akaike (AIC) para definir la cinética más adecuada para cada perfil de disolución, así como también, se decidió calcular parámetros como los tiempos medios de disolución (TMD), la eficiencia y el factor de similitud  $f_2$ , esto con el fin de estudiar más ampliamente a los perfiles de disolución reportados y complementar los cálculos de las cinéticas (también realizados en este trabajo de investigación).

Puede observarse que hay un panorama más amplio para entender la disolución de formas farmacéuticas que contienen pantoprazol gracias a estos parámetros aquí calculados, y de ello se puede concluir lo siguiente:

1. El 44.82% de los perfiles reportados presentan una cinética de Wagner, lo que representa una mayoría de marcas con este tipo de mecanismo de disolución y liberación del fármaco; el 31.03% de los perfiles presenta una cinética de Korsmeyer-Peppas, el 13.79% de ellos tiene una cinética de Weibull, 6.89% una cinética de Higuchi y 3.44% cinética de orden cero.
2. Las eficiencias promedio de estos medicamentos están en un rango de entre 52.10 y 66%, y el promedio general calculado es de 61.75%; el intervalo de confianza al 95% de confiabilidad para dichas eficiencias es 51.34 - 72.16. En términos muy generales, es la cinética de Higuchi quien presenta mayor eficiencia, sin embargo, las demás cinéticas también tienen valores de eficiencia cercanos a la Higuchi.
3. Los tiempos medios de disolución están en un rango entre 14.37 y 28.71 minutos, teniendo como promedio general 20.7 minutos; en esta situación los CV% son

muy elevados debido a que varias de esas marcas tenían valores elevados de TMD debido al tipo de forma farmacéutica (liberación modificada).

4. Respecto a la cantidad de marcas que se compararon con su respectiva referencia, 19 en total, 14 de esas marcas que en este trabajo de investigación se ha calculado su factor de similitud tienen un valor de  $f_2 > 50$ , lo que representa que el 73.68% de las marcas son similares a su respectiva referencia.

Tomando como referencia a los artículos científicos donde se han reportado los perfiles de disolución de pantoprazol que se han utilizado para realizar este trabajo de investigación, se puede concluir que para la mayoría de estos (casi todos) es suficiente con determinar y reportar el perfil de disolución de las respectivas marcas estudiadas por cada unidad de investigación, sin embargo, es importante hacer resaltar que para un estudio de perfiles de disolución es necesario también tomar en cuenta parámetros como TMD (tiempo medio de disolución), factor de similitud ( $f_2$ ), calcular y determinar las cinéticas de disolución con los criterios pertinentes, para que de esta forma se tenga un panorama mucho más amplio del comportamiento de las formas farmacéuticas a estudiar.

## 10. OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS

- Se evaluó satisfactoriamente la calidad mediante revisión bibliográfica de algunos medicamentos de Pantoprazol del mercado nacional e internacional a través de parámetros como los Tiempos Medios de Disolución (TMD), Eficacia ( $Ef\%$ ) y determinación de los factores de similitud  $f_2$ .
- En el caso de los medicamentos genéricos analizados en este trabajo el porcentaje de principio activo declarado (valoración) para el genérico A fue  $\bar{x} = 99.35\%$ , para el genérico B  $\bar{x} = 99.93\%$  y para el genérico C  $\bar{x} = 102.7\%$ . En el caso del medicamento genérico A y el medicamento genérico B están dentro de las especificaciones farmacopeicas (no menos del 98% y no más del 102%), el medicamento genérico C está fuera de las especificaciones.
- Se compararon exitosamente las diferentes cinéticas de disolución de pantoprazol reportadas en la literatura, considerando los cálculos de determinación de las mismas realizadas en este proyecto.
- Se determinaron y compararon favorablemente los factores de similitud  $f_2$  de los perfiles de disolución reportados en la literatura a través de los cálculos que se determinaron en este proyecto de investigación.
- Con base en los objetivos y metas alcanzadas y ya nombradas, se puede afirmar concluyentemente que se alcanzó el objetivo general de este trabajo de investigación bibliográfica, es decir, se compararon provechosamente las

cinéticas de disolución de diferentes medicamentos de pantoprazol del mercado nacional e internacional.

## REFERENCIAS

1. Adnan A., B., Lina N., N., M.M., A., Nidal H., D., Mahmoud K., A., Ahmad M., A., & A.M.Y., J. (2002). Pantoprazole Sodium. En *Analytical profiles of drug substances and excipients* (Vol. 29, pág. 47). Saudi Arabia: Elsevier Science (USA).
2. Aparajita, M., Bishwajit, B., & Karmakar, U. K. (2011). Assesment of dissolution profile of Pantoprazole tablets available in Bangladesh. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 58-62.
3. Brunner, E. (1904). Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 47(1), 56-102. doi:10.1515/zpch-1904-4705
4. Calvet, X., & Ponce, J. (2006). Enfermedad por reflujo gastroesofágico: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Gastroenterología y hepatología*, 29(Supl. 3), 23-30.
5. Cárdenas Rodríguez, H. L., & Cortés Arroyo, A. R. (1996). *Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos*. CDMX, México: Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.
6. Comoglu, T., Gonul, N., Dogan, A., & Basci, N. (2008). Development and In Vitro Evaluation of Pantoprazole Loaded Microspheres. *Drug Delivery*, 15(5), 295-302.
7. Costa, P., & Sausa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 123-133. doi:10.1016/s0928-0987(01)00095-1
8. Dankswerts, P. V. (1951). Significance of Liquid-Film Coefficients in Gas Absorption. *Industrial & Engineering Chemistry*, 43(6), 1460-1467. doi:10.1021/ie50498a055
9. FEUM Pantoprazol Sódico. (s.f.). En FEUM 11a ed, *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (11 ed., Vol. 1, pág. 1245). México.
10. Gibaldi, M., & Feldman, S. (Octubre de 1967). Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations. Theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56(10), 1238-1244. doi:10.1002/jps.2600561005
11. González Álvarez, I., Fernández Teruel, C., Ruiz García, A., & Bermejo, M. (Noviembre de 2002). Ensayos de disolución y sus correlaciones in vivo-in vitro. *Farmacia Sudamericana*, 10(1), 3-21.
12. Haitham F., M., Mohamed A., I., Gamal M., M., & Adel, S. (2011). Assesment of the pharmaceutical quality of marketed enteric coated pantoprazole sodium sesquihydrate products. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 19, 123-127.
13. Higuchi, T. (Diciembre de 1963). Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(12), 1145-1149. doi:10.1002/jps.2600521210

14. Higuchi, W. I., & Hiestand, E. N. (Enero de 1963). Dissolution Rates of Finely Divided Drug Powders I. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(1), 67-71. doi:10.1002/jps.2600520114
15. Hixson, A., & Crowell, J. (1 de Agosto de 1931). Dependence of Reaction Velocity upon surface and Agitation. *Industrial & Engineering Chemistry*, 23(8), 923-931. doi:10.1021/ie50260a018
16. Huerta-Iga, F., Bielsa-Fernández, M., Remes-Troche, J., Valdovimos-Díaz, M., & Tamayo-de la Cuesta, J. (2016). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México*, 81(4), 208-222.
17. Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., & Peppas, N. A. (Mayo de 1983). Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Internacional Journal of Pharmaceutics*, 15(1), 25-35. doi:10.1016/0378-5173(83)90064-9
18. Mamun, M. (2014). *Performance evaluation of different brands of Pantoprazole tablets*. Disertación, Daffodil International University, Departament of Pharmacy, Facultad de Ciencias de la Salud Aliadas.
19. Manasa, K., Dileep, C., & Prasanna, K. (2013). Comparison and evaluation of different brands of commercially available Pantoprazole tablets. *Internacional Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 5(1), 21-31.
20. Nedich, R. L., & Kildsig, D. O. (Febrero de 1972). Mechanism of Dissolution I: Mathematical Interpretation of Concentration Gradients Developed During Dissolution of a Solid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61(2), 214-218. doi:10.1002/jps.2600610215
21. Nernst, W. (1904). Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 47(1), 52-55. doi:10.1515/zpch-1904-4704
22. Noyes, A. A., & Whitney, W. R. (Diciembre de 1897). The rate of solution of solid substances in their own solutions. *Journal American Chemical Society*, 19(12), 930-934. doi:10.1021/ja02086a003
23. Peralta-Pedrero, M., Lagunes-Espinoza, A., Cruz-Avelar, A., Juárez-Cedillo, T., Rodríguez-Moctezuma, R., López-Carmona, J.-M., & Mungía-Miranda, C. (2007). Frecuencia de síntomas de ERGE en adultos mayores que acuden a una unidad de medicina familiar. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 45(5), 447-452.
24. PubChem. (s.f.). Recuperado el 26 de Octubre de 2019, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4679#section=Pharmacology-and-Biochemistry>
25. Rani, N., Kumari, L., Reddy, M., & Reddy, B. (2012). Comparative in vitro evaluation of different commercially available brands of Pantoprazole tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(4), 1108-1111.
26. Remes-Troche, J., García-García, F., Rojas-Loureiro, G., Rivera-Gutiérrez, X., Reyes-Huerta, J., & Amieva-Balmori, M. (2019). Efectos sobre el pH intragástrico de 20 mg de levopantoprazol versus 40 mg de pantoprazol racémico durante los primeros 7 días de tratamiento en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Revista de Gastroenterología de México*.
27. Rossi de Campos, D., Klein, S., Zoller, T., Rogerio Vieria, N., Proença Barros, F., César Meurer, E., . . . Pedrazzoli, J. (2010). Evaluation of Pantoprazole

- formulations in different dissolution apparatus using biorelevant medium. *Arzneimittelforschung*, 60(1), 42-47.
28. Serra Pueyo, J. (2014). Puesta al día en el reflujo gastroesofágico. *Gastroenterología y hepatología*, 37(2), 73-82.
29. Susanta, P., Anannya, B., Indrani, k., Kumar Kara, D., Tathagata, R., & Peyel, M. (2017). Comparative in-vitro characterization of different commercially available brands of Pantoprazole sodium tablets. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6, 778-783.
30. Toor, H. L., & Marchello, J. M. (Marzo de 1958). Film-penetration model for mass and heat transfer. *AIChE Journal*, 4(1), 97-101. doi:10.1002/aic.690040118
31. Valverde Molina, E., González Muñoz, V., Gómez Maldonado, J., & Muñoz Castillo, I. (2008). Estabilidad de pantoprazol en unidades para nutrición parenteral. *Farmacia Hospitalaria*, 32(5), 290-292.
32. Wurster, D. E., & Taylor, P. W. (1965). Dissolution rates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54(2), 169-175. doi:10.1002/jps.2600540202



**Casa abierta al tiempo**  
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**UNIDAD XOCHIMILCO**

**PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL**

**COMPARACIÓN DE LA CINÉTICA DE  
DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS DE  
PANTOPRAZOL SÓDICO EN EL MERCADO.  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

**Alumno**

Jonathan Jesús Torres Zamudio

**Matrícula**

2113024214

**Dirección**

C. Felipe Carrillo Puerto Mz68A L11, Col. San Miguel Teotongo secc. La Cruz  
C.P. 09630, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México.

**Teléfono**

Casa: (55)89034285

Cel.: (55)40820356

**E-Mail**

[qfbjonathantorresz@gmail.com](mailto:qfbjonathantorresz@gmail.com)

**Asesor**

M. en C. María Luisa Margarita Vázquez Ramírez

CIUDAD DE MÉXICO  
NOVIEMBRE DE 2021

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. MARCO DE REFERENCIA .....	4
2.1. Propiedades generales del fármaco.....	4
2.2. Farmacodinamia y farmacocinética (PubChem, s.f.) .....	5
2.3. Espectro UV-Vis (Adnan A., y otros, 2002) .....	6
2.4. Marcas en el mercado mexicano .....	7
3. TEORÍAS DE DISOLUCIÓN Y CINÉTICA DE DISOLUCIÓN .....	7
3.1. Teorías de disolución.....	8
3.1.1. Teoría de capa estacionaria (Nernst, 1904) (Brunner, 1904) .....	8
3.1.2. Teoría de penetración (Dankswerts, 1951).....	13
3.1.3. Teoría combinada (Toor & Marchello, 1958) .....	14
3.1.4. Teoría de barrera interfacial (Nedich & Kildsig, 1972) .....	15
3.2. Cinética de disolución .....	16
3.2.1. Cinética de Wagner (Costa & Sausa Lobo, 2001).....	16
3.2.2. Cinética de Higuchi (Higuchi T. , 1963) .....	19
3.2.3. Cinética de orden cero .....	22
3.2.4. Cinética de Hixson-Crowell (Costa & Sausa Lobo, 2001).....	23
3.2.5. Cinética de Korsmeyer-Peppas (Korsmeyer, Gurny, Doelker, Buri, & Peppas, 1983) .....	23
4. PERFILES DE DISOLUCIÓN .....	26
4.1. Perfiles de disolución reportados en el sur de Asia.....	26
4.2. Perfiles de disolución reportados en el occidente asiático .....	30
4.3. Perfiles de disolución reportados en América del Sur.....	32
5. JUSTIFICACIÓN.....	33
6. OBJETIVOS.....	33
6.1. General.....	33
6.2. Específicos.....	33
7. METODOLOGÍA.....	34
7.1. Análisis espectrofotométrico UV-Vis (Adnan A., y otros, 2002) .....	34
7.2. Uniformidad de contenido (Haitham F., Mohamed A., Gamal M., & Adel, 2011) .....	34
7.3. Uniformidad de contenido por Variación de masa (MGA 0299).....	34
7.4. Curva de calibración (espectro UV-Vis) .....	35
7.4.1. Curva de calibración para el sistema .....	35
7.4.2. Curva de calibración para el método .....	35
7.5. Obtención de información para la revisión bibliográfica .....	36

---

8. RESULTADOS .....	38
8.1. Curva de calibración del sistema .....	38
8.2. Curva de calibración del método .....	40
8.3. Uniformidad de contenido .....	41
8.4. Variación de masa .....	42
8.5. Determinación de cinéticas de disolución y factor de similitud de perfiles de disolución reportados en la literatura.....	43
9. CONCLUSIONES.....	59
10. OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS .....	60
REFERENCIAS .....	61

## OBJETIVOS

### General

Realizar una comparación mediante una revisión bibliográfica de las cinéticas de disolución de diferentes medicamentos de pantoprazol del mercado nacional e internacional.

### Específicos

1. Evaluar la calidad de algunos medicamentos genéricos de Pantoprazol del mercado nacional.
2. Comparar las diferentes cinéticas de disolución de pantoprazol reportadas en la literatura.
3. Determinar y comparar el factor de similitud entre los diferentes perfiles de disolución reportados en la literatura.

## RESUMEN

El Pantoprazol es uno de los medicamentos más usados para el tratamiento de la ERGE (Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico) por lo que el aseguramiento de la calidad de los medicamentos es de gran importancia para brindar seguridad de la calidad de los mismos.

A nivel mundial se han reportado los perfiles de disolución de diferentes marcas de pantoprazol, sin embargo, en la literatura no se reporta más allá del simple perfil de disolución, siendo también de gran importancia otros parámetros; estos parámetros han sido calculados y determinados en este trabajo de investigación, tales como cinéticas de disolución, tiempos medios de disolución (TMD), la eficiencia (Ef%) y factor de similitud  $f_2$  para poder concluir que la calidad de estos medicamentos es la que indican las normas nacionales e internacionales.

Para lograr determinar satisfactoriamente los parámetros mencionados, en este proyecto de investigación se han calculado y determinado las cinéticas de disolución como orden cero, Wagner, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Weibull para cada una de las marcas, así como también se ha explicado a través de las teorías de disolución el comportamiento de disolución de cada uno de los medicamentos reportados en la literatura y consultados para la realización de este trabajo, de cuyos resultados se puede concluir que cada uno de estos medicamentos tienen cinéticas diferentes entre algunas marcas, sin embargo, aquellas que tienen cinéticas de disolución iguales pueden lograr tener un comportamiento de disolución muy similar, y parámetros como TMD, eficiencia y factor de similitud muy parecidos.

## OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS

- Se evaluó satisfactoriamente la calidad mediante revisión bibliográfica de algunos medicamentos de Pantoprazol del mercado nacional e internacional a través de parámetros como los Tiempos Medios de Disolución (TMD), Eficacia (Ef%) y determinación de los factores de similitud  $f_2$ .
- En el caso de los medicamentos genéricos analizados en este trabajo el porcentaje de principio activo declarado (valoración) para el genérico A fue  $\bar{x} = 99.35\%$ , para el genérico B  $\bar{x} = 99.93\%$  y para el genérico C  $\bar{x} = 102.7\%$ . En el caso del medicamento genérico A y el medicamento genérico B están dentro de las especificaciones farmacopeicas (no menos del 98% y no más del 102%), el medicamento genérico C está fuera de las especificaciones.
- Se compararon exitosamente las diferentes cinéticas de disolución de pantoprazol reportadas en la literatura, considerando los cálculos de determinación de las mismas realizadas en este proyecto.
- Se determinaron y compararon favorablemente los factores de similitud  $f_2$  de los perfiles de disolución reportados en la literatura a través de los cálculos que se determinaron en este proyecto de investigación.
- Con base en los objetivos y metas alcanzadas y ya nombradas, se puede afirmar concluyentemente que se alcanzó el objetivo general de este trabajo de investigación bibliográfica, es decir, se compararon provechosamente las cinéticas de disolución de diferentes medicamentos de pantoprazol del mercado nacional e internacional.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adnan A., B., Lina N., N., M.M., A., Nidal H., D., Mahmoud K., A., Ahmad M., A., & A.M.Y., J. (2002). Pantoprazole Sodium. En *Analytical profiles of drug substances and excipients* (Vol. 29, pág. 47). Saudi Arabia: Elsevier Science (USA).
2. Aparajita, M., Bishwajit, B., & Karmakar, U. K. (2011). Assesment of dissolution profile of Pantoprazole tablets available in Bangladesh. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 58-62.
3. Brunner, E. (1904). Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 47(1), 56-102. doi:10.1515/zpch-1904-4705
4. Calvet, X., & Ponce, J. (2006). Enfermedad por reflujo gastroesofágico: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Gastroenterología y hepatología*, 29(Supl. 3), 23-30.

5. Cárdenas Rodríguez, H. L., & Cortés Arroyo, A. R. (1996). *Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos*. CDMX, México: Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.
6. Comoglu, T., Gonul, N., Dogan, A., & Basci, N. (2008). Development and In Vitro Evaluation of Pantoprazole Loaded Microspheres. *Drug Delivery*, 15(5), 295-302.
7. Costa, P., & Sausa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 123-133. doi:10.1016/s0928-0987(01)00095-1
8. Dankswerts, P. V. (1951). Significance of Liquid-Film Coefficients in Gas Absorption. *Industrial & Engineering Chemistry*, 43(6), 1460-1467. doi:10.1021/ie50498a055
9. FEUM Pantoprazol Sódico. (s.f.). En FEUM 11a ed, *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos* (11 ed., Vol. 1, pág. 1245). México.
10. Gibaldi, M., & Feldman, S. (Octubre de 1967). Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations. Theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56(10), 1238-1244. doi:10.1002/jps.2600561005
11. González Álvarez, I., Fernández Teruel, C., Ruiz García, A., & Bermejo, M. (Noviembre de 2002). Ensayos de disolución y sus correlaciones in vivo-in vitro. *Farmacia Sudamericana*, 10(1), 3-21.
12. Haitham F., M., Mohamed A., I., Gamal M., M., & Adel, S. (2011). Assesment of the pharmaceutical quality of marketed enteric coated pantoprazole sodium sesquihydrate products. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 19, 123-127.
13. Higuchi, T. (Diciembre de 1963). Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(12), 1145-1149. doi:10.1002/jps.2600521210
14. Higuchi, W. I., & Hiestand, E. N. (Enero de 1963). Dissolution Rates of Finely Divided Drug Powders I. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(1), 67-71. doi:10.1002/jps.2600520114
15. Hixson, A., & Crowell, J. (1 de Agosto de 1931). Dependence of Reaction Velocity upon surface and Agitation. *Industrial & Engineering Chemistry*, 23(8), 923-931. doi:10.1021/ie50260a018
16. Huerta-Iga, F., Bielsa-Fernández, M., Remes-Troche, J., Valdovimos-Díaz, M., & Tamayo-de la Cuesta, J. (2016). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México*, 81(4), 208-222.
17. Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., & Peppas, N. A. (Mayo de 1983). Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Internacional Journal of Pharmaceutics*, 15(1), 25-35. doi:10.1016/0378-5173(83)90064-9
18. Mamun, M. (2014). *Performance evaluation of different brands of Pantoprazole tablets*. Disertación, Daffodil International University, Departament of Pharmacy, Facultad de Ciencias de la Salud Aliadas.
19. Manasa, K., Dileep, C., & Prasanna, K. (2013). Comparision and evaluation of different brands of commercially available Pantoprazole tablets. *Internacional Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 5(1), 21-31.
20. Nedich, R. L., & Kildsig, D. O. (Febrero de 1972). Mechanism of Dissolution I: Mathematical Interpretation of Concentration Gradients Developed During

- Dissolution of a Solid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61(2), 214-218. doi:10.1002/jps.2600610215
21. Nernst, W. (1904). Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 47(1), 52-55. doi:10.1515/zpch-1904-4704
  22. Noyes, A. A., & Whitney, W. R. (Diciembre de 1897). The rate of solution of solid substances in their own solutions. *Journal American Chemical Society*, 19(12), 930-934. doi:10.1021/ja02086a003
  23. Peralta-Pedrero, M., Lagunes-Espinoza, A., Cruz-Avelar, A., Juárez-Cedillo, T., Rodríguez-Moctezuma, R., López-Carmona, J.-M., & Mungía-Miranda, C. (2007). Frecuencia de síntomas de ERGE en adultos mayores que acuden a una unidad de medicina familiar. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 45(5), 447-452.
  24. PubChem. (s.f.). Recuperado el 26 de Octubre de 2019, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4679#section=Pharmacology-and-Biochemistry>
  25. Rani, N., Kumari, L., Reddy, M., & Reddy, B. (2012). Comparative in vitro evaluation of different commercially available brands of Pantoprazole tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(4), 1108-1111.
  26. Remes-Troche, J., García-García, F., Rojas-Loureiro, G., Rivera-Gutiérrez, X., Reyes-Huerta, J., & Amieva-Balmori, M. (2019). Efectos sobre el pH intragástrico de 20 mg de levopantoprazol versus 40 mg de pantoprazol racémico durante los primeros 7 días de tratamiento en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Revista de Gastroenterología de México*.
  27. Rossi de Campos, D., Klein, S., Zoller, T., Rogerio Vieria, N., Proença Barros, F., César Meurer, E., . . . Pedrazzoli, J. (2010). Evaluation of Pantoprazole formulations in different dissolution apparatus using biorelevant medium. *Arzneimittelforschung*, 60(1), 42-47.
  28. Serra Pueyo, J. (2014). Puesta al día en el reflujo gastroesofágico. *Gastroenterología y hepatología*, 37(2), 73-82.
  29. Susanta, P., Anannya, B., Indrani, k., Kumar Kara, D., Tathagata, R., & Peyel, M. (2017). Comparative in-vitro characterization of different commercially available brands of Pantoprazole sodium tablets. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6, 778-783.
  30. Toor, H. L., & Marchello, J. M. (Marzo de 1958). Film-penetration model for mass and heat transfer. *AIChE Journal*, 4(1), 97-101. doi:10.1002/aic.690040118
  31. Valverde Molina, E., González Muñiz, V., Gómez Maldonado, J., & Muñoz Castillo, I. (2008). Estabilidad de pantoprazol en unidades para nutrición parenteral. *Farmacia Hospitalaria*, 32(5), 290-292.
  32. Wurster, D. E., & Taylor, P. W. (1965). Dissolution rates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54(2), 169-175. doi:10.1002/jps.2600540202

**No. de páginas:** 71

**Lugar de realización:** Departamento de Control de Calidad, Sistemas Biológicos

**Prácticas realizadas en:**

**Proyecto genérico:**

**Contiene:**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fotografías         | <input checked="" type="checkbox"/> Ilustraciones |
| <input checked="" type="checkbox"/> Gráficas | <input type="checkbox"/> Mapas                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tablas   | <input type="checkbox"/> Diagramas                |
| <input type="checkbox"/> Trípticos           |   |

**Vo.Bo. Asesor:**



**Fecha liberación texto completo:** 00000000

**NOTA:** La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA**

**U**

**División de Ciencias**

**Departamento de Sistemas Biológicos**

**Licenciatura en Química Farmacéutica**

**COMPARACIÓN DE LA CINÉTICA  
DE LOS MEDICAMENTOS DE PANTOPRAZOL EN EL  
MERCADO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Torres Zamudio, Jonathan Jesús

**Asesores**

Interno: Vázquez Ramírez, María Luisa M.

Sistemas Biológicos  
Química Farmacéutica Biológica

COMPARACIÓN DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS DE PANTOPRAZOL SÓDICO  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Torres Zamudio, Jonathan Jesús 2113024214

Interno: Vázquez Ramírez, María Luisa Margarita

19 de Noviembre de 2021

71

Departamento de Control de Calidad, Sistemas Biológicos

X

X

X

00000000

**MODIFICACIONES DE PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL**  
Ciudad de México, a 16 de noviembre de 2021

**DRA. PATRICIA ENZALDO DE LA CRUZ**

Coordinadora Divisional de Servicio Social de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
P R E S E N T E

Me dirijo a usted de la manera más cordial para comunicarle acerca del cambio del título de trabajo, así como también la modificación del tipo de proyecto de Servicio Social del estudiante **JONATHAN JESÚS TORRES ZAMUDIO**, con matrícula **2113024214** de la licenciatura en **QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**.

Dicho trabajo fue aprobado como **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN** que se realizaría en **UAM XOCHIMILCO, DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD, SISTEMAS BIOLÓGICOS**, con clave y denominación:

**DETERMINACIÓN Y COMPARACIÓN DE CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS DE PANTOPRAZOL SÓDICO Y PANTOZOL**

Sin embargo, debido a la pandemia del virus COVID-19 que inició en el mes de marzo de 2020 y aún continúa afectando a gran parte del país y del mundo, el trabajo de investigación anteriormente mencionado tuvo que modificarse tanto en el tipo de proyecto como en el título, siendo ahora un **PROYECTO BIBLIOGRÁFICO** con título y denominación:

**COMPARACIÓN DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS DE PANTOPRAZOL SÓDICO EN EL MERCADO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Sin otro particular, agradezco su atención

Atentamente



**JONATHAN JESÚS TORRES ZAMUDIO**

Vo.Bo.



**M. EN C. MARÍA LUISA MARGARITA VÁZQUEZ RAMÍREZ**  
PROFESORA-INVESTIGADORA  
UAM-X

**VoBo**

**Contenidos Académicos**

**Reporte del Servicio Social**

*“COMPARACIÓN DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS DE PANTOPRAZOL SÓDICO EN EL MERCADO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.*

**Alumno: Jonathan Jesús Torres Zamudio**

**Matrícula 2113024214**



---

**M en C. María Luisa Vázquez Ramírez**

**No. Económico 13752**



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

Ciudad de México 26 de noviembre de 2021

ASUNTO: CARTA DE LIBERACIÓN DE SERVICIO SOCIAL

Dr. J. Esteban Barranco Florido

Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco

PRESENTE

Por este medio me permito comunicar a usted que el alumno **JONATHAN JESÚS TORRES ZAMUDIO**, con número de matrícula **2113024214**, de la carrera de **QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**; realizó el Servicio Social con el proyecto titulado: **"COMPARACIÓN DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS DE PANTOPRAZOL SÓDICO EN EL MERCADO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA"**, bajo la asesoría de la **M. en C. María Luisa Vázquez Ramírez**. El alumno realizó el servicio social en el periodo del 25 de noviembre de 2019 al 25 de mayo de 2020; cubriendo un total de 480 horas.

Por lo que solicito su apoyo para los trámites de liberación correspondientes.

Saludos cordiales.

Nombre y firma del asesor:

M. en C. María Luisa Vázquez Ramírez

No. Económico 13752

Nombre y firma del Alumno:

Jonathan Jesús Torres Zamudio

Matrícula No. 2113024214

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Laboratorio 107 Control de Calidad, Edificio N.

Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio

Calzada del Hueso No110, Col. Villa Quietud Alcaldía, Coyoacán, CDMX CP 04960.