



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL:

*“ANÁLISIS DE SOLUBILIDAD Y DISOLUCIÓN DE CARBAMAZEPINA A PARTIR
DE SISTEMAS LIPÍDICOS AUTOEMULSIONABLES”.*

ALUMNA: ILSE PAOLA NOLASCO RIVERA

MATRICULA: 2143025532

ASESORES:

DR. JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERÓN

DR. LUIS ALFONSO MORENO ROCHA

FECHA DE INICIO DEL PROYECTO: 21 SEPTIEMBRE DEL 2022

FECHA DE TÉRMINO DEL PROYECTO: 21 MARZO DEL 2023

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1 Solubilidad y disolución	4
2.2 Estrategias para mejorar la solubilidad de los fármacos	5
2.3 Sistemas Autoemulsionables de Entrega de Fármacos (SEDDS)	6
2.3.1 Caracterización	7
2.4 Excipientes lipídicos	7
2.4.1 Vehículo oleoso	8
2.4.2 Tensoactivos	10
2.4.3 Co-tensoactivos	13
2.5 Carbamazepina	14
2.5.1 Propiedades fisicoquímicas de la carbamazepina	14
2.5.2 Características generales	15
2.5.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	15
2.5.4 Aplicación terapéutica: enfermedad epiléptica	16
3. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	18
4. OBJETIVOS	19
4.1 Objetivo general	19
4.2 Objetivos específicos	19
5. MATERIALES Y MÉTODOS	20
5.1 Materiales	20
5.2 Métodos	21
5.2.1 Preparación de SEDDS	21
5.2.2 Preparación de buffer de fosfatos pH=6.8	22
5.2.3 Preparación de HCl 0.1 M	22
5.2.4 Perfil de disolución	22
5.2.5 Pruebas de solubilidad al equilibrio	23
5.2.6 Pruebas de selectividad	23
5.2.7 Pruebas de emulsificación en HCl y buffer	24
5.2.8 Pruebas de permeación	24
6. RESULTADOS	26
6.1 Solubilidad al equilibrio	26
6.2 Tiempo de emulsificación	27
6.3 Perfil de disolución	32
6.4 Pruebas de permeación	40
6.5 Tamaño de partícula	41
7. CONCLUSIONES	44
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

1. INTRODUCCIÓN

Los sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés) son mezclas isotrópicas de principalmente aceites, tensioactivos, cotensioactivos y codisolventes. La tecnología SEDDS está bien establecida como herramienta útil para la administración oral de agentes terapéuticos poco solubles en agua, que representan aproximadamente el 40 % de los nuevos fármacos candidato (Rohrer, et al 2018). Los SEDDS se desarrollaron originalmente para la ciclosporina de administración oral de concentración oleosa, formándose la emulsión O/W espontáneamente al introducirse con agitación suave en medios acuosos. La motilidad digestiva del estómago y el intestino proporciona la agitación necesaria para la autoemulsificación (Kommuru, et al., 2001).

La administración oral es la ruta más aceptada y favorecida. Sin embargo, desde el punto de vista industrial, el desarrollo de sistemas de administración oral sigue siendo un desafío, ya que varios fármacos son poco solubles y ligeramente permeables, lo que conduce a una baja biodisponibilidad.

La alta hidrofobicidad y la baja solubilidad intrínseca en medio acuoso son características cada vez más comunes en el desarrollo y comercialización de nuevos fármacos y medicamentos. Esto probablemente debido al deseo de una mayor potencia farmacológica junto con la comprensión de que la unión al receptor está mediada, al menos en parte, por interacciones hidrófobas (Hywel et al., 2013; Williams et al., 2013).

Es por eso que actualmente la optimización de los tratamientos farmacológicos mediante el diseño de nuevos sistemas de administración de fármacos se encuentra centrada en incrementar la solubilidad de estos. Específicamente, en los fármacos de la clase II, del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) como la carbamazepina, en el que el grado de solubilidad/disolución es el que afecta directamente su absorción y su biodisponibilidad (Chavda, 2010).

Por lo expuesto anteriormente, se han desarrollado diversas tecnologías que tienen como objetivo aumentar el grado de disolución y la solubilidad aparente, este trabajo presenta el desarrollo y la evaluación de SEDDS, que mejora la solubilidad de carbamazepina, incrementa su velocidad de disolución y su posible biodisponibilidad.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Solubilidad y disolución

La solubilidad de los fármacos es un parámetro fisicoquímico muy importante en la industria farmacéutica, tanto en el desarrollo como en la fabricación de fármacos, porque se relaciona con su eficacia. Este parámetro afecta al potencial de absorción del fármaco después de la administración oral y a la facilidad de manejo y pruebas en el laboratorio, así como en la producción.

Nayak & Panigrahi, 2012, definen la solubilidad como la concentración de un soluto en una solución saturada a una temperatura dada, y en términos cualitativos puede ser definida como la interacción espontánea de dos o más sustancias para formar una dispersión molecular homogénea.

Por otro lado, la disolución se define como el proceso por el cual un sólido se disuelve en un líquido, y la velocidad a la que tiene lugar se denomina velocidad de disolución y corresponde a un proceso cinético (Serajuddin, 2007).

La relación entre la velocidad de disolución y la solubilidad se puede expresar mediante la ecuación de Noyes-Whitney. Esta ecuación se modifica por el modelo de difusión de Nernst-Brunner que implica que la capa más externa del fármaco sólido se disuelve instantáneamente en una capa delgada de disolvente para formar una solución saturada de concentración C_s , y la transferencia del fármaco disuelto a la solución a granel ocurre por difusión de moléculas de fármaco a través de esta capa (Serajuddin, 2007).

La velocidad de transferencia a través de la capa sin agitar es una función del gradiente de concentración a través de la capa sin agitar, el ancho de la capa de difusión (h), el área superficial de contacto del sólido con el fluido de disolución (A) y la velocidad de difusión del fármaco en agua (D). El gradiente de concentración a su vez es una función de la concentración máxima de fármaco en la superficie del sólido en disolución (solubilidad del fármaco C_s) y la concentración en la masa bien agitada (C) esto puede ser apreciada en la ecuación 1 (Noyes & Whitney, 1897).

Ecuación 1. Noyes-Whitney

$$\frac{dc_x}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} (C_s - C)$$

El coeficiente de difusión (D) depende de la constante de Boltzmann (k), la temperatura absoluta (T), viscosidad del medio (η) y el radio de la molécula de soluto (r) según la ecuación de Stokes-Einstein (ecuación 2) (Smith, 2015).

Ecuación 2. Stokes-Einstein

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r}$$

De acuerdo con la ecuación 1 y 2, la velocidad de disolución es proporcional al área superficial y a la solubilidad. Por lo tanto, podemos decir que la forma más eficaz de mejorar la velocidad de disolución es incrementando la solubilidad. Dado que la solubilidad es una función de la resistencia de la red cristalina y la afinidad del soluto (fármaco) por el ambiente acuoso, se pueden definir tres estrategias principales para aumentar la solubilidad o la velocidad de disolución (Williams et al., 2013):

1. Reducir las fuerzas intermoleculares en estado sólido.
2. Incrementar la fuerza de interacción entre el soluto y el solvente en la solución.
3. Aumentar el área de superficie disponible para disolución.

2.2 Estrategias para mejorar la solubilidad de fármacos

Las estrategias para mejorar la solubilidad de fármacos clase II del SCB incluyen modificaciones estructurales, un enfoque profármaco y desarrollo de formulaciones farmacéuticas: reducción del tamaño de partícula, formación de sales, modificación de pH, aislamiento de co-cristales o polimorfos, complejación con ciclodextrinas, solubilización micelar, cosolvencia, formulaciones basadas en lípidos entre otras (Feeney et al., 2016).

2.3 Sistemas autoemulsionables de entrega de fármacos (SEDDS)

Los SEDDS (por sus siglas en inglés, *Self Emulsifying Drug Delivery Systems*), son mezclas isotrópicas de aceite, codisolvente y tensioactivo que forman nanogotas entre 50 y 300 nm al entrar en contacto con los fluidos corporales. Por lo tanto, los sistemas autoemulsionantes se propagan rápidamente en el tracto gastrointestinal y la flexibilidad digestiva del estómago y el intestino proporcionan la agitación necesaria para la autoemulsificación. Los SEDDS cuentan con numerosas ventajas como: la estabilidad física, procesos de fabricación simple y la administración oral a través de capsulas de gelatina blanda o dura (Nardin, *et al.*, 2018).

Según el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS), los fármacos de clase II son altamente permeables a través de la membrana intestinal, pero tienen una solubilidad limitada, mientras que los fármacos de clase IV tienen una solubilidad y permeabilidad deficientes. Ambos tipos de fármacos pueden dar lugar a variaciones en el comportamiento de absorción y, por tanto, en la biodisponibilidad oral. Por lo tanto, las mezclas lipófilas se utilizan para mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en agua. Sobre la base de una mejora en la velocidad y el grado de absorción, ya se podrían lograr perfiles de tiempo de sangre reproducibles (Kohli, *et al.*, 2010).

Un aspecto importante de los SEDDS es su capacidad para atravesar las diferentes barreras fisiológicas a las que están expuestos en el tracto gastrointestinal (Santiago-Villarreal, *et al.*, 2022). Entre las ventajas y desventajas de este tipo de sistemas se resumen en la tabla 1:

Tabla 1. Ventajas y desventajas de los SEDDS

VENTAJAS	DESVENTAJAS
La biodisponibilidad del fármaco mejora.	Estabilidad baja.
El efecto-interacción con los alimentos se reduce.	Las opciones en la forma de dosificación son reducidas.
Administración del fármaco por vía oral en cápsulas de gelatina blanda o dura (Heshmati <i>et al.</i> , 2013).	La tolerabilidad de las formulaciones con altos niveles de surfactantes sintéticos puede ser baja en los casos en que se pretenda una administración crónica (Vemula, <i>et al.</i> , 2010).

Los preconcentrados normalmente no dependen de la digestión para la liberación del fármaco. Por lo tanto, también se puede esperar una biodisponibilidad y reproducibilidad óptimas sin la administración conjunta de alimentos (Vemula et al.,2010).	Usualmente presentan una baja capacidad para mantener un compuesto poco soluble en solución, lo que puede resultar en la precipitación del compuesto en el TGI (Savla et al., 2017).
No se requiere enmascarar el sabor ni apariencia mediante el recubrimiento.	Czajkowska-Kośnik et al., 2015, mencionan que puede existir fuga del fármaco en las cápsulas.
Se elimina la necesidad de la contención de polvos posterior a la preparación inicial de la solución de llenado a granel.	Los procesos de fabricación son considerablemente más lentos que las capsulas convencionales o que los comprimidos (Haus, 2007).

Después de la administración oral, la formulación lipídica SEDDS se dispersa en el estómago y se forma una emulsión tras la dilución con fluido gástrico. Durante este proceso, el fármaco debe permanecer solubilizado durante el tiempo suficiente para permitir el vaciado gástrico y la posterior transferencia al intestino delgado para su absorción (Chen et al., 2012).

2.3.1 Caracterización

Dentro los estudios de caracterización fisicoquímica de los SEDDS, los parámetros que reflejan los atributos de calidad críticos son el tiempo de autoemulsificación, estabilidad física, tamaño de partícula, índice de polidispersidad y potencial zeta (Rojas, 2021).

2.4 Excipientes lipídicos

Se requiere encontrar la mezcla de excipientes específica para conseguir la eficiencia del sistema y lograr el objetivo de las formulaciones basadas en lípidos. Estas formulaciones van desde la más simple (un solo excipiente), dos excipientes que tienen una complejidad más alta, hasta aquellas que contienen mezclas de 3 o más excipientes. Las autoemulsiones corresponden a esta última, teniendo al menos un aceite, un tensoactivo, un co-tensoactivo y la solubilización del fármaco debe ser evaluada en la mezcla.

Las principales funciones de los excipientes son: dispersar o solubilizar al fármaco en la forma de dosificación para lograr la carga máxima, presentar eficiencia de emulsión espontánea y que en contacto con los fluidos gastrointestinales se presente absorción máxima manteniendo al fármaco solubilizado durante el paso en el TGI y finalmente prevenir o minimizar la degradación y el metabolismo del fármaco en un entorno fisiológico (Kallakunta, et, al, 2013).

2.4.1 Vehículo oleoso

Los sistemas de entrega de fármacos basados en lípidos contienen al fármaco disuelto o suspendido en aceites, la ventaja de usar aceites como vehículo oleoso es que los fármacos lipofílicos se pueden solubilizar y, por lo tanto, no requerir de su disolución en el tracto gastrointestinal (Rojas, 2021).

Para este trabajo se utilizaron como vehículos oleosos el ácido oleico, Capryol® 90 y Maisine®, los cuales se describen a continuación:

Ácido Oleico

Es un ácido graso monoinsaturado (AGMI), este tiene un doble enlace, está presente en casi todas las grasas animales y en aceites vegetales, especialmente en el aceite de oliva, donde puede alcanzar hasta un 80% (Juárez, s.f.).

Tabla 2. Características fisicoquímicas del ácido oleico

Nombre común	Crodolene, Crossential 094, Ácido oleico, Emersol, Glycon, Groco, Industreno, Metaupon, Neo-Fat, ácido cis-9-octadecenoico, ácido 9,10-octadecenoico, ácido oleinico, Prioleno.
Nombre químico	Ácido (Z)-9-octadecenoico.
Apariencia	Líquido oleoso de color amarillo o marrón pálido a casi incoloro, con un sabor y un olor ligero a manteca de cerdo.
Formula molecular	$C_{18}H_{34}O_2$
Peso molecular	282.47 g/mol
Viscosidad	25.6 mPa.s (30°C)
Densidad	0.895 g/L (25°C)
LogP	7.64
pKa	5.02 (25°C)
HLB	1

Tabla modificada de Rojas, 2021.

El ácido oleico es utilizado para disolver fármacos lipofílicos en aplicaciones parenterales como orales, así como agente emulsificante. Está incluido en el Listado de Ingredientes Inactivos de la FDA y en la de medicamentos no parenterales del Reino Unido así como en la Lista de los ingredientes Aceptables No Medicinales de Canadá (Rowe et al., 2009).

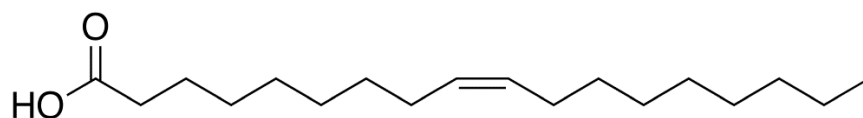


Figura 1. Estructura química del ácido oleico

Estructura del ácido oleico, imagen recuperada de: <https://uniquim.iquimica.unam.mx/compuesto-item/acido-oleico-0001/>

Capryol® 90

Es un tensoactivo insoluble en agua no iónico utilizado como vehículo oleoso, solubilizante y co-tensoactivo en formulaciones orales basadas en lípidos 24 además de que potencia la biodisponibilidad (Chen et al., 2012; PubChem Database, Capryol 90, 2019). Es un líquido aceitoso que consiste principalmente en ésteres de propilenglicol del ácido caprílico (C8), compuestos principalmente de monoésteres y una pequeña fracción de diésteres (Gattefossé, 2019).

Tabla 3. Características fisicoquímicas de Capryol® 90

Nombre común	Capryol® 90 (Gattefossé), Capmul PG-8 (Abitec), octanoato de propilenglicol,
Nombre químico	Monocaprilato de propilenglicol, 2-Hidroxipropil octanoato.
Formula molecular	$C_{11}H_{22}O_3$
Peso molecular	202.294 g/mol
Viscosidad	20 mPa.s (20°C)
Densidad	0.895 g/L (25°C)
HLB	6-7

Tabla modificada de Rojas, 2021.

Es usado generalmente como solubilizante, vehículo oleoso y como co-tensoactivo en formulaciones orales (Gattefossé, 2019).

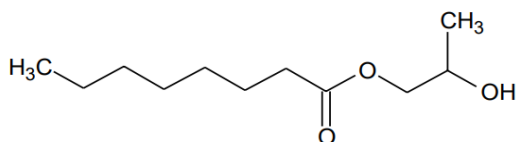


Figura 2. Estructura química del Capryol® 90
Estructura del Capryol® 90, recuperada de: <https://jglobal.jst.go.jp/images/chemical/detail/001/064/J106.464I.png>

Maisine® CC

Es un aceite compuesto de mono-, di- y triglicéridos de cadena larga, principalmente de ácidos linoleico (C18: 2) y oleico (C18: 1), predominando la fracción diéster. Usado en formulaciones basadas en lípidos para solubilizar y aumentar la biodisponibilidad oral de fármacos lipofílicos poco solubles en agua. Se utiliza en formulaciones de lípidos autoemulsionables (Tipo I, II y III) como vehículo aceitoso (Chen et al., 2012; Gattefossé, 2019). En el caso de las autoemulsiones que incorporan glicéridos de cadena larga como Maisine®, este puede ser añadido y/o mezclado a temperaturas entre 40-60°C para reducir su viscosidad (Constantinides, 1995).

Tabla 4. Características fisicoquímicas de Maisine® CC

Nombre común	Maisine® CC
Nombre químico	Monolinoleato de glicerilo
Viscosidad	120 mPa.s (20°C)
HLB	1

(Gattefossé, 2020)

Se emplea como solubilizante de fármacos, así mismo, ayuda a aumentar la solubilidad de éstos.

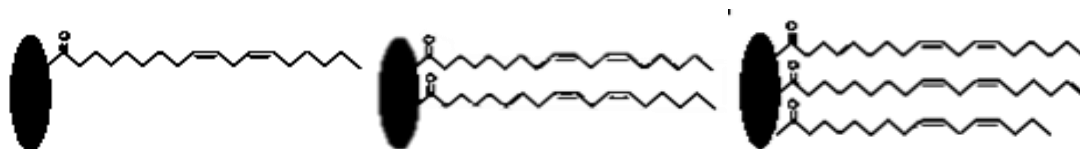


Figura 3. Estructura química del Maisine® CC
"Maisine® CC Glycerol monolinoleate" Imagen recuperada de Gattefossé, 2020.

2.4.2 Tensoactivos

Los tensoactivos son moléculas anfifílicas con una porción hidrofílica y otra hidrofóbica, que reducen la tensión en la interfase (Gautam y Tyagi 2006). La

presencia de tensoactivos en un medio acuoso incrementa la solubilidad en agua, Las propiedades de un tensoactivo son caracterizadas principalmente por cuatro parámetros: concentración micelar crítica (CMC), número de agregación (n_a), balance hidrofílico–lipofílico (HLB) y punto de nube (PN). Estos parámetros indican el potencial del tensoactivo como agente emulsificante y de superficie, determinando su aplicación en diversas áreas (Jiménez, et al, 2010).

Generalmente los tensoactivos hidrofílicos con $HLB > 12$ proporcionan gotas de emulsión más finas y uniformes en comparación con los tensoactivos lipofílicos con valores de HLB bajos. Pero en muchos casos, es la combinación de surfactantes de bajo y alto HLB lo que lleva a formación de microemulsiones estables (Chen, et al., 2012). Debido a su naturaleza no tóxica los tensoactivos no iónicos son los más utilizados para la formulación de SEDDS.

En el desarrollo de esta investigación se utilizaron como tensoactivos: Kolliphor® ELP, Labrasol® y Tween® 80, los cuales se describen a continuación.

Kolliphor® ELP

Es un solubilizante, emulsionante y tensoactivo primario no iónico obtenido por reacción aceite de ricino con óxido de etileno en una relación molar de 1:35. El componente principal de Kolliphor® ELP es el ricinoleato de polietilenglicol de glicerol, que, junto con los ésteres grasos de polietilenglicol, forma parte del producto. La parte hidrófila consiste en polietilenglicoles libres y glicerol etoxilado (BASF Pharma, 2023).

Kolliphor® ELP es altamente purificado, ya que se encontró que la estabilidad se ve mejorada con la alta pureza.

Tabla 5. Características fisicoquímicas de Kolliphor® ELP

Nombre común	Kolliphor® ELP
Nombre químico	Polioxil-35-aceite de ricino.
HLB	12-14
pH	6-8 (100g/l, 20°C)
Punto de fusión	4°C

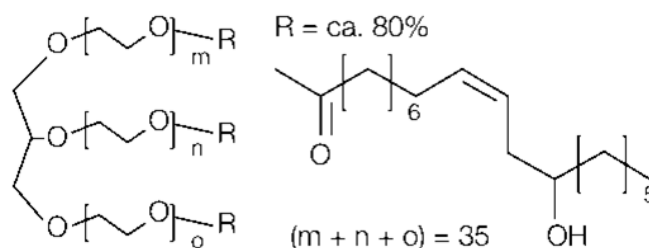


Figura 4. Estructura del Kolliphor® ELP
 “Diagrama de la forma molecular Kolliphor® ELP” recuperado de:
<https://pharma.basf.com › technicalinformation>.

Labrasol®

Es un solubilizante y surfactante O/W para microemulsión. Capaz de formar espumas ligeras con dispositivo de bomba (no requiere gas). La seguridad de uso se deduce de extensas evaluaciones toxicológicas y precedencia de uso (Gattefossé, 2023). Este compuesto se deriva del triglicérido de cadena media de ácido cáprico y caprílico.

Tabla 6. Características fisicoquímicas del Labrasol®

Nombre común	Labrasol®
Nombre químico	Caprilcaproilo-8-polioxilglicéridos
HLB	12
Viscosidad	80-110 mPa.s

Tiene una gran capacidad de autoemulsificación y solubilización.

Tween® 80

Es un tensoactivo no iónico identificado como agente emulsionante de aspecto líquido, viscoso de coloro amarillo y soluble en agua. Es capaz de formar emulsiones O/W.

Tabla 7. Características fisicoquímicas del Tween® 80

Nombre común	Tween® 80
Nombre químico	Polisorbato 80, Polioxietilen 20 sorbitan monooleato, Sorbimacrogol oleato 300.
HLB	15
Viscosidad	mPa.s

Este compuesto se deriva de la etoxilación del sorbitano y la posterior mono esterificación con el ácido oleico. Está formado por poliéteres (20 óxidos de etilenos por molécula).

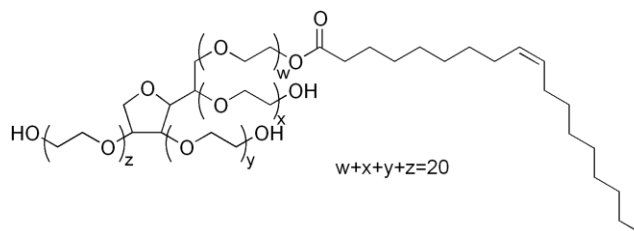


Figura 5. Estructura química de Tween® 80

“Estructura química del Polisorbato 80” recuperada de: https://es.wikipedia.org/wiki/Polisorbato_80

2.4.3 Co-tensoactivos

La formulación de un SEDDS efectivo requiere altas concentraciones de surfactante por lo que se requieren co-tensoactivos como etanol, propilenglicol y polietilenglicol para permitir la disolución de grandes cantidades de surfactante hidrofílico. Sin embargo, los alcoholes u otros disolventes volátiles tienen la desventaja de evaporarse en la cubierta de las cápsulas de gelatina dura o blanda, lo que lleva a la precipitación del fármaco (Dionysios Douroumis & Alfred Fahr, 2013). Estos excipientes además son usados para incrementar la solubilización del fármaco, ayudar en la solvatación y también para mejorar la velocidad de la dispersión de la formulación (Feeney et al., 2016).

En esta investigación se utilizó como co-tensoactivo el Transcutol® HP el cuál se describe a continuación:

Transcutol® HP

Es un disolvente y solubilizante de la más alta pureza para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad para rutas orales y alternativas (Gattefossé, 2023).

Tabla 8. Características fisicoquímicas del Labrasol®

Nombre común	Transcutol® HP
Nombre químico	Éter monoetílico de dietilenglicol
Viscosidad	3.85 mPa.s (20°C)

Tiene un papel como disolvente prótico. Es miscible con etil éter, piridina, cloroformo, etanol, acetona, benceno y agua a 25°C (PubChem Database. CID=8146, 2019).

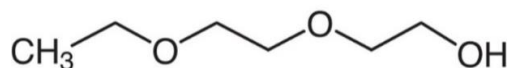


Figura 5. Estructura química de Transcutol® HP

“Diethylene-glycol-monoethyl-ether” Recuperada de: <https://cymitquimica.com/es/productos/3B-E0048/111-90-0/diethylene-glycol-monoethyl-ether/>

De acuerdo con lo que se ha descrito, los surfactantes y co-surfactantes se incorporan en las formulaciones basadas en lípidos para reducir la tensión interfacial y el coeficiente de partición aceite-agua hasta el punto en que las emulsiones se forman de manera espontánea al mezclarse con los fluidos gastrointestinales y facilitar la absorción (Chen et al., 2012; Feeney et al., 2016). Adicionalmente, estos componentes son los encargados de la reducción del tamaño de partícula (Heshmati et al., 2013).

2.5 CARBAMAZEPINA

La carbamazepina fue utilizada inicialmente en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y se aprobó su uso como fármaco antiepiléptico a partir de 1974 (Protasio, et al. 2005) Su mecanismo de acción es similar al de la fenitoína: bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes que produce inhibición en el foco epiléptico y en zonas adyacentes. Es además un potente agente anticolinérgico que actúa a nivel de los receptores muscarínicos y nicotínicos (Protasio, et al. 2005).

La dosis inicial de 100 - 200 mg/día, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 100 - 300 mg/día en una o dos dosis. (Alcaide, 2006)

2.5.1 Propiedades fisicoquímicas de la carbamazepina

Tabla 9. Propiedades fisicoquímicas de carbamazepina

Nombre (IUPAC) sistemático	5H-dibenzo-[b,f]-azepina-5-carboxamida
Formula molecular	$C_{15}H_{12}N_2O$
Peso molecular	236.27 g/mol
Punto de fusión	Entre 189-193°C

Solubilidad en agua	0.152 mg/mL
Log p	2.77
pKa	13.9

2.5.2 Características generales

La carbamazepina es un polvo blanco o casi blanco. Es fácilmente soluble en cloruro de metileno, soluble en acetona y etanol; prácticamente es insoluble en agua. Presenta polimorfismo.

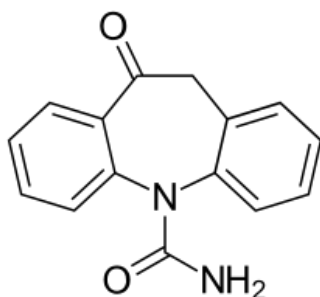


Figura 6. Estructura química de la carbamazepina

Estructura de la carbamazepina. Imagen tomada de: <https://es.wikipedia.org/wiki/Carbamazepina>

La carbamazepina se comercializa sólo para uso oral. Sus formas farmacéuticas incluyen comprimidos, comprimidos de liberación controlada, chicles, suspensiones y jarabe. No existen preparaciones endovenosas debido a su baja solubilidad (Zappacosta, 2014).

2.5.3 Sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB)

La carbamazepina pertenece a la clase II del SCB, dado que se caracteriza por baja solubilidad acuosa y alta permeabilidad, donde biodisponibilidad de este fármaco está limitada por la disolución. Debido a esto, la carbamazepina requiere estudios de bioequivalencia tanto in vitro como in vivo para demostrar su biodisponibilidad entre distintas alternativas farmacéuticas (Zappacosta, 2014).

Según el SCB, las moléculas de clase I son aquellas que tienen alta solubilidad y alta permeabilidad (y, por lo tanto, es probable que tengan pocos problemas con la absorción oral); los compuestos de clase II son aquellos que tienen baja solubilidad y alta permeabilidad (donde la solubilidad es la principal limitación para la absorción); los compuestos de clase III tienen alta solubilidad pero baja permeabilidad (donde la absorción está limitada por la permeación de la membrana

y no por la solubilidad); y los compuestos de clase IV son aquellos en los que tanto la baja solubilidad como la baja permeabilidad limitan la absorción del fármaco (Amidon et al., 1995), esta clasificación se explica mejor en la figura 2.

		Solubilidad	
		ALTA	BAJA
Permeabilidad	ALTA	CLASE I	CLASE II
	BAJA	CLASE III	CLASE IV

Figura 7. Representación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
Imagen recuperada de Rojas, 2021.

2.5.4 Aplicación terapéutica: Enfermedad epiléptica

La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de episodios críticos recurrentes conocidos como crisis epilépticas. Las crisis epilépticas son consecuencia de una descarga paroxística anormal de las neuronas cerebrales. La descarga se puede iniciar en un foco o grupo de neuronas lo que genera una epilepsia parcial o focal, y luego generalizarse para dar lugar a una crisis generalizada secundaria. En las crisis generalizadas primarias no es posible identificar un origen localizado de la descarga ya que están involucrados ambos hemisferios del cerebro e incluyen las crisis de ausencia y los ataques tónico-clónicos (Neal, 2007).

El tratamiento de la epilepsia mediante el uso de anticonvulsivantes no detiene el curso de la misma, debido a que sólo actúan sobre el foco de la enfermedad y son consideradas sintomáticas. El objetivo del uso de este tipo de medicamentos es mejorar la calidad de vida del paciente a través de una disminución de la frecuencia y/o intensidad de las crisis epilépticas (Zappacosta, 2014).

Como antiepiléptico de segunda generación de amplio espectro, la carbamazepina es utilizada en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y en las crisis parciales. También es efectivo en el tratamiento de los dolores neuropáticos y en la neuralgia del trigémino y en la enfermedad maníaco depresiva. Estas otras indicaciones de la carbamazepina le otorgan mayor uso y distribución en una población mayor de pacientes (Neal, 2007).

3. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

En los últimos años se ha mostrado gran interés en buscar estrategias que ayuden a mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en agua (AboulFotouh, *et al*, 2018). Cuando un medicamento es administrado vía oral, sufre de distintos procesos que tienen como fin la absorción del fármaco, para que de esta manera ejerza su efecto farmacológico (Baena & Ponce, 2008). En virtud de lo anterior, la solubilidad acuosa, disolución y permeación del fármaco son características que pueden limitar la eficacia terapéutica. La baja solubilidad conduce a una velocidad de disolución del fármaco muy lenta y una mala absorción intestinal (Boyd *et al* 2019), resultando en la baja biodisponibilidad de los medicamentos por vía oral. Esta escasa biodisponibilidad oral ha dificultado en los últimos años la investigación y el desarrollo de fármacos, pues se estima que 70% de los nuevos principios activos candidatos tiene como característica en común la deficiente solubilidad acuosa (Ku y Dulin, 2010). Lo que ha conllevado a diversas problemáticas en la administración de dichos fármacos, como lo son: aumentar la dosis hasta que la concentración de fármaco en sangre alcance el intervalo de efecto terapéutico, dicho aumento de la dosis podría provocar toxicidad en el tracto gastrointestinal, que a su vez esta toxicidad podría conducir a una reducción en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente (Kawabata, *et al*, 2011).

En las últimas décadas se han explorado diferentes formulaciones a base de lípidos para mejorar la administración oral de compuestos que presentan baja solubilidad acuosa. Siendo el enfoque más popular la incorporación de dichos fármacos a los SEDDS (AboulFotouh, *et al*, 2018).

Los lípidos y demás excipientes además de promover la solubilidad de fármacos poco solubles promueven la permeabilidad del fármaco a través del epitelio intestinal a circulación sistémica (Joyce, *et al*, 2019).

Actualmente los SEDDS son considerados como técnicas innovadoras para el mejoramiento de la solubilidad y resistencia gástrica de fármacos orales de clase II y IV. El aprovechamiento de este tipo de vehículos resulta eficaz para aprovechar el potencial terapéutico de los fármacos en beneficio a la humanidad.

Estos sistemas han despertado interés en el desarrollo de fármacos ya que presentan diversas ventajas que incluyen:

Mejora de solubilidad: Ya que, la CBZ es poco soluble en agua, lo que puede afectar su biodisponibilidad y eficacia terapéutica al formularla en SEDDS mejora su solubilidad, facilitando así su distribución y absorción en el organismo.

Mejor estabilidad: Los lípidos utilizados en estas formulaciones actúan como una barrera protectora que evita la degradación del fármaco debido a factores ambientales, como la luz y el oxígeno.

Aumento de la biodisponibilidad: Al mejorar la solubilidad de la carbamazepina y protegerla de la degradación, los sistemas lipídicos autoemulsionables aumentan su biodisponibilidad. Esto significa que una mayor cantidad de fármaco está disponible para ser absorbido y utilizado por el organismo, lo que puede resultar en una mayor eficacia terapéutica.

Liberación controlada: ya que estos sistemas pueden ser diseñados para proporcionar una liberación controlada de la carbamazepina en el organismo. Esto permite mantener niveles terapéuticos del fármaco durante un período prolongado, lo que puede reducir la frecuencia de administración y mejorar la comodidad del paciente.

Mejora de la tolerabilidad: La formulación de la carbamazepina en sistemas lipídicos autoemulsionables puede mejorar su tolerabilidad. Algunos pacientes experimentan efectos secundarios gastrointestinales, como náuseas y malestar estomacal, al tomar la carbamazepina en formulaciones convencionales. Los sistemas lipídicos autoemulsionables pueden minimizar estos efectos secundarios y mejorar la tolerabilidad del fármaco.

En resumen, la formulación de la carbamazepina en SEDDS presenta ventajas como la mejora de la solubilidad, la estabilidad, la biodisponibilidad, la liberación controlada y la tolerabilidad del fármaco. Estas ventajas pueden resultar en una mejor eficacia terapéutica y comodidad para el paciente. [IPNR1]

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Incorporar la carbamazepina en sistemas autoemulsionables de liberación con la finalidad de aumentar su solubilidad en medio acuoso y la velocidad de disolución.

4.2 Objetivos específicos

- Recabar información bibliográfica de los sistemas autoemulsionables en bases de datos por orden de importancia del portal de bidi.uam.mx, [scielo](http://scielo.org), [pubmed](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), etc.
- Analizar los perfiles de liberación del fármaco in vitro a partir de las mezclas lipídicas, mediante pruebas de disolución en dos medios diferentes (ácido y básico)
- Realizar pruebas de emulsificación de las mezclas en medio ácido (HCl 0.1M) y medio básico (buffer de fosfatos a pH= 6.8) a 37°C con el fin de identificar las mezclas lipídicas que satisfacen los criterios de calidad deseada.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 Materiales

La tabla 10 muestra el principio activo, excipientes, disolventes y sales empleados en el desarrollo de esta investigación mientras que en la tabla 11 se describen los aparatos y equipos.

Tabla 10. Principio activo, excipientes, disolventes y sales.

TIPO DE MATERIAL	MATERIAL	PROVEEDOR
<i>Principio activo</i>	Carbamazepina	Neolpharma
<i>Excipientes</i>	Maisine® CC (monolinoleato de glicerilo)	Químicos Lyontec, S.A.
	Labrasol® (macrogol-8-glicérido de caprilocaproilo)	
	Transcutol® HP (monoetil éter de dietilenglicol)	
	Capryol® 90 (monocaprilato de propilenglicol, 2- Hidroxipropil octanoato)	
	Kolliphor® EL (polioxil-35-aceite de ricino)	
	Tween® 80 (polisorbato 80)	
	Ácido oleico.	Sigma Aldrich
<i>Disolventes</i>	Agua destilada.	Reactivos Química Meyer México
	Metanol y etanol grado reactivo	
<i>Sales y ácidos</i>	Fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4)	J.T. Baker.
	Hidroxido de sodio (NaOH)	Reactivo Meyer.
	Ácido Clorhídrico (HCl)	J.T. Baker.
<i>Membranas</i>	Membranas de diálisis (membranas de celulosa).	Spectrum Laboratories, Inc.

Tabla 11. Aparatos y equipos

EQUIPO	MARCA/MODELO
Balanza analítica	OHAUS/ANALYTICAL Plus
Parrilla con agitación magnética	Cole-Parmer / Stable Temp
Analizador de tamaño de partícula	Malvern/ ZSP Zetasizer
Potenciómetro	Corning Pinnacle 530
Espectrofotómetro UV-Vis	Shimadzu UV-1201 y Perkin Elmer / Lambda 2S
Disolutor	Vankel / VK7000
Baño con agitación	Julabo / SW22

5.2 Métodos

5.2.1 Preparación de SEEDS

Las concentraciones de aceite, tensoactivo y co-tensoactivo reportadas para la formación de la autoemulsión de esta en las proporciones 5-45%, 50-90% y 5-45% respectivamente.

Tabla 12. Proporciones para la formación de las autoemulsiones

DIAGRAMA	COMPOSICIÓN (%)		
PUNTO	Aceite	Tensoactivo	Co-tensoactivo
1	5	50	45
2	5	70	25
3	5	90	5
4	15	55	30
5	15	65	20
6	15	75	10
7	25	50	25
8	25	60	15
9	25	70	5
10	45	50	5

Para la prueba de la mezcla de aceite, tensoactivo y co-tensoactivo con más solubilidad hasta ahora, se preparan los 3 vértices del diagrama ternario, ver tabla 13:

Tabla 13. Vértices del diagrama

Punto	Aceite (%)	Tensoactivo (%)	Co-tensoactivo (%)
1	5	90	5
2	5	50	45
3	45	50	5

Para ello se prepararon 10 mL de cada punto.

- **Para el punto 1.** Tomar 0.5 mL del aceite, 9 mL de tensoactivo y 0.5 mL de co-tensoactivo. Y dar una ligera agitación con agitador magnético o vórtex.
- **Para el punto 2.** Tomar 0.5 mL del aceite, 5 mL de tensoactivo y 4.5 mL de co-tensoactivo. Y dar una ligera agitación con agitador magnético o vórtex.

- **Para el punto 3.** Tomar 4.5 mL del aceite, 5 mL de tensoactivo y 0.5 mL de co- tensoactivo. Y dar una ligera agitación con agitador magnético o vórtex.
- Para ampliar el diagrama: Aceite 5-50%, tensoactivo 45-90% y cotensoactivo 5-50%.

5.2.2 Preparación de buffer de fosfatos a pH 6.8

Preparación de disolución de NaOH 0.2M (1L)

Se pesaron con exactitud 7.9994g de NaOH, transfiriéndose cuantitativamente a un matraz volumétrico de 1L hasta su disolución para posteriormente llevarlo a la marca de aforo correspondiente con agua destilada.

Para el buffer

Se pesaron con exactitud 27.22 g de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) disolviendo en agua, transfiriéndose y llevando a marca de aforo de un matraz volumétrico de 1L. Posteriormente, se transfirió una alícuota de 50 mL de la solución antes mencionada a un matraz aforado de 200 mL, se agregó 22.4 mL de NaOH 0.2M y completando el volumen con agua. Se verificó el valor de pH= 6.8 ± 0.05 .

Nota: Una vez realizado el buffer este puede ser utilizado hasta 3 meses después con adecuado almacenaje.

5.2.3 Preparación de HCl 0.1 M

Se tomaron 8.36 mL de HCl y se llevó a la marca de aforo de un matraz volumétrico de 1L con agua.

5.2.4 Perfil de disolución

La prueba de perfiles de disolución con los sistemas SEDDS seleccionados basándose en las pruebas de caracterización. Las formulaciones fueron depositadas en cápsulas de gelatina dura No. 00, haciendo la comparación contra los comprimidos comercializados Tegretol® y el genérico

Previamente se observó que las cápsulas flotaban, por lo tanto, fue necesario el uso de sinkers.

Se realizó la prueba en Aparato II (paletas) con un volumen de 900mL de medio. La agitación de las paletas de 50 rpm y una duración total de 120 min con temperatura $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$. Se tomaron alícuotas de 5 mL aproximadamente a diferentes intervalos de tiempo (5, 10, 15, 30, 45, 60 y 120 min), se filtraron con membranas de nylon de $0.45\ \mu\text{m}$ y se diluyeron en diluyente para poder ser cuantificados por espectroscopia UV, con una longitud de onda de 285 nm. La prueba se realizó por triplicado en cada medio.

5.2.5 Pruebas de solubilidad al equilibrio

Se tomó en tubos de ensayo 3 mL de cada uno de los excipientes mencionados (por triplicado) y agregando en exceso CBZ, se agitó vigorosamente y se introdujo al baño de agitación de acuerdo a la temperatura necesaria. Tapando los tubos con parafilm.

- A 25°C : Metanol
- A 40°C : Ácido oleico, Maisine CC y Labrasol.

Posterior a 72 horas manteniendo la temperatura y agitación constante, los tubos fueron sacados del baño y filtrados con filtros de nylon. Se determinó la absorbancia a 285nm con las diluciones necesarias. Empleando una primera dilución 50 microlitros en 5 mL en Agua: Metanol, 60:40, y de esta una segunda, una dilución de 25 a 100 microlitros en 5 agua.

5.2.6 Prueba de selectividad

1. Preparar diluciones de CBZ en Agua: Metanol 60:40 de 2 microlitos/mL y 10 microlitos/mL.

Para la de 10 microlitros/mL

Se pesaron con exactitud 20 mg de CBZ y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL y diluyendo con una mezcla agua:metanol en proporciones 60:40. De esta dilución se tomó una alícuota de 5 mL con pipeta volumétrica y se llevó a marca de aforo en un matraz volumétrico de 100 mL con la misma mezcla de agua:metanol en proporción 60:40.

Para la de 2 microlitros/mL

De la preparación anterior se tomó 1 mL haciendo uso de una pipeta volumétrica y llevando a la marca de aforo la mezcla de agua:metanol (60:40) en un matraz volumétrico de 5 mL.

Se prepararon diluciones de los excipientes empleados para los SEDDS a la concentración máxima. Es decir:

Maisine CC al 50%: Se tomaron 2.5 mL de Maisine y llevando a la marca de aforo de un matraz volumétrico de 5 mL en agua:metanol (60:40).

Labrasol al 90%: Se tomaron 4.5 mL de Labrasol y llevando a la marca de aforo de un matraz volumétrico de 5 mL en agua:metanol (60:40).

Kolliphor ELP al 90%: Se tomaron 4.5 mL de Labrasol y llevando a la marca de aforo de un matraz volumétrico de 5 mL en agua:metanol (60:40).

Transcutol HP al 50%: Se tomaron 2.5 mL de Maisine y llevando a la marca de aforo de un matraz volumétrico de 5 mL en agua:metanol (60:40).

EL barrido se realizó de 200 a 400 nm de todas las preparaciones anteriores y cada una por triplicado, realizando la lectura en el espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 285 nm.

Todo el material utilizado fue volumétrico.

5.2.7 Pruebas de emulsificación en HCl y buffer

Se realizaron las pruebas de emulsificación en HCl 0.1 M para las mezclas en un volumen de 50 mL del medio (tanto en HCl como en buffer) y una alícuota de la mezcla 200 μ L.

5.2.8 Prueba de permeación

Esta prueba se realizó empleando membranas de diálisis (membranas de celulosa) para contener a la emulsión y a las dispersiones del producto comercial y del fármaco en polvo. Se realizaron cortes de 8 cm y amarrando ambos extremos de la membrana previamente sumergida en ambos medios por separado (HCl o buffer) unas horas antes de la prueba.

Las condiciones del disolutor las mismas que la prueba de disolución, cambiando solamente el volumen del medio (500 mL). Para poder hacer la comparación correspondiente la prueba se realizó con los comprimidos comercializados Tegretol®, los comprimidos genéricos y el fármaco en polvo.

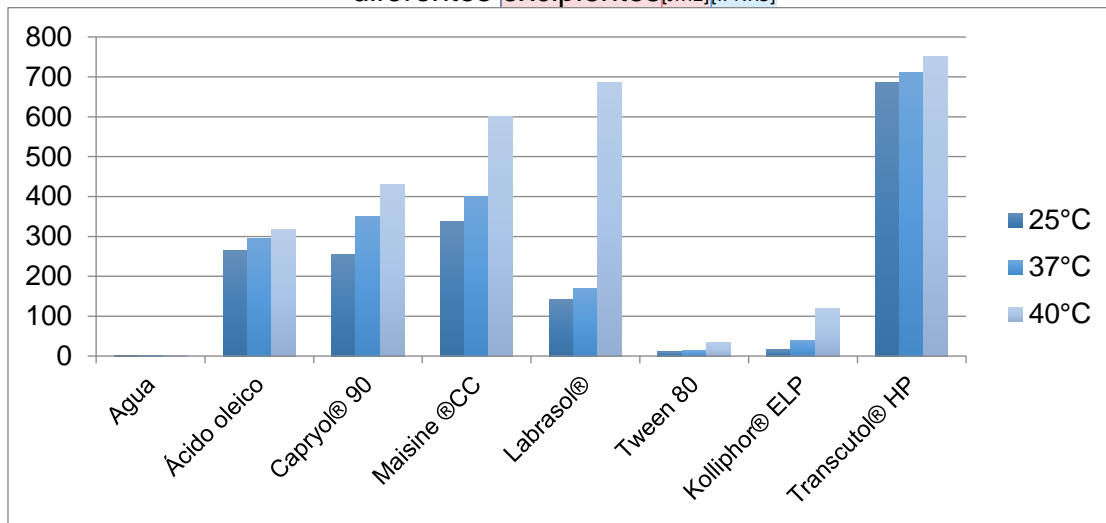
Las membranas fueron amarradas a los vástagos del equipo de disolución (Aparato II) y se sumergieron en los vasos que contenían 500 mL de medio de disolución. La temperatura durante toda la prueba se mantuvo a $37.0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5$. La agitación de las paletas de 50 rpm y una duración total de la prueba de 4 h durante las cuales se tomaron muestras de 3 mL a los 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120, 180 y 240 minutos. Estas muestras fueron filtradas con membranas de nylon de $0.45\text{ }\mu\text{m}$ y se cuantificaron mediante espectrofotometría UV-Vis.

La prueba se realizó por triplicado en cada uno de los medios.

6. RESULTADOS

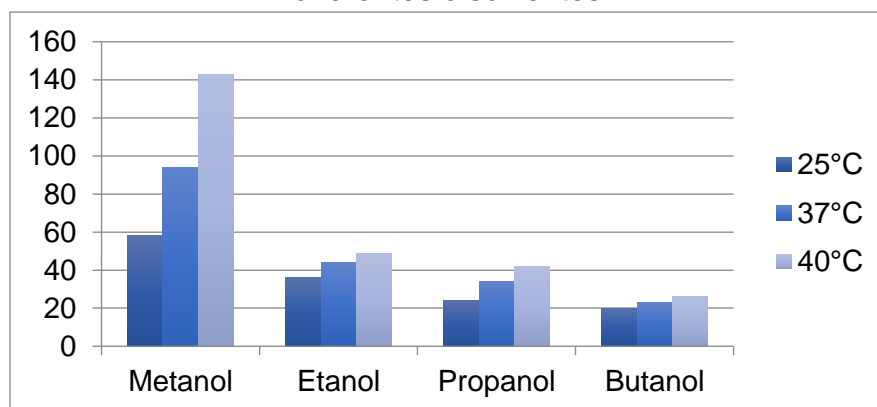
6.1 Solubilidad al equilibrio

Gráfica 1. Solubilidad al equilibrio de CBZ en mg/mL a 25°C, 37°C y 40°C en diferentes excipientes [JM2][IPNR3]



La presencia de mono- y diglicéridos en Maisine® CC son los responsables de la mayor capacidad de solvatación de CBZ en comparación con los otros excipientes. Podemos observar en la gráfica 1 que el Labrasol® con menor viscosidad (110 mPas a 20°C) mejora la dispersión y solvatación.

Gráfica 2. Solubilidad al equilibrio de CBZ en mg/mL a 25°C, 37°C y 40°C en diferentes disolventes.



La literatura indica que la miscibilidad de grupos hidrófobos por grupos éter e hidroxilo son capaces de aceptar y donar protones. Un valor alto de constante dieléctrica es capaz de solvatar debido a la formación de puentes de hidrogeno,

contrario a Capryol® 90, que como sabemos es un compuesto no polar con una constante dieléctrica menor. Observando la estructura molecular de los tensoactivos y con los resultados obtenidos, se puede decir que entre mayor número de átomos de carbono tenga la molécula, existe una disminución de solubilidad, con esto nos referimos a que tendrá menor capacidad de solubilizar al fármaco.

6.2 Tiempo de emulsificación

Con los resultados de emulsificación clasificamos las emulsiones por grados con respecto a su apariencia y a la formación de la misma.

- **Grado A:** La emulsión se formó de forma rápida (menos de 1 minuto), observándose clara a azulada y translúcida.
- **Grado B:** La emulsión se formó de forma rápida (menos de 1 minuto), sin embargo, se observó menos clara que la anterior y con aspecto blanco/azulado.
- **Grado C:** La emulsión se formó en un promedio de 2 minutos, mostrando un aspecto lechoso.

Existieron también la separación de fases y coalescencia. La prueba se realizó con las 50 mezclas por triplicado en medio ácido y medio básico, así como con el principio activo y sin él.

Tabla 14. Resultados de emulsificación de las 50 mezclas en medio ácido sin CBZ

Mezcla	1 (seg)	2 (seg)	3 (seg)	Promedio	DS	Apariencia
1A	96.1	47.31	39.45	43.38	5.56	Muy opaca
2A	42.88	47,21	51.61	47.23	4.36	Muy opaca
3A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4A	35.57	38.36	39.12	37.68	1.87	Muy opaca
5A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
8A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
10A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
1B	52.15	43.24	50.43	48.61	4.73	Opaco
2B	38.44	35.84	37.17	37.15	1.30	Opaco
3B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4B	36.67	36.83	33.62	35.71	1.81	Ligeramente opaco
5B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7B	51.79	42.11	47,57	47,157	4.85	Opaco
8B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación

9B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
10B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
1C	40.64	46.33	41.32	42.76	3.11	Translúcida azulada
2C	22.03	23.44	24.14	23.20	1.07	Translúcida azulada
3C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4C	40.44	41.36	41.21	41.00	0.49	Translúcida
5C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7C	40.25	52.09	50.27	47.54	6.38	Translúcida
8C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9C	55.06	51.16	53.58	53.27	1.97	Translúcida
10C	31.39	32.45	29.18	31.007	1.668	Ligeramente opaco
1D	73.76	79.71	75.82	76.430	3.022	Translúcida
2D	41.72	43.42	46.18	43.773	2.251	Translúcida
3D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4D	55,3	54,72	61,34	57,120	3.67	Translúcida
5D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
8D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9D	36.17	41.01	39.52	38.90	2.48	Translúcida
10D	87.79	79.49	83.68	83.65	4.15	Translúcida
1E	159.46	150.31	119.95	143.240	20.68	Translúcido
2E	31.37	35.2	31.73	32.77	2.11	Translúcido
3E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4E	36.94	49.72	35.28	40.65	7.901	Translúcido
5E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7E	101.1	99.21	100.7	100.34	0.996	Translúcido
8E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9E	21.04	24.17	20.08	21.763	2.14	Translúcido
10E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación

NE hace referencia a que no se formó la emulsión_[JM4].

Tabla 15. Resultados de emulsificación de las 50 mezclas en medio básico sin CBZ

Mezcla	1 (seg)	2 (seg)	3 (seg)	Promedio	DS	Apariencia
1A	45.96	39.86	48.42	44.747	4.407	Muy opaca
2A	37.9	39.5	38.09	38.497	0.874	Muy opaca
3A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4A	41.01	42.13	42.69	41.943	0.855	Muy opaca
5A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
8A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
10A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
1B	32.42	30.29	34.16	32.29	1.94	Ligeramente opaco
2B	41.32	45.78	40.16	42.42	2.97	Ligeramente opaco
3B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4B	32.8	30.51	34.6	32.64	2.05	Ligeramente opaco
5B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7B	39.73	30.45	31.4	33.860	5.106	Opaco
8B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
10B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
1C	75.56	66.07	79.61	73.747	6.950	Translúcido
2C	35.18	36.25	32.75	34.727	1.793	Translúcido
3C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación

4C	29.06	31.16	29.13	29.783	1.193	Translúcido
5C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7C	28.65	27.1	30.4	28.717	1.651	Translúcido
8C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9C	31.67	31.36	30.69	31.240	0.501	Translúcido
10C	23.11	29.46	31.46	28.010	4.360	Opaco
1D	113.71	102.27	114.65	110.210	6.892	Translúcido
2D	33.18	35.37	35.88	34.810	1.434	Translúcido
3D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4D	59.00	60.99	58.22	59.403	1.428	Translúcido
5D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
8D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9D	60.95	54.83	58.46	58.080	3.08	Translúcido
10D	75.84	62.03	63.99	67.287	7.47	Translúcido
1E	69.59	60.76	62.37	64.240	4.70	Translúcido
2E	27.88	24.01	26.08	25.990	1.94	Translúcido
3E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4E	88.23	89.89	90.11	89.410	1.03	Translúcido
5E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7E	119.35	120.09	120.37	119.94	0.53	Translúcido
8E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9E	21.04	24.17	20.08	21.76	2.14	Translúcido
10E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación

Tabla 16. Resultados de emulsificación de las 50 mezclas en medio ácido con CBZ

Mezcla	1 (seg)	2 (seg)	3 (seg)	Promedio	DS	Apariencia
1A	49.68	43.09	48.1	46.957	3.441	Opaco
2A	31.62	30.81	32.35	31.593	0.770	Translúcida
3A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4A	80.25	81.51	89.03	83.597	4.747	Translúcida
5A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
8A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
10A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
1B	38.45	30.11	35.21	34.59	4.20	Translúcida
2B	26.59	24.22	26.31	25.71	1.29	Translúcida
3B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4B	27.31	26.78	29.81	27.97	1.62	Opaca
5B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
8B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
10B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
1C	83.19	86.29	81.42	83.63	2.46	Translúcido
2C	58.77	51.58	53.43	54.59	3.73	Translúcido
3C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4C	40.58	59.13	62.13	53.95	11.67	Translúcido
5C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7C	77.88	54.43	57.20	63.17	12.81	Ligeramente azulado
8C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9C	47.8	45.75	43.21	45.60	2.30	Ligeramente azulado

10C	26.36	22.21	21.54	23.370	2.61	Opaca
1D	71.55	70.82	78.00	73.457	3.952	Translúcido
2D	31.30	33.59	32.60	32.497	1.148	Translúcido
3D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4D	42.05	43.28	42.45	42.59	0.68	Translúcido
5D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
8D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9D	40.17	39.40	40.02	39.86	0,408	Translúcido
10D	58.10	59.16	58.20	58.49	0.59	Translúcido
1E	119.81	114.69	115.90	116.80	2.68	Translúcido
2E	85.52	79.41	84,2	83.043	3.21	Translúcido
3E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4E	34.03	34.34	33.51	33.96	0.42	Translúcido
5E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7E	46.15	45.15	44.21	45.17	0.97	Translúcido
8E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9E	51.62	53.50	54.97	53.36	1.68	Translúcido
10E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación

Tabla 17. Resultados de emulsificación de las 50 mezclas en medio básico con CBZ

Mezcla	1 (seg)	2 (seg)	3 (seg)	Promedio	DS	Apariencia
1A	46.42	27.94	31.16	35.17	9.87	Opaco
2A	44.75	43.20	43.46	43.80	0.83	Translúcido
3A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4A	41.27	40.91	40.08	40.75	0.61	Translúcido
5A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
8A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
10A	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
1B	38.71	28.01	26.61	31.11	6.62	Clara/azulada
2B	22.93	27.31	27.74	25.99	2.66	Opaca
3B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4B	30.41	37.06	33.23	33.57	3.34	Opaca
5B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
8B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
10B	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
1C	103.17	108.51	100.87	104.183	3.920	Translúcido
2C	42.29	43.87	38.59	41.583	2.710	Translúcido
3C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4C	31.06	28.24	30.02	29.81	1.44	Translúcida
5C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7C	132.80	72.32	82.67	95.93	32.347	Translúcida
8C	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9C	43.71	42.01	42.79	42.84	0.85	Ligeramente opaca
10C	22.53	20.34	21.85	21.57	1.12	Opaca
1D	75.62	73.81	75.16	74.86	0.94	Translúcido
2D	46.77	35.51	30.39	37.56	8.38	Translúcido
3D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4D	48.84	44.00	45.17	46.00	2.52	Translúcido
5D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación

6D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
8D	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9D	39.7	40.58	31.02	36.923	5.16	Translúcido
10D	45.33	44.7	45.47	45.17	0.41	Translúcido
1E	110.74	125.8	123.47	120.00	8.17	Translúcido
2E	71.04	70.38	71.56	70.99	0.59	Translúcido
3E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
4E	32.00	31.75	30.45	31.40	0.83	Translúcido
5E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
6E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
7E	56.42	57.6	57.34	57.120	0.620	Translúcido
8E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación
9E	46.01	40.27	41.25	42.510	3.070	Separación
10E	NE	NE	NE	NE	NE	Separación

En la tabla 18 se se resumen de los resultados mostrados en las tablas anteriores. Así mismo se especifica, con base en los resultado de la prueba, si se medirá o no el tamaño de partícula.

Tabla 18. Resultados de la formación de emulsificación

Mezcla	SIN CBZ		CON CBZ			¿Medir tamaño de partícula?
	HCl	Buffer	HCl	Buffer	Agua	
1A	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NE	SÍ
2A	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO
3A	NE	NE	NE	NE	NE	NO
4A	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO
5A	NE	NE	NE	NE	NE	NO
6A	NE	NE	NE	NE	NE	NO
7A	NE	NE	NE	NE	NE	NO
8A	NE	NE	NE	NE	NE	NO
9A	NE	NE	NE	NE	SÍ	NO
10A	NE	NE	NE	NE	NE	NO
1B	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NE	SÍ
2B	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
3B	NE	NE	NE	NE	NE	NO
4B	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
5B	NE	NE	NE	NE	NE	NO
6B	NE	NE	NE	NE	NE	NO
7B	SÍ	SÍ	NE	NE	SÍ	NO
8B	NE	NE	NE	NE	NE	NO
9B	NE	NE	NE	NE	SÍ	NO
10B	NE	NE	NE	NE	SÍ	NO
1C	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2C	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
3C	NE	NE	NE	NE	NE	NO
4C	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
5C	NE	NE	NE	NE	NE	NO
6C	NE	NE	NE	NE	SÍ	NO
7C	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
8C	NE	NE	NE	NE	NE	NO
9C	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
10C	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
1D	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2D	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
3D	NE	NE	NE	NE	NE	NO

4D	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
5D	NE	NE	NE	NE	NE	NO
6D	NE	NE	NE	NE	NE	NO
7D	NE	NE	NE	NE	SÍ	NO
8D	NE	NE	NE	NE	NE	NO
9D	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
10D	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
1E	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2E	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NE	SÍ
3E	NE	NE	NE	NE	NE	NO
4E	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
5E	NE	NE	NE	NE	NE	NO
6E	NE	NE	NE	NE	NE	NO
7E	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
8E	NE	NE	NE	NE	NE	NO
9E	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NE	SÍ
10E	NE	NE	NE	NE	NE	NO

Con los resultados obtenidos en las pruebas de emulsificación se decidió si se mediría en tamaño de partícula o no. Esto se indicó su a en la tabla anterior, basándonos en sí se formó o no la emulsión.

6.3 Perfil de disolución

Se observó que tanto para el polvo de carbamazepina como presentación genérica no se alcanza el 100% después de 2 horas.

Todas las formulaciones después de 4 h lograron difundir al menos el 80% de CBZ. Para el polvo de carbamazepina < 2%. Dependen de que el fármaco disuelto para permear.

Tabla 19. Disolución por triplicado mezcla 2A en HCl

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.102	0.08	0.106	0.1	5
10	0.148	0.12	0.116	0.1	5
15	0.165	0.142	0.12	0.1	5
30	0.172	0.167	0.12	0.1	5
45	0.172	0.165	0.123	0.1	5
60	0.175	0.165	0.123	0.1	5
120	0.165	0.155	0.119	0.1	5

Se ajustaron a 130 mg todos los vasos.

Tabla 20. Disolución por triplicado mezcla 2A en Buffer

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.119	0.111	0.115	0.1	5
10	0.139	0.127	0.129	0.1	5
15	0.151	0.131	0.138	0.1	5
30	0.155	0.131	0.149	0.1	5
45	0.159	0.142	0.151	0.1	5

60	0.158	0.146	0.162	0.1	5
120	0.191	0.152	0.16	0.1	5

El ajuste para esta mezcla en los 3 vasos fue de 120 mg.

Tabla 21. Porcentaje disuelto mezcla 2A en HCl

Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)
55.40	39.79	58.24
88.03	68.17	65.33
100.09	83.77	68.17
105.05	101.51	68.17
105.05	100.09	70.29
107.18	100.09	70.29
100.09	92.99	67.46

Tabla 22. Porcentaje disuelto mezcla 2A en Buffer

Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)
71.26	68.20	71.26
81.95	80.42	81.95
88.82	83.48	88.82
97.23	83.48	97.23
98.75	91.88	98.75
107.15	94.93	107.15
105.63	99.52	105.62

Para la mezcla 2A se realizó un ajuste de 130 mg para los tres vasos.

Tabla 23. Disolución por triplicado mezcla 4A en HCl

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.330	0.322	0.319	0.1	5
10	0.355	0.564	0.351	0.1	5
15	0.383	0.590	0.365	0.1	5
30	0.388	0.631	0.364	0.1	5
45	0.560	0.637	0.376	0.1	5
60	0.604	0.638	0.385	0.1	5
120	0.671	0.664	0.421		

En la mezcla 4A se realizó un ajuste de 330 mg para el vaso 1 y vaso 2; de 315 mg para el vaso 3.

Tabla 24. Disolución por triplicado mezcla 4A en Buffer

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.247	0.152	0.225	0.1	5
10	0.258	0.198	0.261	0.1	5
15	0.262	0.205	0.281	0.1	5
30	0.268	0.209	0.282	0.1	5
45	0.273	0.259	0.283	0.1	5
60	0.274	0.260	0.282	0.1	5
120	0.262	0.253	0.278	0.1	5

La mezcla se ajustó a 220 mg para los tres vasos

Tabla 25. Porcentaje disuelto mezcla 4A en HCl

Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3
85.53	83.30	86.39
92.52	150.92	95.75
100.34	158.19	99.85
101.74	169.64	99.56
149.80	171.32	103.07
162.10	171.60	105.70
180.82	178.87	116.25

Tabla 26. Porcentaje disuelto mezcla 4A en Buffer

Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3
93.86	54.28	84.69
98.44	73.44	99.69
100.11	76.36	108.02
102.61	78.03	108.44
104.69	98.86	108.86
105.11	99.27	108.44
100.11	96.36	106.77

Tabla 27. Disolución por triplicado mezcla 6C en HCl

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.142	0.142	0.121	0.1	5
10	0.179	0.180	0.176	0.1	5
15	0.218	0.200	0.211	0.1	5
30	0.233	0.226	0.211	0.1	5
45	0.245	0.240	0.223	0.1	5
60	0.255	0.250	0.238	0.1	5
120	0.243	0.229	0.245	0.1	5

Tabla 28. Disolución por triplicado mezcla 6C en Buffer

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.114	0.116	0.093	0.1	5
10	0.155	0.159	0.124	0.1	5
15	0.190	0.187	0.151	0.1	5
30	0.175	0.188	0.149	0.1	5
45	0.173	0.171	0.148	0.1	5
60	0.168	0.164	0.139	0.1	5
120	0.156	0.155	0.131	0.1	5

El ajuste de esta mezcla para los tres vasos en ambos medios (HCl y buffer) fue de 200 mg, sin embargo para la mezcla 6C en medio básico (buffer) se observó la separación de fases a los 30 minutos.

Tabla 29. Porcentaje disuelto mezcla 6C en HCl

Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)
54.45	54.45	44.77
71.51	71.97	70.13
89.49	81.19	86.27
96.41	93.18	86.27
101.94	99.63	91.80
106.55	104.25	98.71
101.02	94.56	101.94

Tabla 30. Porcentaje disuelto mezcla 6C en Buffer

Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)
42.30	43.21	32.67
61.08	62.93	46.88
77.12	75.75	59.25
70.25	76.21	58.34
69.33	68.42	57.88
67.04	65.21	53.75
61.54	61.08	50.09

Tabla 31. Disolución por triplicado mezcla 7E en HCl

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.311	0.301	0.277	0.1	5
10	0.328	0.327	0.310	0.1	5
15	0.331	0.331	0.313	0.1	5
30	0.330	0.341	0.326	0.1	5
45	0.331	0.343	0.327	0.1	5
60	0.336	0.347	0.335	0.1	5
120	0.325	0.330	0.320	0.1	5

Todos los vasos de la mezcla 7E se ajustaron a 280 mg.

Tabla 32. Disolución por triplicado mezcla 7E en Buffer

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.096	0.088	0.093	0.1	5
10	0.104	0.103	0.110	0.1	5
15	0.107	0.106	0.118	0.1	5
30	0.112	0.109	0.117	0.1	5
45	0.114	0.109	0.120	0.1	5
60	0.112	0.111	0.122	0.1	5
120	0.106	0.108	0.115	0.1	5

Se ajustaron a 80 mg todos los vasos.

Tabla 33. Porcentaje disuelto mezcla 7E en HCl

Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)
94.55	91.26	83.35
100.15	99.82	94.22
101.13	101.14	95.21
100.80	104.43	99.50
101.14	105.09	99.83
102.78	106.40	102.45
99.16	100.80	97.51

Tabla 34. Porcentaje disuelto mezcla 7E en Buffer

Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)
85.12	75.95	81.68
94.28	93.14	101.16
97.72	96.58	110.32
103.45	100.01	109.18
105.74	100.01	112.62
103.45	102.30	114.91
96.58	98.87	106.88

Tabla 35. Disolución por triplicado mezcla 9A en HCl

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.154	0.177	0.073	0.1	5
10	0.176	0.184	0.075	0.1	5
15	0.182	0.205	0.080	0.1	5
30	0.186	0.212	0.083	0.1	5
45	0.187	0.214	0.084	0.1	5
60	0.190	0.214	0.089	0.1	5
120	0.174	0.206	0.08	0.1	5

En esta prueba se realizó el ajuste a 150-170 mg. La cantidad de carbamazepina alcanzada fue de 80.692%. Se observó separación de fases.

Tabla 36. Disolución por triplicado mezcla 9A en Buffer

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.144	0.13	0.131	0.150	5
10	0.151	0.129	0.134	0.1	5
15	0.161	0.130	0.137	0.1	5
30	0.18	0.137	0.139	0.1	5
45	0.182	0.146	0.140	0.1	5
60	0.167	0.150	0.146	0.1	5
120	0.167	0.160	0.136	0.1	5

Para esta mezcla en buffer se realizó un ajuste de 140mg para el vaso 1 y 2, mientras que para el vaso 3 se realizó un ajuste de 110 mg.

Se observó la separación de fases.

Tabla 37. Porcentaje disuelto mezcla 9A en HCl

Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)
79.98	83.05	56.11
93.50	86.84	58.40
97.19	98.23	64.11
99.65	102.03	67.54
100.27	103.12	68.68
102.11	103.12	74.39
92.27	98.78	64.11

Tabla 38. Porcentaje disuelto mezcla 9A en Buffer

Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)
53.38	60.15	60.71
84.64	89.40	93.57
91.19	90.23	96.06
103.63	96.06	97.73
104.94	103.56	98.56
95.12	106.89	103.56
95.12	115.22	95.23

Tabla 39. Disolución por triplicado mezcla 9B en HCl

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.189	0.297	0.224	0.1	5
10	0.203	0.354	0.245	0.1	5
15	0.246	0.355	0.246	0.1	5
30	0.278	0.350	0.248	0.1	5
45	0.292	0.353	0.249	0.1	5
60	0.299	0.353	0.249	0.1	5
120	0.285	0.350	0.218	0.1	5

El vaso 1 y 2 se ajustaron a 250 mg, mientras que el vaso 3 se ajustó a 210 mg. Se observó separación de fases a los 5 minutos.

Tabla 40. Disolución por triplicado mezcla 9B en Buffer

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.230	0.225	-	0.1	5
10	0.244	0.242	-	0.1	5
15	0.282	0.244	-	0.1	5
30	0.282	0.282	-	0.1	5
45	0.305	0.308	-	0.1	5
60	0.309	0.310	-	0.1	5
120	0.329	0.303	-	0.1	5

La mezcla fue ajustada a 250 mg, sin embargo no hubo suficiente para realizar la disolución por triplicado (no alcanzó para el vaso 3). Separación de fases a los 5 minutos.

Tabla 41. Porcentaje disuelto mezcla 9B en HCl

Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3
60.90	83.94	87.86
66.06	121.76	97.08
81.92	122.12	97.53
93.72	120.28	98.40
98.88	121.38	98.84
101.47	121.39	98.84
96.31	120.28	85.23

Tabla 42. Porcentaje disuelto mezcla 9B en Buffer

Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3
76.36	74.53	-
81.49	80.76	-
95.42	81.49	-
95.43	95.43	-
103.86	104.96	-
105.32	105.69	-
112.65	103.12	-

Tabla 43. Disolución por triplicado mezcla 10D en HCl

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.225	0.239	0.234	0.1	5
10	0.276	0.277	0.239	0.1	5
15	0.278	0.279	0.259	0.1	5
30	0.294	0.284	0.264	0.1	5

45	0.294	0.284	0.263	0.1	5
60	0.299	0.283	0.265	0.1	5
120	0.3	0.288	0.263	0.1	5

La dosis fue ajustada a 230 mg para todos los vasos.

Tabla 44. Disolución por triplicado mezcla 10D en Buffer

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.233	0.232	-	0.1	5
10	0.248	0.242	-	0.1	5
15	0.258	0.245	-	0.1	5
30	0.283	0.248	-	0.1	5
45	0.284	0.248	-	0.1	5
60	0.286	0.277	-	0.1	5
120	0.280	0.301	-	0.1	5

Para esta mezcla se realizó un ajuste de 230 mg, sin embargo la mezcla fue insuficiente para realizarla por triplicado (es decir, no alcanzó para el vaso 3).

Tabla 45. Porcentaje disuelto mezcla 10D en HCl

Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)
80.63	86.24	84.23
101.07	101.47	86.24
101.86	102.27	94.25
108.29	104.28	96.26
108.29	104.28	95.86
110.29	103.88	96.66
110.69	105.88	95.86

Tabla 46. Porcentaje disuelto mezcla 10D en Buffer

Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3
84.20	83.80	-
90.17	87.78	-
94.16	88.98	-
104.12	90.17	-
104.52	90.17	-
105.32	101.73	-
102.93	111.29	-

Tabla 47. Disolución por triplicado polvo de CBZ en HCl

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.04	0.036	0.049	0.1	5
10	0.12	0.083	0.115	0.1	5
15	0.161	0.137	0.202	0.1	5
30	0.193	0.205	0.264	0.1	5
45	0.211	0.235	0.28	0.1	5
60	0.235	0.259	0.306	0.1	5
120	0.286	0.317	0.348	0.1	5

Tabla 48. Disolución por triplicado polvo de CBZ en Buffer

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.01	0.035	0.013	0.1	5
10	0.01	0.076	0.017	0.1	5
15	0.052	0.119	0.123	0.1	5

30	0.119	0.178	0.174	0.1	5
45	0.158	0.212	0.215	0.1	5
60	0.205	0.247	0.258	0.1	5
120	0.227	0.397	0.317	0.1	5

Se ajustaron los tres vasos del polvo a 200 mg en ambos medios.

Tabla 49. Porcentaje disuelto de CBZ en HCl

Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)
3.711	2.789	5.786
22.15	13.62	21.00
31.60	26.07	41.06
38.98	41.74	55.35
43.13	48.66	59.04
48.66	54.19	65.03
60.42	67.57	74.72

Tabla 50. Porcentaje disuelto de CBZ en Buffer

Vaso 1 (%)	Vaso 2 (%)	Vaso 3 (%)
-2.681	3.047	-1.993
-2.681	12.44	-1.0769
6.942	22.29	23.21
22.29	35.81	34.89
31.23	43.60	44.29
42.00	51.62	54.14
47.04	85.99	67.66

Tabla 51. Disolución por triplicado del medicamento genérico en HCl

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.055	0.061	0.069	0.05	5
10	0.077	0.079	0.078	0.05	5
15	0.082	0.085	0.087	0.05	5
30	0.098	0.092	0.104	0.05	5
45	0.112	0.101	0.103	0.05	5
60	0.123	0.104	0.108	0.05	5
120	0.124	0.105	0.109	0.05	5

Tabla 52. Disolución por triplicado del medicamento genérico en buffer

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.059	0.053	0.052	0.05	5
10	0.064	0.065	0.069	0.05	5
15	0.074	0.076	0.076	0.05	5
30	0.088	0.087	0.09	0.05	5
45	0.091	0.094	0.096	0.05	5
60	0.096	0.101	0.100	0.05	5
120	0.116	0.108	0.103	0.05	5

El ajuste para el medicamento genérico fue de 200 mg para los tres vasos.

Tabla 53. Porcentaje disuelto del medicamento genérico en HCl

Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3
28.68	34.21	41.59
48.96	50.81	49.89
53.57	56.34	58.19
68.33	62.79	73.86
81.24	71.10	72.94

Tabla 54. Miligramos y porcentaje disuelto del medicamento genérico en Buffer

Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3
34.18	28.69	27.77
38.77	39.68	43.35
47.93	49.76	49.77

91.38	73.86	77.55
92.31	74.78	78.47

60.76	59.85	62.60
63.51	66.26	68.09
68.09	72.68	71.76
86.43	79.09	74.51

Tabla 55. Disolución por triplicado del medicamento de referencia en HCl

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.056	0.058	0.056	0.1	5
10	0.083	0.069	0.09	0.1	5
15	0.088	0.277	0.102	0.1	5
30	0.137	0.137	0.120	0.1	5
45	0.143	0.179	0.154	0.1	5
60	0.164	0.196	0.167	0.1	5
120	0.216	0.223	0.170	0.1	5

Tabla 56. Disolución por triplicado del medicamento de referencia en buffer

Tiempo (min)	Vaso 1 (Abs)	Vaso 2 (Abs)	Vaso 3 (Abs)	Alícuota (ml)	Aforo (ml)
5	0.077	0.058	0.058	0.1	5
10	0.084	0.075	0.088	0.1	5
15	0.099	0.088	0.103	0.1	5
30	0.155	0.135	0.149	0.1	5
45	0.155	0.137	0.151	0.1	5
60	0.169	0.147	0.162	0.1	5
120	0.180	0.188	0.224	0.1	5

El ajuste para el medicamento de referencia fue de 200 mg para los tres vasos

Tabla 57. Porcentaje disuelto del medicamento de referencia en HCl

Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3
14.80	15.72	14.80
27.25	20.80	30.48
29.55	116.70	36.01
52.15	52.15	44.31
54.91	71,51	59.98
64.59	79.35	65.98
88.57	91.80	67.36

Tabla 58. Porcentaje disuelto del medicamento de referencia en buffer

Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3
25.34	16.63	16.65
28.55	24.42	30.38
35.42	30.38	37.25
61.08	51.92	58.33
61.08	52.84	59.25
67.50	57.42	64.29
72.54	76.21	92.70

Tabla 59. Resultados de porcentaje disuelto de las mezclas en medio ácido

Mezcla / Tiempo	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
2A	47.60%	78.10%	91.93%	103.28%	102.6%	103.63%
4A	85.96%	96.56%	100.10%	100.65%	103.1%	105.7%
6C	51.22%	71.74%	85.34%	94.79%	100.789%	105.4%
7E	89.72%	98.06%	99.16%	101.6%	102.0%	103.9%
9A	81.51%	90.17%	97.71%	100.84%	101.7%	102.1%
9B	74.38%	81.57%	89.72%	96.06%	98.87%	100.1%
10D	83.70%	96.26%	99.47%	102.94%	102.8%	103.6%
Polvo	4.096%	18.93%	32.91%	45.36%	50.58%	56.0%
Genérico	34.82%	49.89%	56.03%	68.33%	75.09%	80.93%
Referencia	15.11%	26.17%	32.78%	49.53%	62.14%	69.97%

Tabla 60. Resultados de porcentaje disuelto de las mezclas en medio básico

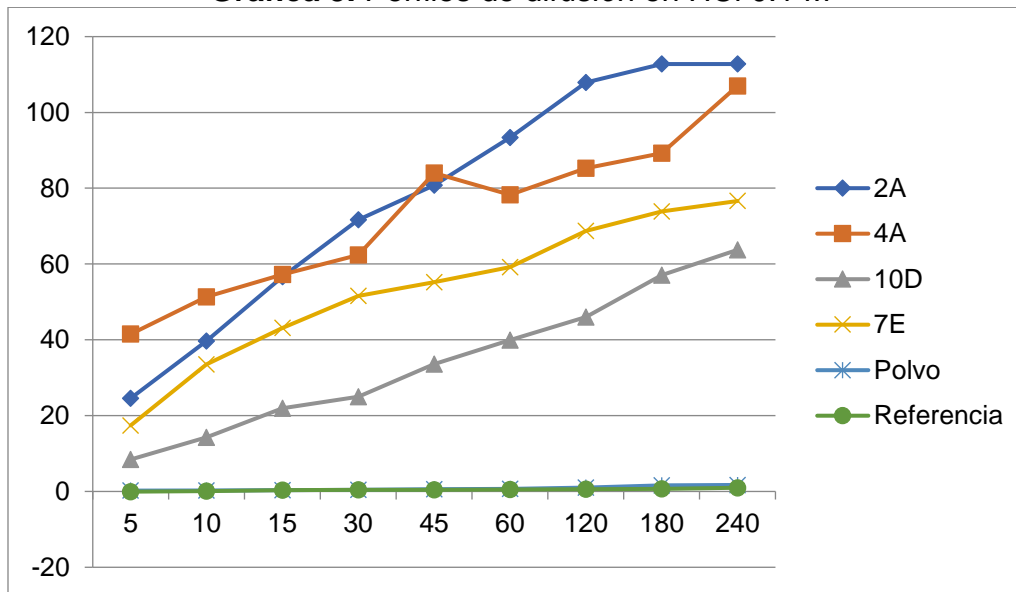
Mezcla / Tiempo	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
2A	71.258	83.987	90.351	94.17	98.498	102.062
4A	89.275	99.065	104.064	105.522	106.772	106.772
6C	39.394	56.960	70.708	68.264	65.209	62.001
7E	80.919	96.194	101.54	104.213	106.123	106.886
9A	58.081	87.023	92.497	99.142	102.356	101.86
9B	75.446	81.128	88.46	95.426	104.407	105.507
10D	83.999	88.98	91.57	97.149	97.348	103.524
Polvo	3.047	12.441	17.482	31.001	39.707	49.254
Genérico	30.214	40.601	49.155	61.069	65.957	70.845
Referencia	19.537	27.785	34.353	57.113	57.724	63.070

6.4 Pruebas de permeación

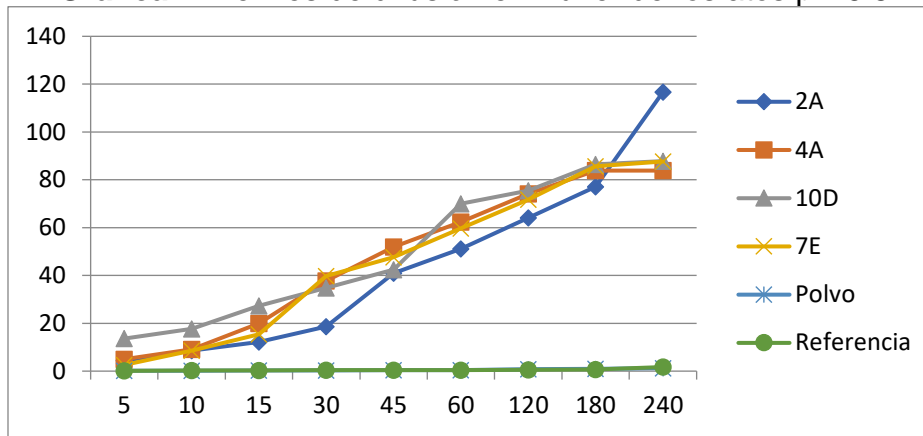
Se logró observar después de graficar los resultados obtenidos en la prueba de permeación que todas las formulaciones después 4 horas lograron difundir menos del 80% de carbamazepina, mientras que para el polvo de carbamazepina. Para esto dependen de que el fármaco este disuelto para poder permear.

Para fines prácticos, se ilustrarán solamente con gráficas los resultados obtenidos, con el fin de hacer más clara y entendible la información obtenida mediante esta prueba.

Gráfica 3. Perfiles de difusión en HCl 0.1 M



Gráfica 4. Perfiles de difusión en Buffer de fosfatos pH 6.8



6.5 Tamaño de partícula

Para el tamaño de partícula se realizó por triplicado de las mezclas que formaron emulsión en la prueba de emulsificación.

Tabla 61. Resultados de tamaño de partícula en medio ácido

MEZCLA	GRADO	D.NM	PROMEDIO	DS	PDI	PROMEDIO	DS
1A	A	55.2	43.86	8,018,590,899	1	0.780	0.023
		576.8			0.687		
		43.86			0.654		
1B	A	164.4	179.53	1,314,394,664	1	0.478	0.006
		188.1			0.222		
		186.1			0.213		
2B	A	205.5	176.67	2,142,533,547	0.185	0.180	0.010
		177.4			0.187		
		147.1			0.168		
4B	B	310.5	200.43	1,329,360,749	0.249	0.220	0.031
		136			0.184		
		154.8			0.228		
1C	A	276.7	271.13	2,298,097,039	0.232	0.134	0.006
		244.2			0.09		
		292.5			0.081		
2C	A	664.5	401.83	6,505,382,387	0.298	0.235	0.011
		265.9			0.125		
		275.1			0.282		
4C	A	378.9	273.90	3,818,376,618	0.257	0.243	0.016
		218.7			0.194		
		224.1			0.279		
7C	A	249.3	166.88	2,199,102,089	0.243	0.254	0.051
		33.15			0.171		
		218.2			0.349		
9C	A	212.5	151.52	2,730,139,282	0.228	0.214	0.007
		68.18			0.218		
		173.89			0.197		
10C	B	428.2	260.07	1,301,076,477	0.396	0.449	0.049
		185.2			0.441		

		166.8			0.511		
1D	A	664.5	538.90	255,265,548	0.152	0.259	0.052
		323.8			0.275		
		628.4			0.349		
		16.79			0.206		
2D	A	18.77	42.83	1,400,071,427	0.4	0.249	0.047
		92.94			0.14		
		429.1			0.11		
4D	A	447.9	337.83	1,329,360,749	0.184	0.181	0.069
		136.5			0.248		
		116.1			0.271		
9D	A	87.36	89.02	1,680,792,819	0.236	0.256	0.018
		63.59			0.262		
		70.3			0.189		
1E	A	363.4	273.90	1,739,482,682	0.211	0.158	0.074
		388			0.073		
		206.5			0.148		
2E	A	239.7	155.15	2,347,594,514	0.204	0.247	0.039
		19.25			0.388		
		255.4			0.205		
4E	A	260.8	270.47	2,814,284,989	0.22	0.264	0.089
		295.2			0.366		
		201.1			0.228		
9E	A	257.6	217.77	4,596,194,078	0.245	0.236	0.009
		194.6			0.234		
		271.5			0.303		
10D	A	296.4	264.77	1,760,695,885	0.293	0.281	0.007
		226.4			0.246		
		209.8			0.075		
7E	A	240.7	265.20	2,184,959,954	0.203	0.144	0.035
		345.1			0.153		
		25.6			0.179		
2A	A	20.57	122.29	3,556,747,109	0.285	0.191	0.049
		320.7			0.109		
		340.9			0.214		
4A	A	32.00	135.07	0,22627417	0.295	0.196	0.057
		32.32			0.079		

Tabla 62. Resultados de tamaño de partícula en medio básico

Mezcla	Grado	d.nm	Promedio	DS	PDI	Promedio	DS
1A	A	55.2	225.3	8,018,590,899	1	0.7803	0.023
		576.8			0.687		0.006
		43.86			0.654		
1B	A	16.4	130.2	1,314,394,664	1	0.478	0.01
		188.1			0.222		
		186.1			0.213		
2B	A	205.5	176.7	2,142,533,547	0.185	0.180	0.01
		177.4			0.187		
		147.1			0.168		
4B	B	310.5	200.4	1,329,360,749	0.249	0.220	0.031
		136.0			0.184		
		154.8			0.228		
1C	A	276.7	9948.6	2,298,097,039	0.232	0.134	0.006
		244.2			0.09		
		29325			0.081		
2C	A	664.5	401.8	6,505,382,387	0.298	0.235	0.011
		265.9			0.125		
		275.1			0.282		

4C	A	378.9	273.9	3,818,376,618	0.257	0.243	0.015
		218.7			0.194		
		224.1			0.279		
7C	A	249.3	166.9	2,199,102,089	0.243	0.254	0.051
		33.15			0.171		
		218.2			0.349		
9C	A	212.5	151.5	2,730,139,282	0.228	0.214	0.007
		68.18			0.218		
		173.89			0.197		
10C	B	428.2	260.1	1,301,076,477	0.369	0.440	0.049
		185.2			0.441		
		166.8			0.511		
1D	A	664.5	538.9	255,265,548	0.152	0.259	0.052
		323.8			0.275		
		628.4			0.349		
2D	A	16.79	42.8	1,400,071,427	0.206	0.249	0.047
		18.77			0.4		
		92.94			0.14		
4D	A	429.1	337.8	1,329,360,749	0.11	0.181	0.069
		447.9			0.184		
		136.5			0.248		
9D	A	116.1	89.0	1,680,792,819	0.271	0.256	0.018
		87.36			0.236		
		63.59			0.262		
1E	A	70.3	273.9	1,739,482,682	0.189	0.158	0.074
		363.4			0.211		
		388			0.073		
2E	A	206.5	155.2	2,347,594,514	0.148	0.247	0.039
		239.7			0.204		
		19.25			0.388		
4E	A	255.4	270.5	2,814,284,989	0.205	0.264	0.089
		260.8			0.22		
		295.2			0.366		
9E	A	201.1	217.8	4,596,194,078	0.228	0.236	0.008
		257.6			0.245		
		194.6			0.234		
10D	A	271.5	264.8	1,760,695,885	0.303	0.281	0.007
		296.4			0.293		
		226.4			0.246		
7E	A	209.8	265.2	2,184,959,954	0.075	0.144	0.035
		240.7			0.203		
		345.1			0.153		
2A	A	25.6	132.3	3,556,747,109	0.179	0.191	0.049
		50.57			0.285		
		320.7			0.109		
4A	A	340.9	135.1	0,22627417	0.214	0.196	0.057
		32			0.295		
		32.32			0.079		

7. CONCLUSIONES

Las formulaciones se lograron caracterizar basando su apariencia física homogénea a las 24 horas, con un tiempo de emulsión menor a 2 minutos, con tamaños de partícula inferiores a 500 d.nm y con valores negativos de potencial Z.

Al realizar los perfiles de liberación de los SEDDS formados se observa una disolución >85% a los 15 minutos y una permeación *in vitro* de > 80% a las 4 horas bajo cinética de liberación en primer orden para formulación con y sin mezcla de tensoactivos, siendo superior ambos porcentajes a los observados por polvo de carbamazepina y genérico.

Se logró determinar el aumento de la solubilidad de carbamazepina en ácido oleico, Capryol® 90 y Maisine® CC, este último mencionado fue el excipiente lipídico con mayor solubilidad de carbamazepina con respecto al agua. Se observó que a pesar de que la mezcla de tensoactivos favorece la estabilidad de la fase lipídica para la formación espontánea de las emulsiones.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcaide García, Julia; Gutiérrez Calderón, Vanessa y Benavidez Orgaz, Manuel, (2006) “Guía SEOM: Uso de fármacos antiepilépticos en oncología” <https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/manuales/antiepilepticos/capitulo2.pdf>, páginas 39-40.
- Baena, Y., & Ponce, L. F. (2008). Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 37(1).
- BASF Pharma (2023) “Kolliphor®, ELP”, recuperado de: <https://pharma.basf.com › technicalinformation>.
- Cueto, Y. L., Ortega, W. L., & Sotomayor, R. G. (2019). Sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables: una plataforma de desarrollo alternativa para la industria farmacéutica colombiana. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 48(2), 260-313.
- Gattefossé, (2020), “Maisine® CC”, recuperado de: https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2020/03/Maisine-CC_gattefosse-pharmaceutical-oil-for-solubility-and-bioavailability-enhancement.pdf
- Gursoy, RN y Benita, S. (2004). Sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) para mejorar la administración oral de fármacos lipofílicos. *Biomedicina y farmacoterapia*, 58 (3), 173-182.
- Iyer, R., Viswanathan, N., Babu, S. M., & Pillai, R. (2020). Development and evaluation of solid self-emulsifying drug delivery system of carbamazepine for improved oral bioavailability. *Current Drug Delivery*, 17(7), 660-669. <https://doi.org/10.2174/1567201817666200818114144>
- Jiménez Islas, Donaji, Medina Moreno, Sergio A., & Gracida Rodríguez, Jorge Noel. (2010). Propiedades, aplicaciones y producción de biotensoactivos: una revisión. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 26(1), 65-84. Recuperado en 27 de marzo de 2023, de

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-49992010000100006&lng=es&tlng=es.

- Joyce, P., Dening, T. J., Meola, T. R., Schultz, H. B., Holm, R., Thomas, N., & Prestidge, C. A. (2019). Solidification to improve the biopharmaceutical performance of SEDDS: Opportunities and challenges. *Advanced drug delivery reviews*, 142, 102-117.
- Juárez, Manuela, (s.f.) "Ingredientes de productos animales y vegetales. Ácido oléico, ácidos poliinsaturados y otros lípidos", recuperado de: <https://bibliotecadigital.fia.cl/bitstream/handle/20.500.11944/518/CIHEAM%2526%2523095%253BLipidos%2526%2523095%253Bproductos%2526%2523095%253Banimal%2526%2523095%253Bvegetales.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Kawabata, Y., Wada, K., Nakatani, M., Yamada, S., & Onoue, S. (2011). Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. *International journal of pharmaceutics*, 420(1), 1-10.
- Neal, M.J (2007). Fármacos antiepilépticos. En *Farmacología médica en esquemas* (p. 56). Buenos Aires: CTM Servicios Bibliográficos S.A.
- Neslihan Gursoy, R., & Benita, S. (2004). Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 58(3), 173–182.
- Patel, N. R., Patel, A. R., Desai, S. D., & Patel, R. B. (2020). Design and evaluation of self-emulsifying drug delivery system of carbamazepine for enhancement of oral bioavailability. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55, 101369. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101369>
- Protasio, Laura; Pizzorno, Elina; & Bello, Osvaldo. (2005). Intoxicación por carbamazepina. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 76(1), 43-45. Recuperado en 17 de febrero de 2023, de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492005000100008&lng=es&tlng=es.

- Rani, S., Rana, R., Saraogi, G. K., Kumar, V., & Gupta, U. (2019). Self-emulsifying oral lipid drug delivery systems: advances and challenges. *AAPS PharmSciTech*, 20(3), 1-12.
- Shaji, J., & Patel, M. R. (2016). Formulation and evaluation of self-emulsifying drug delivery systems for enhanced solubility and dissolution of carbamazepine. *AAPS PharmSciTech*, 17(6), 1328-1338. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0444-6>
- Sun, J., Wang, Z., Wang, Y., & Xu, X. (2017). Enhanced oral bioavailability of carbamazepine via self-emulsifying drug delivery systems: physicochemical properties and pharmacokinetic studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(5), 858-865. <https://doi.org/10.1080/03639045.2016.1256917>
- T. Kommuru, et al., Sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) de coenzima Q10: desarrollo de formulación y evaluación de biodisponibilidad, *Int. J. Pharm.* 212 (2) (2001) 233–246
- Ukai, H., Imanishi, A., Kaneda, A., Kimura, E., Koyama, M., Morishita, M., Yamamoto, A. (2020). Absorption-Enhancing Mechanisms of Capryol 90, a Novel Absorption Enhancer, for Improving the Intestinal Absorption of Poorly Absorbed Drugs: Contributions to Trans- or Para-Cellular Pathways. *Pharmaceutical Research*, 37(12).
- Venatesh, GM., Krishnaiah, Y.S.R., Charyulu, R.N., & Santyanaraya, V. (2019). Development and optimization of self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of glibenclamide: in vitro and in vivo evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(9), 1481-1491, <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1633492>