

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA

“OPTIMIZACIÓN DEL APRENDIZAJE DE LOS CONCEPTOS DE LA ADMINISTRACIÓN EXTRAVASAL MÚLTIDOSIS EN UN MODELO MONOCOMPARTIMENTAL, POR PARTE DE LOS ESTUDIANTES DE FARMACIA, AL ENSAYAR CON UN NUEVO EQUIPO BIO-FARMACOCINÉTICO QUE SE AJUSTA A LAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO DE FARMACOCINÉTICA Y QUE PERMITA SIMULAR DE MANERA *EX VIVO* LA UTILIZACIÓN DE CLORFENIRAMINA MALEATO, EN LA UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS, DE JUNIO DEL 2016 A ABRIL DEL 2017”

TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

AUTOR: ANDRÉS ISIDRO MORA BARRANTES

TUTOR: WIGBERTO HERNÁNDEZ FLORES

SEDE CENTRAL, ARANJUEZ, ABRIL, 2017

Contenido

| | |
|--|------|
| Código de Ética | II |
| Tribunal Examinador..... | IV |
| Declaración jurada..... | V |
| Pensamiento | VI |
| Agradecimiento | VII |
| Dedicatoria | VIII |
| Calificación del Tutor de Tesis | IX |
| Carta del Tutor de Tesis | X |
| Carta de la Lectora de Tesis | XI |
| Carta de la Directora de Carrera..... | XII |
| Carta de la Filóloga | XIII |
| TABLAS | 6 |
| FIGURAS..... | 7 |
| ECUACIONES..... | 13 |
| ABREVIATURAS | 15 |
| RESUMEN..... | 16 |
| CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN | 17 |
| Planteamiento del problema | 17 |
| Objetivo (s)..... | 18 |
| Objetivo General..... | 18 |
| Objetivos Específicos..... | 18 |
| Hipótesis de la investigación | 18 |
| Justificación..... | 19 |
| Antecedentes..... | 19 |
| Proyecciones..... | 23 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO | 24 |
| Reseña de la carrera de Farmacia | 24 |
| Farmacocinética..... | 25 |
| Historia..... | 25 |
| Definición. | 26 |
| Farmacocinética Clínica. | 27 |

| | |
|--|----|
| Modelos Farmacocinéticos..... | 27 |
| Farmacocinética monocompartimental lineal..... | 29 |
| Formas de dosificación..... | 31 |
| Sistema LADME..... | 31 |
| Liberación..... | 32 |
| Absorción..... | 34 |
| Distribución..... | 35 |
| Metabolismo..... | 36 |
| Excreción..... | 36 |
| Vía extravasal..... | 38 |
| Morfología y significancia de curvas plasmáticas..... | 38 |
| Parámetros farmacocinéticos generales..... | 40 |
| Parámetros farmacocinéticos para vía extravasal en dosis única..... | 47 |
| Parámetros farmacocinéticos para vía extravasal en dosis múltiple..... | 52 |
| Clorfeniramina..... | 58 |
| Categoría farmacológica..... | 58 |
| Estructura química..... | 58 |
| Indicaciones..... | 58 |
| Características farmacocinéticas..... | 59 |
| Dosis (posología)..... | 59 |
| Propiedades fisicoquímicas..... | 60 |
| Reacciones adversas medicamentosas (RAM)..... | 60 |
| Contraindicaciones..... | 61 |
| Interacciones medicamentosas..... | 61 |
| Presentaciones comerciales..... | 61 |
| Curiosidades..... | 62 |
| CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO..... | 63 |
| Enfoque..... | 63 |
| Diseño..... | 63 |
| Muestra de la Investigación..... | 64 |
| Instrumentos..... | 65 |
| Bitácora de trabajo física..... | 65 |
| Hoja de Microsoft Excel 2016..... | 66 |

| | |
|---|-----|
| Criterio de jueces. | 67 |
| Prueba piloto. | 68 |
| Cuestionario. | 68 |
| Proceso para la Recolección de Datos | 68 |
| Método de Análisis | 69 |
| Presupuesto | 69 |
| Cronograma | 70 |
| Procedimiento experimental | 70 |
| Materiales y Reactivos para curva de calibración..... | 70 |
| Curva de Calibración. | 71 |
| Modelo monocompartimental de administración extravasal | 72 |
| CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS | 97 |
| Curva de Calibración de Clorfeniramina Maleato Estándar..... | 98 |
| Utilización del instrumento. | 101 |
| Prueba con jeringas de colores..... | 101 |
| Pruebas utilizando tabletas..... | 102 |
| Pruebas utilizando jarabes..... | 115 |
| Prueba realizada por el grupo de estudiantes. | 122 |
| Obtención y análisis de parámetros farmacocinéticas. | 123 |
| CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 127 |
| Conclusiones..... | 127 |
| Recomendaciones | 128 |
| Recomendaciones sobre la Tesis. | 128 |
| Recomendaciones sobre el instrumento..... | 128 |
| REFERENCIAS | 129 |
| Referencias de libro: | 129 |
| Referencias de revistas: | 129 |
| Referencias de artículos en internet:..... | 130 |
| Referencias de tesis: | 132 |
| Referencias de páginas web de internet:..... | 133 |
| APÉNDICES | 134 |
| Apéndice A. Tabla de costo para fabricar el equipo. | 134 |
| Apéndice B. Tabla de tiempo invertido en diferentes labores del equipo..... | 136 |

| | |
|--|-----|
| Apéndice C. Representación en vista extendida de la Figura 57. | 138 |
| Apéndice D. Representación en vista extendida de la Figura 65. | 139 |
| Apéndice E. Procedimiento experimental para estudiantes de Farmacia..... | 140 |
| Apéndice F. Validación escrita que se le realizó a los estudiantes sobre aspectos relevantes.... | 146 |
| Apéndice G. Hoja de constancia que se utilizó para confirmar la asistencia sobre la validación realizada a los estudiantes. | 147 |
| Apéndice H. Representación comparativa sobre tiempos de recomendación y avance a lo largo de la realización del proyecto..... | 148 |

TABLAS

| | |
|---|-----|
| Tabla 1. Datos farmacocinéticos generales obtenidos a partir de las curvas más representativas utilizando tabletas y jarabes de Clorfeniramina maleato..... | 123 |
| Tabla 2. Datos farmacocinéticos para vía extravasal en dosis única, obtenidos a partir de las curvas más representativas utilizando tabletas y jarabes de Clorfeniramina maleato. | 124 |
| Tabla 3. Datos farmacocinéticos para vía extravasal en dosis múltiples, obtenidos a partir de las curvas más representativas utilizando tabletas y jarabes de Clorfeniramina maleato..... | 125 |

FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Transcurso farmacocinético según T. Teorell..... | 28 |
| Figura 2. Representación de los diferentes modelos farmacocinéticos estudiados..... | 29 |
| Figura 3. Representación esquemática de un modelo monocompartimental para una administración intravenosa. | 30 |
| Figura 4. Representación esquemática de un modelo monocompartimental para una administración extravasal..... | 30 |
| Figura 5. Esquema de términos que intervienen en el sistema LADME..... | 32 |
| Figura 6. Representación de los pasos que intervienen en la liberación de un fármaco de su respectiva forma farmacéutica, en este caso sólida. | 33 |
| Figura 7. Representación gráfica de una curva plasmática de un fármaco administrado por vía extravasal, que se ajusta a un modelo monocompartimental, en dosis única..... | 39 |
| Figura 8. Representación gráfica de una curva plasmática de un fármaco administrado por vía extravasal, que se ajusta a un modelo monocompartimental en dosis múltiples. | 40 |
| Figura 9. Representación esquemática de curvas semilogarítmicas de niveles plasmáticos, tras la administración extravasal de un fármaco, utilizando el método de los residuales..... | 51 |
| Figura 10. Estructura de la Clorfeniramina maleato (izquierda) y estructura de la D-Clorfeniramina (derecha)..... | 58 |
| Figura 11. Bitácora (cuaderno de actas) de trabajo en laboratorio..... | 66 |
| Figura 12. Hoja de Cálculo de Microsoft Excel 2016..... | 67 |
| Figura 13. Pesaje del estándar de referencia de Clorfeniramina maleato en una balanza analítica..... | 72 |
| Figura 14. Sistema elaborado por Poveda, el cual involucraba la perfusión intravenosa, mediante bureta graduada provista de cuenta gotas. | 73 |

| | |
|---|----|
| Figura 15. Representación de la comparación del sistema tradicional monocompartimental (Imagen superior) contra el diseño propuesto por Salas (Imágenes del centro) y contra el nuevo sistema monocompartimental extravasal propuesto inicialmente (Imagen inferior). | 74 |
| Figura 16. Botellas utilizadas como organismo (Imagen inferior derecha), se muestra la botella que consiste en la parte interna para obtener las concentraciones (Imagen superior) y la botella que se encarga de sostener (Imagen inferior izquierda). | 75 |
| Figura 17. Representación de la forma inicial del corte de la botella exterior del organismo (Imagen de la derecha). Asimismo, se muestra la chispa utilizada para cortar vidrio (Imagen de la izquierda). | 76 |
| Figura 18. Representación de la forma de corte de la botella exterior del organismo (Imagen inferior) por medio de Alcohol al 70° (Imagen superior izquierda), hilo de nilón en el Alcohol (Imagen superior céntrica), envase con agua hielo (Imagen superior derecha). | 77 |
| Figura 19. Amarre o también denominado sujetador metálico circular utilizado como material utilizado para la elaboración de la botella de sostén del organismo. | 78 |
| Figura 20. Representación de la forma de distribución en conjunto de los materiales utilizados para la construcción de la botella de sostén del organismo. | 78 |
| Figura 21. Tapa de envase plástico (Imagen a la izquierda), cronometro digital vista frontal (Imagen del centro) y vista diagonal (Imagen a la derecha). | 79 |
| Figura 22. Manguera utilizada para el administrador. | 80 |
| Figura 23. Kit de Micro nebulizador con Mascarilla Pediátrica de VIAMED®, talla M; utilizado como material para la elaboración del administrador. | 80 |
| Figura 24. Correas de Amarre de 6", utilizadas en el equipo experimental. | 81 |
| Figura 25. Fabricación secuencial numérica del sistema bijeringa con una unión por doble embudo y manguera. | 81 |
| Figura 26. Representación de los cuatro orificios en un extremo del sistema bijeringa. | 82 |

| | |
|---|----|
| Figura 27. Caja de madera con agarradera o sujetador de metal, picaporte o seguro y agujeros designados estratégicamente, donde ya se colocaron las mangueras y el administrador..... | 82 |
| Figura 28. Representación de la cristalería empleada en el muestreo del equipo..... | 84 |
| Figura 29. Representación de la medida aproximada en la cual se colocan los soportes metálicos previos a la instalación del equipo..... | 85 |
| Figura 30. Representación de la correcta posición de las prensas en su respectivo poste metálico..... | 86 |
| Figura 31. 1) Vista frontal de un soporte metálico unido a una prensa universal color rojo. 2) Prensa universal de color rojo. 3) prensa universal de color azul..... | 87 |
| Figura 32. Representación del correcto ensamblaje del organismo en la prensa universal roja unida al soporte, esto se realiza según la numeración descrita..... | 88 |
| Figura 33. Representación del correcto ensamblaje del organismo y el administrador, facilitando los 10 cm de manguera entre ambos..... | 89 |
| Figura 34. 1, Extremo suelto de calibrador de flujo de bomba de inmersión y extremo suelto de manguera de administrador. 2. Unión de ambos. 3. Representación de correcto ensamblaje previo a iniciar el llenado del organismo..... | 90 |
| Figura 35. Representación del instrumento extravasal multidosis instalado completamente donde se visualiza el exterior e interior del administrador..... | 91 |
| Figura 36. Sitio donde es más conveniente golpear en el sistema bijeringa dentro del administrador..... | 92 |
| Figura 37. 1. Representación de las jeringas cargas con HCl 0.01 N (Jeringas de la izquierda) y las jeringas cargas con 1 tableta de medicamento disuelto en el medio cada una (Jeringas de la derecha) 2. Representación de jeringas con jarabe..... | 93 |
| Figura 38. Representación inicial del proceso de preparación de muestras con tabletas. 1. Tableta extraída del blíster. 2. Introducir la tableta en el beaker. 3. Agregar el HCl 0,01 N. 4. Agitación vigorosa del beaker..... | 94 |
| Figura 39. Área de extracción de las muestras..... | 95 |

| | |
|---|-----|
| Figura 40. Disoluciones de Clorfeniramina maleato, se evidencia que la imagen de la izquierda presenta un parte del sólido sin disolver y la imagen de la derecha se disolvió en su totalidad..... | 97 |
| Figura 41. Ácido Clorhídrico (HCl) en concentración 3M (envase ámbar a la izquierda) y HCl con nueva concentración de 0.01 N (Balón aforado a la derecha) | 98 |
| Figura 42. Representación gráfica de la primera curva de calibración de Clorfeniramina Maleato Estandar de Referencia, efectuada el 26/OCT, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 99 |
| Figura 43. Representación gráfica de la segunda curva de calibración de Clorfeniramina Maleato Estándar de Referencia, efectuada el 7/NOV, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 100 |
| Figura 44. Representación gráfica de la tercera curva de calibración de Clorfeniramina Maleato Estandar de Referencia, efectuada el 30/ENE, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 100 |
| Figura 45. Preparación de las jeringas para la prueba de colores..... | 101 |
| Figura 46. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato como extravasal con dos dosis, efectuada el 12/ENE, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 102 |
| Figura 47. Representación del nuevo HCl 3M preparado en el laboratorio..... | 103 |
| Figura 48. Representación del nuevo flujo establecido para el muestreo del equipo.... | 104 |
| Figura 49. Representación gráfica de la curva de Clorfeniramina Maleato, efectuada el 30/ENE, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 105 |
| Figura 50. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato, efectuada el 06/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 106 |
| Figura 51. Representación gráfica de la segunda curva de Clorfeniramina Maleato, efectuada el 06/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 107 |

| | |
|--|-----|
| Figura 52. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato, efectuada el 08/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 108 |
| Figura 53. Representación gráfica de la segunda curva de Clorfeniramina Maleato, efectuada el 08/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 109 |
| Figura 54. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato, efectuada el 10/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 110 |
| Figura 55. Representación gráfica de la segunda curva de Clorfeniramina Maleato, efectuada el 10/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 111 |
| Figura 56. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato, efectuada el 13/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 111 |
| Figura 57. Representación gráfica de la segunda curva de Clorfeniramina Maleato, efectuada el 13/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 112 |
| Figura 58. Representación gráfica de la curva de Clorfeniramina Maleato, efectuada el 16/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 113 |
| Figura 59. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato por separado, efectuada el 16/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 114 |
| Figura 60. Representación gráfica de la segunda curva de Clorfeniramina Maleato por separado, efectuada el 16/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 115 |
| Figura 61. Representación gráfica de la primera curva de Cloro-trimetron® jarabe, efectuada el 21/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 116 |

| | |
|--|-----|
| Figura 62. Representación gráfica de la segunda curva de Cloro-trimetrón® jarabe, efectuada el 21/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 116 |
| Figura 63. Representación gráfica de la primera curva de Cloro-trimetrón® jarabe, efectuada el 22/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 118 |
| Figura 64. Representación gráfica de la segunda curva de Cloro-trimetrón® jarabe, efectuada el 22/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 118 |
| Figura 65. Representación gráfica de la curva de Cloro-trimetrón® jarabe, efectuada el 24/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 119 |
| Figura 66. Representación gráfica de la curva de Cloro-trimetrón® jarabe, efectuada el 27/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 120 |
| Figura 67. Representación gráfica de la curva de Cloro-trimetrón® jarabe, efectuada el 08/MAR, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 121 |
| Figura 68. Representación gráfica del Apéndice F, efectuada el 17/MAR, por parte de los estudiantes en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. | 122 |

ECUACIONES

| | |
|---|----|
| Ecuación 1. Volumen de distribución (Vd)..... | 41 |
| Ecuación 2. Tiempo de vida medio o vida media de eliminación ($t_{1/2}$)..... | 41 |
| Ecuación 3. Porcentaje de dosis eliminada. | 42 |
| Ecuación 4. Porcentaje de dosis eliminada. | 42 |
| Ecuación 5. AUC a partir de modelo monocompartimental. | 43 |
| Ecuación 6. Método de trapezoides..... | 43 |
| Ecuación 7. Sumatoria de C_p y t mediante trapezoides. | 43 |
| Ecuación 8. Fracción de absorción biodisponible. | 44 |
| Ecuación 9. Cantidad absorbida por vía extravascular. | 45 |
| Ecuación 10. Biodisponibilidad relativa. | 45 |
| Ecuación 11. Relación entre el AUC y el Vd..... | 45 |
| Ecuación 12. Fracción de dosis remanente. | 46 |
| Ecuación 13. Calculo de aclaramiento. | 46 |
| Ecuación 14. Semivida de eliminación a partir del Cl. | 47 |
| Ecuación 15. Concentración en forma logarítmica lineal | 48 |
| Ecuación 16. Concentraciones extrapoladas | 49 |
| Ecuación 17. Concentración residual. | 49 |
| Ecuación 18. Regresión lineal de C_p residuales vs. t | 49 |
| Ecuación 19. Semivida de absorción..... | 50 |
| Ecuación 20. Tiempo máximo en dosis única..... | 52 |
| Ecuación 21. Concentración máxima en dosis única | 52 |
| Ecuación 22. Constante relacionada con la C_p | 52 |
| Ecuación 23. Tiempo máximo en dosis múltiple. | 54 |

| | |
|--|----|
| Ecuación 24. Primera Cp antes del EE..... | 54 |
| Ecuación 25. Cp a cualquier tiempo, antes del EE..... | 54 |
| Ecuación 26. Factor “r”, antes del EE..... | 54 |
| Ecuación 27. Tiempo máximo antes del EE. | 55 |
| Ecuación 28. Cp a cualquier tiempo, en el EE..... | 55 |
| Ecuación 29. Factor “r”, en el EE. | 55 |
| Ecuación 30. Tiempo máximo en el EE..... | 56 |
| Ecuación 31. Calculo de Cpmáx EE de manera aproximada..... | 56 |
| Ecuación 32. Calculo de Cpmáx EE de manera simplificada..... | 56 |
| Ecuación 33. Concentración promedio en EE..... | 57 |
| Ecuación 34. Grado o índice de acumulación..... | 57 |

ABREVIATURAS

A = Cantidad de fármaco.

AUC ó ABC = Área bajo la curva.

C= Concentración de fármaco en el compartimento central.

C_0 = Concentración inicial.

C_p = Concentración plasmática.

$C_{p_{\text{mín}} \text{ antes EE}}$ = Concentración plasmática mínima antes de alcanzar el estado estacionario.

$C_{p_{\text{máx}} \text{ antes EE}}$ = Concentración plasmática máxima antes de alcanzar el estado estacionario.

$C_{p_{\text{mín}} \text{ EE}}$ = Concentración plasmática mínima alcanzado el estado estacionario

$C_{p_{\text{máx}} \text{ EE}}$ = Concentración plasmática máxima alcanzado el estado estacionario.

$C_{p \text{ EE}}$ = Concentración plasmática en estado estacionario.

Cl = Aclaramiento.

D = Dosis.

D_m = Dosis de mantenimiento.

HCl = Ácido Clorhídrico.

K_a = Constante de absorción.

K_{el} = Constante de eliminación.

R = Grado de acumulación = Cantidad de fármaco.

Q_0 = Cantidad inicial de fármaco.

τ = Intervalo de dosificación.

$T_{1/2 \text{ abs}}$ = Semivida o vida media de absorción.

$T_{1/2 \text{ elim}}$ = Semivida o vida media de eliminación.

V_d = Volumen de distribución.

RESUMEN

El propósito de esta investigación, tal y como se menciona en el título, es optimizar el aprendizaje de los conceptos de la administración extravasal multidosis en un modelo monocompartimental, por parte de los estudiantes de farmacia, al ensayar con un nuevo equipo bio-farmacocinético que se ajusta a las prácticas de laboratorio de farmacocinética y que permita simular de manera *ex vivo* la utilización de clorfeniramina maleato; este estudio se efectuará en su mayoría dentro de la Universidad Internacional de las Américas, en un tiempo estimado que comprenderá entre junio del 2016 hasta abril del 2017.

Se realizó una búsqueda teórica, en la cual se describió los principales avances farmacocinéticos encontrados desde 1913 hasta el 2007; asimismo, como antecedentes internacionales y nacionales se adjuntaron 4 estudios y las tesis más relevantes sobre la materia en los anteriores 5 años de investigación.

El enfoque que presenta es cuantitativo, con un diseño tipo experimental; más específicamente cuasiexperimental, ya que se utilizará grupos intactos, de esta manera, según la literatura se clasifica en experimentos en laboratorio y se debe recordar que un efecto que se encuentre en el laboratorio, tenderá a ser mayor en la realidad.

Se concluye que el prototipo elaborado, posee suficiente confiabilidad como para reportar curvas destacables de la vía y de la dosis de administración utilizada, se nota que leves variaciones en el equipo pueden afectar el muestreo del estudio; y que cumplió con su principal propósito de facilitar la enseñanza e incentivar la creatividad estudiantil de carrera de Farmacia.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

A continuación, se muestra los apartados que introducirán y dirigirán la investigación deseada.

Planteamiento del problema

Se considera de suma importancia el realizar estudios *ex vivo* tanto farmacocinéticos como farmacológicos, que permitan corroborar que las farmacoterapias empleadas en los pacientes que se tratan a diario y que estas sean de mejoramiento para la salud poblacional.

Por lo anterior, se determina que la problemática de no tener procedimientos prácticos que ilustren detalladamente la complejidad de los temas abarcados en los cursos de Farmacocinética y Biofarmacia. Así mismo, su conexión con la formación de los estudiantes de Farmacia, es indispensable para el desarrollo del aprendizaje de los estudiantes.

Cabe destacar que, al implementar estos equipos, existe más consumo de reactivos, electricidad, personal, costo y tiempo; los cuales son factores que proveen que el equipo sea más especializado, además, el hecho de que el equipo sea duradero, eficaz y efectivo para los estudios involucran la incertidumbre de elaborarlos o no.

Se dice que otros factores que afectan directamente la factibilidad de los equipos experimentales a la hora de diseñarlos, son el muestreo de sustancias, tratamiento de datos y que tantos de estos elementos pueden afectar la curva o gráfica perfecta para la vía de administración, dosis y modelo empleado.

Finalmente, se cuestiona lo siguiente:

¿El desarrollo de nuevos equipos farmacocinéticos podría facilitar tanto el muestreo de sustancias como el aprendizaje de los conceptos vistos en la teoría de los estudiantes de la carrera de Farmacia?

Objetivo (s)

Objetivo General.

Optimizar el aprendizaje de los conceptos de la administración extravasal dosis múltiples en un modelo monocompartimental, por parte de los estudiantes de Farmacia, al ensayar con un nuevo equipo bio-farmacocinético que se acopla a las prácticas de laboratorio de farmacocinética y que permita simular de manera *ex vivo* la utilización de clorfeniramina maleato.

Objetivos Específicos.

Demostrar que al ensayar el nuevo equipo con el fármaco en cuestión se obtienen gráficas y parámetros farmacocinéticos que cumplan con lo establecido según la teoría de la materia.

Validar el nuevo equipo y el método de cuantificación con base en el equipo existente, al cuantificar reproducibilidad y robustez, y de manera que cumpla con los parámetros de investigación establecidos por la universidad.

Innovar un uso más práctico de equipos de Farmacocinética de manera que sirva como una base para que los estudiantes exploraren nuevas creaciones en el campo de la carrera de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.

Hipótesis de la investigación

¿Será factible la creación de un equipo bio-farmacocinético, para evidenciar el comportamiento de un fármaco de manera *ex vivo* por administración extravasal, vía oral y que los estudiantes aseguren de manera experimental que este equipo cumple con la teoría que se imparte en la universidad?

Justificación

El estudio busca justificar la necesidad de nuevos equipos para los recursos de aprendizaje universitario, consumando en su mayor parte en las instalaciones de la universidad, en un periodo de un año y que de esta manera se complazca con las expectativas propias y las de la investigación.

Por otro lado, se busca incentivar el conocimiento educativo de los estudiantes, de manera que incremente su capacidad creativa a la investigación y fabricación de nuevos sistemas que permitan aumentar el conocimiento de las ciencias; en especial los de la salud, que son su principal enfoque.

Antecedentes

En 1913, en Alemania, Michaelis y Menten publicaron lo que ahora se conoce como la ecuación de Michaelis-Menten para describir la cinética enzimática. En la farmacocinética, esta misma ecuación se utiliza para describir la cinética de eliminación de etanol, salicilato, fenitoína y otros fármacos. (Michaelis and Menten, 1913, citado por Wagner, 1981, p.537)

En 1919, el investigador sueco E. M. Widmark expresa en lenguaje matemático la relación entre concentración plasmática y actividad farmacológica. En los años 20 desarrollaron ideas sobre el análisis cinético de la eliminación de fármacos y el estudio de dosis múltiples, publicando en 1932 una monografía sobre la cinética del metanol y los procesos saturables, con conceptos que serían base del desarrollo de la cinética no lineal. (Cáceres, 2007, p.463)

En 1924, Widmark junto al también sueco J. Tandberg elaboran las ecuaciones de modelos monocompartimentales, tanto para dosis múltiples en bolo como para infusión continua. (Cáceres, 2007, p.463)

En 1931 W. F. Hamilton introduce el concepto de Tiempo Medio de Residencia, lo que involucra tanto a los procesos de liberación-absorción, como a los de disposición (distribución, metabolismo y excreción), significando el tiempo medio estadístico que insumen las moléculas administradas en su pasaje por el organismo. (Cáceres, 2007, p.463)

En 1937, el biofísico y fisiólogo sueco Torsten Teorell, da como trabajos publicados dos artículos, los primeros en mostrar un modelo farmacocinético con base fisiológica. (Cáceres, 2007, p.463)

En 1948, Boxer y Jelinek en los Estados Unidos consideran la cinética de los cambios de las concentraciones sanguíneas de estreptomina con dosis repetidas. A partir de esto se derivan las ecuaciones aplicables a las concentraciones máxima y mínima ajustándose a el modelo abierto de un compartimiento, por administración con la inyección intravenosa en bolo con múltiples dosis a intervalos de tiempo iguales. (Boxer y Jelinek, 1948, citado por Wagner, 1981, p.539)

En 1953, el término farmacocinética fue introducido por primera vez por F. H. Dost en su texto, *Der Bliitspiegel-Kinetic der Konzentrationsabläufe in der Frieslauffliissigkeit*. (Dost, 1953 citado por Wagner, 1981, p.537)

En 1961, se realizó la primera revisión en idioma inglés de la materia donde fue titulado como “la cinética de absorción del fármaco, distribución, metabolismo y excreción” y no incluía la palabra farmacocinética. (Nelson, 1961 citado por Wagner, 1981, p.537)

En 1967 a 1969 se publicaron muchos artículos teóricos, que más tarde se convirtieron en parte de la farmacocinética clásica, un ejemplo de esto es el artículo publicado en 1969, llamado como la influencia de la vía de administración en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo. (Harris y Riegelman, 1969; Feldman y Gibaldi, 1969, citado por Wagner, 1981, P.544)

En 1975, se definió, la farmacocinética tiene como objeto el estudio de las velocidades con que se producen los procesos de absorción, distribución y eliminación del fármaco, por lo que necesariamente estos deben ser expresados en términos matemáticos. (Gibaldi y Perrier, 1975, citado por Formentini y Reutemann, 2005, p.148)

En 1980, se realizó un estudio de antibióticos como tobramicina, epicilina y cefazolina, que se administraron por vía endovenosa y administración con diálisis, en el cual se recolecto, graficó y cuantifico parámetros que se ajustaron a un modelo bicompartimental. (Coronel, O' Ocón y Prats, 1980, p.160)

En 1981, se realizaron estudios de dosis única y dosis múltiple de la primaquina, lo que involucraba directamente la farmacocinética de esta por administración oral. (Bunnag, Evans, Fletcher, Gilles, Greaves y Harinasuta, 1981, p.407)

En 1984, se realizó un estudio del efecto de la premedicación con acetilpromazina sobre la cinética de disposición de tiopental, que se ajustó a un ensayo en dosis única, por vía parenteral,

obteniéndose parámetros farmacocinéticos. (Alvinerie, Baggot, Brandon y Toutain, 1984, pp.197-198)

En el año 1986, la International Journal of Clinical Pharmacology publicó un estudio de biodisponibilidad absoluta y relativa a partir de diferentes preparaciones de dipiridamol comparándolo de forma *in vitro* e *in vivo*. (Donath, Feller, Le Petit & Terhaag, 1986, p. citado por Ramos, 2015, p. 28)

En 1987, se realizaron estudios preliminares de la farmacocinética y farmacodinámica de proclorperazina en voluntarios sanos, en el cual se compararon parámetros con respecto al placebo por administración oral. (Bateman y Taylor, 1987, pp.137-142)

En 2005, Formentini y Reutemann, realizaron un análisis farmacocinético y administración extravascular, donde se exponían los errores comunes en el cálculo y la interpretación de parámetros farmacocinéticos. (Formentini et al., 2015, p.148)

“Así es como se van sucediendo aportes importantes hasta la que hoy día es considerada la piedra fundacional de la farmacocinética clínica moderna”. (Cáceres, 2007, p.464)

A continuación, se presentan los antecedentes internacionales, compatibles con el tema de interés.

En el 2011, se publicó en la revista científica Colombia Médica, un estudio comparativo para dos comprimidos de metformina, ambos con la misma potencia, pero fabricados por distintas industrias, calculando parámetros como área bajo curva (ABC) para demostrar su bioequivalencia. (Archbold et al, 2011, citado por Ramos, 2015, p. 29)

En el 2013, se realizó un estudio por medio de modelo farmacocinético, el cual proporciona una guía para la dosificación en pacientes que toman metformina, en particular en pacientes con insuficiencia renal; este estudio confirma que la metformina se puede utilizar, con dosis apropiada ajuste, en este tipo de pacientes, y aclara las diferencias entre las formas farmacéuticas de liberación inmediata de las de liberación prolongada. (Arora, Duong, Greenup, Kirkpatrick, Kumar, Lee y Williams, 2013, p.374)

En el 2014, se realizó un estudio de las directrices prácticas para para un monitoreo de droga terapéutico (TDM, por sus siglas en inglés) sobre inhibidores de tirosina cinasa de carácter

anti carcinogénico con un enfoque en sus variantes farmacocinéticas como AUC y concentración plasmática máxima y mínima. (Beijnen, Huitema, Nijenhuis, Schellens, Steeghs y Yu, 2014, p. 305)

En el 2015, se realizó un análisis farmacocinético poblacional de Tramadol y O-desmetil tramadol (M1) mediante un modelo de dos compartimentos en el cual se observaron datos farmacocinéticos, principalmente aclaramiento de orden cero de entrada al compartimento central y para medir la disposición de las drogas por eliminación de primer orden. (Allegaert, Anderson, Holford, N., Holford, S., Rochette, Stamer y Stuber, 2015, pp. 167-169)

En el 2016, en Suiza se realizó estudios exploratorios *in vivo* de farmacocinética clínica que consistió en administrar por vía intravenosa, oral, ambas unidosis y múltidosis, de micro-dosis de fármacos inhibidores selectivos de canales dependientes de sodio Nav1.7 humanos. (Butt, Dzygiel, Flanagan, Gurrell, Jones, Pearce y Webster, 2016, pp.1-13)

Así mismo, en el 2016 en Italia, se realizó la definición y validación de la capacidad predictiva de un modelo farmacocinético basado fisiológicamente en pacientes de manera individualizado, utilizando remifentanilo, un analgésico, a través de inyección en bolo por medio de cuatro dosis diferentes. (Abbiati, Grassi, Lamberti, Manca y Trotta, 2016, p.1-2)

A continuación, se presentan los antecedentes nacionales, encontrados sobre el tema de interés.

No se hallaron reportes de estudios, sean tesis o artículos, sobre el tema de interés de Farmacocinética de manera experimental, en las universidades nacionales (Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED), Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad Latina, Universidad Iberoamericana (UNIBE)).

En país, el profesor Adam Amey Williams como director de proyectos de farmacocinética en la Universidad Internacional de las Américas, ha desarrollado en conjunto una serie de trabajos para optar por el título de licenciatura en farmacia. Estos proyectos se basan principalmente en el desarrollo de modelos farmacocinéticos *in vitro*, que simulan temporalmente el paso de los fármacos en el organismo. (Salas, 2015, p.4)

Los modelos farmacocinéticos se encuentran constante mejoramiento, por ello en la Universidad Internacional de las Américas se han realizado estos proyectos de tesis, por ejemplo en diciembre del 2011, se presentaron dos trabajos de graduación, titulados “Establecimiento de un ensayo in vitro para el laboratorio de farmacocinética que simule el comportamiento de un fármaco administrado a una mujer embarazada de forma intravenosa”, y “Análisis del comportamiento farmacocinético in vitro de un fármaco en una mujer embarazada y su feto por medio de una administración extravasal”, los cuales fueron presentados por el Dr. Eduardo Alonso Calvo Marín y el Dr. Adriel Rojas Berrocal, respectivamente. (Poveda, 2013, p.5)

En el período del 2012-2013, el Dr. Elioth Yosep Sánchez Borges, que presentó como proyecto de graduación, el estudio y desarrollo de mejoras en los modelos de administración intravenosa rápida mono y bicompartimental y administraciones extravasal con y sin periodo de latencia y extravasal bicompartimental sin periodo de latencia. (Poveda, 2013, p.5) y (Elioth, 2013 citado por Salas, 2015, p.5)

Por todo lo anterior, se diseñará un equipo que permita simular de manera *ex vivo* un modelo monocompartimental de administración de dosis múltiples, utilizando clorfeniramina maleato por vía extravasal, que se reestructura a las prácticas de laboratorio de farmacocinética.

Proyecciones

1. Con el desarrollo de este nuevo equipo se pretende facilitar el aprendizaje de la población estudiantil de la carrera de farmacia de la Universidad Internacional de las Américas, al ilustrar experimentalmente un proceso visto en la teoría de Farmacocinética.
2. Se proyecta que este sistema, fomente a la creación y optimización de otros equipos a las áreas de investigación de la carrera de farmacia, de forma que la investigación y desarrollo estén en constante aplicación.
3. Se procura que el nuevo equipo y el método de análisis cumplan con los estándares establecidos para su correcta validación.

A continuación, se desarrollará el capítulo II, donde se enfocará el marco teórico en el cual se presenta históricamente las teorías o definiciones válidas para el estudio deseado.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Reseña de la carrera de Farmacia

La presente investigación se sustenta en la farmacia, cuyo origen históricamente se remonta al primer tercio del siglo XIX, y se dice que su historia como ciencia es relativamente joven. (Calderón, 2014, p.18)

En 1862, William Proctor, el llamado Padre de la Farmacia Norteamericana, afirma que “la razón por la cual las píldoras podían atravesar el estómago sin disolverse dependía del estado del paciente, de la composición de la píldora y de la naturaleza de la cubierta”. (Cáceres, 2007, p.463)

En Costa Rica antes del siglo XIX no poseía centros médicos ni farmacéuticos, por lo cual todo lo referente a salud estaba en manos de brujos, curanderos, empíricos, entre otros; debido a la baja población, así como la capacidad económica que contaba el país, era difícil contar con un servicio de profesionales de estas ramas del extranjero. (Calderón, 2014, p.22)

En 1843, se logró por medio del Dr. José María Castro Madriz, adjudicar a la Casa de Enseñanza de Santo Tomás el grado de universidad, y así en 1849 nació la cátedra de Farmacia, como una necesidad ante la escasez de profesionales farmacéuticos. En esa misma década, se logran declarar como centros especializados de la preparación y expendio de medicamentos a las Boticas. (Baquero, González, M; González R; 1996, p. 85)

Aproximadamente por los años de 1850, llega al país el primer Farmacéutico llamado José Fermín Meza Orellan a Costa Rica. (Calderón, 2014, p.22)

A pesar de esto, por el grado de desinterés de los jóvenes de la época era difícil consolidar la carrera de farmacia. Se logró impartir cursos de farmacia en el Hospital San Juan de Dios y tres años después solo se graduó en 1862 como farmacéutico, el señor Mauro Fernández. (Calderón, 2014, p.22)

A inicios del siglo XX, en Costa Rica los farmacéuticos fueron ganando autonomía lo que trajo roces con el cuerpo de médicos, lo que impulsó en el año 1902 a la creación de la Facultad y

Colegio de Farmacéuticos (COLFAR), lo cual hace que se independice de la Facultad de Medicina y Cirugía. (Calderón, 2014, p.23)

Con el establecimiento de la Universidad de Costa Rica, el 26 de agosto de 1940, la Escuela de Farmacia no solamente pasó a ser administrada por ella como Facultad de Farmacia, sino que acogió como suyos los propósitos de la Universidad de Costa Rica. (Badilla, 2006, p. 314)

Así mismo, se dice que la farmacia se ramifica en algunas de las siguientes áreas: farmacia comunitaria, droguería, farmacia hospitalaria y farmacia industrial.

Por consiguiente el área en que se centra la investigación es la farmacia industrial, la cual consiste en la producción, control de calidad, mercadeo y visita médica; así mismo, cubre lo que es el área de registro sanitario, droguería y el campo de investigación y desarrollo, este último, tiene como una de sus funciones, emplear o incentivar en la elaboración de nuevos modelos *in vitro* y *ex vivo* que permitan ejemplificar los posibles fármacos que se administran de manera *in vivo* en los pacientes.

Farmacocinética

Historia.

La Farmacocinética se ha definido de maneras muchas maneras. Literalmente, la palabra farmacocinética significa la aplicación de la cinética de “φάρμακον” o phármakon, la palabra griega para drogas y venenos; de igual forma el término se adjudicó para referirse a medicamento como remedio. De igual modo, se describió que “Cinética” es que rama del conocimiento que implica el cambio de una o más variables como una en función del tiempo. (Wagner, 1981, p.537)

La farmacocinética es una ciencia antigua. Uno de los primeros experimentos que fueron dirigidos a estos fines, fue dirigido por el médico, cirujano, químico y alquimista, Phillipus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim (1493-1541), conocido por sus seguidores como Paracelsus el Grande, en su tratado clásico sobre la enfermedad del minero por intoxicación con sales de mercurio. (Fernández, 2008)

A través de los tiempos muchos investigadores han hecho significantes contribuciones a las Ciencias Farmacéuticas, pero fue el biofísico sueco llamado Teorsten Teorell, que hizo dos publicaciones sobre las que descansan las bases de la farmacocinética de hoy en día. Las cuales fueron tituladas como “Cinéticas de distribución y sustancias administradas al cuerpo” (Fernández, 2008)

Sin embargo, los trabajos de Teorell, en los inicios no tuvieron gran validez, y no fue hasta 30 años después que fueron evaluadas estas publicaciones y se le dio reconocimiento por sus importantes contribuciones, específicamente en 1972 en la Conferencia Internacional sobre Farmacología y Farmacocinética que organizó el Centro Internacional Fogerty, en Estados Unidos. Y hoy es reconocido como el Padre de la Farmacocinética (Lennart, 1995, citado por Salas, 2015, p.22)

En último lugar se menciona que a lo largo de los años la ciencia ha ido avanzando de manera importante, se han hecho descubrimientos en diferentes áreas, como la física, química, ciencias de la salud; de igual forma en el área de la farmacocinética, en donde se publican libros, documentos, revistas, entre otros, que constantemente son actualizados, y los cuales constituyen herramientas para enriquecer el conocimiento. (Wagner, 1983; citado por Salas, 2015, p.23)

Definición.

En el 2001, Doménech, Martínez y Plá Delfina; definieron a la farmacocinética como la rama de la farmacología que se encarga de estudiar los procesos ADME; es decir los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, los cuales experimenta el fármaco en el organismo, una vez sean liberados de su respectiva la forma farmacéutica. (Doménech, Martínez y Plá Delfina, 2001, pp.19-20)

Por otra parte, estos autores señalaron que al medir estos procesos por medio de modelos matemáticos se hace posible seguir el paso de un fármaco por el organismo y se puede prever la acción terapéutica o tóxica de los medicamentos. (Doménech, et al., 2001, pp.19-20)

En 2006, se diversificó que la farmacocinética ahora es bien diferenciada de otras ciencias por estudiar la cinética de los fármacos en los seres vivos, donde se define a esta como la ciencia encargada de estudiar el curso temporal de los fármacos en el organismo, donde se analizan

aspectos como; absorción, distribución, metabolismo y excreción, que en conjunto es conocido como sistema ADME. (Singh, 2006; citado por Salas, 2015, p.23)

Así mismo, en el 2008, Fernández; atribuyó que la Farmacocinética es una disciplina científica, asociada al campo de las Ciencias Farmacéuticas y Biomédicas, la cual está en función del desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. (Fernández, 2008)

Farmacocinética Clínica.

La farmacocinética se subdivide según su área de estudio, sea el área clínica o en el área experimental. La farmacocinética clínica, se ocupa principalmente de ajustar individualmente la posología en diferentes grupos poblacionales, en esta rama se concreta la parte práctica de la farmacocinética, y donde se enfoca la evolución que tienen los fármacos en el organismo enfermo. (Doménech et al., 2001, p. 21).

La práctica clínica requiere así mismo a la farmacocinética experimental; en la cual se da la fabricación y optimización de modelos farmacocinéticos, “los cuales son una herramienta prometedora para la predicción de la concentración de drogas en los seres vivos”. (Abbiati et al., 2016, p.1-2) En ellos se obtienen datos cuantificables para formular parámetros que imitan órganos y tejidos con características fisiológicas similares a las del organismo humano.

Dado que el objetivo de la farmacocinética es estudiar la evolución temporal de las concentraciones y cantidades de los fármacos en fluidos biológicos y su excreción, es necesaria la construcción de modelos que permitan una interpretación adecuada de datos. (Wagner, 1983, p.1), a continuación, se entrará en más detalle en el tema.

Modelos Farmacocinéticos.

Se describió que los trabajos efectuados por Teorsten Teorell, en 1937, proyectaron el uso de un modelo, el cual comprendía como compartimiento representante al depósito de un fármaco: en el sitio de absorción, el sistema circulatorio, los sitios de distribución en tejidos, fármaco eliminado y fármaco biotransformado. Todo esto se representó como se muestra en la figura 1.

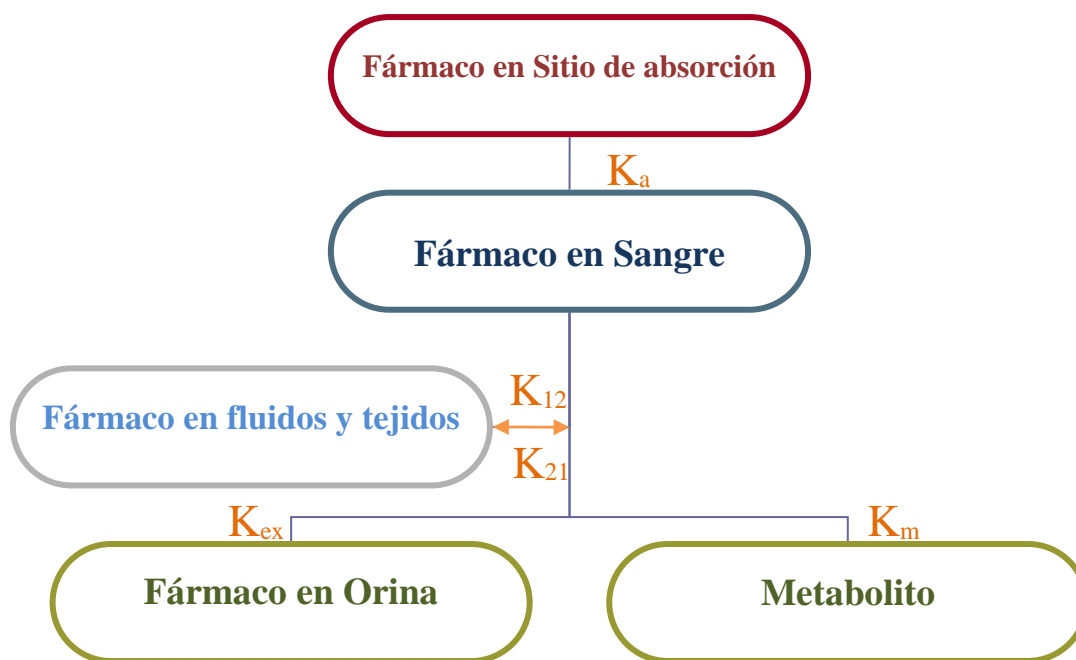


Figura 1. Transcurso farmacocinético según T. Teorell.

Fuente: Fernández, 2008 citado por Salas, 2015, p.22

En la actualidad, se cuenta con modelos mono y bicompartimentales de características lineales y modelos de carácter no lineal. (Ramos, 2015, p.61); sin embargo, se habla también de modelos tricompartmentales. (Wagner, 1983, p.114) Por el énfasis en la investigación se centrará en el modelo monocompartimental lineal.

Finalmente, el término “modelo” se refiere a un modelo matemático que describe la farmacocinética o farmacodinamia de un fármaco. Estos modelos matemáticos se originan de varios supuestos de un modelo compartimental y son generalmente en la forma de ecuaciones diferenciales que describen el perfil temporal de las concentraciones plasmáticas donde el resultado final es la designación de un régimen de dosificación en particular. (Cohen et al., 2016, p.73)

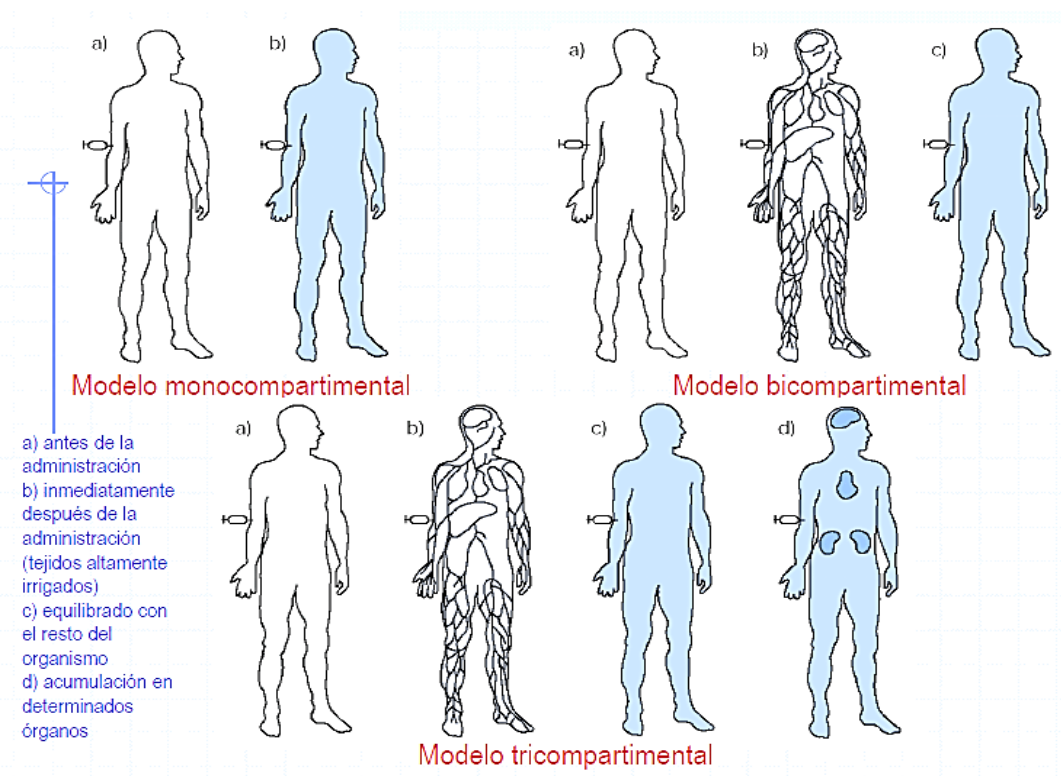


Figura 2. Representación de los diferentes modelos farmacocinéticos estudiados.

Fuente: Gago, 2016, p.3-

Farmacocinética monocompartimental lineal.

Los modelos más utilizados en farmacocinética son los monocompartimentales, en la que se define como “compartimento una fracción de material biológico donde el fármaco se distribuye uniformemente y tiene las mismas propiedades cinéticas. Es importante señalar que un compartimento no si abarca una entidad fisiológica, sino que se trata de una unidad conceptual”. (Doménech et al., 2001, pp.31-32)

Este modelo es el más sencillo, ya que considera el organismo como un compartimento único de carácter fundamentalmente acuoso, en el que se supone una distribución instantánea de fármaco en todas las zonas a las que presenta acceso. (Ramos, 2015, p.61)

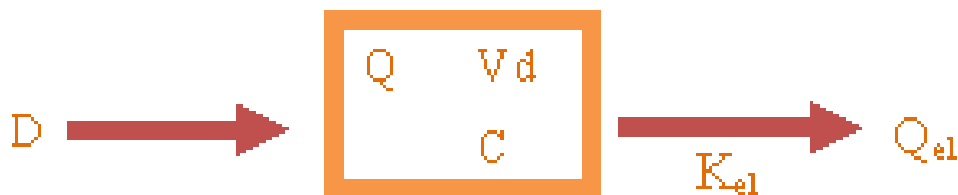


Figura 3. Representación esquemática de un modelo monocompartimental para una administración intravenosa.

Fuente: Doménech et al., 2001, p.33.

Donde en la figura 2, “D” representa a la dosis de fármaco administrado, “Vd” corresponde al volumen de distribución del fármaco, “C” a la concentración del fármaco en el compartimento a un tiempo dado y “Q” es la cantidad de fármaco en el compartimento a ese mismo tiempo, la “ K_{el} ” corresponde a la constante de eliminación de primer orden y “ Q_{el} ” es la cantidad de fármaco eliminado por el organismo. (Ramos, 2015, p.62)

Así mismo, cuando se trata de un modelo monocompartimental por medio de una administración extravasal se añade que existe un período de absorción del fármaco.

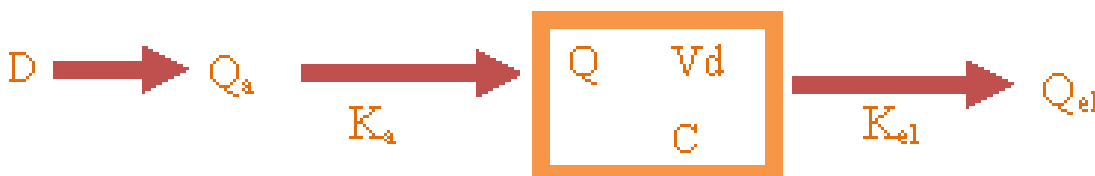


Figura 4. Representación esquemática de un modelo monocompartimental para una administración extravasal.

Fuente: Doménech et al., 2001, pp.34, 120.

Donde en la figura 3, lo que cambia con respecto al modelo por administración intravenosa es que “ Q_a ” representa la cantidad de fármaco remanente en el sitio de absorción a un tiempo dado y “ K_a ” es la constante de absorción de primer orden. (Ramos, 2015, p.62)

Formas de dosificación.

Una forma farmacéutica o una forma dosificada, se define como la disposición individualizada final a la que se adapta un principio activo y excipientes para constituir un medicamento, y ser administrado al cuerpo. (Verges, 1999; citado por Ramos, 2015, p.36)

Existen o se fabrican de manera industrial formas sólidas, semisólidos, líquidas y en forma gaseosa; y en combinaciones de fases como suspensiones, soluciones, emulsiones o dispersiones coloidales, entre otras.

Las formas sólidas se pueden catalogar como polvos, papeles, granulados, cápsulas, tabletas o comprimidos; se centrará en estos últimos por el carácter de la investigación.

Las tabletas o comprimidos son la forma farmacéutica más utilizada y se dice que son representaciones sólidas discoideas, que se obtienen aglomerando por compresión los polvos que ya contienen el principio o principios activos y los excipientes; a su vez se subdividen en comprimidos no recubiertos, recubiertos o grageas, con cubierta entérica, efervescentes, sublinguales y aquellos que tiene liberación prolongada, pero esto es muy subjetivo. (Verges, 1999; citado por Ramos, 2015, p.36)

Las formas semisólidas son aquellas que poseen porciones distintas de agua y aceite; en otros términos, de fase acuosa y fase oleosa, respectivamente. Se pueden encontrar como pomadas o ungüentos, pastas, cremas y geles. (Verges, 1999; citado por Ramos, 2015, p.37)

En último lugar, las formas de dosificación líquida, las cuales se categorizan como soluciones, inyectables, emulsiones, suspensiones, colirios, lociones, tinturas y los jarabes, entre otros. Estos últimos, consisten en una solución concentrada de azúcar o edulcorante en un medio acuoso. (Verges, 1999; citado por Ramos, 2015, p.37-38)

Sistema LADME.

En la farmacocinética el sistema LADME se encarga de estudiar todos los procesos involucrados en el paso de los fármacos por el organismo. Se puede definir como la ruta que siguen

los fármacos desde que son administrados y comprende los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Estos procesos tienen influencia directa sobre los efectos terapéuticos y tóxicos de los medicamentos. (Juárez Olgún, Sandoval Ramírez, & Guillé Pérez, 2009; citado por Ramos, 2015, pp.46-47)

Se dice que para la administración de fármacos por vía oral se cumplen todos los procesos del sistema, no así para la administración intramuscular, en la cual no hay proceso de liberación, solo ADME y, por el contrario, a estos, en el caso de la administración por vía intravenosa, solo ocurre el proceso DME; es decir, distribución, metabolismo y excreción, ya que el fármaco se encuentra en forma disuelta y se introduce directamente a la circulación sanguínea. (Ramos, 2015, p.47)

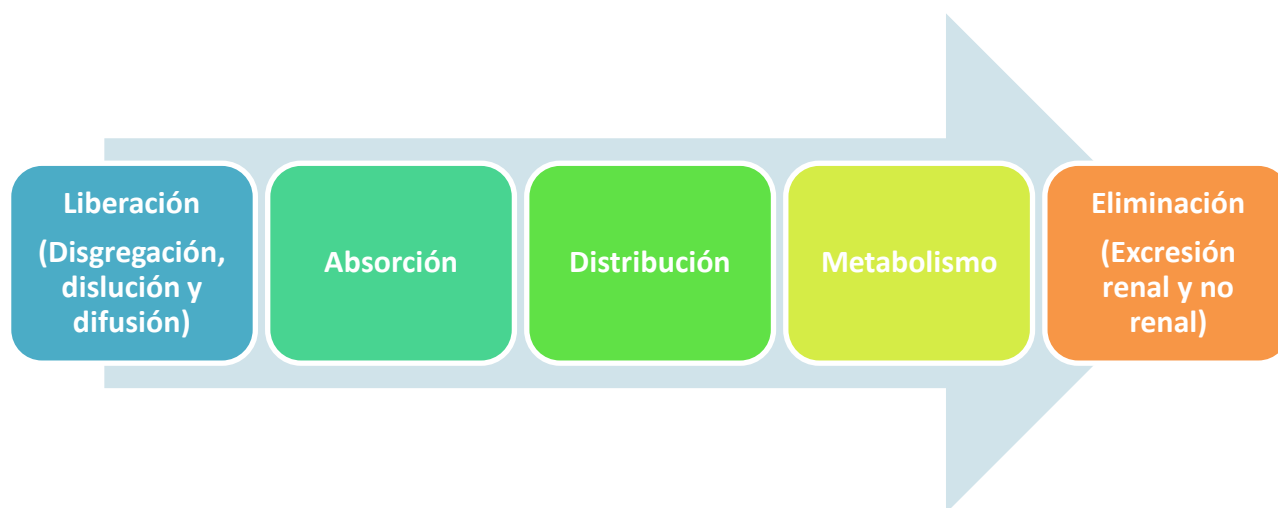


Figura 5. Esquema de términos que intervienen en el sistema LADME.

Fuente: Mora, 2016.

A continuación, se explicará brevemente cada proceso del sistema LADME.

Liberación.

Los medicamentos son un conjunto de principio activo, excipientes y su respectiva forma farmacéutica o reserva donde se encuentran contenidos los dos primeros para poder ser administrados. Se dice que la liberación depende principalmente de la forma farmacéutica y de la

vía de administración, y de acuerdo a esto varía que tan complicado, veloz y completo ocurra este proceso. (Aïache et al., 1983; citado por Ramos, 2015, p.47)

El objetivo de este proceso es la disgregación y dispersión en el medio acuoso del sitio de administración de los fármacos que se encuentran en formas dosificadoras sólidas. (Aïache et al., 1983; citado por Ramos, 2015, p.47)

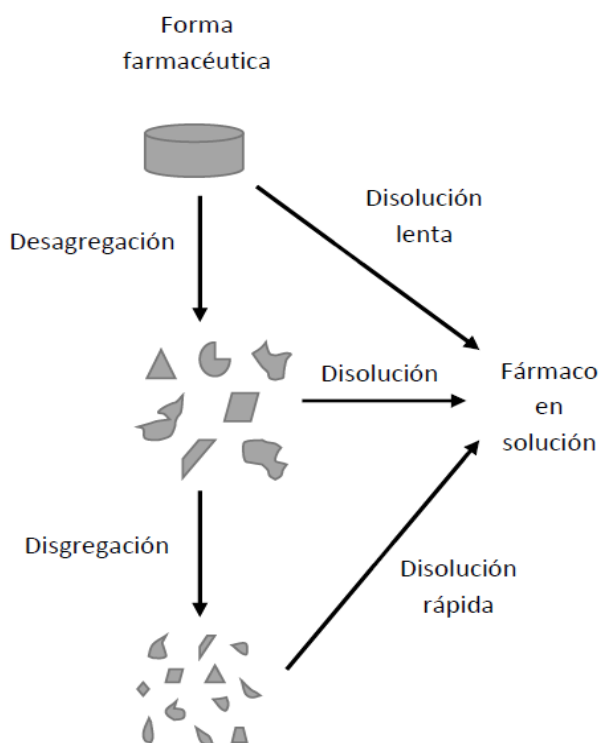


Figura 6. Representación de los pasos que intervienen en la liberación de un fármaco de su respectiva forma farmacéutica, en este caso sólida.

Fuente: Doménech et al., 2001, citado por Ramos, 2015, p.48.

El proceso de liberación en formas farmacéuticas sólidas, se puede dividir en pasos, para entender mejor el proceso, como se describió en la figura anterior los pasos son disgregación, disolución y difusión.

La disgregación corresponde al primer paso, el cual ocurre cuando el agua logra penetrar la forma farmacéutica, una vez que entra en este contacto, las partículas se comienzan a hinchar y se separan de forma que facilite el mayor contacto posible. Esta etapa influye verdaderamente en la

siguiente etapa; es decir, en la disolución y, por consiguiente, en la velocidad con la que ocurra la absorción del fármaco. (Doménech et al., 2001; citado por Ramos, 2015, p.48)

La disolución consiste en el momento por el cual el fármaco agregado se convierte en un soluto. De los tres pasos, es el de mayor trascendencia para la absorción, ya que para que este proceso ocurra, el fármaco debe encontrarse disuelto en los fluidos acuosos. La velocidad de disolución depende de la capacidad de hidrosolubilidad de los fármacos. (Ramos, 2015, p.49)

Por último, la difusión es la fase previa para la absorción. Es la etapa por la cual las moléculas en solución libre atraviesan membranas absorbentes para alcanzar su sitio de absorción. (Ramos, 2015, p.49)

Absorción.

Se conoce como “absorción”, como el paso o entrada del fármaco en el cuerpo, pero para fines de agentes psicofarmacológicos es la entrada en el compartimento central. En la mayoría de los casos, estos agentes generalmente se administran por vía oral o intramuscular, pero algunos se administran transdérmica, intranasal, rectal, y de vez en cuando por vía intravenosa. (Cohen, Jann y Penzak, 2016, p.7)

Se dice que debido a que por la vía intravenosa (IV) los fármacos administrados se entregan directamente en el compartimento central; es decir, a circulación plasmática, la absorción se considera que es 100%, y por lo tanto se considera el estándar por el cual se comparan todas las demás vías de administración de fármacos. (Cohen et al., 2016, p.7)

Esta comparación es típicamente hace por medio de la biodisponibilidad de cada fármaco, esta propiedad farmacocinética es una razón de suma importancia que puede definir de manera significativa en la dosis de un fármaco a administrar por una ruta de administración u otra y con esto el impacto en su eficacia terapéutica y su utilidad clínica. (Cohen et al., 2016, pp.7-8)

Por otro lado, se describió que la velocidad de absorción en el compartimento central se ve influenciada por la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo en el que se produce dicha concentración ($T_{m\acute{a}x}$). (Cohen et al., 2016, p.8)

Cabe destacar que la absorción se puede realizar por diferentes transportes, como son la difusión pasiva, el transporte activo, la difusión facilitada y la endocitosis; en donde la difusión pasiva se describe como aquella que ocurre a través de la membrana lipídica o por poros acuosos y esta puede ser paracelular, logrando atravesar en los espacios entre membrana-membrana; o transcelular atravesando las células. (Tsaïoun, 2011; citado por Ramos, 2015, p.50)

Por el contrario, el transporte activo es mediador por transportadores y es en contra de gradiente; en donde la difusión facilitada es mediada por transportadores específicos y la endocitosis permite el paso de moléculas grandes, generalmente por medio de vesículas. (Tsaïoun, 2011; citado por Ramos, 2015, p.50)

Distribución.

Después de que un fármaco se absorbe en el compartimiento central, este se distribuye a lo largo del cuerpo y en los compartimentos periféricos. Y la cantidad y velocidad con que se distribuye la droga depende de sus propiedades fisicoquímicas, las moléculas más grandes generalmente se difunden más lentamente a través de las membranas plasmáticas y de células que las moléculas más pequeñas. (Cohen et al., 2016, p.10)

Las propiedades hidrófilas de los fármacos son importantes ya que los que son más hidrófilos tienden a acumularse en el plasma, mientras que los fármacos que son más lipófilos tienden a acumularse en los tejidos grasos tales como el cerebro. (Cohen et al., 2016, p.10)

Además, cuando los medicamentos se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas, tales como albúmina o α -1-glicoproteína ácida (AAG), el complejo proteína-fármaco formada en el plasma se hace tan grande que la difusión a través de membranas plasmáticas se hace inefectivo, lo que va dejando sólo el fármaco no unido o “libre” capaz de distribuirse en los tejidos, y ejercer efectos farmacológicos. (Cohen et al., 2016, p.10)

Conjuntamente, el aumento de la cantidad de fármaco en el compartimento torrente sanguíneo o central tendrá como resultado un aumento en la concentración de medicamento, lo que podría generar acumulación en otros tejidos y atravesar barreras. (Cohen et al., 2016, pp.10-11)

Metabolismo.

La mayoría de los agentes psicofarmacológicos activos se eliminan del cuerpo a través de procesos metabólicos. En donde la mayor parte de metabolismo de los fármacos se produce en el hígado y es por lo general categorizado como reacciones de fase I o de fase II. La fase I implica los procesos de oxidación, reducción e hidrólisis, y la fase II implica la conjugación. (Cohen et al., 2016, p.12)

Habitualmente, los resultados de metabolismo en la biotransformación de un compuesto medicamentoso son en la formación en uno o más metabolitos, cuyo propósito es hacer que el compuesto de origen sea más polar en la naturaleza (es decir, soluble en agua) y por lo tanto más fácil de eliminar del cuerpo por la bilis y / o el riñón. (Cohen et al., 2016, p.12)

Generalmente, el o los metabolitos resultantes pueden ser inactivos, menos activos, o aún más activos farmacológicamente que el compuesto original. Esto puede alterar el efecto de la droga y puede generar la eficacia necesaria o generar toxicidad, además de que restringir o aumentar el aclaramiento del fármaco. (Cohen et al., 2016, p.12)

Un profármaco, farmacológicamente hablando, es aquel fármaco que por medio de la biotransformación generara un metabolito activo que contribuye al total del efecto terapéutico de la droga; como, por ejemplo, la conversión de amitriptilina a la nortriptilina, o la conversión de fluoxetina a norfluoxetina. (Cohen et al., 2016, p.12)

Por último, existen muchas vías de metabolización de los fármacos; sin embargo, la mayoría se efectúa por el citocromo P450 (CYP) y superfamilia de estas enzimas, inhibiendo o induciendo a los fármacos. (Cohen et al., 2016, p.13)

Excreción.

Aunque el metabolismo es la principal vía de eliminación de la mayor parte medicamentos, algunos medicamentos y / o sus metabolitos se excretan en su totalidad o en parte a través de los mecanismos renales. Ambas vías de excreción obedecen directamente a cómo está la función del órgano en el organismo, por lo que la interferencia en cualquiera de los sistemas por la enfermedad

o la interacción de drogas puede alterar la excreción de un fármaco del cuerpo. (Cohen et al., 2016, p.20)

Excreción renal.

Cuando la excreción de la droga se produce a través del riñón puede ser por filtración glomerular, secreción tubular y / o reabsorción tubular. Cuando un compuesto se filtra tiene secreción activa o reabsorción insignificante y su aclaramiento renal es equivalente a la tasa de filtración glomerular (TFG). (Cohen et al., 2016, p.20)

En el ámbito clínico, el aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) o la capacidad del riñón para filtrar creatinina es la medida más comúnmente utilizada para la tasa de filtración glomerular, y por lo tanto se espera que los cambios en el aclaramiento de creatinina representen cambios significativos en la función renal. Por lo que valores de creatinina fuera de rango son indicativos de ajustar el régimen de dosificación de drogas. (Cohen et al., 2016, p.20)

También, se enfatiza que, la etapa de reabsorción es determinante para conocer si el medicamento se excreta por vía renal; puesto que fármacos lipófilos tienden a ser reabsorbidos en el túbulo proximal del riñón, mientras que los fármacos hidrófilos (es decir, polares) por lo general no lo son y terminan siendo expulsados en la orina; como por ejemplo, el litio es la droga psicoactiva, que se excreta casi 95% renalmente, se filtra en el glomérulo y alrededor del 80% es reabsorbido por el túbulo renal proximal. (Cohen et al., 2016, p.20)

Excreción no renal.

Existen muchas vías de excreción no renal, como lágrimas, leche materna, heces, transpiración, fluidos corporales, entre otros, Sin embargo, generalmente muchas drogas se excretan por vía biliar y esto se debe a su gran peso molecular. (Cohen et al., 2016, p.21)

Como importancia clínica, un fármaco o metabolito excretado en la bilis también pueden someterse a un proceso denominado circulación enterohepática. Este proceso se produce cuando el compuesto secretado se reabsorbe en el tracto gastrointestinal de nuevo en la circulación sistémica.

Esto conlleva a que se puede extender el efecto farmacológico de ciertas los fármacos drogas y sus metabolitos. Como se ha descrito para la morfina y la imipramina. (Cohen et al., 2016, p.21)

Vía extravasal.

La vía de administración de los fármacos es el lugar donde es colocado, para su posterior ingreso al organismo y que se efectúe la acción terapéutica deseada. Existen diferentes vías por las cuales los medicamentos entran al organismo y la administración en cada una varía en dependencia a de las necesidades clínicas y condiciones patológicas del paciente. (Vías de administración de los medicamentos, 2010, citado por Ramos, 2015, p.38)

Así mismo, la vía de administración es un factor importante en la eficacia y velocidad con la que actúa un fármaco, además de influir también en la cantidad y nivel de actividad de los efectos adversos que pueda presentar el medicamento (os) administrado (os). Las vías de administración se dividen en enterales y parenterales. (Vías de administración de los medicamentos, 2010, citado por Ramos, 2015, p.38)

La vía oral es la vía de administración más utilizada, donde la absorción gastrointestinal es determinante. Esta vía es modificada por diferentes factores como el flujo de sangre en el lugar; el estado físico-químico del fármaco; la superficie de absorción; la concentración; la liposolubilidad, entre otros. (Burgos, 2010, p.3)

Para fines farmacocinéticos, Doménech et al, exponen que un modelo monocompartmental extravasal se considera como dos compartimentos cinéticos, uno externo (donde se absorbe) y uno interno (donde el fármaco accede al organismo); es decir se considera al organismo como un único compartimento. (Doménech, 2001, p.120)

Morfología y significancia de curvas plasmáticas.

Según Doménech et al., 2001, después de la administración extravasal de un fármaco, las curvas plasmáticas son análogas a la figura 7. Desde el mismo instante en que el fármaco es absorbido (punto A de la curva), se elimina, a pesar de que la velocidad de absorción es más rápida

que la de eliminación, este momento se ve representado en el tramo A-B de la curva; por eso la curva es ascendente. (Doménech, 2001, p.118)

Como se sabe, tanto el proceso de absorción como el de eliminación son de primer orden y poseen sus constantes cinéticas denominadas K_a y K_{el} , respectivamente. (Doménech, 2001, p.118)

Cuando ambas velocidades se igualan se alcanza un valor máximo de concentración plasmática ($C_{máz}$) a un determinado tiempo, este tiempo se conoce como tiempo máximo ($t_{máz}$) (punto B de la gráfica), a partir de este tiempo, la velocidad de eliminación es superior a la de absorción, por lo que la curva es de manera descendente (tramo B-C de la curva); sin embargo, como se mencionó anteriormente, aunque predomine un proceso el otro todavía está presente. (Doménech, 2001, pp.118-119)

Por último, a partir del punto C de la curva se asume que, para efectos prácticos, se ha absorbido en su totalidad y por eso ya no influye la absorción, por lo que el tramo C-D de la curva, será exclusivo de la eliminación (Doménech, 2001, p.119)

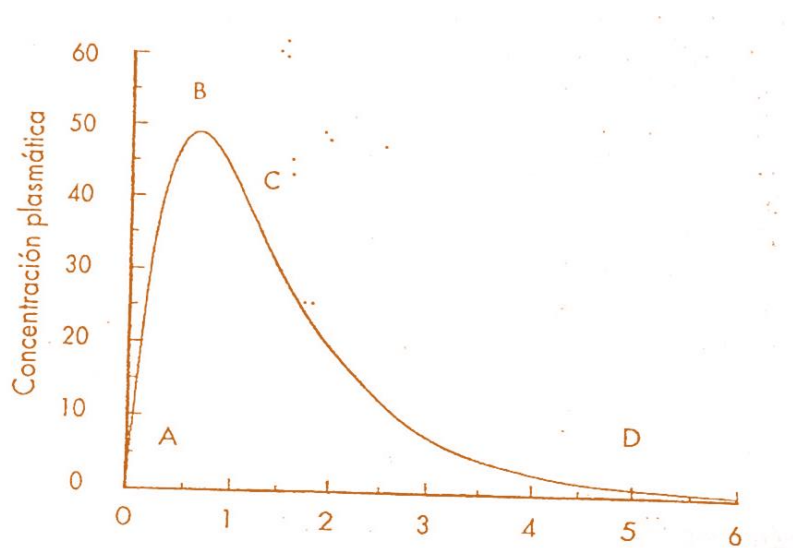


Figura 7. Representación gráfica de una curva plasmática de un fármaco administrado por vía extravasal, que se ajusta a un modelo monocompartimental, en dosis única.

Fuente: Doménech et al., 2001, p.119.

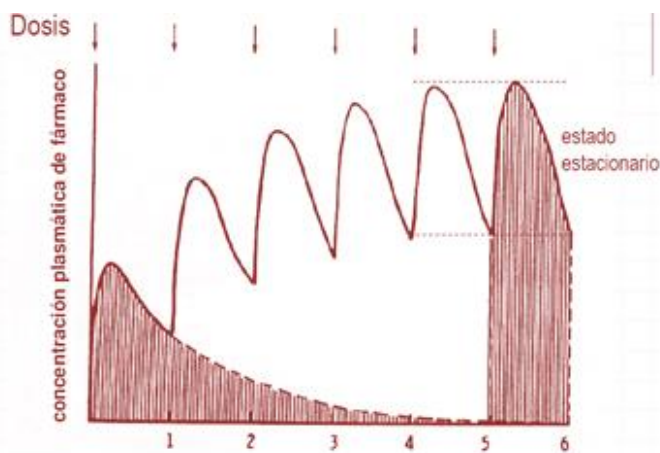


Figura 8. Representación gráfica de una curva plasmática de un fármaco administrado por vía extravasal, que se ajusta a un modelo monocompartimental en dosis múltiples.

Fuente: Gago, 2016, p.7.

Parámetros farmacocinéticos generales.

Volumen de distribución (Vd).

Cuando se hace referencia a este parámetro no puede hablarse de un volumen real, sino de un volumen aparente en el cual el fármaco puede distribuirse. (Baños, 2002, citado por Salas, 2015, p.32). Este parámetro representa el volumen acuoso del organismo en el cual es capaz de distribuirse una cantidad determinada de fármaco, de acuerdo a sus características fisicoquímicas. (Doménech, 2001, p.64)

Es importante recordar que este parámetro no permite determinar la realidad de la distribución del fármaco en el organismo, siempre este valor será una aproximación. (Schoenwald, 2006; citado por Salas, 2015, p.32)

Este parámetro se delimita como el espacio corporal en apariencia disponible para contener un medicamento y se relaciona con la cantidad de fármaco en el cuerpo con relación a su concentración plasmática, como se muestra en la ecuación 1. (Aristil, 2010, p.12)

$$Vd = \frac{\text{Cantidad total de fármaco que llega al organismo}}{\text{Concentración plasmática de fármaco (Cp)}}$$

Ecuación 1. Volumen de distribución (Vd).
(Velásquez, 2010, p.34)

Si bien, el concepto de volumen de distribución es un parámetro farmacológico difícil de calcular, pero fácil de entender. Tomamos como ejemplo un paciente deshidratado en quien existe una disminución en los compartimientos de agua corporal, en este caso el volumen de distribución es menor y, por tanto, las concentraciones plasmáticas de un medicamento estarán aumentadas. (Aristil, 2010, p.12)

En caso opuesto, en un paciente que presenta edema importante por retención de líquido, el volumen de distribución de un fármaco estará aumentado mientras que la concentración plasmática estará disminuida. (Aristil, 2010, p.12)

Tiempo de vida medio o vida media de eliminación ($t_{1/2}$).

Según Doménech et al., muestran que la semivida se define como “el tiempo en que una determinada concentración de fármaco se reduce a la mitad de su valor”, siendo este proceso de orden cinético uno. Además, es un valor constante e independiente de la dosis administrada y la dosis administrada y de la concentración inicial considerada; sin embargo, se ve influenciada por la constante de eliminación. (Doménech et al., 2001, p.61)

Por su parte según Aristil, “la vida media es el tiempo requerido después de una distribución completa para que se elimine la mitad de la concentración de un fármaco en la sangre”. (Aristil, 2010, p.14)

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}} \quad \text{ó} \quad t_{1/2} = \frac{0,693}{K_{el}}$$

Ecuación 2. Tiempo de vida medio o vida media de eliminación ($t_{1/2}$).
(Doménech et al., 2001, p.62)

Área bajo la curva (AUC o ABC).

El área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo, es quizá la información más robusta que podemos obtener a partir de un estudio conducido por vía extravasal. El valor puede ser calculado a partir de los datos experimentales por medio del método trapezoidal (Baggot, 1977 citado por Formentini y Reutemann, 2005, pp.148-149) o por ajuste de datos mediante modelos exponenciales. (Formentini et al., 2005, p.149)

El valor del ABC_{ev} permite estimar la biodisponibilidad relativa de un fármaco que es administrado en una misma especie por vía EV como dos formulaciones farmacéuticas diferentes. Sin embargo, en ausencia del valor del ABC_{iv} el ABC_{ev} no permite estimar el valor del F luego de la administración EV del fármaco. (Formentini et al., 2005, p.149)

Según Doménech et al, el cálculo del AUC se puede llevar a cabo, por medio de la ecuación de las concentraciones plasmáticas, de acuerdo al modelo monocompartimental, o bien, mediante integración numérica. (Doménech et al., 2001, p.70)

Además, dado que AUC_0^t es representativo de la cantidad de fármaco que accede al organismo, el porcentaje de dosis eliminada se puede determinar con el valor de AUC_0^t sobre AUC_0^∞ ; es decir a tiempo infinito, mientras que el valor de remanente que queda en el organismo corresponde a la fracción del período comprendido entre este instante y el tiempo infinito, es decir, lo que todavía queda por eliminar. (Doménech et al., 2001, p.70)

$$\% \text{ dosis eliminada} = \left(\frac{AUC_0^t}{AUC_0^\infty} \right) * 100$$

Ecuación 3. Porcentaje de dosis eliminada.

$$\% \text{ dosis remanente} = \left(\frac{AUC_0^\infty}{AUC_0^t} \right) * 100$$

Ecuación 4. Porcentaje de dosis eliminada.

(Doménech et al., 2001, p.70)

Para el cálculo a partir de la ecuación representativa del modelo, de un fármaco administrado por vía intravenosa se necesita conocer el valor de la constante de eliminación (K_{el}) y de la concentración plasmática a tiempo cero (C_0).

$$AUC_0^{\infty} = \left(\frac{C_0}{K_{el}} \right)$$

Ecuación 5. AUC a partir de modelo monocompartimental.
(Doménech et al., 2001, p.73)

Por otro lado, para el cálculo mediante integración numérica del AUC, se necesita dos puntos experimentales consecutivos de la curva de niveles plasmáticos, existen diferentes métodos pero el más utilizado es el método por trapezoides, el cual es la sumatoria de las concentraciones, el promedio de estas y la multiplicación por la diferencia de tiempo; esto en cada área de un trapecio. (Doménech et al., 2001, p.74)

$$AUC_0^{\infty} = AUC_0^t + AUC_t^{\infty}$$

Ecuación 6. Método de trapezoides.

$$AUC_0^t = \sum_0^t \left(\frac{C_1 + C_2}{2} \right) (\Delta t)$$

Ecuación 7. Sumatoria de Cp y t mediante trapezoides.
(Doménech et al., 2001, p.73)

Donde en la ecuación 6, el AUC_t^{∞} proviene de la ecuación 5 y el AUC_0^t se calcula por medio de la ecuación 7. En esta última ecuación se representa el sumatorio total desde el tiempo cero hasta donde se calculó la última concentración (\sum_0^t) de las concentraciones y tiempos, donde $\Delta t = t_2 - t_1$, para este caso de estas concentraciones. (Doménech et al., 2001, p.74)

Biodisponibilidad (F).

En el 2014 y 2015, se definió a la biodisponibilidad de dos maneras, por la FDA como: “La velocidad y cantidad a la cual un fármaco o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, se hace disponible en su lugar de acción”. (FDA, 2014; citado por Salas, 2015, p.30) y por la OMS como: “Una medida de la cantidad de fármaco o principio activo contenido en una forma farmacéutica de dosificación que llega a la circulación sistémica y a la velocidad que ocurre el proceso” (OMS, 2015; citado por Salas, 2015, p.30)

Lo anterior es incorporado con lo que describió en el enunciado de absorción, hace constar que la biodisponibilidad es la fracción de la dosis del fármaco que llega al torrente circulatorio de manera intacta en un cierto tiempo; y esta depende directamente del área bajo la curva de la vía empleada.

Por otro lado, existen dos tipos de biodisponibilidad, la absoluta y la relativa. La biodisponibilidad absoluta se obtiene al comparar una administración extravascular con una intravenosa, se llama así porque se asegura de que la intravenosa es un 100% por el contrario, la relativa se obtiene al comparar dos productos que son administrados de cualidad extravasal. (Salas, 2015, p.31)

Según, Velásquez, 2010, se menciona que para determinar la biodisponibilidad absoluta se comparan las áreas bajo la curva de formas orales contra la de referencia intravenosa; están se cuantifica mediante la fracción de absorción biodisponible (f), que es la fracción de la dosis administrada que llega a circulación sistémica en forma inalterada. Según la ecuación siguiente (Fernández, 2010, p.26)

$$f = \frac{(AUC_{ev})}{(AUC_{iv})}$$

Ecuación 8. Fracción de absorción biodisponible.
(Fernández, 2010, p.26)

Se reconoce que la cantidad absorbida por vía extravascular será el producto de la dosis administrada (D) por la fracción de absorción correspondiente y por vía intravascular se considera que la cantidad absorbida es igual a la cantidad administrada, y la curva de concentraciones plasmáticas correspondiente refleja este valor. (Fernández, 2010, p.26)

$$Cantidad\ absorbida = D \times f$$

Ecuación 9. Cantidad absorbida por vía extravascular.

(Fernández, 2010, p.26)

Por otro lado, la biodisponibilidad relativa, según Velázquez, 2010, se define según la ecuación 5, en hace referencia a la OMS, diciendo que las formulaciones de referencia primaria a tomar en cuenta, son las soluciones acuosas y recomiendan que a las formas medicamentosas orales bien definidas o que se adsorban bien y/o como referencia secundaria un producto que exista en el mercado. (Fernández, 2010, p.26)

$$Biodisponibilidad\ relativa = \frac{AUC_{problema}}{AUC_{referencia}}$$

Ecuación 10. Biodisponibilidad relativa.

(Fernández, 2010, p.26)

Por último, se puede relacionar el Vd con el AUC de manera que se pueda calcular cualquiera de los dos, con tener el valor del otro y poseer el valor de la constante de eliminación y la dosis, como se representa en la ecuación siguiente, la cual se asemeja bastante a la ecuación 5.

$$AUC_0^\infty = \left(\frac{D}{Vd * Kel} \right)$$

Ecuación 11. Relación entre el AUC y el Vd.

(Doménech et al., 2001, p.77)

Constante de eliminación (K_{el}).

Esta constante representa la eliminación total del fármaco del organismo, se puntualiza como la constante de proporcionalidad entre la velocidad del proceso de eliminación y la cantidad de fármaco remanente en cualquier momento en el organismo. Esta constante se expresa en

unidades de tiempo a la menos 1; como por ejemplo minutos (min^{-1}) u horas (h^{-1}) (Doménech et al., 2001, pp.59-63)

$$\text{Fracción de dosis remanente} = \left(\frac{1}{2}\right)^n$$

Ecuación 12. Fracción de dosis remanente.

(Doménech et al., 2001, p.63)

Según la ecuación anterior, se señala que una semivida (cuando $n=1$) se ha eliminado el 50% de la dosis; pasado dos semividas ($n=2$) sólo queda como remanente un 25% de la dosis, es decir, se ha depurado el 75% de la misma y cuando sucedieron cinco vidas medias se dice que prácticamente el total de la dosis administrada fue eliminado del organismo. (Doménech et al., 2001, pp.63-64)

Aclaramiento (Cl).

El aclaramiento plasmático es un parámetro farmacocinético que refiere como un órgano o todo el organismo es capaz de eliminar o depurar un medicamento en una unidad de tiempo dado, este fármaco puede estar inalterado o biotransformado, a través de las diferentes vías que emplea el organismo como medio de acelerar la eliminación. (Fernández, 2010, p.53)

Este parámetro es el único que analiza la velocidad con la que una dosis de mantenimiento alcanza una concentración plasmática y a la vez el equilibrio en estado estacionario (cuando la velocidad de entrada del fármaco se iguala a la velocidad de salida del mismo). (Birkett, 2005; citado por Salas, 2015, p.33)

Puede suponerse que el aclaramiento representa el volumen de distribución aclarado por unidad de tiempo y relaciona este parámetro con la constante de eliminación, tal y como se muestra en la ecuación 13. (Fernández, 2010, p.53)

$$Cl = Kel * Vd$$

Ecuación 13. Calculo de aclaramiento.

(Fernández, 2010, p.54)

Así mismo, al relacionar el aclaramiento con otros parámetros como el tiempo de vida media y relacionar la ecuación 2, se puede determinar la semivida al tener estos otros valores, como se muestra en la siguiente ecuación.

$$t_{1/2} = \frac{0,693 * Vd}{Cl}$$

Ecuación 14. Semivida de eliminación a partir del Cl.

(Fernández, 2010, p.54)

Parámetros farmacocinéticos para vía extravasal en dosis única.

Periodo de Latencia (t₀).

Se considera el lapso de tiempo que transcurre desde que se administra un fármaco por vía extravasal; es decir, antes de que acceda a circulación sanguínea, hasta que se detecta en este medio en cantidad suficiente por un método analítico apropiado. Este periodo se ve demostrado únicamente en el proceso de liberación (L) del Sistema LADME e involucra tanto la disgregación como la disolución y difusión. (Doménech et al., 2001, p.121)

Además, cabe recalcar que, el t₀ varía según la forma farmacéutica; puesto que, una forma líquida de administración oral como un jarabe, tiene un t₀ inferior que un comprimido que es una forma sólida.

Constante de absorción (K_a).

La constante de absorción de un proceso es determinada por la velocidad de absorción, la cual se ve afectada por en cuánta velocidad aparece la droga en la circulación sistémica después de su administración. (Hedaya, 2012; citado por Ramos, 2015, p.57)

Las características de las distintas formulaciones pueden modificar la constante de absorción para el mismo principio activo. La constante de absorción refleja la velocidad de los

procesos de desintegración, disolución y absorción; por lo tanto, describe la velocidad de la generalidad del proceso de absorción. (Hedaya, 2012; citado por Ramos, 2015, p.57)

Según Doménech et al, la estimación de la K_a por métodos directos se efectúa mediante regresión lineal simple entre logaritmos e las concentraciones de fármaco en el sitio de absorción frente al tiempo correspondiente; asumiendo que el proceso es de primer orden. Sin embargo, en la especie humana no resulta ético, utilizar métodos directos, por lo que se emplean métodos indirectos, basados en la interpretación de curvas plasmáticas. (Doménech et al., 2001, p.135)

Además, cabe resaltar que la constante de absorción al igual que la de eliminación, se emplea en tiempo recíproco (h^{-1} , min^{-1}). Por otro lado, los métodos indirectos más utilizados son los de retrospectión o de residuales y el método de absorción acumulativa de Wagner y Nelson. (Doménech et al., 2001, pp.135-136) Sin embargo, para fines prácticos de la investigación, solo se enfocará en el método de los residuales.

Método de los residuales.

En este se adjudica que la absorción es completa; es decir, se libera y se absorbe toda la dosis del fármaco que contenía. Como se mencionó anteriormente, el modelo monocompartimental extravasal, considera al organismo como un único compartimiento y el proceso global del fármaco engloba dos compartimientos: uno interno, donde proviene la ganancia del fármaco por absorción, y uno externo, donde procede la pérdida por eliminación. (Doménech et al., 2001, pp.136, 137)

En la fase terminal de la curva de niveles plasmáticos de una administración extravasal, se denota que la absorción tiende rápidamente a cero; (Doménech et al., 2001, p.137) por lo que se puede determinar en los tiempos “altos” la constante de eliminación; es decir, a concentraciones de mayor tiempo, se puede determinar la K_{el} . Lo que se puede representar por medio de la ecuación 15.

$$\ln C_{pLL} = -K_{el} * t + \ln A$$

Ecuación 15. Concentración en forma logarítmica lineal
(Doménech et al., 2001, p.138)

Donde en la ecuación anterior, el “ln” representa logaritmo natural de algún elemento, “CpLL” expresa las concentraciones de la curva plasmática en escala semilogarítmica o logarítmica lineal, al utilizar tiempo “altos” y “A” que es una constante relacionada con la concentración.

Luego se extrapola los datos de concentraciones a tiempos “bajos” (datos antes de llegar a la fase terminal), por medio de la ecuación 16, con el fin de posteriormente calcular la diferencia entre el valor teórico extrapolado y el experimental obtenido al mismo tiempo, lo que se representa en la ecuación 17. (Doménech et al., 2001, pp.138, 141)

$$Cp_{ext} = A^{-Kel * t}$$

Ecuación 16. Concentraciones extrapoladas

$$Cp_{residual} = Cp_{ext} - Cp_{exp}$$

Ecuación 17. Concentración residual.

(Doménech et al., 2001, p.139)

Donde la “Cp_{ext}”, representa a las concentraciones extrapoladas necesarias y “Cp_{exp}”, a las concentraciones experimentales o reales.

Por último, obtenidas dichas concentraciones residuales, se procede a obtener otra recta; es decir, otra regresión lineal, en donde se determinará el valor de la Ka; puesto, que al tomar los tiempos “bajos”, se considera que es indicativo de que es la fracción de dosis que no ha llegado a plasma.

$$\ln Cp_{residual} = -Ka * t + \ln A$$

Ecuación 18. Regresión lineal de Cp residuales vs. t.

(Doménech et al., 2001, p.139)

Tiempo vida media de absorción ($t_{1/2_{abs}}$).

Como se conoce que la cinética de absorción es de primer orden, se dice que la semivida de absorción es el tiempo necesario para que la cantidad disuelta o la concentración del fármaco en

el sitio de absorción se reduzca a la mitad. Al igual que la de eliminación se obtiene por medio de su constante, en este caso la de absorción. (Doménech et al., 2001, p.141)

$$t_{1/2_{abs}} = \frac{\ln 2}{K_{el}} \quad \text{ó} \quad t_{1/2_{abs}} = \frac{0,693}{K_a}$$

Ecuación 19. Semivida de absorción.

(Doménech et al., 2001, p.62)

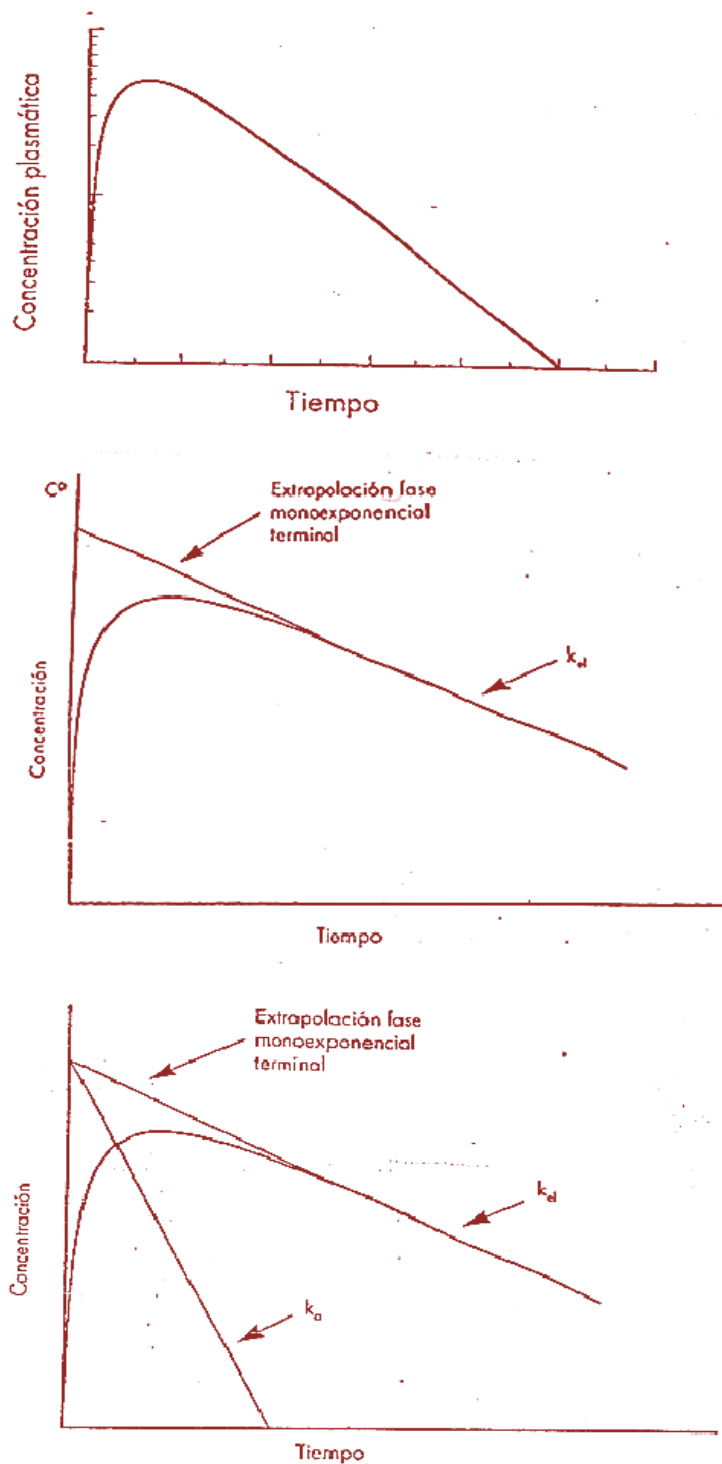


Figura 9. Representación esquemática de curvas semilogarítmicas de niveles plasmáticos, tras la administración extravasal de un fármaco, utilizando el método de los residuales.

Fuente: Doménech et al., 2001, pp.136, 138,140.

Concentración máxima y tiempo máximo ($C_{máx}$ y $T_{máx}$).

Como se mencionó anteriormente, el momento que se equipara la velocidad de absorción y la velocidad de eliminación, corresponde a el punto máximo de concentración y tiempo, lo que justifica ambos parámetros farmacocinéticos; este momento también se plantea como el instante en que tanto la ganancia como la pérdida de fármaco se equilibran (Doménech et al., 2001, p.129)

Para una administración extravasal en dosis únicas, que se ajustan a un modelo monocompartimental, estos parámetros se calculan mediante las ecuaciones 20 y 21.

$$t_{máx} = \frac{\ln(K_a/K_{el})}{K_a - K_{el}}$$

Ecuación 20. Tiempo máximo en dosis única.

$$C_{máx} = A (e^{-k_{el} \cdot t_{máx}} - e^{-k_a \cdot t_{máx}})$$

Ecuación 21. Concentración máxima en dosis única

(Doménech et al., 2001, p.131)

Donde en la ecuación 14, “A” representa a una constante de concentración que se puede calcular por medio de la ecuación 15.

$$A = \frac{F * D * K_a}{Vd * (K_a - K_{el})}$$

Ecuación 22. Constante relacionada con la Cp.

(Doménech et al., 2001, p.153)

Parámetros farmacocinéticos para vía extravasal en dosis múltiple.

Régimen de dosificación.

Es también denominado régimen posológico y se caracteriza por una dosis que se administra a repetición (Dosis de mantenimiento, Dm), a un determinado intervalo de tiempo

(intervalo posológico, τ). Aunque no es un parámetro farmacocinético estrictamente hablando, si conduce a obtener varios y suele estar basado en ecuaciones farmacocinéticas lo que simplifica su cálculo, en caso de que no se extraiga de la bibliografía correspondiente (Doménech et al., 2001, p.344)

Intervalo de dosificación (τ).

Este periodo determina la ampliación de las fluctuaciones entre las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas y el grado de acumulación del fármaco en el organismo; así mismo este parámetro condiciona que el paciente continúe con el régimen prescrito, por lo que es aconsejable ajustarlo a las condiciones de vida y alimentación de este. (Doménech et al., 2001, p.345)

Más específicamente, siendo el tiempo transcurrido entre la administración de una dosis y la siguiente dosis, si este tiempo es lo suficientemente largo como para que se elimine la dosis previamente administrada ($\tau = 10 * \tau_{1/2}$) el resultado sería una secuencia de dosis únicas; es decir, nunca se lograría evidenciar las dosis múltiples. (Doménech et al., 2001, p.318)

Sin embargo, si el τ es más corto que el tiempo necesario para que se elimine todo el fármaco, se producirá una acumulación de fármaco en el organismo; que posee un límite y llega a alcanzar una meseta denominada estado de equilibrio, y en ese estado estacionario se ha de cumplir que cada intervalo posológico se elimine la cantidad equivalente a una dosis; en otras palabras, se iguala la cantidad de fármaco eliminado a la cantidad administrada. (Doménech et al., 2001, pp.318, 320)

Por lo tanto, en este estado se considera que en el caso particular que $\tau = t_{1/2}$, para un intervalo posológico siempre se cumplirá que la cantidad mínima de fármaco en el organismo será la mitad de la cantidad máxima. (Doménech et al., 2001, p.320)

Una posible estimación de este intervalo como el tiempo necesario para que la concentración se reduzca desde la concentración plasmática máxima deseada ($C_{max,des}$) hasta la mínima deseada ($C_{min,des}$), es mediante la siguiente ecuación. (Doménech et al., 2001, p.345)

$$\tau_{m\acute{a}x} = 1,44 * t_{\frac{1}{2}} * \ln \frac{C_{m\acute{a}x,des}}{C_{min,des}}$$

Ecuación 23. Tiempo máximo en dosis múltiple.

(Doménech et al., 2001, p.346)

Dosis de mantenimiento (Dm)

Se selecciona luego del intervalo posológico y se calcula al despejar la ecuación de concentración media o concentración en estado estacionario (Ecuación 33). (Doménech et al., 2001, p.345)

Concentraciones plasmáticas antes del estado estacionario (Cp).

La concentración plasmática de fármaco para un tiempo dado (entre 0 y τ) en un régimen de dosis múltiples, asumiendo que el modelo es monocompartimental y con una dosis y un intervalo posológico constantes, el cálculo para la primera dosis se representara con la ecuación 24, mientras que las dosis siguientes a esta, pero anteriores al estado estacionario (EE), necesitan de un factor común “r” (n-ésima dosis), el cual lo encontramos en la ecuación 25 y ecuación 26. (Doménech et al., 2001, pp.318, 329)

$$C_{p1} \text{ antes de EE} = A * (e^{-kel*t} - e^{-ka*t})$$

Ecuación 24. Primera Cp antes del EE.

$$C_{p(n)} \text{ antes de EE} = A * (r_1 * e^{-kel*t} - r_2 * e^{-ka*t})$$

Ecuación 25. Cp a cualquier tiempo, antes del EE.

$$r_1 = \left(\frac{1 - e^{-nkel*\tau}}{1 - e^{-kel*\tau}} \right) \text{ y } r_2 = \left(\frac{1 - e^{-nka*\tau}}{1 - e^{-ka*\tau}} \right)$$

Ecuación 26. Factor “r”, antes del EE.

(Doménech et al., 2001, p.329)

Se dice que en la ecuación 26, “n” es el número de dosis y “t” es el tiempo transcurrido tras la administración de la n-ésima dosis.

De mismo modo, para obtener la ecuación para $Cp_{m\acute{a}x}$ antes del EE, se necesita calcular un nuevo “ $t_{m\acute{a}x}$ ” que se sustituirá por el “t” y será llamado “ $t_{nm\acute{a}x}$ ” (Doménech et al., 2001, pp.330-331)

$$t_{nm\acute{a}x} = \frac{\ln(K_a * r_1 / K_{el} * r_2)}{K_a - K_{el}}$$

Ecuación 27. Tiempo máximo antes del EE.

(Doménech et al., 2001, p.330)

A medida que aumenta el número de dosis, n, se acerca al estado estacionario por lo que se necesita cambiar a un factor “r” en este estado, a continuación, se discutirá esto.

Concentración plasmática máxima y mínima en estado estacionario ($Cp_{m\acute{a}xEE}$ y $Cp_{m\acute{i}nEE}$).

Una vez que se alcanza las meseta o estado de equilibrio anteriormente mencionado; los niveles plasmáticos fluctúan entre la *una $Cp_{m\acute{a}xEE}$ y una $Cp_{m\acute{i}nEE}$* , por lo tanto, diferencia entre la cantidad máxima y mínima en este estado será equivalente a la dosis administrada. (Doménech et al., 2001, pp.318, 320)

$$Cp_{(n)EE} = A * (r_1EE * e^{-kel*t} - r_2EE * e^{-ka*t})$$

Ecuación 28. Cp a cualquier tiempo, en el EE.

$$r_1EE = \left(\frac{1}{1 - e^{-kel*\tau}} \right) \text{ y } r_2EE = \left(\frac{1}{1 - e^{-ka*\tau}} \right)$$

Ecuación 29. Factor “r”, en el EE.

(Doménech et al., 2001, p.330)

De igual manera, si se sustituye el “ t ” por “ τ ”, se logra obtener la ecuación para para calcular la concentración mínima en estado de equilibrio y sí en vez de esto, se sustituye “ t ” por “ $t'_{máx}$ ” se logra obtener la ecuación para $Cp_{máx}EE$ (la cual es llamada la ecuación completa) sin embargo, se necesita calcular el $t'_{máx}$ de la misma manera que el $t_{nmáx}$ (Doménech et al., 2001, pp.330-331)

$$t'_{máx} = \frac{\ln\left(\frac{K_a * r_1EE}{K_{el} * r_2EE}\right)}{K_a - K_{el}}$$

Ecuación 30. Tiempo máximo en el EE.

(Doménech et al., 2001, p.332)

Conjuntamente, con la ecuación completa de $Cp_{máx}EE$, se tiene la ecuación aproximada y la ecuación simplificada, la cual esta última es una estimación rápida, en los casos que no se tiene el valor del $t'_{máx}$, estas se representan en la ecuación 31 y 32; respectivamente.

$$Cp_{máx}EE = \frac{F * D}{v_d} * (r_1EE * e^{-k_{el} * t'_{máx}})$$

Ecuación 31. Calculo de $Cp_{máx}EE$ de manera aproximada.

$$Cp_{máx}EE = \frac{F * D}{v_d} * (r_1EE)$$

Ecuación 32. Calculo de $Cp_{máx}EE$ de manera simplificada.

(Doménech et al., 2001, p.332)

Concentración promedio en estado estacionario (\overline{CpEE}).

Esta concentración se puede calcular cuando en el organismo se ha alcanzado el estado estacionario, en el que como se dijo anteriormente, se igualan las velocidades de absorción y eliminación del fármaco, así mismo, se dice que la concentración media depende directamente de

la biodisponibilidad (F) en caso de administración extravasal, y del intervalo de dosificación y del aclaramiento total. (Doménech et al, 2001, p.347)

Se menciona que es de suma utilidad en fármacos que poseen una semivida larga, en los que las fluctuaciones entre la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ no son muy acusadas, por lo tanto, no se alejan del valor de la C_{pEE} . Esta última se calcula mediante la ecuación a continuación; siempre y cuando la administración sea extravasal. (Doménech et al, 2001, p.348)

$$\overline{C_{pEE}} = \frac{F * D_m * S}{Vd * K_{el} * \tau}$$

Ecuación 33. Concentración promedio en EE.
(Doménech et al., 2001, p.348)

Donde el valor de “S”, representa el factor de salinidad de los fármacos.

Grado de acumulación (R).

Como su nombre lo dice, el grado o índice de acumulación, permite evaluar la acumulación del fármaco, una vez que se conoce $C_{p_{m\acute{i}n}EE}$ y $C_{p_{m\acute{i}n}1}$. Y se calcula mediante la ecuación 34 (Doménech et al., 2001, p.330)

$$\frac{C_{p_{m\acute{i}n}EE}}{C_{p_{m\acute{i}n}1}} = \frac{1}{1 - e^{-k_{el} * \tau}} = R$$

Ecuación 34. Grado o índice de acumulación.
(Doménech et al., 2001, p.330)

A continuación, se describirá y enfatizará las características primordiales del medicamento a utilizar en los estudios experimentales.

Clorfeniramina

Categoría farmacológica.

La clorfeniramina es un antagonista de los receptores H_q de primera generación que pertenece al grupo de las alquilaminas. (Grau, Sánchez-Turet y Serra-Grabulosa, 2002, p. 1179) Se menciona que su uso con finalidad terapéutica data de 1951.

Presenta actividad antimuscarínica y la acción antihistamínica reside en el isómero óptico dextro (+) o D-clorfeniramina. En la composición de medicamentos, la clorfeniramina se utiliza principalmente en la forma racémica (maleato de clorfeniramina), aunque también hay medicamentos que contienen D-clorfeniramina. (Grau et al., 2002, p. 1179)

Estructura química.

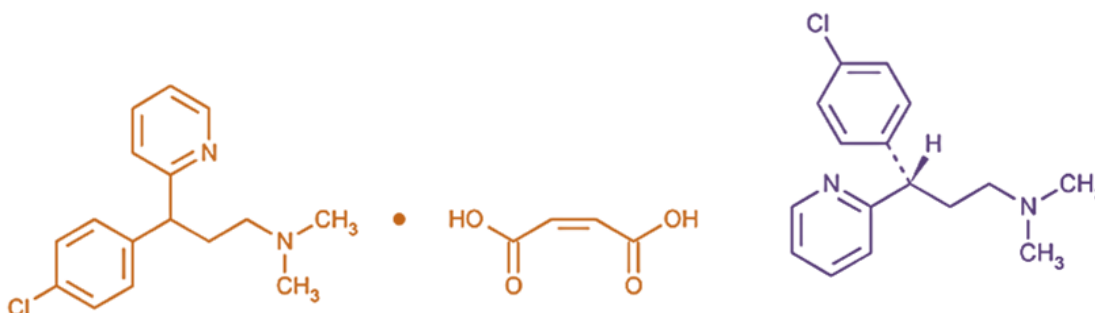


Figura 10. Estructura de la Clorfeniramina maleato (izquierda) y estructura de la D-Clorfeniramina (derecha).

Fuente: USP 29-NF 24, 2006, pp.485, 654.

Indicaciones.

En la actualidad, la clorfeniramina se usa en el tratamiento sintomático de los resfriados, catarros, procesos gripales y diversas reacciones alérgicas. En resultados de estudios realizados se menciona que, en combinación con la cimetidina, un antagonista de los receptores H_2 , es útil para aliviar los síntomas del resfriado, así como para tratar la urticaria idiopática crónica. (Grau et al., 2002, p. 1180)

Asimismo, se ha utilizado con éxito la clorfeniramina en la supresión de las reacciones de escozor e inflamación de la piel provocada por la liberación de histamina, aunque en algunos casos, se mostró menos eficaz que algunos de los antihistamínicos de segunda generación. (Grau et al., 2002, p. 1180)

Se ha comprobado, que la clorfeniramina mejora la broncoconstricción de los pacientes asmáticos, y aumenta el flujo de aire. Finalmente, la clorfeniramina también se ha mostrado relativamente eficaz en el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica. (Grau et al., 2002, p. 1180)

Características farmacocinéticas.

Presenta un pico en su concentración plasmática de aproximadamente dos horas después de su ingestión y una semivida de 12-15 horas. Se puede administrar por vía oral, ya sea en forma de jarabe, de elixir o de comprimidos, o por vía parenteral. (Grau et al., 2002, p. 1179)

Después de la administración iv, el volumen aparente de distribución del fármaco es de aproximadamente 3L/kg en adultos y en niños 3.8L/kg. En adultos con función renal y hepática normal, la vida media de eliminación puede llegar a 43 horas. (Laboratorios Recalcine S.A., 2010, p.4)

Se absorbe bien después de la administración oral, sin embargo, este fármaco sufre un sustancial metabolismo en la mucosa GI durante la absorción y en el efecto de primer paso a través del hígado. Se distribuye en la saliva y la droga y/o sus metabolitos parecen ser distribuidos en pequeñas cantidades en la bilis. (Laboratorios Recalcine S.A., 2010, p.3)

Estudios in vitro han demostrado que la Clorfeniramina se une en un 69-72% a las proteínas plasmáticas. Tanto el fármaco como los metabolitos son aparentemente excretados casi completamente en la orina. (Laboratorios Recalcine S.A., 2010, p.3)

Dosis (posología).

La forma de administración más habitual es la oral, y la posología varía según el compuesto utilizado, el motivo de prescripción y la edad de quien la toma. Se dice que, para mayores de 12

años, el maleato de clorfeniramina suele administrarse en una dosis máxima de 24 mg/día, y lo más habitual son 4 mg cada 4-6 horas. (Grau, Sánchez-Turet y Serra-Grabulosa, 2002, p. 1179)

El isómero D-clorfeniramina es un antihistamínico más potente que la forma racémica, por lo que las dosis son menores, con un máximo de 12 mg/día; se administran habitualmente 2 mg cada 4-6 horas, o bien 4 mg cada 8 horas. En edades inferiores a 12 años, tanto en el caso del maleato de clorfeniramina como en el de la D-clorfeniramina, las dosis se reducen. (Grau et al., 2002, pp. 1179-1180)

En aplicación inyectable se recomienda 10 mg hasta 4 veces al día por vía IM. (Quesada, 2012, p.210)

Propiedades fisicoquímicas.

Se presenta en forma de polvo cristalino blanco, inodoro y amargo. Es soluble, en una proporción de 1 a 4 (en agua) y de 1 a 10 (en alcohol). (Grau et al., 2002, p. 1179)

Según la USP 32, el maleato de clorfeniramina es fácilmente soluble en agua; soluble en alcohol y en cloroformo; poco soluble en éter y en benceno. Y sus soluciones presentan un pH entre 4 y 5. (USP 32-NF 27, 2009, 1856)

Su intervalo de fusión es de 130° y 135° C (USP 32-NF 27. 2009, 2820).

Reacciones adversas medicamentosas (RAM).

Al igual que otros antagonistas de los receptores H₁ de primera generación, la clorfeniramina presenta efectos secundarios adversos, entre ellos provoca somnolencia diurna. Las diferencias observadas entre reacciones adversas no dependen únicamente de la dosis utilizada, ya que no existe una relación lineal clara entre dosis y efectos. (Grau et al., 2002, p. 1180)

Se ha comprobado que la toma de clorfeniramina causa un aumento en el número de errores en tareas de coordinación visomotora y en la detección de estímulos tanto visuales como auditivos, alterando la atención auditiva humana, pero esto varía según el organismo. Además, se ha observado que ocasiona convulsiones, sobre todo en el período de desarrollo, por lo que no se

recomienda su administración en pacientes epilépticos, especialmente en niños y niñas de edad preescolar. (Grau et al., 2002, p. 1180)

Puede producir hematologías neurológicas, gastrointestinales, genitourinarias y respiratorias, diaforesis, escalofríos, sequedad de boca, garganta y nariz, entre otras. (Quesada, 2012, p.210)

Contraindicaciones.

Está contraindicada en enfermos de glaucoma, es clasificada en el embarazo como grupo B. Aun así, no deben utilizarse tampoco en las dos semanas anteriores al parto. En la lactancia se ha comunicado de efectos secundarios en lactantes cuyas madres se encontraban bajo tratamiento con clorfeniramina consistentes en irritabilidad, llanto excesivo, sueño alterado e hiperexcitabilidad. (Grau et al., 2002, p. 1180)

Así mismo se debe evitar en úlcera péptica, hipertrofia prostática y tratar con precaución en enfermedades de carácter cardiovascular. (Quesada, 2012, p.210)

Interacciones medicamentosas.

Se recomienda no utilizar en conjunto con inhibidores de la MAO, alcohol, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, depresores del SNC, anticoagulantes. (Quesada, 2012, p.210)

El uso simultáneo de clorfeniramina e hipnóticos o ansiolíticos pueden potenciar la somnolencia. El uso concomitante de alcohol puede tener un efecto similar. Clorfeniramina inhibe el metabolismo de fenitoína y puede conducir a la toxicidad de esta última. Los efectos anticolinérgicos de la clorfeniramina se intensifican con inhibidores de la MAO. (Quesada, 2012, p.210)

Presentaciones comerciales.

Se encuentran algunas de las siguientes marcas comerciales dentro de Costa Rica: (Quesada, 2012, p.210)

- ♣ CLOROTRIMETON: En forma de tabletas de 4mg, en grageas de 8 y 12 mg, y en Jarabe de 2.5mg/5mL.
- ♣ PRILON: En forma de tabletas de 4mg, en inyectable de 10 mg/mL, y en Jarabe de 2mg/5mL.
- ♣ DICLORFEN: En forma de Jarabe de 2mg/5mL y gotas orales de 1mg/mL.

Curiosidades.

Se ha observado que tomar Clorfeniramina de forma continuada provoca tolerancia, que se manifiesta entre los 7 y los 21 días después de iniciarse el tratamiento, sin que se pueda contrarrestar con un aumento de la dosis. (Grau et al., 2002, p. 1179)

Con respecto al intervalo de administración, se ha sugerido que podría espaciarse más, ya que los niveles de concentración máximos de clorfeniramina en plasma (2-3 horas después) no coinciden con los niveles máximos de ocupación de los receptores H₁ plasmáticos (8-12 horas después). (Grau et al., 2002, p. 1180)

A continuación, se desplegará el capítulo III, donde se enfocará el marco metodológico en el cual se presenta el procedimiento metodológico que se utiliza para dar respuesta a las preguntas de la investigación.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque

La presente investigación posee un enfoque cuantitativo, según Hernández, Fernández y Baptista, este enfoque representa un conjunto de procesos, no eludibles, de carácter riguroso, en el cual se traza un plan para medir una cantidad de variables por medio de un diseño en un contexto establecido y por medio de métodos estadísticos se determinan una serie de conclusiones. (Hernández et al., 2014, p.7).

Por lo anterior, se confirma que la investigación presente, posee este enfoque y se pretende que las variables farmacocinéticas sean medidas con total veracidad. Por último, se procura que la investigación demuestre que del procedimiento planteado se obtengan resultados en una forma de gráficos similares a los expresados en la literatura por la vía de administración a utilizar.

Diseño

El diseño de la investigación es de tipo experimental, en donde se entiende por experimentación a una manipulación intencional de una acción con el fin de analizar los posibles resultados; es decir, se manipulan variables independientes para observar sus efectos sobre las variables dependientes en una situación controlada. (Hernández et al., 2014, p.129)

En su acepción más general, según Hernández et al., 2014, un experimento consiste en aplicar un estímulo, intervención o tratamiento a un caso, situación, fenómeno, individuo o grupo, y ver el efecto de ese estímulo en alguna o algunas variables. Esta observación se puede realizar en condiciones de mayor o menor control. (Hernández et al., 2014, p.165)

Específicamente, la presente investigación es de carácter cuasiexperimental, esto se debe a que se va analizar las propiedades de los grupos intactos; es decir, no se asignan los sujetos al azar, por otro lado, los cuasiexperimentales alcanzan una validez interna en la medida en que demuestran la equivalencia inicial de los casos, fenómenos o grupos participantes y con esto una equivalencia en el proceso de experimentación. (Hernández et al., 2014, p.165)

Conjuntamente a esto, se diferencia que el estudio se clasifica como “experimentos en laboratorio”, así que como comentan Hernández et al., 2014, estos experimentos, se realizan en condiciones controladas, en las cuales las fuentes de invalidación interna son eliminadas, así como otras variables, independientes que no son manipuladas o no interesan. (Hernández et al., 2014, p.150)

Hay que tomar en cuenta que en los diseños experimentales; sobre todo, en los efectuados en laboratorio, las variables independientes pocas veces tienen tanta fuerza en el laboratorio como las tienen en la realidad, por eso si se encuentra un efecto en el laboratorio, tenderá a ser mayor que en la realidad. (Kerlinger, 1979; citado por Hernández et al., 2014, p.163)

Muestra de la Investigación

En la presente investigación se tomará como lugar de muestreo, la provincia de San José, cantón central, distrito El Carmen, Barrio Aranjuez, la Sede Metropolitana de San José, en la Universidad Internacional de las Américas, la cual se encuentra localizada a menos de un kilómetro del centro de la ciudad, frente a la Antigua Aduana, a 200 metros sur aproximadamente de la estación del Atlántico de trenes INCOFER, y contiguo al Hospital Calderón Guardia.

La Universidad Internacional de las Américas, tiene como misión la formación de profesionales que actúen como ciudadanos críticamente conscientes y creativos del medio socioeconómico que los rodea, a fin de fortalecer una sociedad con un clima de justicia, libertad y paz.

Por su parte, la visión de la universidad es ser líder en el campo de la formación superior globalizada, de manera internacional, que ampliará los espacios de trabajo de sus estudiantes conforme a los procesos socioeconómicos que se desarrollan, a partir de la investigación y la educación continua.

La universidad ofrece e impulsa la enseñanza universitaria en las distintas áreas del conocimiento, especialmente en aquellas disciplinas profesionales necesarias para el desarrollo de la sociedad.

Se tomó a la Clorfeniramina maleato como objetivo de estudio en el equipo creado, la cual presenta características como un intervalo de dosificación múltiple, un peso molecular bajo y un precio bajo, lo que es conveniente para los fines de docencia y la repetitividad de este estudio en prácticas de laboratorio.

Se utilizó las casas o marcas comerciales, como Chemo y Schering-Plough; la formulación es oral, inicialmente se estudió como tabletas y posteriormente con jarabe, esto puesto que, se disponía inicialmente de las tabletas y luego se adquirió el jarabe; sin embargo, en la presentación de jarabe, como ya es un medio disuelto, presenta características beneficiosas para la cuantificación de datos y que estas no afecten ni el contenido de fármaco ni la posible disgregación que son factores que con tabletas se pueden ver erróneamente manipulados.

Instrumentos

Para la recopilación, análisis y tratamiento de la información, en esta investigación se utilizó principalmente lo siguiente:

Bitácora de trabajo física.

Una bitácora de trabajo, cuaderno de actas, libreta de laboratorio, entre otros, es un cuaderno “cosido” en el que se vayan anotando las experiencias realizadas es esencial en cualquier trabajo experimental. Así mismo, es un registro completo de todo el trabajo práctico realizado. (Rodríguez, 2009, p.2)

Se generó un registro de todas las actividades realizadas. Se documentaron los avances, las modificaciones y detalles llevados a cabo con fecha, los cuales fueron firmados por el tutor o el personal funcionario del laboratorio.



Figura 11. Bitácora (cuaderno de actas) de trabajo en laboratorio.

Fuente: Fotografía capturada por Mora, 2016.

Hoja de Microsoft Excel 2016.

Las hojas de cálculo de este programa computarizado son áreas de trabajo en forma de matriz, que ejemplifica a una hoja de papel cuadrículado, estas hojas están formadas por un número determinado de filas y columnas; conjuntamente, estas hojas tienen la función de almacenar y organizar cierta información. (Manual Microsoft Office Excel, 2010, p.4)

Para la investigación en cuestión, en las hojas de cálculo se registrarán los resultados experimentales obtenidos en los días de trabajo en el laboratorio de manera que se puedan generar gráficas o demostraciones prácticas. Por la utilidad de esta herramienta es posible la aplicación de fórmulas bien definidas, lo que simplifica el manejo y obtención de resultados.

Para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos, se organizó la información en la hoja de cálculo de forma que, al ingresar cada valor de absorbancia obtenida en el laboratorio, se pudiera obtener la concentración correspondiente, así como el logaritmo natural de dicha concentración.

En el caso de la administración por vía oral, se calcularon los valores de las concentraciones extrapoladas y residuales, con el fin de obtener las gráficas necesarias para el análisis morfológico del modelo en estudio.

A partir del análisis de las gráficas obtenidas, se pudo determinar aquellos cambios necesarios para la optimización del sistema monocompartmental de vía oral y el diseño de un procedimiento experimental para la estimación de la biodisponibilidad.

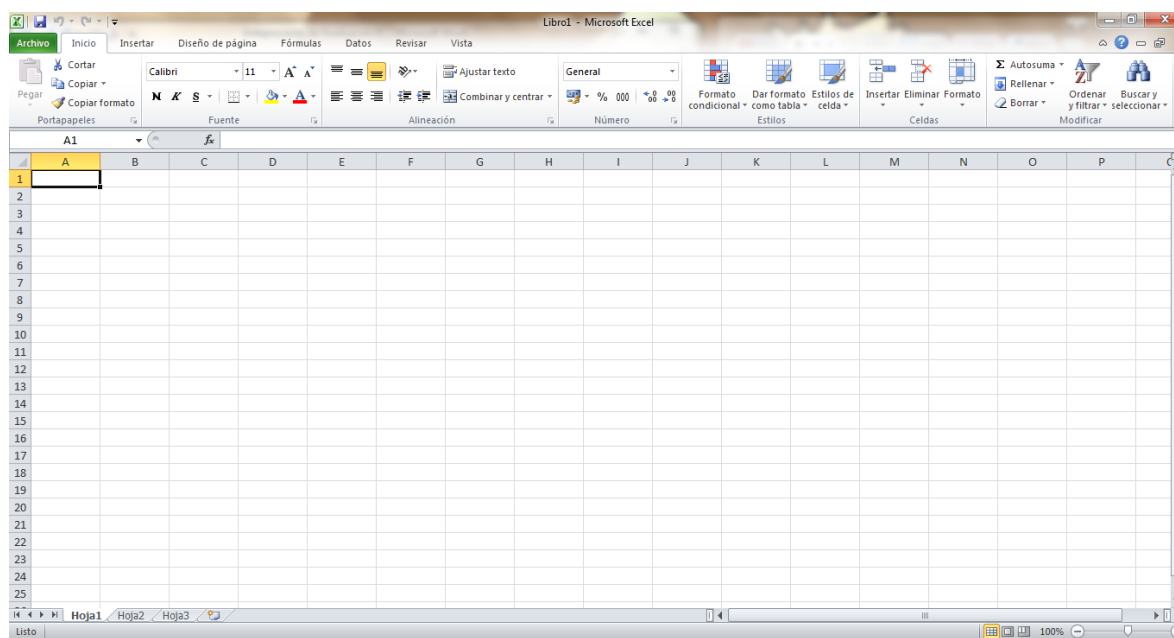


Figura 12. Hoja de Cálculo de Microsoft Excel 2016.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2016.

Criterio de jueces.

Tanto los instrumentos como el método de análisis utilizados en la investigación se validarán por el tutor de la tesis, el licenciado Wigberto Hernández y el lector de la Tesis y apoyo fundamental del proyecto, el licenciado Adam Amey, quienes darán un seguimiento continuo a cada avance del proyecto. Así mismo, se procederá a validar estos, con la aprobación experimental de un grupo de estudiantes de la carrera que cursen la materia de Farmacocinética y determinen la eficacia del equipo y si resultados son de utilidad académica.

Prueba piloto.

Debido a la metodología de la investigación en cuestión y al tipo de instrumentos empleados, no se consideró necesaria la aplicación de una prueba piloto para evaluar los instrumentos.

Cuestionario.

Se realizó una validación como se muestra en el Apéndice E, F y G; donde se probó el método de análisis del modelo implementado una vez que este se efectuó con el equipo a elaborar y ensayar. Esto con la participación de estudiantes actuales del curso de farmacocinética; esto se explica más adelante en el Capítulo IV.

Proceso para la Recolección de Datos

Se realizó una revisión de los antecedentes de investigaciones preliminares en las universidades donde se imparte la carrera, puesto que no convendría buscar en todas las universidades del país, esto se debe principalmente porque la experimentación de la Farmacocinética solo se realiza en la carrera de Farmacia. Por lo anterior, se visitó el día 29 de junio del año 2016, las siguientes universidades nacionales: la Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED), Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad Latina, Universidad Iberoamericana (UNIBE); sin embargo; no se encontraron estudios relevantes sobre el tema, sean tesis o artículos.

Continuación a esto, se procedió a obtener del permiso para el ingreso y experimentación en los laboratorios de la universidad; por lo que se realizó una reunión con el director de investigaciones Adam Amey, el cual posteriormente se reunió con la directora de carrera Ivette Fonseca, los cuales otorgaron el permiso correspondiente para realizar los estudios con equipo.

Mientras se elaboraba y se planeaba la fabricación del equipo, se procedió a realizar el Anteproyecto de Graduación, el cual se impartió desde el 25 de junio del 2016 hasta el 23 de julio del 2016, por la Dra. Aymara Arochena; en donde se entablo las bases teóricas de la investigación, bases necesarias para la recolección de los datos en el nuevo equipo.

Para lo que fue el procedimiento experimental se realizó en dos partes, de setiembre a diciembre del 2016 y de enero a abril del 2017; la primera parte consistió en el ensamblaje primario del equipo, modificaciones e individualización de posibles errores del instrumento, asimismo, se prepararon las dos primeras curvas de calibración que servirían de guía para las concentraciones que se obtuvieran de la identificación de absorbancias del UV-VIS. Por lo cual el procedimiento a seguir se explicará más adelante en la sección denominada “Procedimiento experimental”.

Para la segunda parte, se concibió la implementación del instrumento que se consideró el más efectivo posible y se empezó a modificar el flujo de distribución a fin de mejorar la curva de concentraciones de medicamento; asimismo, se preparó la tercera curva de calibración. Y para la última semana de enero ya se disponía las primeras curvas extravasales multidosis con el equipo.

En febrero se obtuvieron en su mayoría las curvas extravasales representativas del estudio tanto para tabletas como para jarabe y se dispuso a obtener los parámetros farmacocinéticos respectivos para vía extravasal.

Para el mes de marzo, ya se estaban realizando las últimas pruebas y la respectiva validación del equipo y del procedimiento, en los cuales se pretendía culminar con los objetivos predispuestos en el proyecto.

Método de Análisis

Se utilizará el programa Excel, versión 2016, introduciendo en el mismo los datos y/o resultados obtenidos de forma organizada según las categorías definidas para cada variable y las fórmulas para dar respuesta a los parámetros farmacocinéticos en cuestión.

Presupuesto

Se realizará un estimado del presupuesto que se utilizará para la fabricación del equipo, con fines prácticos y que permitan facilitar la posible producción de más equipos, tal y como se muestra en el Apéndice A y Apéndice B.

Cronograma

Se realizará una síntesis de actividades como se muestra en el Apéndice B, ya que, el uso de la bitácora como método de realizar los muestreos y cálculos respectivos a la investigación será una fuente prioritaria de organización.

Procedimiento experimental

Materiales y Reactivos para curva de calibración.

- ⇒ 1 balón de 2000.0 mL
- ⇒ 10 balones de 50.0 mL
- ⇒ 1 balón de 100.0 mL
- ⇒ 1 pipeta de 1.0 mL aforada
- ⇒ 1 pipeta de 2.0 mL aforada
- ⇒ 1 pipeta de 5.0 mL aforada
- ⇒ 2 pipetas de 10.0 mL, 1 volumétrica y 1 graduada.
- ⇒ Una microespátula.
- ⇒ 1 o 2 goteros.
- ⇒ Celdas de cuarzo de 1 cm.
- ⇒ 3 beaker de 250 mL.
- ⇒ 3 beaker de 250 mL.
- ⇒ 1 beaker de 2000 mL.
- ⇒ Una pera para pipeta.
- ⇒ Solución de HCl 0.01 N.
- ⇒ Clorfeniramina maleato estándar de referencia.
- ⇒ Balanza analítica.
- ⇒ Papel encerado.
- ⇒ Equipo espectrofotómetro ultravioleta visible.

Preparación de Disoluciones que se utilizaran como medio.

- ♣ **Ácido Clorhídrico 0,01 N:** Se obtuvo a partir de HCl 3M que se encontraba disponible en el laboratorio, se preparó al tomar una alícuota de 7 mL en un balón aforado de 2000 mL y se aforo con agua destilada.

Nota: Este procedimiento se necesita repetir cuantas veces sea necesario para mantener el flujo continuo del instrumento, en caso de tener un contenedor más grande se debe recalcular la preparación.

Curva de Calibración.

Equipo y reactivos.

Se necesita lo siguiente: 8 balones aforados de 50 mL y 1 balón aforado de 100mL un gotero, una pipeta de 1, 2, 5, y 10 mL de tipo volumétrica y una de 10 mL de tipo graduada, una balanza analítica, una cantidad exacta de clorfeniramina Std (estándar), una pera, papel encerado, 2 a 4 celdas de cuarzo de 1 cm, 2 beaker de 250 mL, una espátula, una pizeta con agua destila y un espectrofotómetro UV-VIS.

Preparación del estándar.

En la balanza analítica se pesan 0,012 g del estándar de clorfeniramina directo en el balón, tal y como se ejemplifica en la Figura 13, de manera que se eviten perdidas de muestra, y transferir a un balón de 100 mL. Se disolvieron en agua destilada y se llevó a volumen de la marca de aforo con el mismo solvente. (Concentración de clorfeniramina de 0,12 mg/mL)

Preparación de la curva de calibración.

Una vez que se preparó la disolución madre se toman alícuotas de 0,5 mL, 1 mL, 2 mL, 4 mL, 6 mL, 8 mL, 10 mL y 12 mL. Cada una de ellas se lleva a balones aforados de 50 mL, las alícuotas se diluyeron con agua destilada y se obtuvieron concentraciones de 1,2 mg/L, 2,4 mg/L, 4,8 mg/L, 9,6 mg/L, 14,4 mg/L, 19,2 mg/L, 24mg/L y 29,8 mg/L, respectivamente.

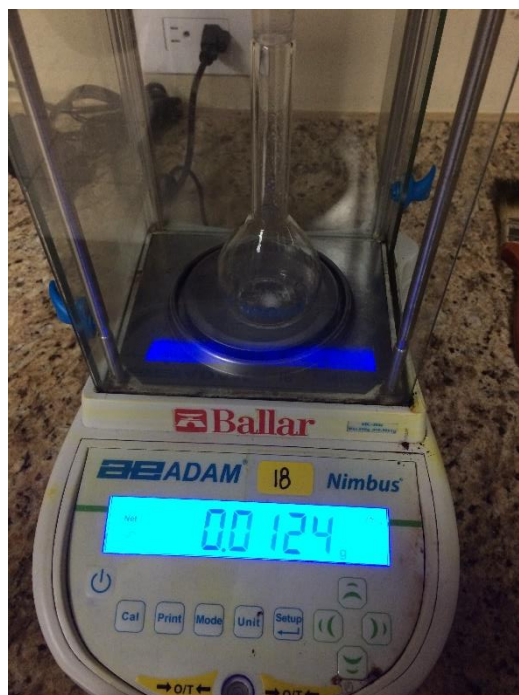


Figura 13. Pesaje del estándar de referencia de Clorfeniramina maleato en una balanza analítica.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2016.

Lectura UV-VIS de las disoluciones de estándar.

Se procede a obtener las absorbancias de las disoluciones en el espectrofotómetro ultravioleta utilizando una celda de cuarzo de 1 cm a una longitud de onda de 265 nm, la cual se obtuvo al correr un espectro con la disolución estándar de clorfeniramina y el agua destilada como blanco, puesto que fue el medio de disolución empleado. Una vez que se obtienen las absorbancias de las disoluciones se procede a realizar los cálculos pertinentes.

Modelo monocompartimental de administración extravasal

La optimización del equipo de farmacocinético planteado en esta investigación se inició, luego de experimentar con el equipo que se encuentra en la actualidad en funcionamiento para los laboratorios de dicha materia y de la última actualización de equipos se encontró que varios

proyectos incluyendo el de Poveda (2013) y Salas (2015); los cuales involucraron proyectos de sistema de una bureta graduada provista de cuenta gotas y de una bomba de infusión o jeringa intravenosa con Furosemida; respectivamente. Tal y como se muestra en las figuras 14 y 15.



Figura 14. Sistema elaborado por Poveda, el cual involucraba la perfusión intravenosa, mediante bureta graduada provista de cuenta gotas.

Fuente: Poveda, 2013; citado por Salas, 2015, p.117.

El instrumento consta de dos secciones, ambas corresponden al nuevo modelo monocompartimental extravasal, la primera consta de un administrador con cronometro para administrar las muestras lo cual se explicará en el ensamblaje, y en la segunda se destaca el equipo que corresponde al organismo, el cual, antiguamente correspondía al sistema de Beaker adaptado.



Figura 15. Representación de la comparación del sistema tradicional monocompartimental (Imagen superior) contra el diseño propuesto por Salas (Imágenes del centro) y contra el nuevo sistema monocompartimental extravasal propuesto inicialmente (Imagen inferior).

Fuente: Salas, 2015, pp.124, 183; y Mora, 2016.

Ensamblaje, construcción y preparación de las partes del equipo.

Inicialmente, se necesitó de diferentes materiales para la fabricación del equipo, a continuación, se explicará detalladamente cada paso del procedimiento, primero como se hizo el organismo o “cuerpo” farmacocinético que iba a ejemplificar uno de los puntos clave del sistema; puesto que, sería el lugar donde se obtendrían las concentraciones plasmáticas, que, en los sistemas anteriores, se refería al beaker. Luego se introducirá a lo que sería el sistema de ingreso del HCl 0.01 N como medio y el dispositivo administrador de multidosis.

Organismo.

Desde el inicio del experimento se proyectó utilizar vidrio como material de soporte, y ya que la mayoría de cristalería de laboratorio y botellas de vidrio están fabricados con vidrio borosilicatado fino, planeó un conjunto de dos botellas; y que estas quedaran casi perfectamente una dentro de la otra, tal y como se muestra en la Figura 16. Sin embargo, ¿de qué manera dos botellas podrían unirse y que una de ellas sostuviera como una prensa a la segunda?



Figura 16. Botellas utilizadas como organismo (Imagen inferior derecha), se muestra la botella que consiste en la parte interna para obtener las concentraciones (Imagen superior) y la botella que se encarga de sostener (Imagen inferior izquierda).

Fuente: Fotografías tomadas por Mora, 2016.

Tal y como se muestra en la Figura 17, se necesitó cortar el borde de vidrio de la botella más amplia para introducir la que iría en el interior; el método inicial fue “rayarla” con una “chispa” o broca para cortar el vidrio, no obstante, esto sugirió mucho más trabajo de lo que espera y por una falla durante el manejo de este se quebró el extremo opuesto de la botella, luego de unos análisis; lo que requirió de una nueva botella para lo cual la anterior se desechó; para la segunda botella exterior, tal y como se visualiza en la Figura 18, se realizó un tratamiento con alcohol de 70, un hilo de nilón y un encendedor, lo cual resulto en un rotundo éxito para cortar la botella luego de revisar varios videos de referencia y de tener las medidas de seguridad necesarias; por lo que, se continuo con los análisis con dicha botella.



Figura 17. Representación de la forma inicial del corte de la botella exterior del organismo (Imagen de la derecha). Asimismo, se muestra la chispa utilizada para cortar vidrio (Imagen de la izquierda).

Fuente: Fotografías tomadas por Mora, 2016.

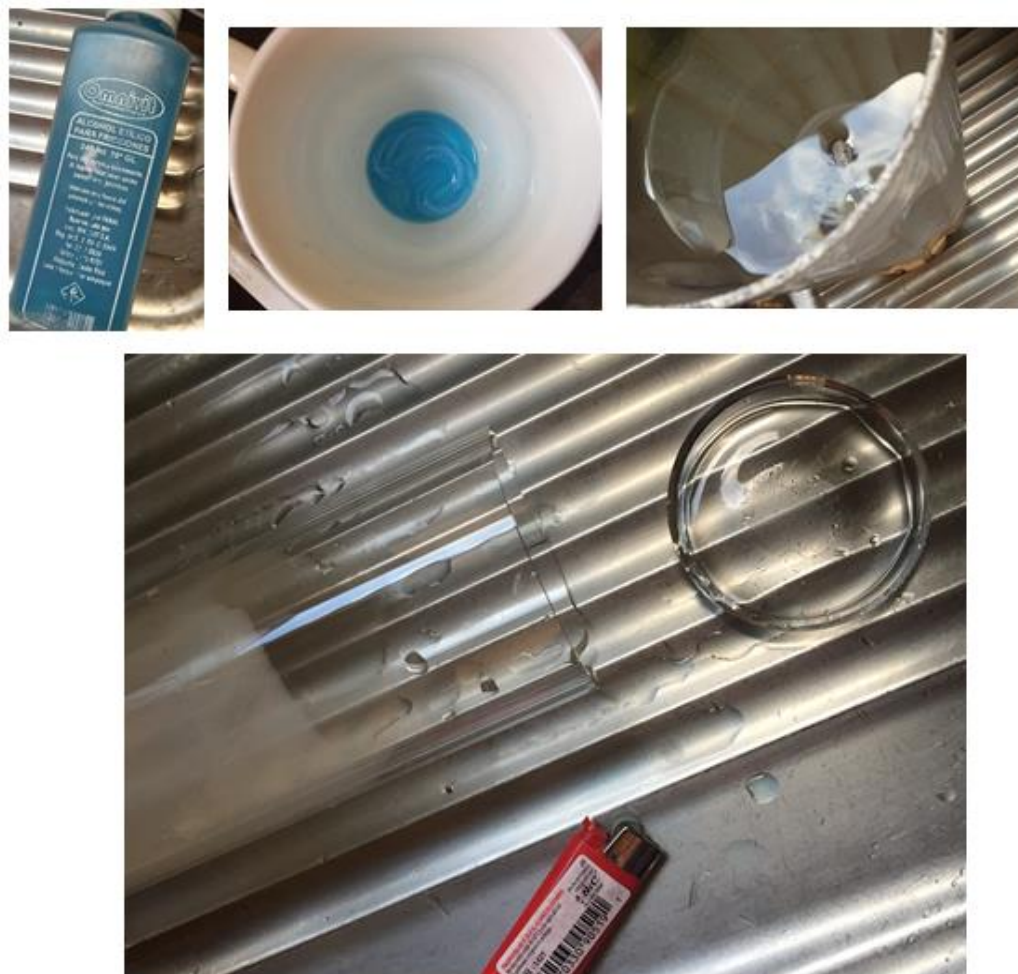


Figura 18. Representación de la forma de corte de la botella exterior del organismo (Imagen inferior) por medio de Alcohol al 70° (Imagen superior izquierda), hilo de nilón en el Alcohol (Imagen superior céntrica), envase con agua hielo (Imagen superior derecha).

Fuente: Fotografías tomadas por Mora, 2017.

Para lo que fue la botella de sostén se necesitó una vez cortada, ayuda de un trozo de tubo de PVC convencional de cañería nuevo, tres prensas o sujetadores de metal ajustable (Figura 19) y una agarradera metálica; todo esto para formar lo que sería la prensa para la botella interna, estos materiales se unieron y ajustaron a presión con ayuda de un desatornillador plano común. Tal y como se muestra en la Figura 20.



Figura 19. Amarre o también denominado sujetador metálico circular utilizado como material utilizado para la elaboración de la botella de sostén del organismo.

Fuente: Fotografía tomada por Mora, 2016.

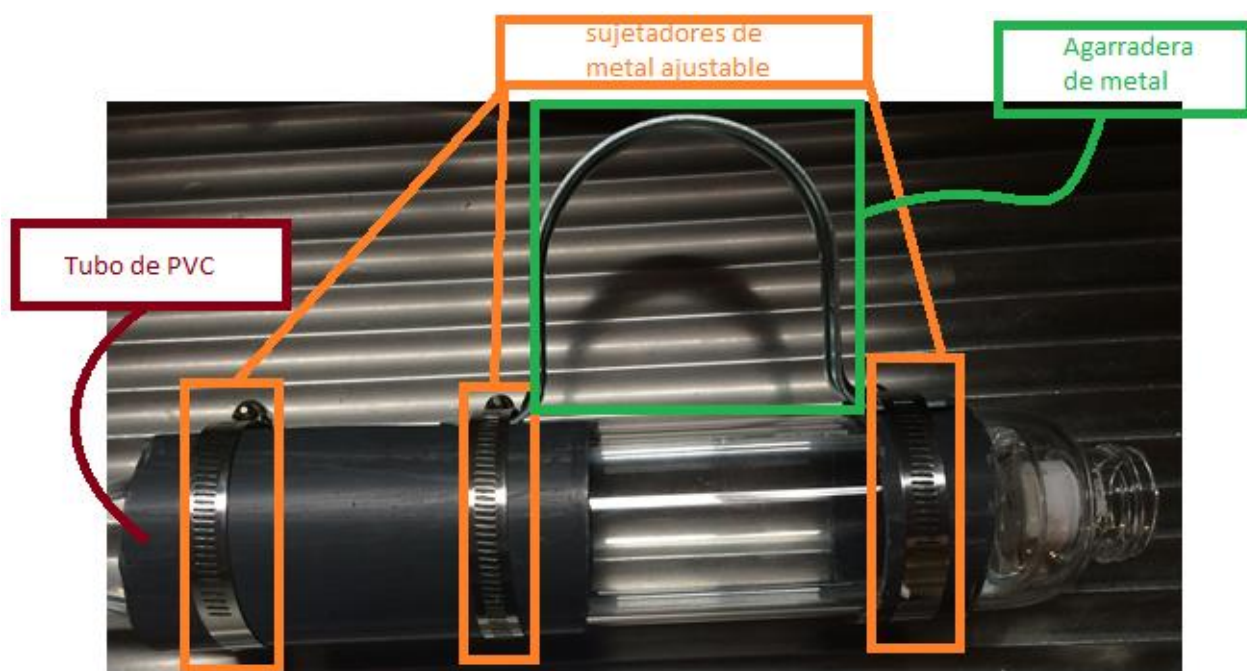


Figura 20. Representación de la forma de distribución en conjunto de los materiales utilizados para la construcción de la botella de sostén del organismo.

Fuente: Fotografía tomada por Mora, 2016.

A continuación, se explicará la construcción del sistema de administración o comúnmente denominado “el administrador”.

Dispositivo administrador de multidosis.

Para lo que fue el administrador de dosis, luego de muchas modificaciones que se le realizaron durante el proceso de fabricación, se necesitó de los siguientes materiales:

- ↳ Una tapa de envase plástico y un cronometro digital. (Figura 21)
- ↳ 1 metro de manguera de: PARKER PARFLEX N 3/16 O.D. X. 025 WALL 250 W.P. 0002227729. (Figura 22)
- ↳ 1 kit de Micronebulizador con Mascarilla Pediátrica de VIAMED®, talla M. (Figura 23)
- ↳ Correas de amarre de 6” o superior. (Figura 24)
- ↳ Un sistema bijeringa con 4 agujeros en el extremo de una de ellas y una unión por doble embudo y manguera. (Figura 25 y 26)
- ↳ Una caja de madera con picaporte y sujetador de metal. (Figura 27)



Figura 21. Tapa de envase plástico (Imagen a la izquierda), cronometro digital vista frontal (Imagen del centro) y vista diagonal (Imagen a la derecha).

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

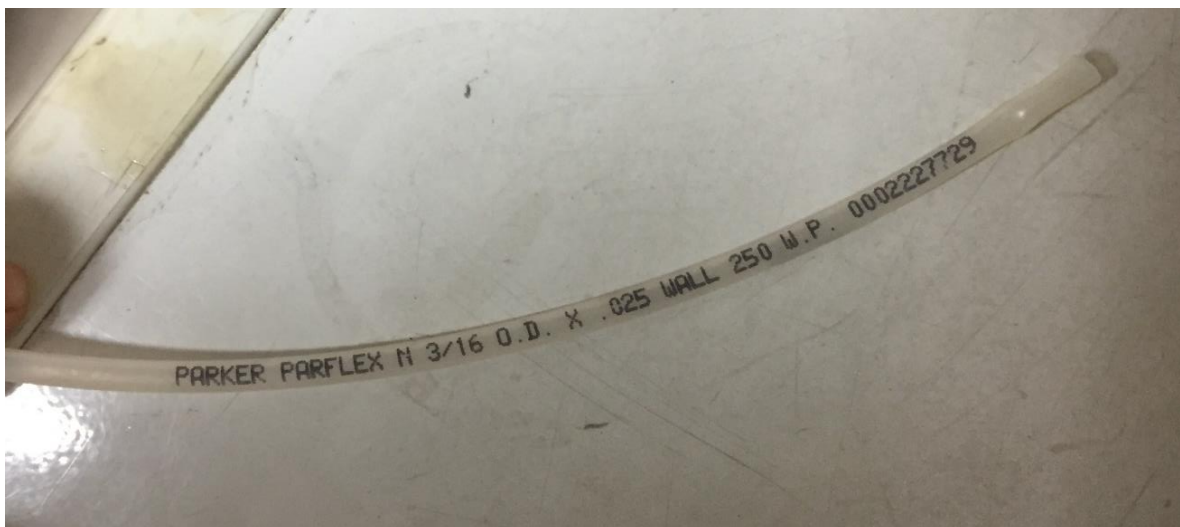


Figura 22. Manguera utilizada para el administrador.

Fuente: Fotografía tomada por Mora, 2017.



Figura 23. Kit de Micro nebulizador con Mascarilla Pediátrica de VIAMED®, talla M; utilizado como material para la elaboración del administrador.

Fuente: Fotografía tomada por Mora, 2017.



Figura 24. Correas de Amarre de 6", utilizadas en el equipo experimental.

Fuente: Fotografía tomada por Mora, 2017.

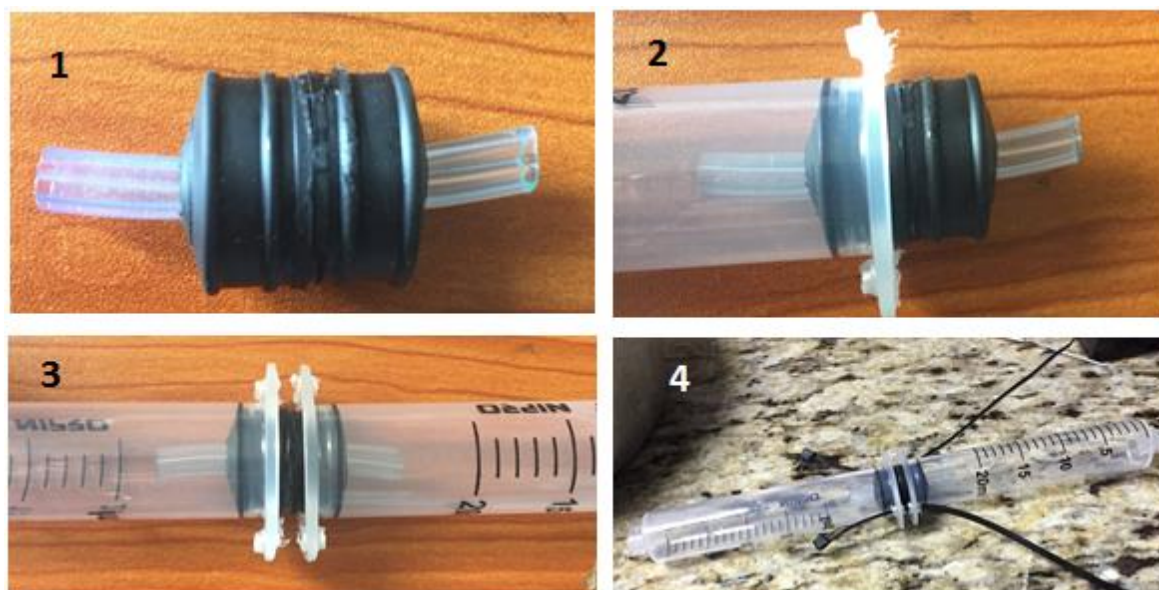


Figura 25. Fabricación secuencial numérica del sistema bijeringa con una unión por doble embudo y manguera.

Fuente: Fotografía tomada por Mora, 2017.



Figura 26. Representación de los cuatro orificios en un extremo del sistema bijeringa.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.



Figura 27. Caja de madera con agarradera o sujetador de metal, picaporte o seguro y agujeros designados estratégicamente, donde ya se colocaron las mangueras y el administrador.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

Materiales y Reactivos necesarios en el ensamblaje del equipo para estudiantes de Farmacia.

Previamente al ensamblaje del equipo de se necesitarían los siguientes materiales:

- ⇒ 2 soportes metálicos de base delgada.
- ⇒ 2 prensas universales, de color rojo preferiblemente.
- ⇒ 1 bomba de inmersión de capacidad para bombear 600 L/h junto con un pichel de 5 L
- ⇒ Probeta de 50 mL.
- ⇒ 3-4 balones de 2 L o un pichel plástico de 5 L.
- ⇒ 3-4 beaker de 250 mL.
- ⇒ 1 pizeta con agua destilada.
- ⇒ 1 pipeta graduada de 10 mL con pera.
- ⇒ Una tina plástica o metálica de aluminio grande.
- ⇒ 1 Cronometro digital.
- ⇒ 20-40 jeringas de 10 mL adaptadas con aguja las 4 primeras.
- ⇒ Solución de HCl 0.01 N.
- ⇒ Clorfeniramina maleato en tabletas de 4 mg y jarabe 0,5mg/mL o 1 mg/mL.
- ⇒ Celdas de cuarzo de 1 cm (las que se tengan disponibles).
- ⇒ Equipo espectrofotómetro UV-VIS.

En la figura 28, se representa básicamente los materiales de carácter de cristalería empleada.



Figura 28. Representación de la cristalería empleada en el muestreo del equipo.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

Ensamblaje del equipo para los estudiantes de Farmacia.

Una vez ya obtenido los materiales se procede a instalar el instrumento, para esto se colocan los soportes a una distancia de 75 cm. el primero del segundo, de izquierda a derecha, tomando en cuenta el soporte entero, tal y como se muestra en la figura 29. A cada soporte, se le coloca una prensa universal de color rojo, a una distancia de 40 cm de altura para el primero y 26 cm para el segundo.

Se debe verificar que las medidas anteriormente mencionadas son para soportes de 62 cm de altura total y 15 cm de base ancha metálica, con 1-2 cm de grosor de base; asimismo, que todos los soportes se hallen a una distancia aproximada de 14 cm del borde frontal de la mesa de trabajo; en caso de ser más altos dichos soportes, se preferirá medir la distancia desde la base.



Figura 29. Representación de la medida aproximada en la cual se colocan los soportes metálicos previos a la instalación del equipo.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

A su vez, las prensas deben colocarse a 14 y 15 cm; para el soporte de la derecha y para el soporte de la izquierda; respectivamente, de la viga de cada soporte, ajustándolo con la prensa rotatoria que posee, así como se ejemplifica en la figura 30. Además, en la figura 31 se nota las diferencias entre las prensas universales y como se vería la utilizada de manera frontal.



Figura 30. Representación de la correcta posición de las prensas en su respectivo poste metálico.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

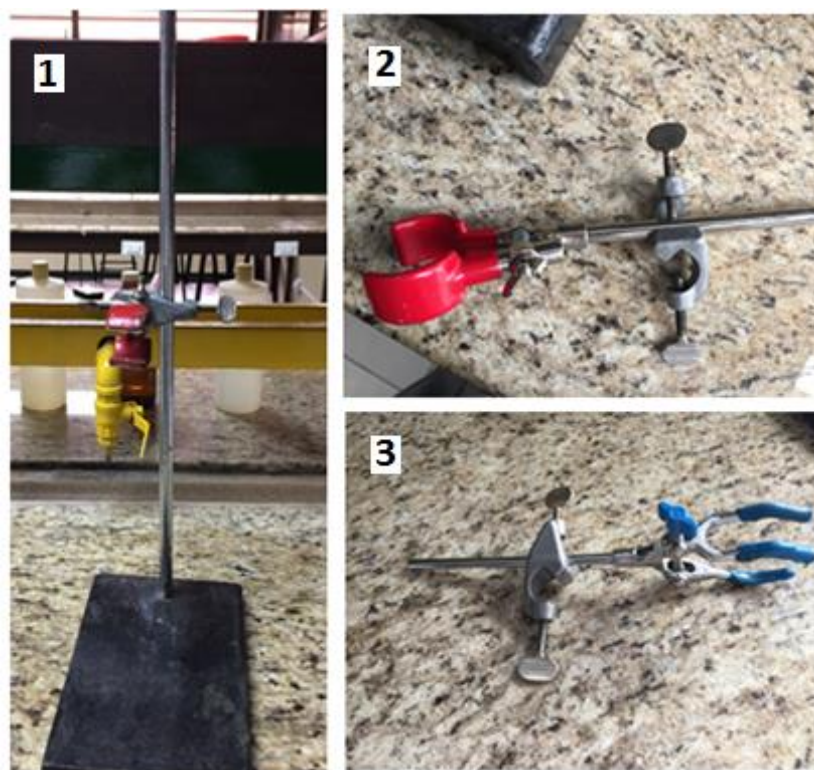


Figura 31. 1) Vista frontal de un soporte metálico unido a una prensa universal color rojo. 2) Prensa universal de color rojo. 3) prensa universal de color azul.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

A continuación, se colocará el Organismo, para esto se inserta lentamente la botella interna en la botella externa hasta que llegue al cuello de la botella externa, se levanta el organismo siempre sosteniendo la botella interna para evitar que la botella interna se resbale accidentalmente, al levantarla, visualice que la manilla metálica quede en posición hacia arriba, esta se colocará en el centro donde se tiene la parte acolchonada, de la agarradera metálica en la prensa del segundo soporte; es decir, al de la derecha.

Ajuste la prensa lo suficientemente tenso para que no se mueva el organismo y con la otra perilla o empuñadura, que sostiene la prensa ajústela de manera que el organismo quede de manera diagonal (aproximadamente a unos 40° a 45°), con la abertura de la botella interna viendo para arriba, de esta manera el organismo se permita llenar por completo con el medio de HCl, tal y como se muestra en la Figura 32.

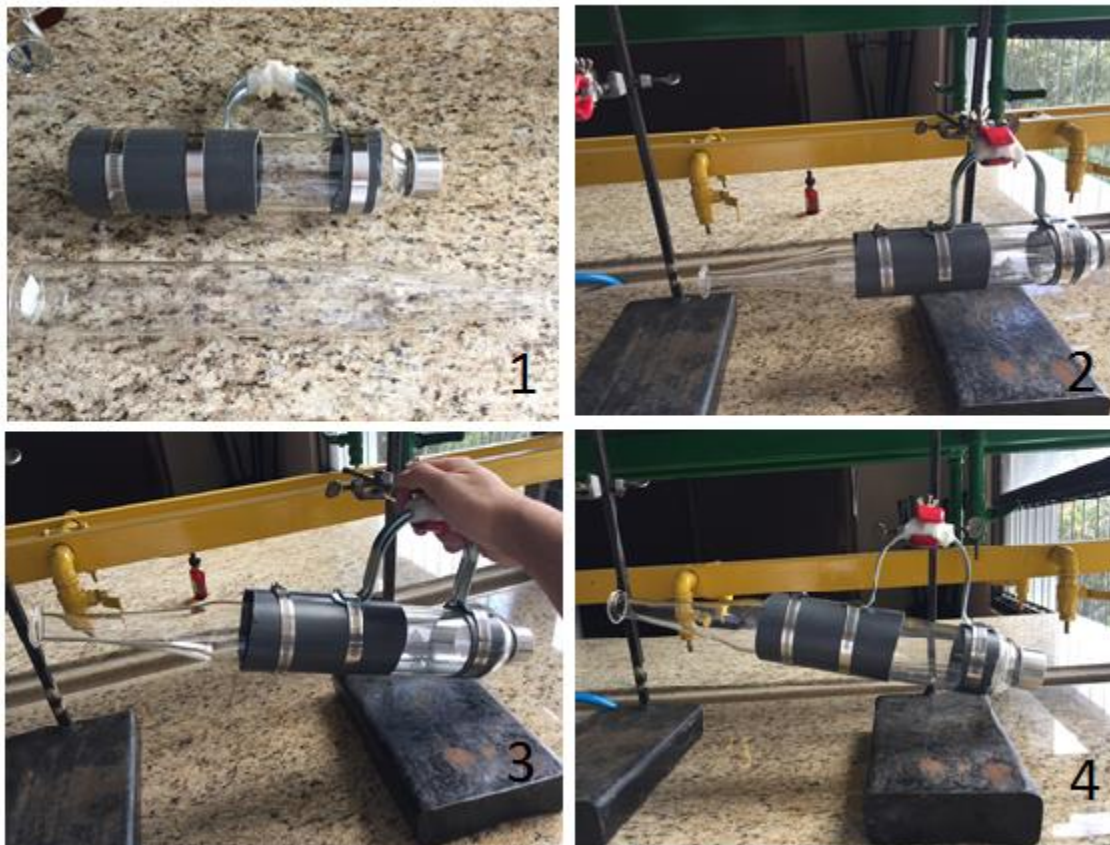


Figura 32. Representación del correcto ensamblaje del organismo en la prensa universal roja unida al soporte, esto se realiza según la numeración descrita.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

Seguidamente, se coloca el administrador de dosis en la prensa del soporte designado como primer soporte; es decir, el que se encuentra a la izquierda. Para esto, se toma el administrador completo en su caja de madera, con la manguera que posee un paso de flujo viendo hacia la izquierda; y la manguera sola que quede viendo hacia la derecha, y verificando 2 elementos clave: que las aberturas para las jeringas de dosis estén hacia arriba, que la curvatura de la caja de madera se encuentre de frente a usted.

Posteriormente, se tensa la prensa en el centro de la agarradera donde se encuentra la parte acolchonada e inclina levemente del lado derecho para generar la pendiente.

Recuerde, introducir la manguera de la derecha dentro del organismo mientras coloca el administrador, y se debe dejar por lo menos de 10 cm de distancia de manguera libre, entre el administrador y el organismo, como se muestra en la figura 33.

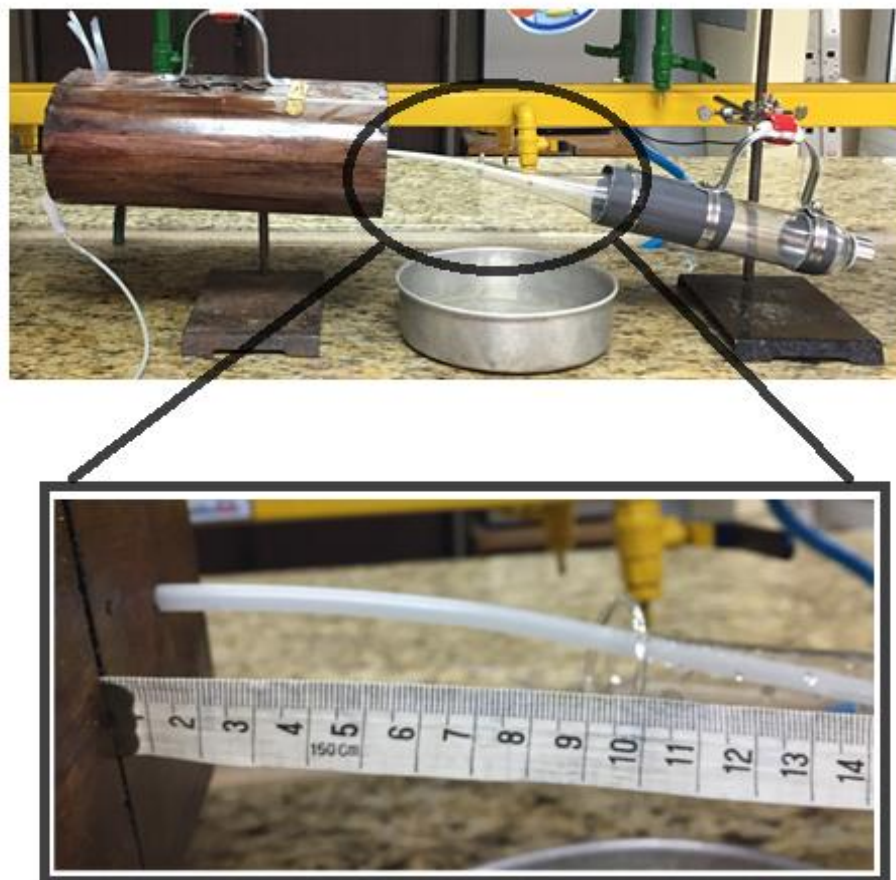


Figura 33. Representación del correcto ensamblaje del organismo y el administrador, facilitando los 10 cm de manguera entre ambos.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

Se procederá a preparar el medio de disolución, tal y como se trazó en un principio para la curva de calibración; no obstante, se preparará alrededor de 6 a 7 L de medio para realizar un muestreo de 4 dosis, en caso de ser más dosis o tenerse diferente concentración inicial se realizarán los cambios necesarios.

Para llenar el organismo, se recomienda llenar el pichel que tiene la bomba de inmersión con 4 L y previamente, calcular un flujo a 50 mL/min, utilizando el calibrador de flujo que posee

la bomba y con ayuda de una probeta de 50 mL y un cronometro digital. Una vez, calculado se desconecta la bomba y se une ambas mangueras, como se ve en la figura 34; recuerde tener el calibrador de flujo del administrador cerrado antes de volver a encender la bomba.

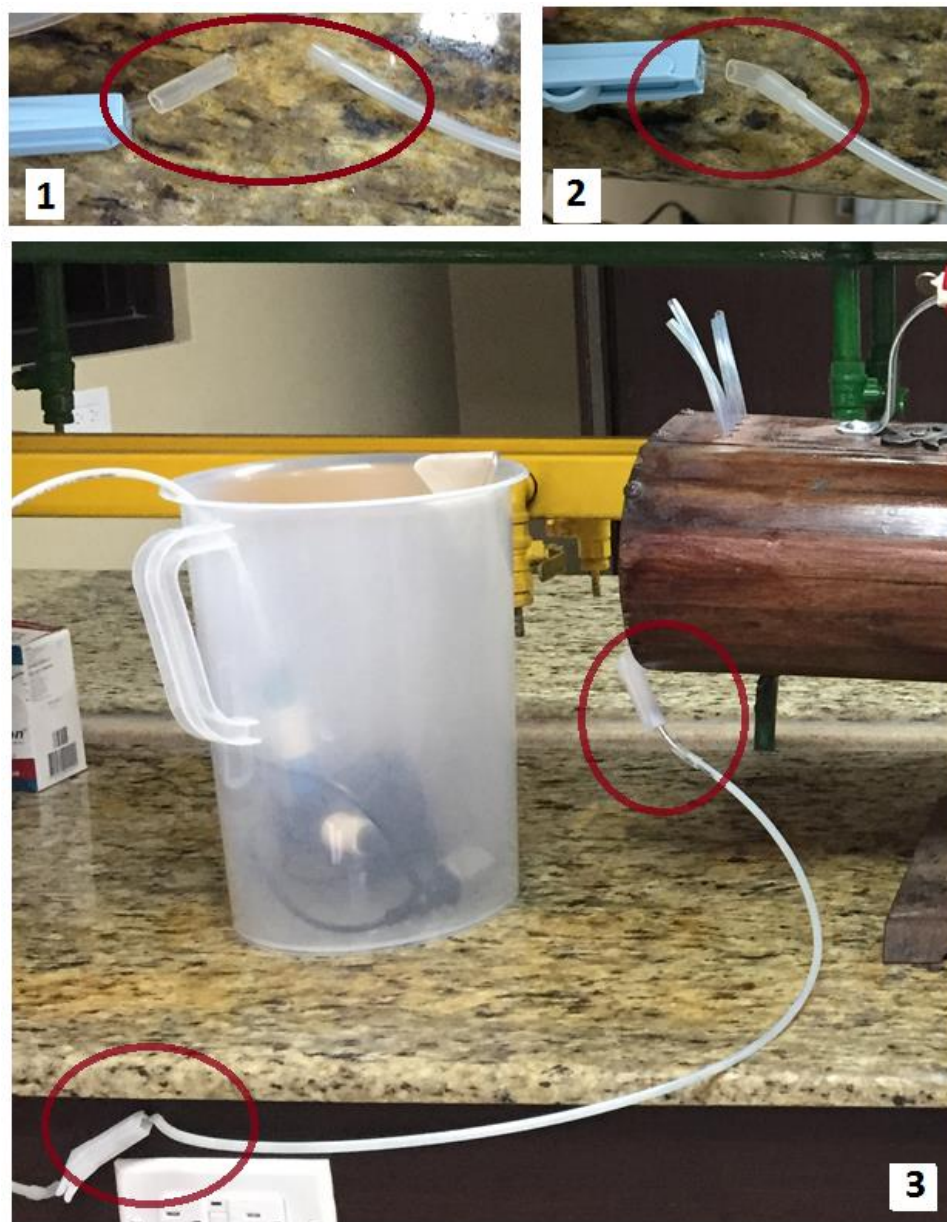


Figura 34. 1, Extremo suelto de calibrador de flujo de bomba de inmersión y extremo suelto de manguera de administrador. 2. Unión de ambos. 3. Representación de correcto ensamblaje previo a iniciar el llenado del organismo.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

Una vez realizado todos los procedimientos anteriores, se procederá a verificar cada parte del equipo, que se encuentre de la manera correcta y el instrumento se verá como se muestra en la Figura 35.



Figura 35. Representación del instrumento extravasal multidosis instalado completamente donde se visualiza el exterior e interior del administrador.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

Luego se iniciará el llenado del organismo, para esto conecte la bomba e iniciar el cronometro para verificar cual es el tiempo de llenado. RECUERDE SIEMPRE golpear suavemente con el dedo índice, el extremo izquierdo del sistema bijeringa, dentro de la caja de madera, puesto que, se necesita expulsar el aire que esta pueda contener, una vez realizado esto, se notara que el medio pasara del extremo izquierdo al derecho de dicho sistema y se dirigirá al organismo. Si no se realiza dicha maniobra, se sobrecargará de líquido el lado izquierdo.



Figura 36. Sitio donde es más conveniente golpear en el sistema bijeringa dentro del administrador.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

Una vez llenado el organismo se procederá con la introducción de dosis, extracción de muestras y lectura en el UV.VIS. RECUERDE SIEMPRE mantener el nivel del pichel de plasma, donde se introduce el medio, que se encuentre a $3000 \pm 100\text{mL}$ y con este nivel iniciar el muestreo para mantener el flujo constante.

Procedimiento para administrar las dosis respectivas de Clorfeniramina maleato.

Para el inicio de este proceso se necesitará, cargar previamente 4 a 8 jeringas de 5 mL con las muestras de medicamento, aproximadamente 4 mL de medicamento, tal y como se muestra en la Figura 37.



Figura 37. 1. Representación de las jeringas cargadas con HCl 0.01 N (Jeringas de la izquierda) y las jeringas cargadas con 1 tableta de medicamento disuelto en el medio cada una (Jeringas de la derecha) 2. Representación de jeringas con jarabe.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

Para cargar cada jeringa, dependerá de la forma farmacéutica de medicamento que se utilice; es decir, si es jarabe se tomará la jeringa limpia y sin aguja e introducirá en el beaker 250 mL, el cual se debe contener un aproximado para la cantidad de jeringas a llenar del contenido del medicamento, se inspirará 4 cc limpie la boquilla de la jeringa, repita lo anterior con cada dosis.

Se colocan las 4 en los 4 ductos o mangueras del administrador, **RECUERDE** introducir las jeringas girándolas como un tornillo no hacia abajo, porque provocaría que las mangueras se hundan hacia abajo.

Por el contrario, en caso de que sean tabletas, se prefiere las que no dispongan de recubrimiento, puesto que se necesitaría un proceso adicional para quitarlo, para estas se tomara la jeringa limpia y se cargara con 4 cc del medio, se colocará la tableta en un beaker de 250 mL limpio y seco.

Se expulsará los 4cc de medio dentro del beaker, se agitará vigorosamente, se verificará que la tableta se desintegre seguido de unos minutos; asimismo, después de agitar se nota que el contenido es turbio, sin grumos o partículas grandes visibles, se inspira nuevamente con la jeringa y se coloca el filtro de trompo, para expulsar de nuevo el contenido lentamente en un beaker limpio y seco, se procederá a quitar el filtro. Se inspirará el contenido, se le da vuelta en 180°, de ser necesario para quitar aire excesivo y la dosis estaría lista.

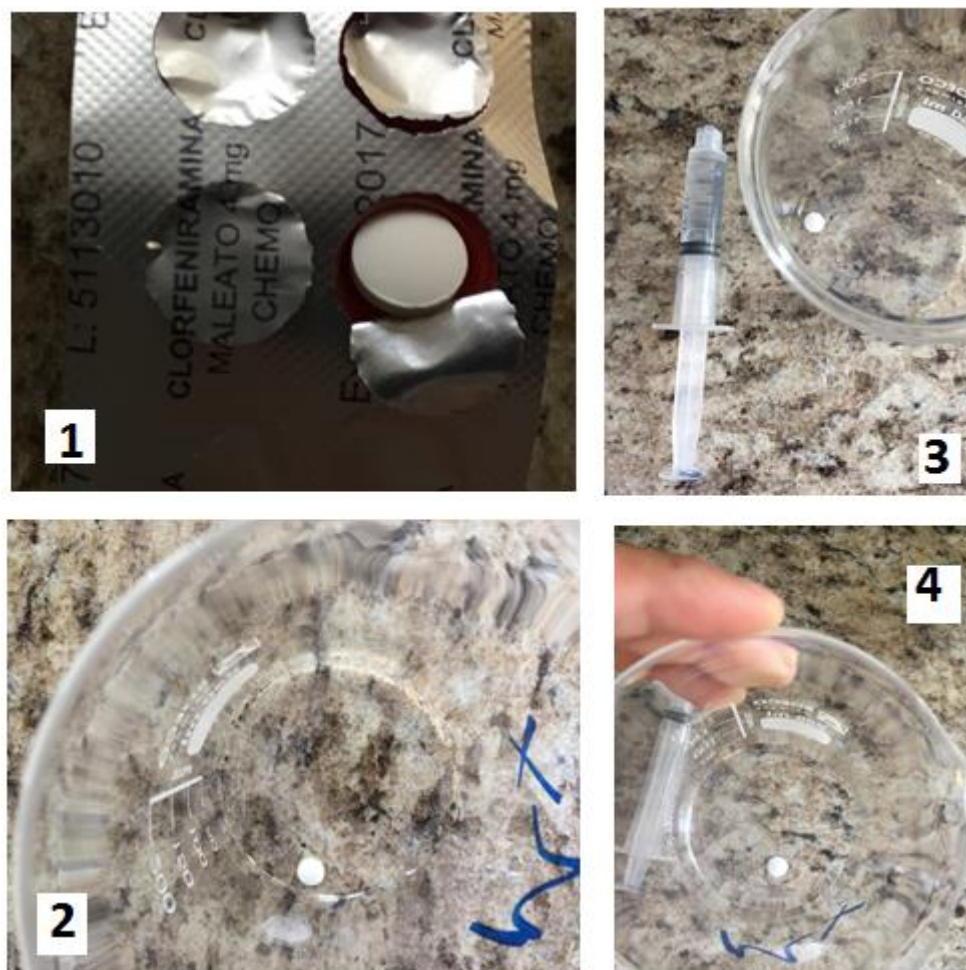


Figura 38. Representación inicial del proceso de preparación de muestras con tabletas. 1. Tableta extraída del blíster. 2. Introducir la tableta en el beaker. 3. Agregar el HCl 0,01 N. 4. Agitación vigorosa del beaker.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

Una vez realizado esto, se ubicará cada una de las jeringas en las mangueras del administrador del sistema, ajustándolas como se aludió anteriormente, de manera que no se pierda muestra.

Procedimiento para la extracción de muestras plasmáticas de Clorfeniramina maleato.

Para lo que es la obtención de cada concentración se ajusta la aguja a las primeras 4 jeringas y estas se rotaran de manera cuidadosa, evitando posibles accidentes. A la hora que necesite tomar la muestra, coloque la jeringa en un ángulo de 45°, como 1 cm dentro de la boquilla de la botella interna. Con el bisel hacia abajo preferiblemente, ya que, esto contribuirá a que se facilite la extracción una vez corrido manualmente el embolo de la jeringa en la punta de expulsión del organismo cada vez que se necesite tomar la muestra.



Figura 39. Área de extracción de las muestras.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

Repita cada vez que se denote la toma de muestra, en un sentido de: 20 segundos, 40 segundos, 1 min, 2 min, 4 min, 6 min, 8 min, 10 min, 12 min y 15 min; para las 4 veces que se pretende realizar el estudio, de manera que la toma de los 15 min se extrapole con la nueva administración; es decir, administre empujando muy rápidamente la nueva dosis. Esto provocará que haya un aumento de las concentraciones y se genere el modelo extravasal multidosis.

Vaya colocando cada muestra en la celda de 1 cm, del espectrofotómetro UV-VIS, a una longitud de onda de 265 nm, preferiblemente. Lea las absorbancias, que, en conjunto con la curva de calibración, permitirá obtener las concentraciones, conjuntamente, obtener los parámetros farmacocinéticos de ser el caso.

Desarmado o desinstalación del equipo para su guardado.

Inicialmente, se necesita empujar hacia la derecha cuidadosamente el soporte con el organismo y se sacará la botella interna, la cual se le tirará todo el contenido en el contenedor de ácidos y bases del laboratorio, y se colocará de nuevo en su posición la botella interna, acto seguido de tirar el contenido del pichel de plasma y llenarlo a 3 L con agua, esto ya que, se necesita realizar un pequeño lavado por el equipo, incluyendo las mangueras de las dosis.

El lavado de las mangueras de las dosis se puede realizar con una de las jeringas y pasando 5 a 10 mL por cada ducto, RECUERDE la instrucción de golpear el lado izquierdo del sistema bijeringa. Luego de realizar el lavado se desinstalará el organismo, como se mencionó anteriormente, saque la botella interna, deseche el contenido, seque por fuera e introdúzcala dentro de la caja de origen y desajuste la prensa de la botella externa lentamente, guarde la botella, seguidamente se procederá a quitar el pichel de plasma, ASEGURESE de que ambos calibradores de flujo estén cerrados completamente y desprenda por la unión efectuada, deseche el contenido del pichel.

Por último, desajuste la prensa del soporte del administrador y en la pileta del laboratorio gire en posición vertical el administrador, de manera que el líquido restante salga por la manguera izquierda. Regrese toda la cristalería a su lugar, devuelva todo a su lugar de origen y limpie muy bien la mesa de trabajo.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

De setiembre a diciembre del 2016, se procedió a realizar los estudios preliminares, se ensayó con prototipos y mejorar sofisticadamente el instrumento, para lo cual se encontraron fallas, principalmente fugas de agua en las conexiones de las mangueras.

El 19 de octubre del 2016 se realizó la primera modificación al procedimiento experimental planeado, y se encontró que uno de los estándares de referencia del laboratorio no se disolvía en gran proporción en el medio, en este caso se utilizó agua. Por lo cual se realizó una zonificación por 5 minutos, para lo que presento una turbidez y las absorbancias reportadas por el UV-VIS fueron muy bajas tanto para la disolución concentrada o madre como para las disoluciones; sin embargo, por falta de tiempo no se volvió a preparar las muestras.

Para el 29 de octubre del 2016, se contempló que había que cambiar el medio de disolución por lo que al consultar la farmacopea (USP), se utilizó HCl, para evitar los errores pasados se prepararon 2 disoluciones madre, con diferentes estándares de referencia de Clorfeniramina maleato del laboratorio, se notó que uno en comparación del otro si se disolvía en gran proporción, y este se utilizó para la discusión de las curvas de calibración, que se explicaran a continuación.



Figura 40. Disoluciones de Clorfeniramina maleato, se evidencia que la imagen de la izquierda presenta un parte del sólido sin disolver y la imagen de la derecha se disolvió en su totalidad.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2016.

Curva de Calibración de Clorfeniramina Maleato Estándar

Con el fin de simular lo mayormente posible la administración de un fármaco durante el proceso de optimización del equipo extravasal, se seleccionó el Clorfeniramina Maleato de carácter estándar de referencia; puesto que, el laboratorio poseía en su almacenamiento tres estándares de este principio activo, asimismo, se utilizó como medio HCl 0.01 N, el cual, permitía la disolución en gran cantidad de la sustancia y permitió analizar en la región del espectro sin necesidad de que obstaculizara la visualización del principio activo en cuestión.

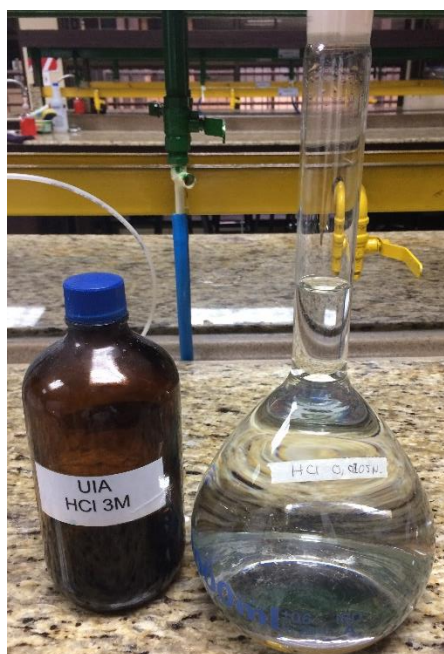


Figura 41. Ácido Clorhídrico (HCl) en concentración 3M (envase ámbar a la izquierda) y HCl con nueva concentración de 0.01 N (Balón aforado a la derecha)

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2016

Seguido a esto se realizó la curva de calibración con este estándar por triplicado, para obtener un resultado estadísticamente representativo y confiable en cuanto a reproducibilidad; a lo que también, en la primera curva se realizó con 6 puntos de referencia, la segunda con 8 y la tercera con 10. Esto, además, permitió ampliar el rango de visión de concentraciones y evitar un sesgo más amplio; es decir, lo que comúnmente se dice, “mejorar el R”.

La longitud de onda seleccionada para realizar el análisis espectrofotométrico fue de 265 nm, la cual se obtuvo por medio de la revisión bibliográfica de la farmacopea (USP) y al realizar el análisis se delimitó que esta longitud de onda es adecuada para el estudio de este fármaco.

Los resultados obtenidos de las tres curvas de calibración preparadas se muestran en las Figuras 42, 43 y 44; respectivamente, ellas se visualiza la representación gráfica de la absorbancia en función de su respectiva concentración, a su vez, se muestra la línea de tendencia y sus ecuaciones de la recta.

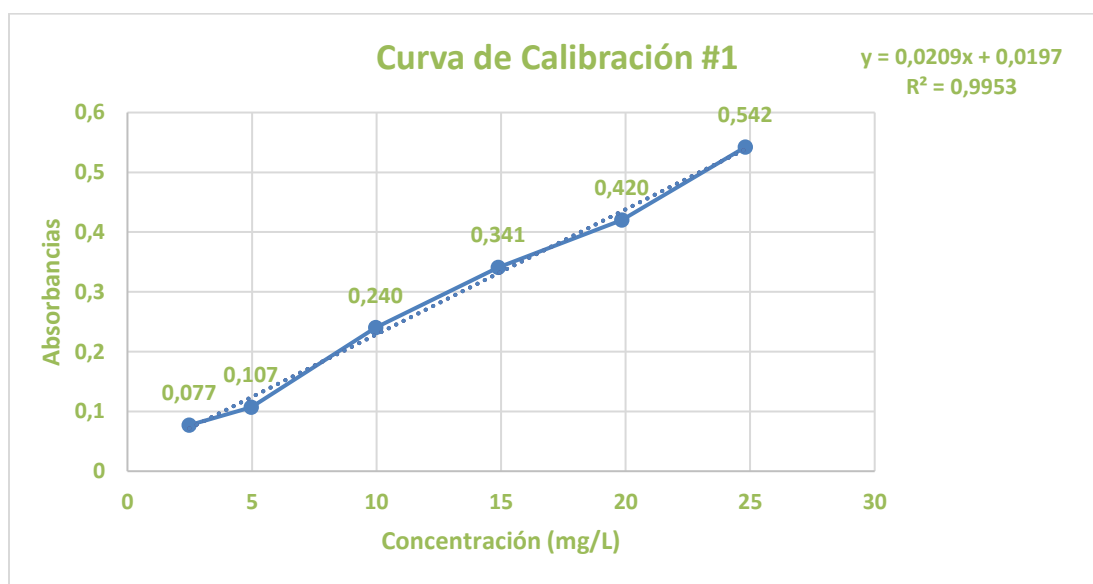


Figura 42. Representación gráfica de la primera curva de calibración de Clorfeniramina Maleato Estandar de Referencia, lote CL00715, efectuada el 26/OCT, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2016

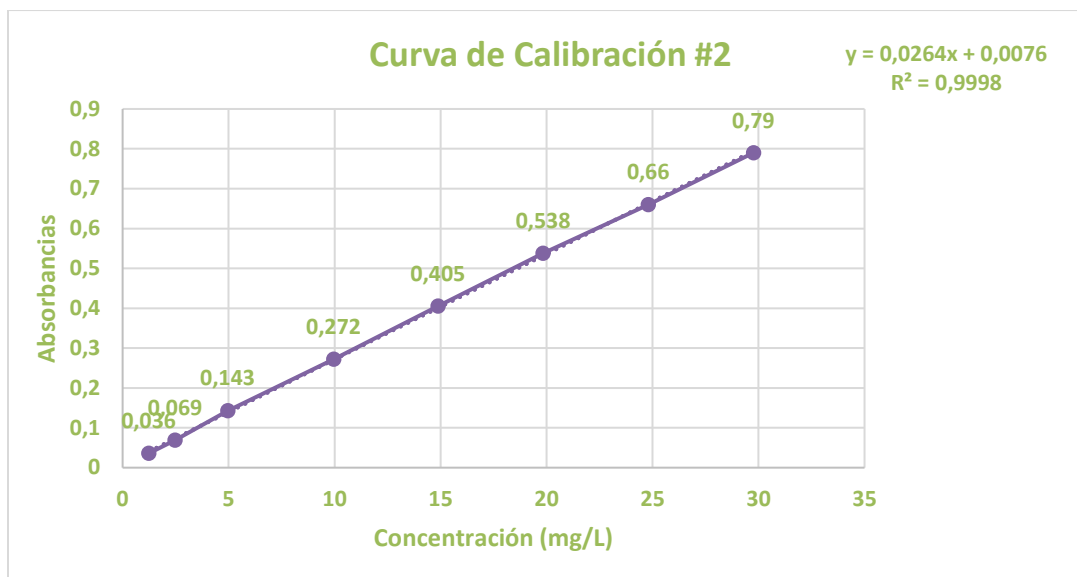


Figura 43. Representación gráfica de la segunda curva de calibración de Clorfeniramina Maleato Estándar de Referencia, lote CL00715, efectuada el 7/NOV, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2016

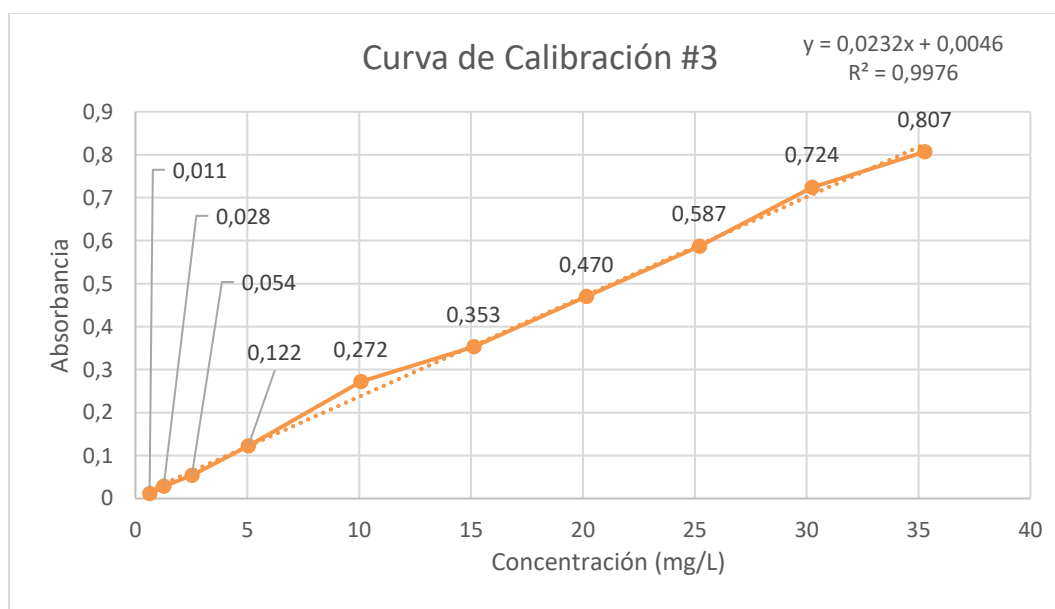


Figura 44. Representación gráfica de la tercera curva de calibración de Clorfeniramina Maleato Estándar de Referencia, lote CL00715, efectuada el 30/ENE, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017

Utilización del instrumento.

Para el 9 de Enero de 2017, se pretendía realizar la tercera curva de calibración; no obstante, se colocó el equipo y se empezó a probar el sistema de mangueras, para lo cual nuevamente fue un intento fallido, puesto que, los agujeros aleatorios que se hicieron se expulsara agua en el conjunto bi-jeringas. Esto permitió saber los lugares específicos para incorporar los agujeros para una próxima vez, como en este caso se pretendía verificar esto, no se hizo uso de ningún medicamento para el muestreo.

Prueba con jeringas de colores.

El 12 de Enero del 2017, se realizó la primera simulación con el equipo completo, el cual se pretendía que fuera el que se utilizara como equipo real de muestreo; se instaló el equipo y se hizo funcionar utilizando agua como medio inicial, se cargaron 4 jeringas de manera que se lograra ilustrar el flujo de la administración de las dosis, por lo que en cada jeringa se colocó una gota de colorante diferente, tal y como se muestra en la Figura 36. Se realizó el muestreo, de forma que al administrar el primer color se aclara en la botella interior y se administrara el siguiente.



Figura 45. Preparación de las jeringas para la prueba de colores.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017

Una de las cosas que se noto a primera instancia, fue que si la jeringa llevaba el filtro de 0,22 micras instalado, todo el colorante iba quedarse en el por lo que se les quitó a cada jeringa y se volvieron a colocar. El organismo duro alrededor de 4 minutos con 11 segundos reloj, en llenarse casi por completo y expulsar el exceso que simula la orina.

Pruebas utilizando tabletas.

Luego ese mismo 12 de Enero, se realizó lavados a todo el sistema de magueras, filtros y organismo con agua y con HCl 0.01 N; seguidamente se preparó dos muestras de 1 tableta de Clorfeniramina Maleato disuelta en 4 mL de HCl 0.01 N, ambas con un lote número 511310; con fecha de expira de Agosto 2017.

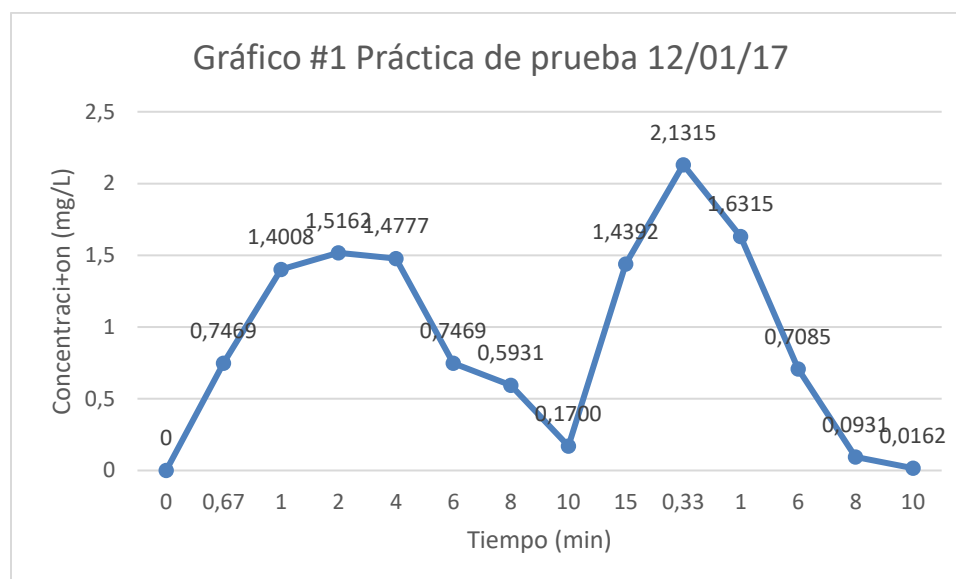


Figura 46. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato como extravasal con dos dosis, lote 5113010, efectuada el 12/ENE, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Se notó que el comportamiento de las curvas, pertenecía a una extravasal multidosis, así mismo, al introducir la segunda dosis, se ejemplifica la subida de concentración y el período de aumento en el intervalo de dosificación. Por lo que, se pretende continuar con el abordaje de las repeticiones, de manera que los resultados mejoren significativamente.

Cabe mencionar que la muestra a los 2 y 4 minutos de la segunda dosis, no se pudieron recolectar; puesto que en ese momento se estaba midiendo en el UV-VIS las muestras anteriores y se descuido el cronometro, por lo que, se tomo la siguiente muestra; no obstante, esto no interfirió con el analisis del muestreo.

El 30 de enero del 2017, se preparó el equipo para el muestreo respectivo; pese a esto, se preparó la tercera curva de calibración, en la cual se agregaron dos puntos más a la curva, de 0,25 mL y 14 mL con una concentración de 0,63 mg/L y 35,28 mg/L; respectivamente. Tal y como se muestra en la Figura 44. Sin embargo, se utilizó la curva de calibración #2 como referencia para el estudio de nuevas concentraciones; puesto que, se consideró que la adición de dos nuevos puntos, después de la primera mostró una fuerte mejora y menor error, no obstante, en la adición de dos nuevos puntos no hubo grandes cambios.

Se necesitó preparar nuevos balones de HCl 0.01 N, esto a partir de otro HCl 3M; ya que no se encontraba el anterior, sino que se encontraba uno nuevo preparado, tal y como se muestra en la Figura 38.



Figura 47. Representación del nuevo HCl 3M preparado en el laboratorio.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

Se colocó en su totalidad el equipo y se calibró el flujo a la mitad del rodillo de paso de flujo del dispositivo regulatorio de introducción del medio o calibrador de flujo, tal y como se muestra en la Figura 48; el medio tardo alrededor de 14 min con 23 segundos en expulsar de forma urinaria. Se necesitó preparar 5 balones más de 2 L, de medio para cubrir las necesidades del estudio, y las 4 tabletas utilizadas en esta ocasión, pertenecen a la siguiente distribución: 3 tabletas de lote 6113006, fecha de expira Feb 2018 y 1 tableta de lote 5113010, expiración Ago. 2017.

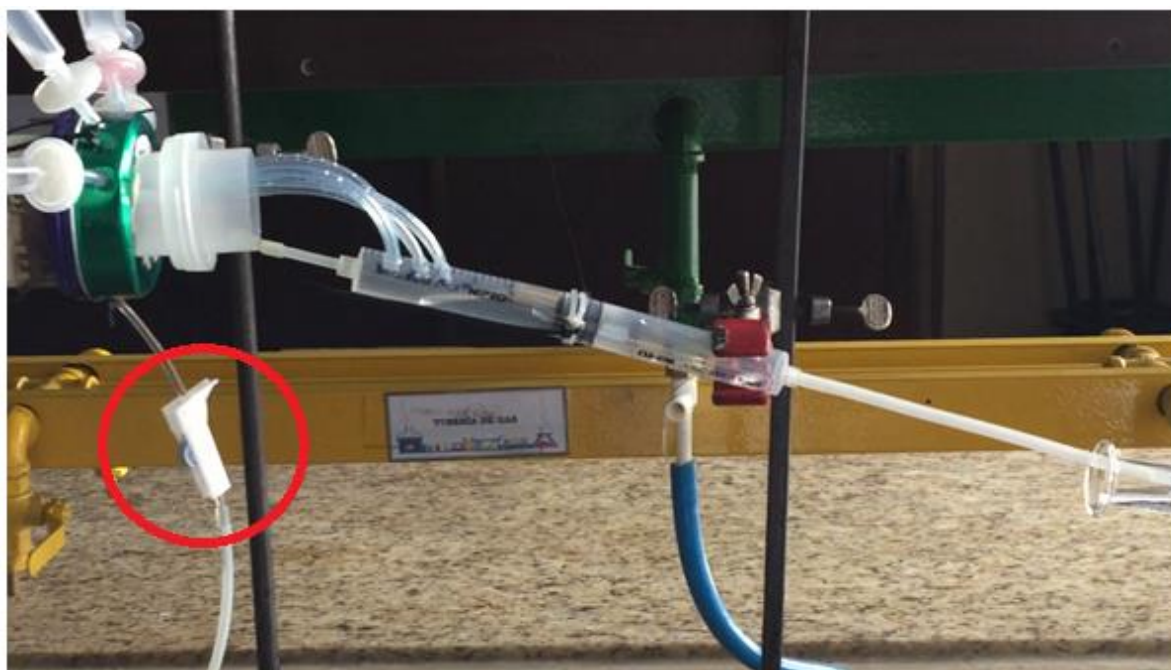


Figura 48. Representación del nuevo flujo establecido para el muestreo del equipo.

Fuente: Laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, Mora, 2017.

En esta ocasión, se denotó que la curva presentaba irregularidades en el muestreo, por lo que se procuró buscar una causa, a lo cual se percibió que el lugar de la toma de muestra y el momento exacto de la mismas, interferían elocuentemente, puesto que, se visualizaba tendencias cruzadas de extravasal y de intravenosa, para el siguiente muestreo se pretende cambiar la forma de obtención de muestras.

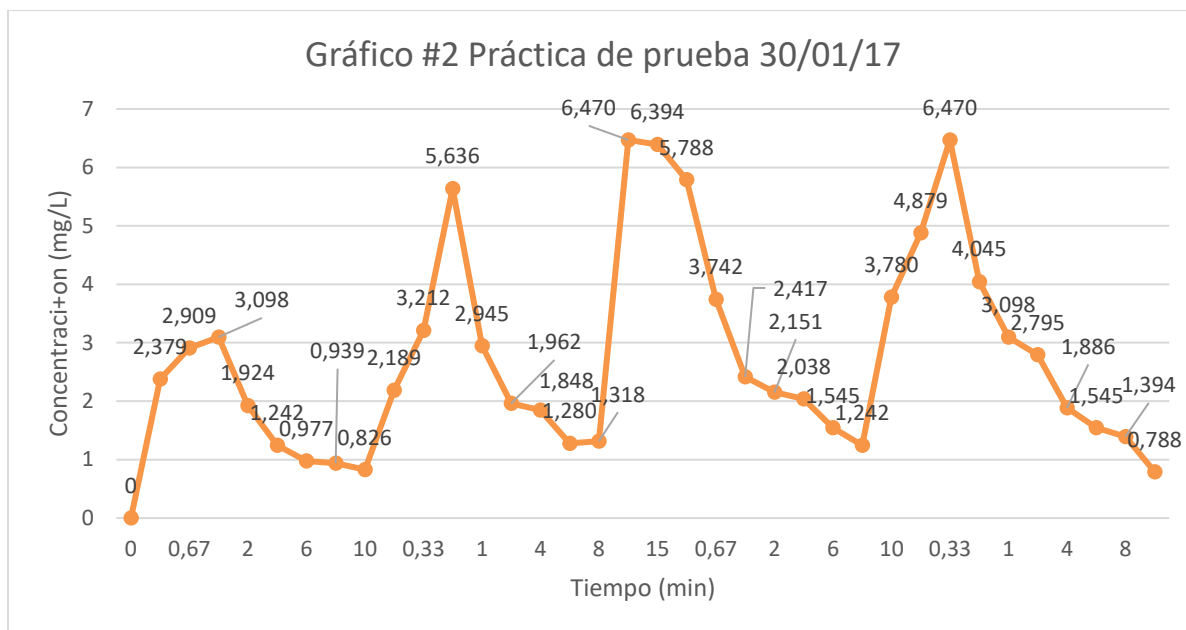


Figura 49. Representación gráfica de la curva de Clorfeniramina Maleato, lotes 6113006 y 5113010, efectuada el 30/ENE, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017

El 6 de Febrero del 2017, se procedió a colocar el equipo, se preparo 2 balones de 2000 mL de HCl 0,01N con el mismo 3M anterior, que se encontraba en el laboratorio preparado. Se preparó las 4 muestras, para las 8:15am se procedió a llenar el organismo y porteriormente con la prueba de la muestras de tabletas de de lote 6113006, de expiración Feb 2018, la prueba finalizó a 9:35am, y se obtuvo la gráfica de la Figura 50.

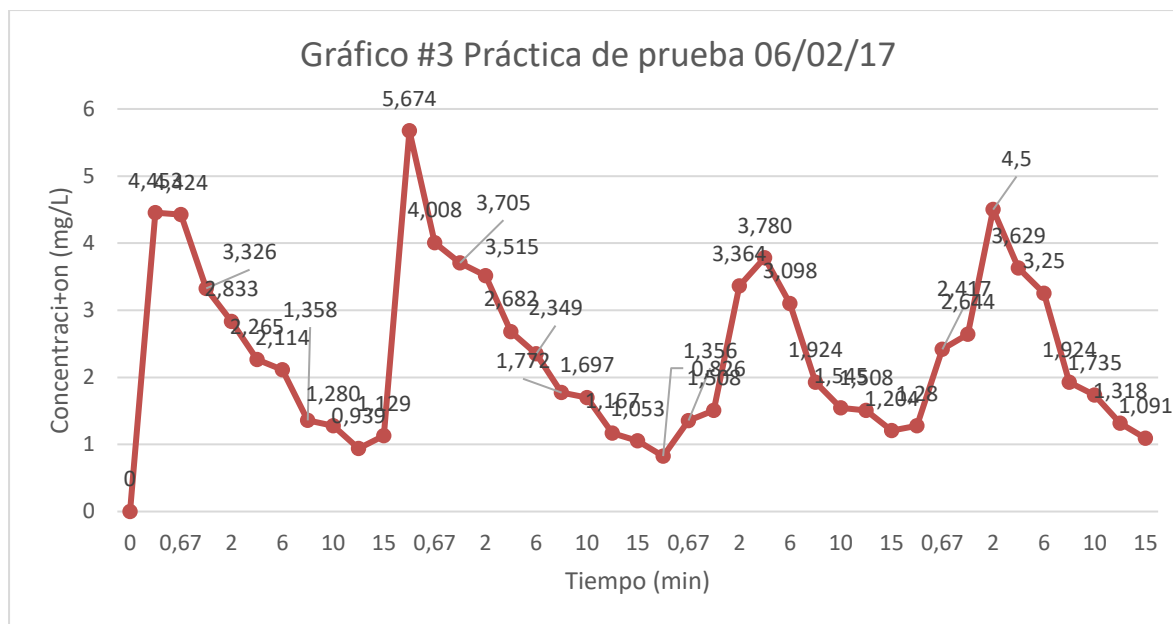


Figura 50. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato, lote 6113006, efectuada el 06/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Se denota con la curva anterior, al obtener la muestra desde el centro del organismo con la jeringa con manguera las curvas tenían una tendencia de intravenosa; sin embargo, si se obtienen de la boquilla del organismo, se empieza a mostrar una tendencia extravasal representativa y característica, esto posibilitó que el sistema tuviera una dualidad de uso.

Se procedió a efectuar una segunda prueba con el equipo y obtener las absorbancias con el nuevo método por la boquilla o borde del organismo, se prepararon 4 muestras más del lote 5113010, de expiración Ago 2017; la segunda prueba empezó a las 10:10am y finalizó a las 11:25am. Se notó que tener las jeringas de 20, 40 segundos, 1 y 2 minutos, con aguja, tener preparado el UV-VIS, los medios correspondientes y las agujas de la estación de muestreo ordenadas evitaba la pérdida de tiempo.

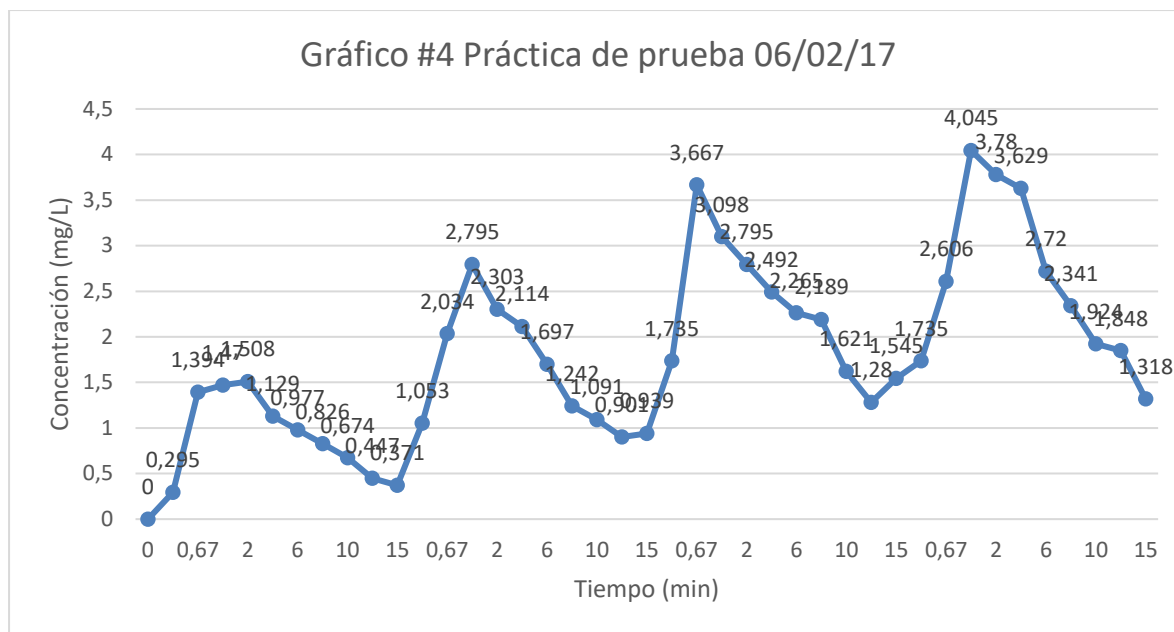


Figura 51. Representación gráfica de la segunda curva de Clorfeniramina Maleato, lote 5113010, efectuada el 06/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

En la curva anterior, se denotó que se experimentaba una tendencia extravasal casi precisa, donde se ejemplifica el aumento de las concentraciones gradualmente a la administración de las mismas, por lo cual se procedió a continuar con este método de muestreo.

El 08 de febrero de 2017, de 12:01 pm a 3:51 pm se realizó dos pruebas nuevas, se colocó el equipo y el organismo, se preparó 8 muestras del lote 6113006, expiración Feb 2018; se preparó nuevo medio de HCl 0,01 N a partir de HCl 1 M que se encontraba en el laboratorio, para lo cual se realizó una dilución de $1M \times 20mL / 2000mL = 0,01N$.

El organismo tardó alrededor de 9 minutos con 26 segundos en completarse el llenado con el medio de HCl 0,01 N y realizar la excreción urinaria, se necesitó aproximadamente 800 mL. A las 12:44 pm se empezó con el primer muestreo y finalizó a las 1:57 pm. Inmediatamente se volvió a rellenar el organismo con el medio y preparar el medio faltante. En la segunda prueba tardó alrededor de 8 minutos y 56 segundos.

Sin embargo, se denotó que para esta vez se dificultó la administración de muestras en la zona de mangueras del administrador, en cuanto a la tercera muestra principalmente, por lo cual se buscó una causa de luego de que ambas curvas se solaparan, tal y como se muestra en la Figura 52 y 53; asimismo, produjeran una tendencia diferente a la esperada. Para lo cual, se notó que los filtro de “trompo” solo resisten dos aplicaciones y luego de esto se nota que el filtro está demasiado saturado para poder filtrar más, es creo que parte de las muestras administradas provocaron un desorden de administración.

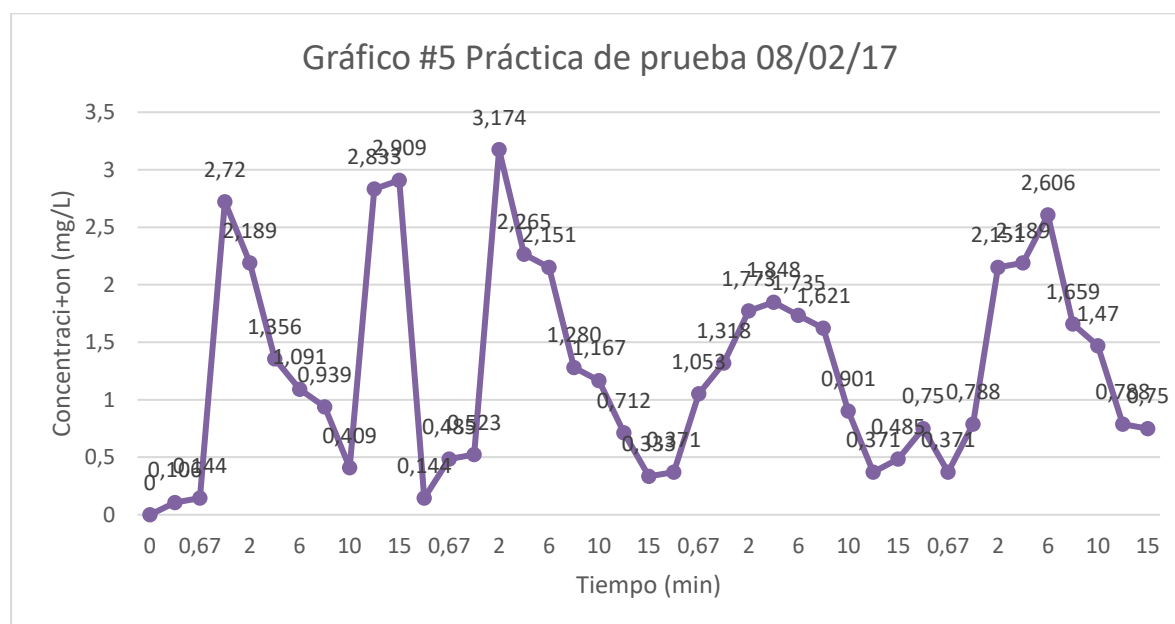


Figura 52. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato, lote 6113006, efectuada el 08/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Para el segundo intento se dispuso a utilizar un filtro cada dos jeringas de clorfeniramina y se mostró que la tendencia mejoraba significativamente, asimismo, se cambió el método de administración de las muestras, para lo cual se designa a disolver la tableta en el beaker con 4 mL de HCl, expulsarla sobre la tableta, dejar que se disuelva el comprimido, introducir el líquido en la jeringa nuevamente, colocar el filtro y expulsar de nuevo (sin el filtro) en un beaker limpio y seco, para finalmente introducir la muestra completa en la jeringa de 5 mL. Se visualizó que las jeringas

con las muestras finales estaban ligeramente turbias con partículas blancas; este muestreo empezó a las 2:52 pm y terminó a las 3:43 pm.

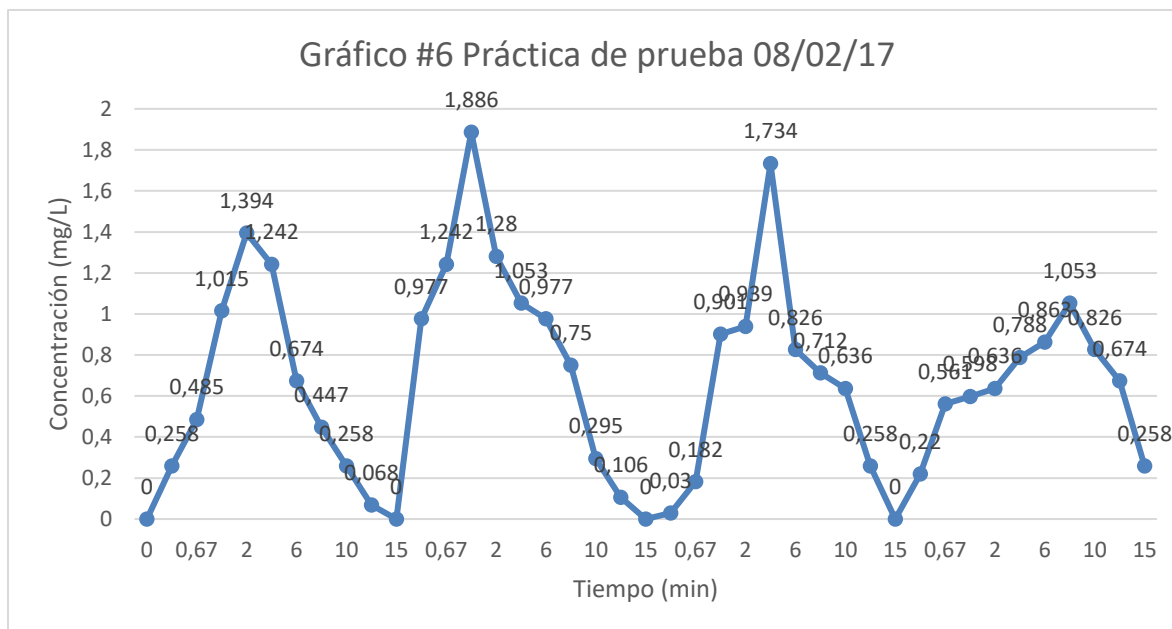


Figura 53. Representación gráfica de la segunda curva de Clorfeniramina Maleato, lote 6113006, efectuada el 08/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Para el 10 de febrero de 2017; se realizaron dos pruebas con el equipo, de igual manera se prepararon las muestras y el medio de disolución, con esto último se determinó que para cada prueba se necesitaban alrededor de 4 balones de 2000 mL de medio para tener suficiente para el muestreo y llenado del organismo, la primera prueba se realizó de las 8:43 am y finalizó a las 9:52 am y el segundo de las 10:04 am a las 11:11 am, donde se determinaron las curvas que se observan en las Figura 54 y 55. El medio se alistó a partir del HCl 1 M anteriormente mencionado.

Se mostró que a partir de la cuarta dosis del primer intento las muestras se visualizaban un poco más transparentes, de igual forma se realizó el muestreo; sin embargo, en él se notó que las muestras aumentaban en su concentración, no así aumentaba el intervalo de dosificación respectivo.

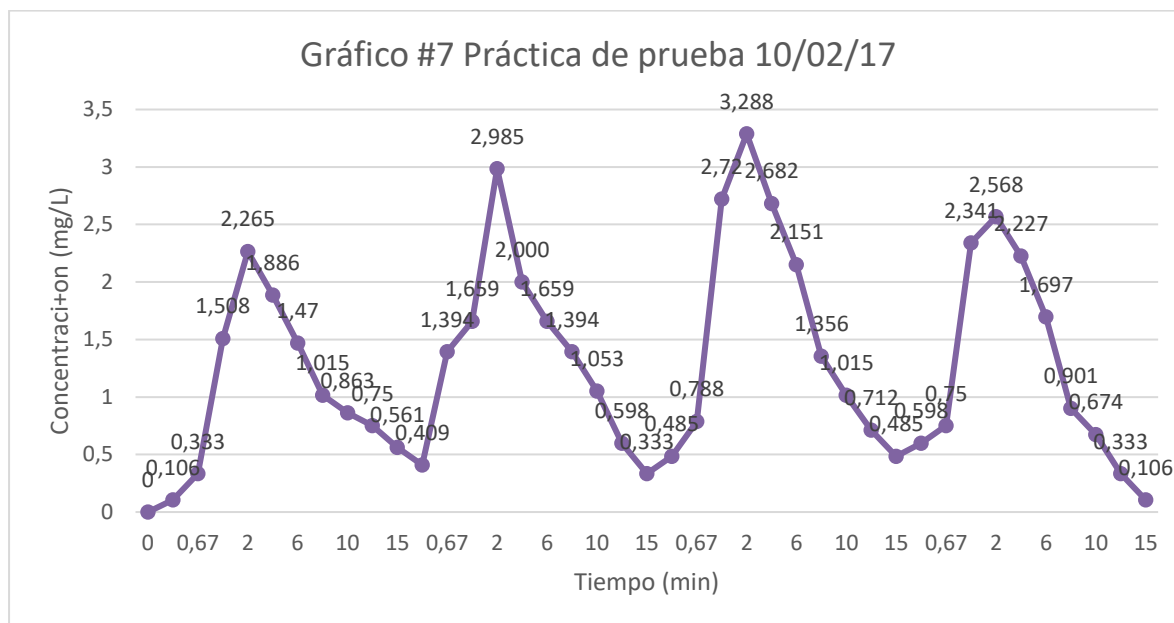


Figura 54. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato, lote 6113006, efectuada el 10/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

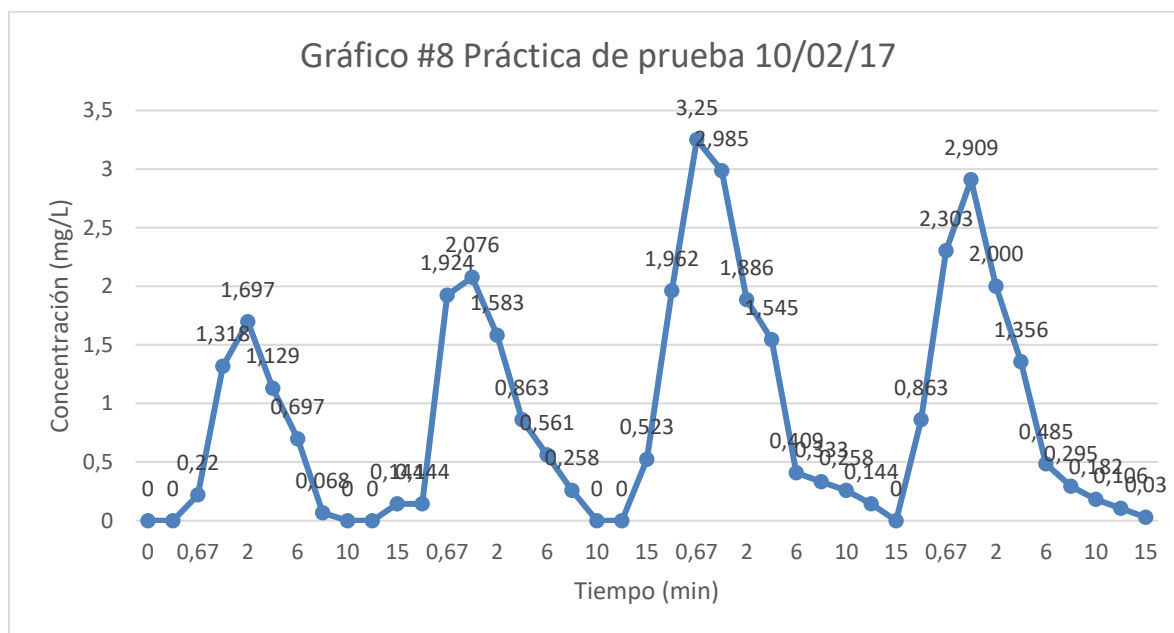


Figura 55. Representación gráfica de la segunda curva de Clorfeniramina Maleato, lote 6113006, efectuada el 10/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

El 13 de Febrero se colocó y ensambló el equipo respectivo, los muestreos se realizaron desde las 7:34 am hasta las 11:35 am; se procedió a contabilizar cuanto duraba en llenarse por completo el organismo y para la primera prueba se determinó que tardó alrededor de 8 minutos con 27 segundos, ajustando un poco más el dispositivo de alimentación del medio, y se demarcó con marcador para seguir utilizando este flujo, ya que, presentaba fluidez constante y menor pérdida de visualización de concentraciones.

Las 8 muestras a administrar pertenecían al lote 6113005, con expiración de Feb 2018, el primer muestreo se realizó de las 8:29 am a las 9:31 am y dio una representación de curva bastante precisa, luego de realizar las modificaciones anteriores, tal y como se muestra en la Figura 55.

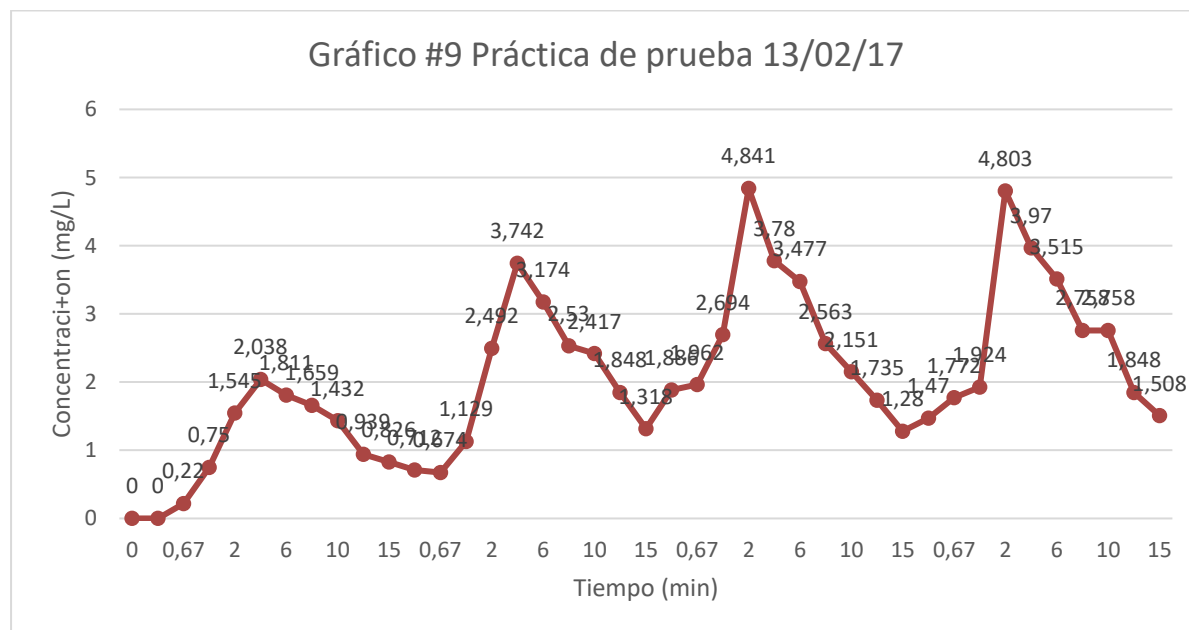


Figura 56. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato, lote 6113005, efectuada el 13/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Para la segunda prueba se notó que, al utilizar los nuevos filtros de trompo del laboratorio, eran más sensibles y para el segundo paso de muestra del filtro, varios se resquebrajaron levemente, de esta forma, al pasar la última tableta diluida por el filtro, este explotó, dispersando la muestra en toda la mesa, por lo que el muestreo solo se realizó con 3 muestras como se ve en la Figura 56.

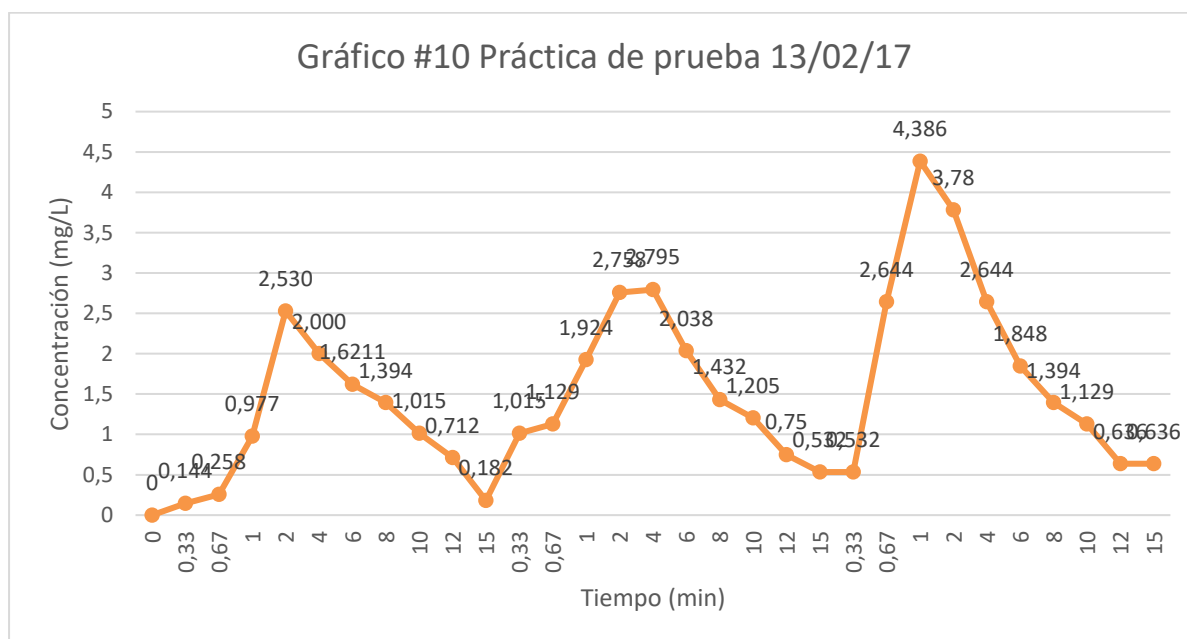


Figura 57. Representación gráfica de la segunda curva de Clorfeniramina Maleato, lote 6113005, efectuada el 13/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Otro acontecimiento no esperado, fue que, en ese momento de realizar los muestreos, se encontraban los estudiantes de analítica II, utilizando el equipo, por lo que se retrasó considerablemente, el ir al UV-VIS y colocar las muestras. Para las 9:58 am se inició con el llenado del organismo del ensayo, se preparó el medio faltante y se necesitó alrededor de 900 mL de medio para llenar y rebalsar el organismo, el cual tardó 9 minutos con 54 segundos; por último, el segundo muestreo empezó a las 10:21 am y finalizó a las 11:12 am. En este se siguió concibiendo el comportamiento satisfactorio del modelo extravasal multidosis.

Para el 16 de febrero se propuso efectuar una sola gráfica aplicando ambos ensayos, tal y como se muestra en la Figura 57; asimismo, en el Apéndice C se muestra una versión más extendida de este gráfico.

La práctica de laboratorio se inició a las 10:26 am y finalizó a las 4:38 pm. A las 10:49 am, se procedió a llenar el organismo, el cual tardó 9 con 55 segundos y necesitó alrededor de 500 mL. Se preparó el medio suficiente para un muestreo y mientras se iban acabando, se iba reincorporando el medio, el cual se preparó a partir del HCl 1 M, que ya se encontraba anteriormente en el laboratorio.

La distribución de las tabletas utilizadas, fue la siguiente: 2 tabletas pertenecían al lote 6113005, expiración Feb 2018 y las otras 6 al lote 6113006, expiración Feb 2018; el muestreo inició a las 11:13 y finalizó a la 1:12 pm, por último, a la 1:56 pm se volvió a preparar todo para efectuar dos nuevos ensayos por separado.

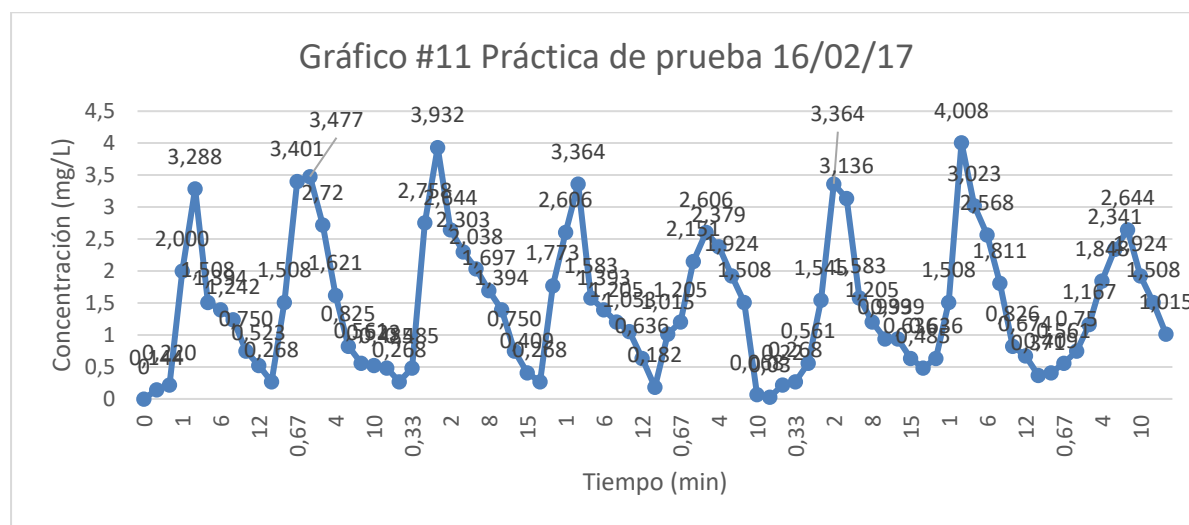


Figura 58. Representación gráfica de la curva de Clorfeniramina Maleato, lotes 6113005 y 6113006, efectuada el 16/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Se puede notar que, en el gráfico anterior, las concentraciones aumentan y en la corta dosis disminuyen considerablemente; por el contrario, se vuelve a reestablecer y sigue este mismo comportamiento, se desea realizar pruebas con el jarabe para corroborar la tendencia de las mismas.

Para los otros dos muestreos se demoró el organismo en rellenarse aproximadamente 8 min con 24 segundos, y requirió 700 mL, el primer ensayo se inició a las 2:05 pm y finalizó a las 3:15, por otro lado, el segundo empezó a las 3:26 pm y terminó a las 4:29 pm, el organismo se rellenó inmediatamente terminado el primero. Se utilizó 8 tabletas del lote 6113006, de expiración Feb 2018. En esta ocasión, se notó que si el inyector de plasma o medio, no sobre pasa -100 mL, se garantiza que las curvas sean más efectivas y confiable, lo que se pretende implementar con las curvas siguientes.

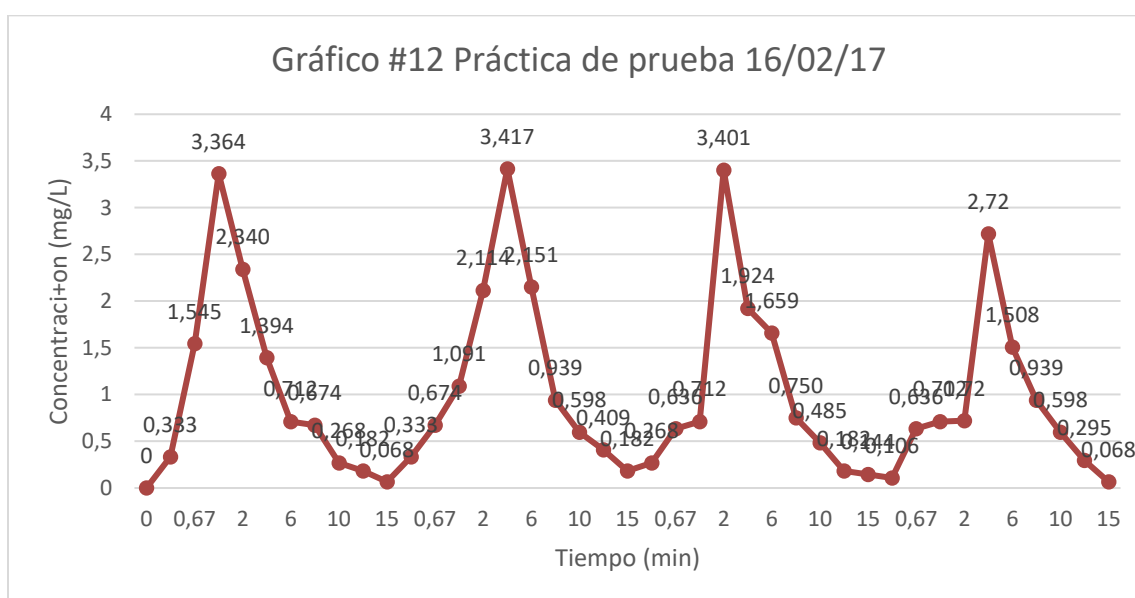


Figura 59. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato por separado, lote 6113006, efectuada el 16/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

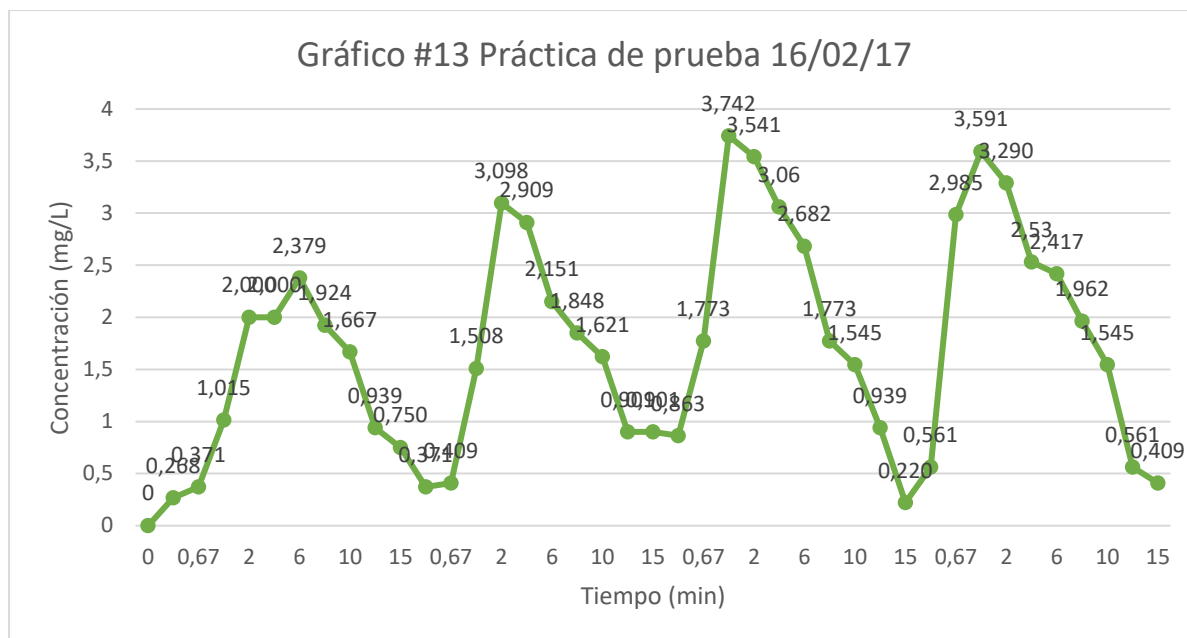


Figura 60. Representación gráfica de la segunda curva de Clorfeniramina Maleato por separado, lote 6113006, efectuada el 16/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Pruebas utilizando jarabes.

El 21 de febrero, se iniciaron los muestreos con el uso de jarabe de Cloro-trimetrón®, de la casa farmacéutica MSD, lote CB5JNZF04, de vencimiento 10/18, de color verde esmeralda o menta; este día se preparó el medio y muestras faltantes y se colocó el organismo, el laboratorio inició a las 3:01 pm y finalizó a las 6:10 pm.

El organismo necesitó alrededor de 800 mL y 8 min con 40 segundos de tiempo, a las 3:35 se inició el primer ensayo, en el cual no se filtraron las muestras de clorfeniramina y a primera vista se nota que las absorbancias son mucho mayores que las usuales con las tabletas a pesar de usar una dosis similar; por el segundo muestreo se filtraron las muestras con el método de los filtros de 0,22 micrometros.

A las 4:35 pm se finalizó el primer ensayo, luego se lavó el equipo de mangueras y el organismo y el segundo ensayo se inició a las 4:57pm y terminó a las 5:59 pm; este último, ocupó 9 min con 15 segundos y un volumen de 750 mL.

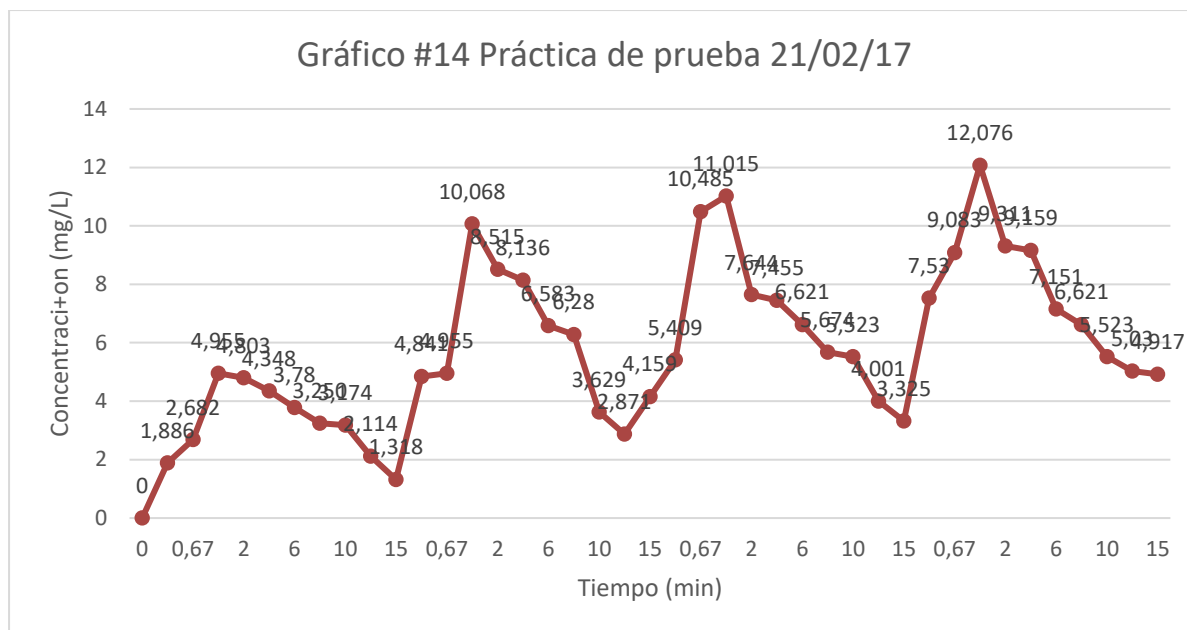


Figura 61. Representación gráfica de la primera curva de Cloro-trimetrón® jarabe, lote CB5TNZF04, efectuada el 21/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

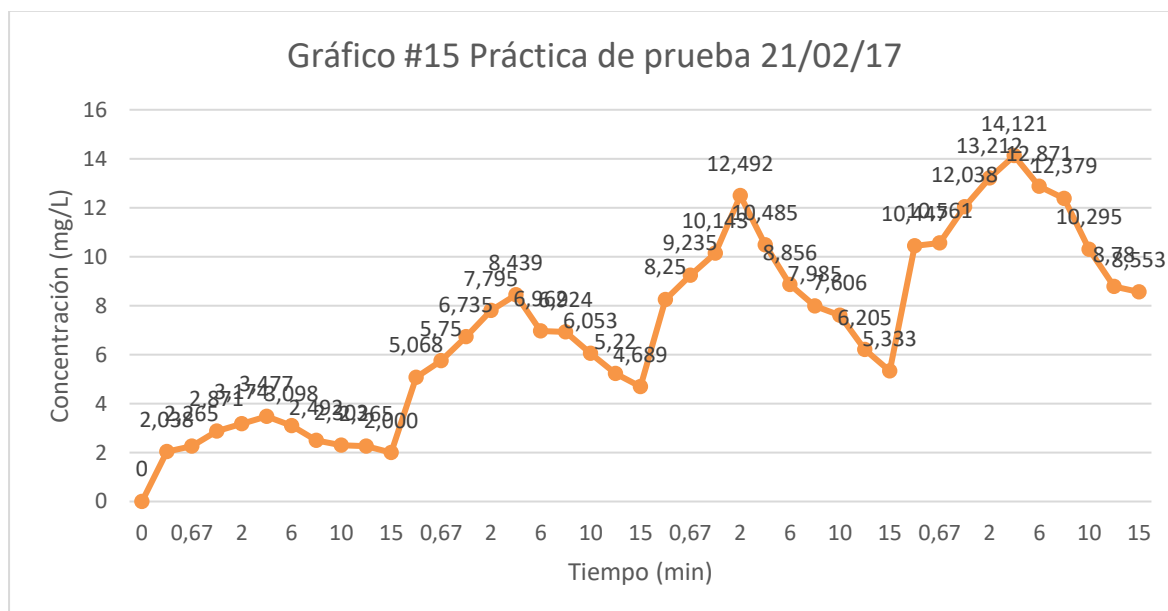


Figura 62. Representación gráfica de la segunda curva de Cloro-trimetrón® jarabe, lote CB5TNZF04, efectuada el 21/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Para el 22 de febrero se preparó nuevamente el equipo, se inició el laboratorio a las 11:15 am y finalizó a las 3:26 pm, en este caso se utilizó para la segunda curva dos implementaciones nuevas, primero se utilizó una bolsa de infusión de 1 L y segundo, se cambió la manguera que conectaba el sistema de la bijeringa con el organismo.

El primer muestreo inició a las 12:00 pm y finalizó a la 1:02 pm, no se filtraron las muestras con el filtro de 0,22 mcm; el organismo tardó 7 min con 40 segundos y necesitó 650 mL para completar el llenado interno.

Para este primer muestreo se observó que las absorbancias mostraban un comportamiento extraño, por lo cual se continuó con el ensayo de manera que se pudiera comprobar si se repetía esta conducta, tal y como se muestra en la Figura 62, las concentraciones si siguen un patrón de extravasal; no obstante, reflejan una subida definida de concentración al agregar cada muestra; se formuló que la posible causa fuera que la manguera que se encontraba entre la bijeringa el organismo fuera muy corta, ya que se observaba que dicha manguera terminaba en la parte interna final de la botella interna, lo que podía provocar el aumento súbito de la concentración.

Seguidamente para el segundo muestreo que se realizó de las 2:05 pm y terminó a las 3:06 pm, se hizo el cambio de manguera, esta llegaría hasta el final del organismo y se pensó que de esta manera se tendría el tiempo suficiente para generar las curvas adecuadas, asimismo, se incorporó una bolsa de infusión, anteriormente mencionada, de manera que con ella se controlará mucho más el flujo, se ajustó a 50 mL/min; con este flujo el organismo ocupó un tiempo de 12 min con 26 segundos y un volumen de 800 mL de medio de HCl.

Así como se visualiza en la Figura 63, se nota que, al disminuir la velocidad de flujo, que aparentemente estaba más controlada y utilizar la nueva manguera, se descontroló de cierta manera la administración, si hubo una mejora significativa en la tercera dosis administrada, puesto que, se forma una curva casi perfecta de concentración; en embargo, se espera que con los próximos muestreos se genere mejorías en dichos ensayos.



Figura 63. Representación gráfica de la primera curva de Cloro-trimetrón® jarabe, lote CB5TNZF04, efectuada el 22/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

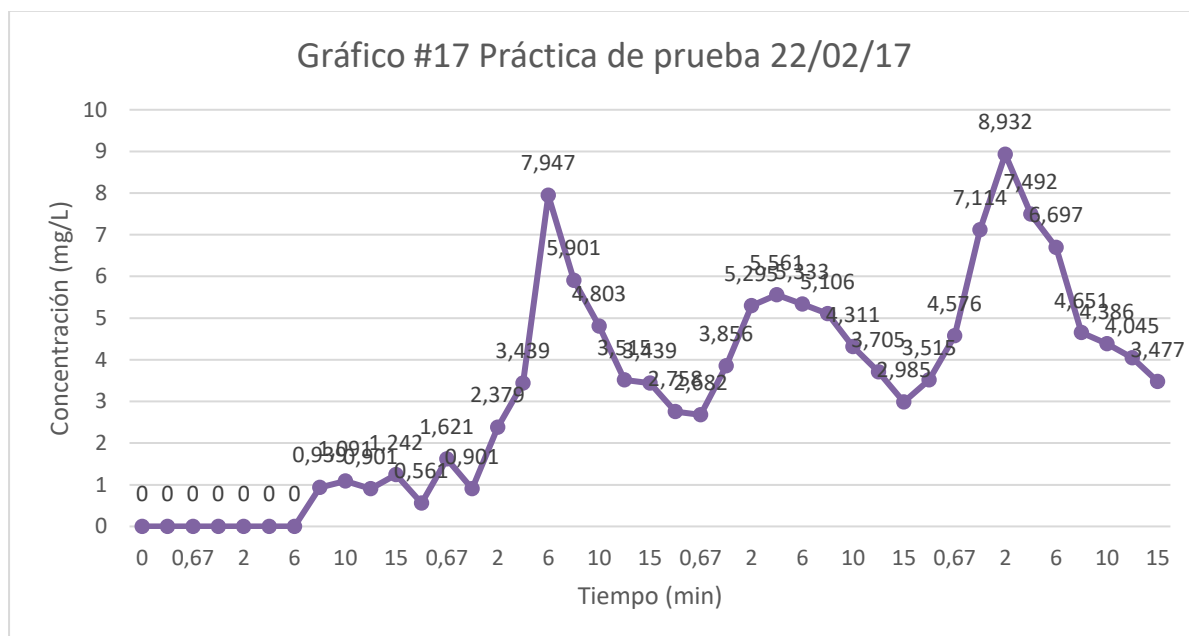


Figura 64. Representación gráfica de la segunda curva de Cloro-trimetrón® jarabe, lote CB5TNZF04, efectuada el 22/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

El 24 de febrero de 7:42 am a 11:15 am se ensayó en el laboratorio, el primer muestreo se inició desde las 8:38 am hasta las 9:45 am, donde se necesitó 750 mL y un tiempo de 17 min con 38 segundos, con una calibración de flujo de 50 mL/min. Este día se dispuso a colocar una nueva manguera entre el bijeringa y el organismo, de manera que el flujo se diera en el centro del organismo.

No obstante, se tuvo un contratiempo, puesto que, se empezó a leer las muestras y daban 0,301 de absorbancia, lo cual generó mucha duda, se leyó la muestra directa del frasco, para lo cual la absorbancia dada fue de 0,839, muy pequeña para ser muestra directa; se consultó a la encargada del laboratorio de química, Raxel, la cual reinició el UV-VIS.

El inconveniente principal fue que no se pudo realizar el segundo muestreo, puesto que luego de volver a leer las muestras anteriores y visualizar las nuevas que ya estaban dando valores relativamente correctos, el estudiantado de Biofarmacia ocupaba el equipo, por lo que se enlenteció el uso de UV-VIS y solo se logró hacer una curva, como se muestra en la figura 64.



Figura 65. Representación gráfica de la curva de Cloro-trimetrón® jarabe, lote CB5TNZF04, efectuada el 24/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

En este caso, el gráfico muestra un buen flujo de concentraciones, no obstante, se genera una linealidad luego de la tercera muestra y no ejemplifica la curva completamente, por lo que se cree que el cambio de manguera y la calibración de flujo, todavía no se encuentran adecuadas.

El 27 de febrero se ingresó al laboratorio de 7:32 am a 11:14 am; se realizó un solo muestreo de 8 dosis, tal y como se muestra en la figura 65 o en la versión extendida que se encuentra en el Apéndice D. En este caso el organismo se tardó 13 minutos con 44 segundos y necesitó un volumen de 700 mL para llenarse de medio con un flujo de 50 mL/min.

El primer muestreo se realizó desde las 8:38 am hasta las 9:21 am e inmediatamente se inició el segundo que finalizó a las 10:37 am. En este muestreo se denota que no es recomendable quitar las jeringas luego de administrar las muestras, ya que, esto provocaría que la muestra se devuelva por el conducto abierto y generar una mala administración.

Se notó que las curvas presentaban un característico comportamiento extravasal multidosis, y a pesar, de no ser el mejor muestreo, da paso para ser una buena forma gráfica de representar concentraciones de medicamentos, que es el principal objetivo del equipo.



Figura 66. Representación gráfica de la curva de Cloro-trimetrón® jarabe, lote CB5TNZF04, efectuada el 27/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

El 8 de marzo de 2017, se pretendía realizar el último muestreo con el equipo totalmente formado y representando al administrador como un TODO, como se mostró en la figura 35, por lo que se ingresó al laboratorio de 12:33 pm a 2:55 pm y luego de tomar las nuevas fotos, preparar el medio y las muestras se inició el muestreo a la 1:38 pm y finalizó a las 2:38 pm y necesitó 15 min con 55 segundos a un flujo de 50 mL/min y requirió de 600 mL.

El único inconveniente fue que, en el 4to conducto de dosis se dispersó parte de la muestra por fuera de la manguera, porque se encontraba mal ajustada la jeringa, por lo que se añadió media dosis adicional, asumiendo que fue lo que se perdió por lo cual, tal y como se representa en la figura 66, se incrementó exageradamente dicha muestra.

Con esto finalizarían las curvas de medicamento realizadas por el tesista, a continuación, se mostrará los resultados de la práctica realizada por los estudiantes y los datos farmacocinéticos respectivos.

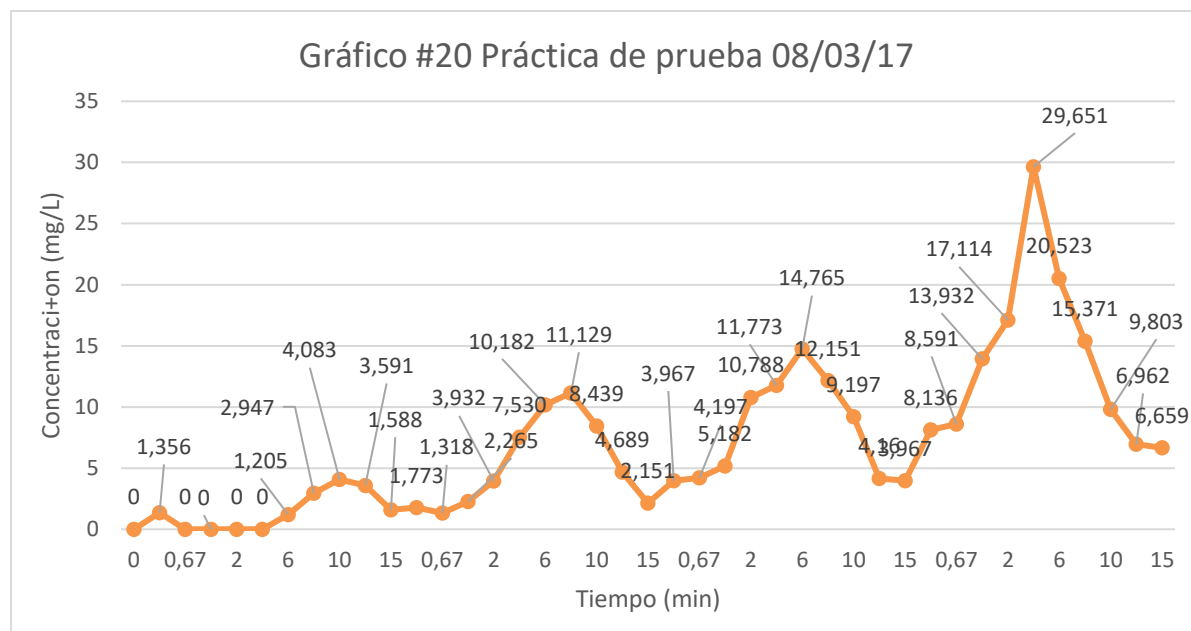


Figura 67. Representación gráfica de la curva de Cloro-trimetrón® jarabe, lote CB5TNZF04, efectuada el 08/MAR, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Prueba realizada por el grupo de estudiantes.

El 17 de marzo del 2017 se realizó una breve validación del sistema, en el cual se expuso el nuevo equipo, el procedimiento de uso y construcción; la forma de aplicar, obtener y leer las muestras a los estudiantes de laboratorio de Farmacocinética en horario de 3 a 6 pm. Esto se realizó con ayuda y organización del profesor Adam Amey y el personal de laboratorio.

Se le realizó a cada estudiante una evaluación igual al Apéndice F, en el cual se encontró representativo que el equipo demostró ser mucho más fácil de utilizar que el que se encuentra actualmente, así como se muestra en la Figura 68.

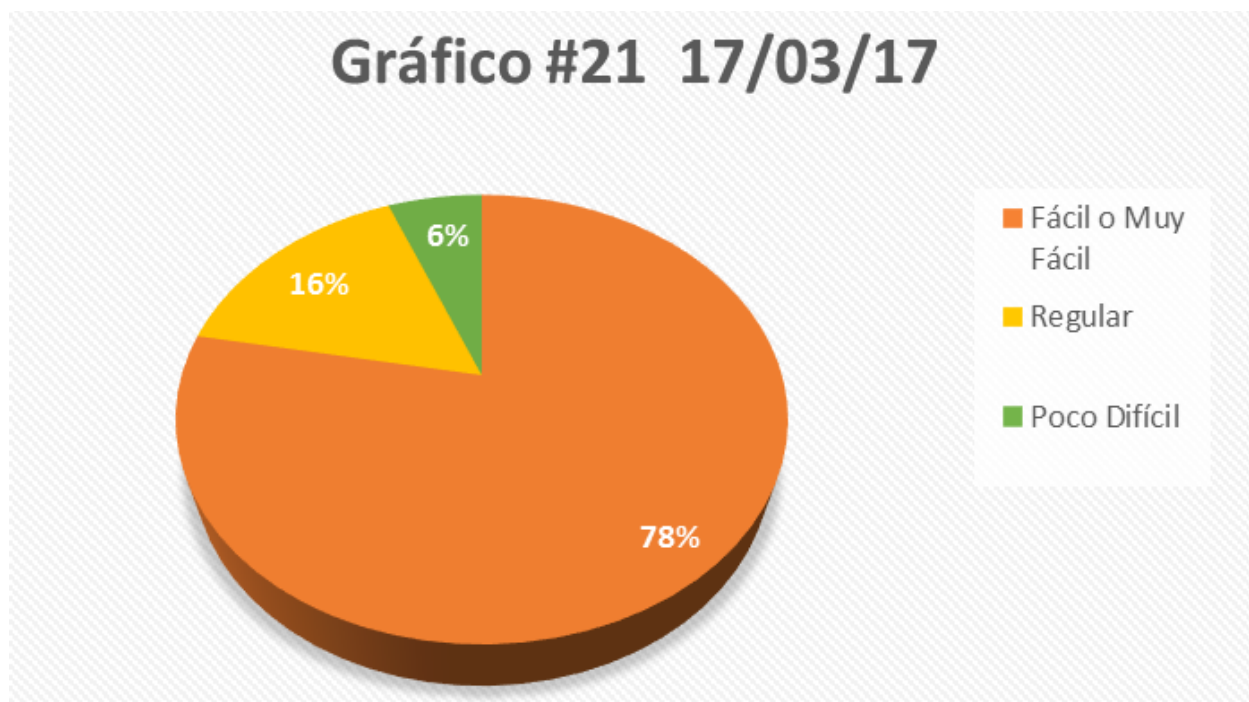


Figura 68. Representación gráfica del Apéndice F, efectuada el 17/MAR, por parte de los estudiantes en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Se notó que el incentivar a los estudiantes con este tipo de proyectos, facilitó una mejor entendibilidad sobre los conceptos que se exploran en la teoría de la materia.

A continuación de determinar todos los valores de datos farmacocinéticos anteriormente explicados en el Capítulo II; estos se obtendrán a partir de los gráficos más representativos obtenidos tanto para tabletas como para jarabes.

Obtención y análisis de parámetros farmacocinéticos.

En la primera y segunda tabla se muestra una comparación de 6 gráficos subdivididos en las 3 o 4 curvas; respectivas para cada uno, todos los datos que se visualizan se obtuvieron por medio de las ecuaciones mencionadas en el Capítulo II. Esto se realizó con el propósito de ejemplificar cuantitativamente algunos de los datos farmacocinéticos que se pueden alcanzar a partir de las curvas experimentales obtenidas con el nuevo instrumento.

Tabla 1. Datos farmacocinéticos generales obtenidos a partir de las curvas más representativas utilizando tabletas y jarabes de Clorfeniramina maleato.

| Número de Gráfica | Número de curva | Dato | | | | | |
|-------------------|-----------------|--------|-----------------------------|---------------|------|--------------------------------------|------------|
| | | Vd (L) | T _{1/2 elim} (min) | ABC (mg/Lmin) | F | K _{el} (min ⁻¹) | Cl (L/min) |
| Gráfica 4 | 1 | 0,766 | 6,42 | 48,49 | 0,34 | 0,1079 | 0,0827 |
| | 2 | 0,47 | 6,95 | 85,28 | 0,34 | 0,1014 | 0,0469 |
| | 3 | 0,407 | 9,45 | 134,28 | 0,34 | 0,0732 | 0,0298 |
| | 4 | 0,30 | 8,4 | 161,23 | 0,34 | 0,0825 | 0,0248 |
| Gráfica 9 | 1 | 0,48 | 7,18 | 86,36 | 0,34 | 0,0965 | 0,0463 |
| | 2 | 0,28 | 7,29 | 150,28 | 0,34 | 0,0951 | 0,0266 |
| | 3 | 0,28 | 6,77 | 139,51 | 0,34 | 0,1024 | 0,0287 |
| | 4 | 0,33 | 7,67 | 134,08 | 0,34 | 0,0904 | 0,0298 |
| Gráfica 10 | 1 | 0,388 | 3,42 | 50,86 | 0,34 | 0,2027 | 0,0786 |
| | 2 | 0,351 | 4,59 | 75,52 | 0,34 | 0,1509 | 0,053 |
| | 3 | 0,305 | 4,76 | 90,07 | 0,34 | 0,1456 | 0,0444 |
| Gráfica 13 | 1 | 0,354 | 4,76 | 77,66 | 0,34 | 0,1455 | 0,0515 |

| | | | | | | | |
|------------|---|-------|-------|--------|------|--------|---------|
| | 2 | 0,365 | 6,12 | 96,72 | 0,34 | 0,1133 | 0,0414 |
| | 3 | 0,215 | 3,55 | 95,16 | 0,34 | 0,1955 | 0,0420 |
| | 4 | 0,263 | 4,18 | 91,62 | 0,34 | 0,166 | 0,0437 |
| Gráfica 14 | 1 | 0,198 | 6,60 | 192,40 | 0,34 | 0,105 | 0,0208 |
| | 2 | 0,115 | 6,14 | 308,08 | 0,34 | 0,1129 | 0,012 |
| | 3 | 0,148 | 10,36 | 403,99 | 0,34 | 0,0669 | 0,0099 |
| | 4 | 0,135 | 12,29 | 525,35 | 0,34 | 0,0564 | 0,0076 |
| Gráfica 15 | 1 | 0,377 | 15,9 | 243,35 | 0,34 | 0,0436 | 0,0164 |
| | 2 | 0,148 | 15,86 | 618,47 | 0,34 | 0,0437 | 0,0064 |
| | 3 | 0,11 | 11,59 | 608,09 | 0,34 | 0,0598 | 0,00658 |
| | 4 | 0,084 | 13,43 | 992,85 | 0,34 | 0,0516 | 0,0043 |

Tabla 2. Datos farmacocinéticos para vía extravasal en dosis única, obtenidos a partir de las curvas más representativas utilizando tabletas y jarabes de Clorferniramina maleato.

| Número de Gráfica | Número de curva | Dato | | | |
|-------------------|-----------------|-----------------------------|---|--------------------------|--|
| | | K_a (min^{-1}) | $T_{1/2 \text{ abs}}$ (min^{-1}) | $C_{p\text{máx}}$ (mg/L) | $T_{\text{máx}}$ (min^{-1}) |
| Gráfica 4 | 1 | 3,1506 | 0,22 | 1,575 | 1,11 |
| | 2 | 4,464 | 0,16 | 2,649 | 0,87 |
| | 3 | 4,973 | 0,14 | 3,138 | 0,86 |
| | 4 | 3,829 | 0,18 | 4,156 | 1,02 |
| Gráfica 9 | 1 | 0,5936 | 1,17 | 2,006 | 3,65 |
| | 2 | 0,64 | 1,08 | 3,481 | 3,5 |
| | 3 | 0,5571 | 1,18 | 3,32 | 3,73 |
| | 4 | 0,306 | 0,64 | 2,498 | 5,61 |
| Gráfica 10 | 1 | 0,5011 | 1,38 | 1,894 | 3,03 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|------|--------|-------|
| | 2 | 0,676 | 1,03 | 2,518 | 2,86 |
| | 3 | 3,545 | 0,20 | 3,89 | 0,939 |
| Gráfica 13 | 1 | 0,373 | 1,86 | 2,103 | 4,14 |
| | 2 | 0,686 | 1,01 | 2,607 | 3,14 |
| | 3 | 1,438 | 0,48 | 4,628 | 1,606 |
| | 4 | 2,088 | 0,33 | 4,16 | 1,32 |
| Gráfica 14 | 1 | 1,76 | 0,39 | 5,75 | 1,7 |
| | 2 | 3,044 | 0,23 | 10,42 | 1,12 |
| | 3 | 1,768 | 0,39 | 8,06 | 1,92 |
| | 4 | 1,512 | 0,46 | 8,868 | 2,26 |
| Gráfica 15 | 1 | 1,121 | 0,62 | 3,161 | 3,01 |
| | 2 | 0,888 | 0,38 | 7,844 | 3,57 |
| | 3 | 1,081 | 0,64 | 10,407 | 2,83 |
| | 4 | 0,5855 | 1,18 | 12,73 | 4,55 |

En la siguiente tabla se puede ver una comparación de las medidas obtenidas para una función multidosis extravasal, a partir de la primera curva extravasal de cada gráfica. De manera que, se puede notar que tanto la dosis como las concentraciones son eficaces para el fármaco empleado con el el nuevo equipo.

Tabla 3. Datos farmacocinéticos para vía extravasal en dosis multiples, obtenidos a partir de las curvas más representativas utilizando tabletas y jarabes de Clorfeniramina maleato.

| Dato/Número de Gráfica | τ (min) | Dm (mg) | C _p _{mín} AntesEE (mg/L) | C _p _{máx} antesEE (mg/L) | C _p _{mín} EE (mg/L) | C _p _{máx} EE (mg/L) | $\overline{C_p}$ EE (mg/L) | R |
|------------------------|--------------|---------|--|--|---|---|----------------------------|---|
|------------------------|--------------|---------|--|--|---|---|----------------------------|---|

| | | | | | | | | |
|------------|----|------|-------|-------|---------|------|------|------|
| Gráfica 4 | 15 | 4,01 | 0,364 | 1,575 | 0,939 | 1,98 | 1,10 | 1,25 |
| Gráfica 9 | 15 | 4,01 | 0,801 | 1,992 | 0,645 | 2,74 | 1,96 | 1,30 |
| Gráfica 10 | 15 | 3,99 | 0,278 | 1,897 | 0,0983 | 2,06 | 1,15 | 1,05 |
| Gráfica 13 | 15 | 4,00 | 0,687 | 2,103 | 0,00948 | 2,55 | 1,76 | 1,13 |
| Gráfica 14 | 15 | 4,00 | 1,513 | 5,746 | 1,521 | 7,35 | 4,36 | 1,26 |
| Gráfica 15 | 15 | 4,01 | 1,95 | 3,164 | 3,522 | 6,77 | 5,53 | 2,08 |

A continuación, se expondrán las principales conclusiones y recomendaciones que se lograron obtener por medio de esta investigación.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- ✦ Se concluye que el prototipo elaborado, posee suficiente confiabilidad como para reportar curvas destacables de la vía y de la dosis de administración utilizada, según los resultados obtenidos.
- ✦ Se logró comparar parámetros farmacocinéticos de curvas seleccionadas, con el fin de medir repetitividad y robustez en el equipo, lo que comprueba que tanto el modelo como el procedimiento, se puede utilizar para obtener curvas extravasales, dosis única y múltiple; asimismo, en un futuro, ajustar a dosis intravenosas y consecuentemente para otras vías.
- ✦ Se notó que como creador y participe, este proyecto da seguimiento a más potenciales experimentos bio-farmacocinéticos que se elaboren, asimismo, facilitar la enseñanza e incentivar la creatividad estudiantil siempre será uno de los objetivos principales de toda investigación; puesto que, todos fuimos, somos o seremos alumnos algún día.
- ✦ Se consiguió la optimización del aprendizaje; puesto que, según el Apéndice F, que se les realizó anónimamente a los estudiantes, más del 78 % de los estudiantes encontraron Fácil o Muy Fácil, el ensamblaje, la administración de las dosis y la comparación del equipo con respecto al que se utiliza actualmente.
- ✦ Se logró demostrar, posterior de la evaluación del Apéndice F efectuada anónimamente a los estudiantes, que solo un 16% encontró Regular las indicaciones del procedimiento, la perspectiva de la veracidad de los datos y el mejoramiento de su aprendizaje.
- ✦ Se alcanzó uno de los objetivos más representativos del proyecto, ya que, según lo observado en el Apéndice F, que completaron los estudiantes y las consultas que se dieron durante la marcha, solo un 6% de los estudiantes, seleccionó Poco Difícil el fomentar la elaboración de nuevos equipos en un futuro para nuevos estudiantes de la carrera.

Recomendaciones

Recomendaciones sobre la Tesis.

- ✦ Empezar la elaboración de los proyectos mínimo 2 cuatrimestres antes de presentar la tesis; puesto que, el material de calidad no se hace si no es con paciencia y perseverancia.

Recomendaciones sobre el instrumento.

- ✦ Golpear suavemente el centro de la “bijeringa”, a fin de expulsar las burbujas de aire que se pueden encontrar en la manguera interna o en la manguera que conecta con el organismo.
- ✦ Disponer de las jeringas de 20, 40 segundos, 1 y 2 minutos, con aguja, tener preparado el UV-VIS, los medios correspondientes y las agujas de la estación de muestreo ordenadas evita la pérdida de tiempo.
- ✦ Realizar un lavado con agua destilada antes y después de utilizar el equipo y el organismo, de manera que se eviten dejar trazas de muestra.
- ✦ Agitar vigorosa de cada muestra antes de expulsarla por la manguera de unión con el sistema “bijeringa”, en el caso de que se trate del uso de tabletas.
- ✦ Tomar las muestras se preparé la jeringa en la boquilla del organismo, por lo menos con 10 segundos de anticipo; asimismo, se deberá tomar las muestras en 10 a 15 segundos máximo, después del tiempo de cada una, de lo contrario, corresponderá tomar la siguiente muestra y lo que dará por pérdida la anterior y se continuará con ensayo.
- ✦ En el caso de utilizar la bolsa de infusión de 1 L, se sugiere que no debe sobrepasar menos (-) de 200 mL de los 1000 mL de medio que debería tener la bolsa, ya que esto puede generar un déficit en el flujo de introducción.

REFERENCIAS

Referencias de libro:

Aristil C., P. M. (2010). *Manual de farmacología básica y clínica*. Mc Graw Hill. Pp. 12-14, 25-31.

Cohen, L. J., Jann, M. W. & Penzak, S. R (Eds.). (2016). *Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents*. Springer. Pp.3-22, 73.

Doménech B., J., Martínez L., J., & Plá Delfina, J. M. (2001). *Biofarmacia y farmacocinética, Volumen I y Volumen II*. Madrid: Síntesis. Pp. 19-21, 31-34, 59-64, 70-74, 118-121, 129, 135-136, 318-320, 330-332, 344-348.

Fernández, P. L. (2010). *Velázquez. Farmacología Básica y Clínica*. Ed. Médica Panamericana. Pp. 23-27, 33-34, 53-54.

Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2014). *Metodología de la investigación*. México: McGraw Hill. Pp. 7, 129, 150, 152, 163, 165.

Quesada, M., S. (2012). *Manual de Productos Farmacéuticos (MPF)*. 9va Ed. Vademécum Latino. San José, Costa Rica, p.210.

Wargner, J. (1983). *Farmacocinética Clínica*. Barcelona. Reverte. Pp. 1, 114.

USP. 32-NF 27 (2009). United States Pharmacopeia. E.E.U.U. pp. 1856, 2820.

Referencias de revistas:

Burgos, A. M. (2009). Farmacocinética. Vías de administración de fármacos en Urgencias y Emergencias. *Revista Electronica de Portales Medicos*. Recuperado en 24 de julio de 2016, de http://www.salamandra.edu.co/fileadmin/documentos/articulos_academicos/Farmacocinetica.pdf

Fernández S., E. (2008). Universidad y desarrollo: la enseñanza de la Farmacocinética. *Revista Cubana de Farmacia*, 42(2) Recuperado en 2 de julio de 2016, de

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152008000200012&lng=es&tlng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152008000200012&lng=es&tlng=es)

Referencias de artículos en internet:

Abbiati, R. A., Grassi, M., Lamberti, G., Manca, D. & Trotta, F. (2016). Definition and validation of a patient-individualized physiologically-based pharmacokinetic model. *Computers & Chemical Engineering*, 84. Pp.1-28.

Allegaert, K., Anderson, B. J., Holford, N., Holford, S., Rochette, A., Stamer, U. & Stuber, F. (2015). Tramadol and O-desmethyl tramadol clearance maturation and disposition in humans: a pooled pharmacokinetic study. *Clinical pharmacokinetics*, 54(2), 167-178.

Alvinerie M., Baggot, J.D., Brandon, R.A. & Toutain, P.L. (1984). Effect of premedication with acetylpromazine on the disposition kinetics of thiopental. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 7, 197-202.

Archbold, R., Cuesta, F., Holguin, G., Parra, S., Peña, L., Restrepo, M. & Ruiz, A. (2011). Bioavailability and pharmacokinetic comparison of two formulations of metformin 850 mg tablets in healthy Colombian volunteers. *Colombia Médica*, Vol. 42.

Arora, M., Duong, J. K., Greenup, L. C., Kirkpatrick, C. M., Kumar, S. S., Lee, T. C., & Williams, K. M. (2013). Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus: simulation of doses according to renal function. *Clinical pharmacokinetics*, 52(5), 373-384.

Badilla B., B. (2006). *Atención Farmacéutica, transversalidad en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica*. Departamento de Farmacología Toxicología y Farmacodependencia, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. Pp. 313-320.

Bateman, D. N., & Taylor, W. B. (1987). Preliminary studies of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prochlorperazine in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*, 23(2), 137-142.

Beijnen, J. H., Huitema, A. D., Nijenhuis, C. M., Schellens, J. H., Steeghs, N., & Yu, H., (2014). Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. *Clinical pharmacokinetics*, 53(4), 305-325.

Bunnag, D., Evans, D. P., Fletcher, K. A., Gilles, H. M., Greaves, J., & Harinasuta, T. (1981). Studies on the pharmacokinetics of primaquine. *Bulletin of the World Health Organization*, 59(3), 407.

Butt, R. P., Dzygiel, P., Flanagan, N., Gurrell, I., Jones, H. M., Pearce, H... & Webster, R. W., (2016). Clinical Micro-Dose Studies to Explore the Human Pharmacokinetics of Four Selective Inhibitors of Human Nav1.7 Voltage-Dependent Sodium Channels. *Clinical pharmacokinetics*, 1-13.

Cáceres G. P. A; (2007). El Inicio de la Farmacocinética Clínica. *Latin American Journal of Pharmacy*. Pp 462-267.

Coronel, F., O'Ocón, M. T., & Prats, O. (1980). Estudio preliminar farmacocinético de antibióticos en diálisis peritoneal. *SEDYT*. Pp. 147-160.

Formentini, E. A. & Reutemann, S. H. (2005). Análisis Farmacocinético y Administración Extravascular; Errores Comunes en el Cálculo y la Interpretación de los Parámetros Farmacocinéticos. *FAVE Sección Ciencias Veterinarias*, 2(2), 147-160.

Gago, B., F. (2016). *Seminario 1. Aspectos generales de Farmacocinética*. Farmacología, Grado de Medicina, Universidad de Alcalá. Pp.3, 7.

Grau, C., Sánchez-Turet, M., & Serra-Grabulosa, J. M. (2002). Efectos secundarios del antihistamínico clorfeniramina sobre el sistema nervioso central. *Rev Neurol*, 34, 1178-1182.

Rodríguez, Y., M. J. (2009). *El cuaderno de laboratorio*. Universidad Complutense Madrid; p.4.

Wagner, J. G. (1981). History of pharmacokinetics. *Pharmacology & therapeutics*, 12(3), 537-562.

Referencias de tesis:

Calderón Q., B. A. (2014). *“Implementación de una práctica de laboratorio para el curso del laboratorio de farmacocinética que simule de forma in vitro una administración extravasal por vía oral de un fármaco disuelto con compartimiento monocompartimental”*. Universidad Internacional de las Américas. Pp. 18-28.

Calvo M., E. A. (2011). *“Establecimiento de un ensayo in vitro para el laboratorio de farmacocinética que simule el comportamiento de un fármaco administrado a una mujer embarazada de forma intravenosa”*. Universidad Internacional de las Américas.

Poveda Z., M. (2013). *“Estudio e implementación de mejoras en el modelo monocompartimental de administración de fármaco mediante perfusión a velocidad constante, empleado en el Laboratorio de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas”*. Universidad Internacional de las Américas. Pp. 5-6.

Ramos. O., M. (2015). *“Diseño de una práctica de laboratorio que ilustre los conceptos de biodisponibilidad absoluta y relativa en el curso de farmacocinética, simulando de forma in vitro la administración del dimenhidrinato vía oral, intravenosa e intramuscular, en la Universidad Internacional de las Américas, de abril a noviembre del 2015”*. Universidad Internacional de las Américas. Pp. 28-29, 36-38, 46-47, 57, 61-64.

Salas B., F. J. (2015). *“Diseño de una bomba de jeringa intravenosa y sistema monocompartimental, que permita implementar una práctica de laboratorio de farmacocinética, que simule de forma in vitro la administración de un fármaco por perfusión intravenosa, en la Universidad Internacional de las Américas de abril a junio 2015”*. Universidad Internacional de las Américas. Pp.5-6, 22-23, 30-32.

Salazar Villalobos, M. (2012). *Práctica o ensayo in vitro para el laboratorio de farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas que simule la administración extravasal vía oral de una forma farmacéutica agregada con comportamiento Monocompartimental*. San José, Costa Rica: Universidad Internacional de las Américas.

Sánchez B., E. Y. (2012). *“Estudio y desarrollo de mejoras en los modelos de administración intravenosa rápida mono y bicompartimental, y de administración con y sin período de latencia y extravasal bicompartimental sin período de latencia, empleados en el Laboratorio de Farmacocinética de la Universidad Internacional de las Américas”*. Universidad Internacional de las Américas.

Referencias de páginas web de internet:

Manual de Microsoft Office Excel, 2010, extraído de:
http://www.uhu.es/zulema.nacimiento/excel/Apuntes/Acrobat/Microsoft%20PowerPoint%20-%20La%20hoja%20de%20calculo%20EXCEL_Pdf.pdf ; p.4 y
<http://www.uv.mx/personal/llopez/files/2013/03/Manual-Microsoft-Office-Excel-2010.pdf> ;
ambas visitadas el 09 de julio del 2016.

USP 29-NF 24. (2006). United States Pharmacopeia. E.E.U.U. pp. 485, 654. Extraído de
http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m16450.html y
http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m16450.html; ambas visitada el 6 de agosto del 2016.

APÉNDICES

Apéndice A. Tabla de costo para fabricar el equipo.

| Objeto | Imagen | Precio por unidad (colones) |
|---|---------------|--|
| Botella tipo florero (Botella interna del organismo). | Ver Figura 16 | 2000 |
| Botella para contener líquidos (Botella externa del organismo). | Ver Figura 16 | 2450 |
| Cortador para cortar vidrio | Ver Figura 17 | 2795 |
| Broca para cortar vidrio | Ver Figura 17 | 2345 |
| Amarre o sujetador metálico circular. | Ver Figura 19 | 1075 |
| Tubo de PVC o similar | Ver Figura 20 | 1500 |
| Agarradera metálica (Gaza EMT 3" UL DOBLE) | Ver Figura 20 | 900 |
| Tornillos o tuercas para sostener la agarradera metálica (Tuerca 1/4x3/4) | No aplica | 20 |

| | | |
|---|---------------|-----------|
| Una tapa de envase plástico | Ver Figura 21 | No aplica |
| Manguera PARKER PARFLEX N 3/16 O.D. X. 025 WALL 250 W.P. 0002227729. | Ver Figura 22 | No aplica |
| Kit de Micronebulizador con Mascarilla Pediátrica | Ver Figura 23 | 2650 |
| Correas de amarre de 6" | Ver Figura 24 | No aplica |
| Sistema bijeringa (Jeringas de 20 mL) | Ver Figura 25 | 500 |
| Caja de madera | Ver Figura 27 | No aplica |

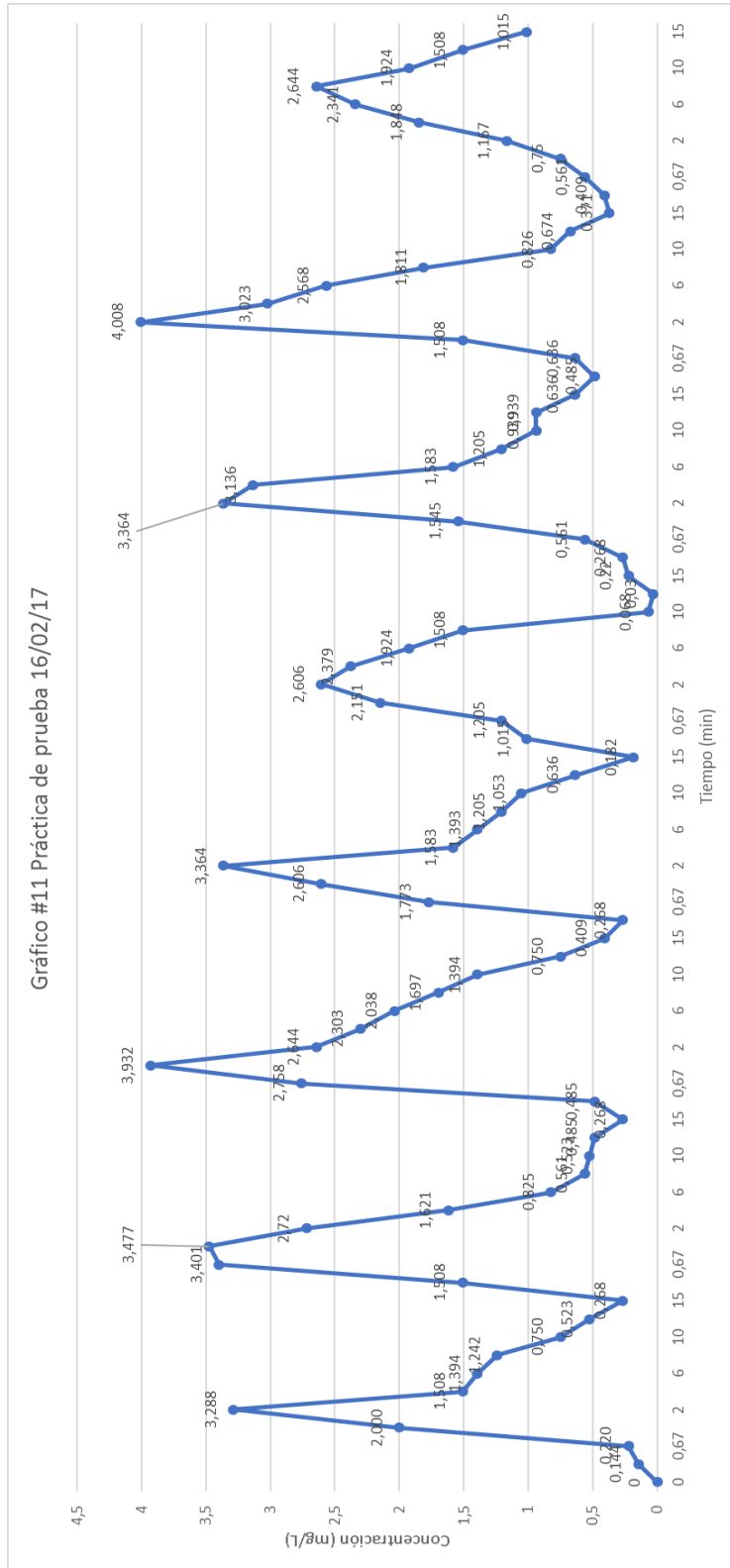
Nota: Los implementos a los cuales se les asignó el “No aplica”, se debe a que se pudieron encontrar en el Laboratorio de la universidad durante la fabricación externa a este lugar; y/o no ameritaba colocar una imagen representativa.

Apéndice B. Tabla de tiempo invertido en diferentes labores del equipo.

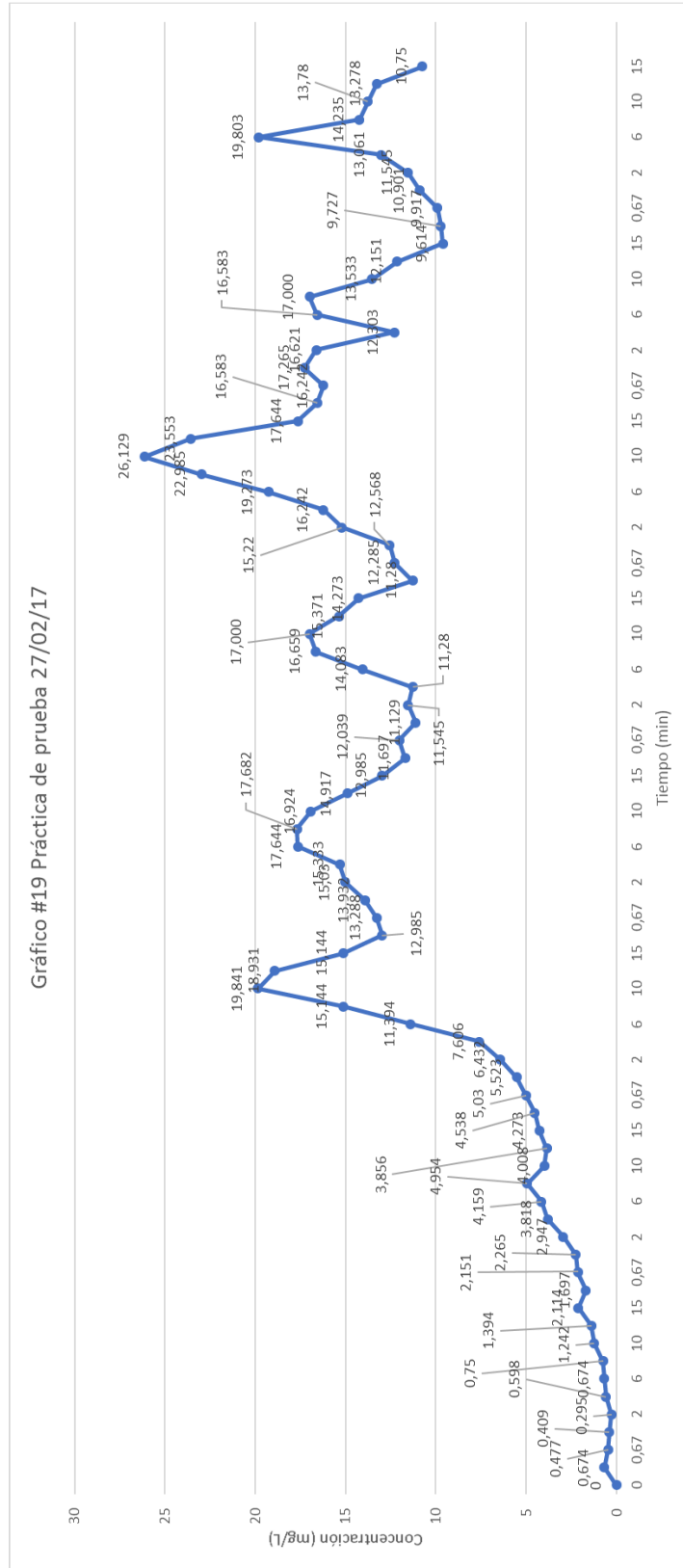
| Tipo de labor (Fabricación, Muestreo Validación, Simulación, Etc.) | Fecha | Tiempo empleado |
|---|--------------|------------------------|
| Preparación de 1era curva de calibración fallida | 19/10/16 | 2 horas con 2 min |
| Muestreo 1era curva de calibración | 26/10/16 | 4 horas con 20 min |
| Muestreo 2da curva de calibración | 07/11/16 | 3 horas con 4 min |
| Prueba de sistema de mangueras | 09/01/17 | 2 horas con 50 min |
| Simulación con el dispositivo con prueba de colores | 12/01/17 | 3 horas con 6 min |
| Muestreo 3er curva de calibración y muestreo de gráfico #2 | 30/01/17 | 5 horas con 40 min |
| Muestreo de gráficos #3 y #4 | 06/01/17 | 4 horas con 39 min |
| Muestreo de gráficos #5 y #6 | 08/02/17 | 3 horas con 50 min |
| Muestreo de gráficos #7 y #8 | 10/02/17 | 3 horas con 42 min |
| Muestreo de gráficos #9 y #10 | 13/02/17 | 4 horas con 1 min |
| Muestreo de gráficos #11, #12 y #13 | 16/02/17 | 6 horas con 12 min |
| Muestreo de gráficos #14 y #15 | 21/02/17 | 3 horas con 9 min |

| | | |
|---|----------|--------------------|
| Muestreo de gráficos #16 y #17 | 22/02/17 | 4 horas con 11 min |
| Muestreo de grafico #18 | 24/02/17 | 3 horas con 33 min |
| Muestreo de grafico #19 | 27/02/17 | 3 horas con 42 min |
| Muestreo de grafico #20 | 08/03/17 | 2 horas con 22 min |
| Muestreo y validación realizado por el cuerpo estudiantil | 17/03/17 | 3 horas |

Apéndice C. Representación en vista extendida de la Figura 57.



Apéndice D. Representación en vista extendida de la Figura 65.





Materiales y Reactivos necesarios en el ensamblaje del equipo para estudiantes de Farmacia.

- ⇒ 2 soportes metálicos de base delgada.
- ⇒ 2 prensas universales, de color rojo preferiblemente.
- ⇒ 1 bomba de inmersión de capacidad para bombear 600 L/h junto con un pichel de 5 L
- ⇒ Probeta de 50 mL.
- ⇒ 3-4 balones de 2 L o un pichel plástico de 5 L.
- ⇒ 3-4 beaker de 250 mL.
- ⇒ 1 pizeta con agua destilada.
- ⇒ 1 pipeta graduada de 10 mL con pera.
- ⇒ Una tina plástica o metálica de aluminio grande.
- ⇒ 1 Cronometro digital.
- ⇒ 20-40 jeringas de 10 mL adaptadas con aguja las 4 primeras.
- ⇒ Solución de HCl 0.01 N.
- ⇒ Clorfeniramina maleato en tabletas de 4 mg y jarabe 0,5mg/mL o 1 mg/mL.
- ⇒ Celdas de cuarzo de 1 cm (las que se tengan disponibles).
- ⇒ Equipo espectrofotómetro UV-VIS.

En la figura 28, se representa básicamente los materiales de carácter de cristalería empleada.

Ensamblaje del equipo para los estudiantes de Farmacia.

1. Coloque los soportes a una distancia de 75 cm. el primero del segundo, de izquierda a derecha, tomando en cuenta el soporte entero, tal y como se muestra en la figura 29.

2. A cada soporte, se le coloca una prensa universal de color rojo, a una distancia de la mesa de trabajo hacía arriba, incluyendo el soporte, de 40 cm de altura para el primero y 26 cm para el segundo.
3. Verifique que los soportes sean de 62 cm de altura total y 15 cm de base ancha metálica, con 1-2 cm de grosor de base, asimismo, que todos los soportes se hallen a una distancia aproximada de 14 cm del borde frontal de la mesa de trabajo.
4. Compruebe que las prensas estén colocadas a 14 y 15 cm; para el soporte de la derecha y para el soporte de la izquierda; respectivamente, de la viga de cada soporte, ajustándolo con la prensa rotatoria que posee, así como se ejemplifica en la [figura 30](#). Además, en la [figura 31](#) se nota las diferencias entre las prensas universales y como se vería la utilizada de manera frontal.

ORGANISMO. (Se puede guiar con la [figura 32](#))

1. Inserte lentamente la botella interna en la botella externa hasta que llegue al cuello de la botella externa, una vez unido se le denominará organismo.
2. Levante el organismo siempre sosteniendo la botella interna para evitar que la botella interna se resbale accidentalmente, al levantarla, visualice que la manilla metálica quede en posición hacia arriba.
3. Coloque en el centro donde se tiene la parte acolchonada, de la agarradera metálica en la prensa del segundo soporte; es decir, al de la derecha.
4. Ajuste la prensa lo suficientemente tenso para que no se mueva el organismo y con la otra perilla o empuñadura, que sostiene la prensa ajústela de manera que el organismo quede de manera diagonal (aproximadamente a unos 40° a 45°), con la abertura de la botella interna viendo para arriba.

ADMINISTRADOR DE DOSIS.

Colóquelo en la prensa del soporte designado como primer soporte; es decir, el que se encuentra a la izquierda. Para esto, realice lo siguiente:

1. Tome el administrador completo en su caja de madera, con la manguera que posee un calibrador de flujo viendo hacia la izquierda; y la manguera sola que quede viendo hacia la

derecha, y verificando 2 elementos clave: que las aberturas para las jeringas de dosis estén hacia arriba, que la curvatura de la caja de madera se encuentre de frente a usted.

2. Tense la prensa en el centro de la agarradera donde se encuentra la parte acolchonada e incline levemente del lado derecho para generar la pendiente.

RECUERDE, introducir la manguera de la derecha dentro del organismo mientras coloca el administrador, y dejar por menos de 10 cm de distancia de manguera libre, entre el administrador y el organismo, como se muestra en la figura 33.

MEDIO DE DISOLUCIÓN.

1. Ácido Clorhídrico 0,01 N: A partir de HCl 1M que se encontraba disponible en el laboratorio, se tome una alícuota de 20 mL e introdúzcala en un balón aforado de 2000 mL y aforé con agua destilada.
2. Prepararé alrededor de 6 a 7 L de medio para realizar un muestreo de 4 dosis, en caso de ser más dosis o tenerse diferente concentración inicial se realizarán los cambios necesarios.

LLENADO DE ORGANISMO.

1. Llene el pichel que tiene la bomba de inmersión con 4 L y calcule un flujo a 50 mL/min, utilizando el calibrador de flujo que posee la bomba de inmersión y con ayuda de una probeta de 50 mL y un cronometro digital.
2. Una vez, calculado se desconecta la bomba y junte ambas mangueras, como se ve en la figura 34; **RECUERDE** tener cerrado el calibrador de flujo **del administrador** antes de volver a encender la bomba.

Una vez realizado todos los procedimientos anteriores, se procederá a verificar cada parte del equipo, que se encuentre de la manera correcta y el instrumento se verá como se muestra en la figura 35.

1. Conecte la bomba, habrá el calibrador de flujo **del administrador** e inicie el cronometro para verificar cual es el tiempo de llenado.

RECUERDE SIEMPRE golpear suavemente con el dedo índice, el extremo izquierdo del sistema bijeringa, dentro de la caja de madera **cada vez que inicie el llenado del organismo,**

puesto que, se necesita expulsar el aire que esta pueda contener, una vez realizado esto, se notara que el medio pasara del extremo izquierdo al derecho de dicho sistema y se dirigirá al organismo.

Si no se realiza dicha maniobra, se sobrecargará de líquido el lado izquierdo.

RECUERDE SIEMPRE mantener el nivel del pichel de plasma, donde se introduce el medio, que se encuentre a 3000 ± 100mL y con este nivel iniciar el muestreo para mantener el flujo constante.

Procedimiento para administrar las dosis respectivas de Clorfeniramina maleato.

Para el inicio de este proceso se necesitará, cargar previamente 4 a 8 jeringas de 5 mL con las muestras de medicamento, aproximadamente 4 mL de medicamento, tal y como se muestra en la figura 37. Para cargar cada jeringa, dependerá de la forma farmacéutica de medicamento que se utilice.

JARABE

1. Tome la jeringa limpia y sin aguja e introduzca en el beaker 250 mL, el cual se debe contener un aproximado para la cantidad de jeringas a llenar del contenido del medicamento.
2. Inspirare 4 cc y limpie la boquilla de la jeringa, repita lo anterior con cada dosis.
3. Coloque las 4 jeringas en los 4 ductos o mangueras del administrador, **RECUERDE** introducir las jeringas girándolas como un tornillo no hacia abajo, porque provocaría que las mangueras se hundan hacia abajo.

TABLETAS.

Se prefiere las que no dispongan de recubrimiento, puesto que se necesitaría un proceso adicional para quietárselo.

1. Tome la jeringa limpia y cargue con 4 cc del medio.
2. Coloque una tableta en un beaker de 250 mL limpio y seco y se expulsara los 4cc de medio dentro del beaker, agite vigorosamente.
3. Verifique que la tableta se desintegre seguido de unos minutos, que después de agitar se nota que el contenido es turbio, sin grumos o partículas grandes visibles.

4. Inspira nuevamente con la jeringa y coloque el filtro de trompo, para expulsar de nuevo el contenido lentamente en un beaker limpio y seco.
5. Quite el filtro y se inspirara el contenido, se le da vuelta en 180°, de ser necesario para quitar aire excesivo y la dosis estaría lista.

Procedimiento para la extracción de muestras plasmáticas de Clorfeniramina maleato.

Para lo que es la obtención de cada concentración se ajusta la aguja a las primeras 4 jeringas y estas se rotaran de manera cuidadosa, evitando posibles accidentes.

1. A la hora que necesite tomar la muestra, coloque la jeringa en un ángulo de 45°, como 1 cm dentro de la boquilla de la botella interna. Con el bisel hacia abajo preferiblemente, ya que, esto contribuirá a que se facilite la extracción una vez corrido manualmente el embolo de la jeringa en la punta de expulsión del organismo cada vez que se necesite tomar la muestra.
2. Repita cada vez que se denote la toma de muestra, en un sentido de: 20 segundos, 40 segundos, 1 min, 2 min, 4 min, 6 min, 8 min, 10 min, 12 min y 15 min; para las 4 veces que se pretende realizar el estudio, de manera que la toma de los 15 min se extrapole con la nueva administración; es decir, administre empujando muy rápidamente la nueva dosis. Esto provocará que haya un aumento de las concentraciones y se genere el modelo extravasal multidosis.
3. Vaya colocando cada muestra en la celda de 1 cm, del espectrofotómetro UV-VIS, a una longitud de onda de 265 nm, preferiblemente.
4. Lea las absorbancias, que, en conjunto con la curva de calibración, permitirá obtener las concentraciones, conjuntamente, obtener los parámetros farmacocinéticos de ser el caso.

Desarmado o desinstalación del equipo para su guardado.

1. Empuje hacia la derecha cuidadosamente el soporte con el organismo y saque la botella interna, a la cual se le tirará todo el contenido en el recipiente de ácidos y bases del laboratorio, y se colocará de nuevo en su posición la botella interna, acto seguido de

tirar el contenido del pichel de plasma y llenarlo a 3 L con agua, esto ya que, se necesita realizar un pequeño lavado por el equipo.

2. Realice el lavado de las mangueras de las dosis con una de las jeringas de 10 mL, mientras se está haciendo la del administrador, introduzca 5 a 10 mL por cada ducto.

RECUERDE la instrucción de golpear el lado izquierdo del sistema bijeringa.

3. Desinstalará el organismo, como se mencionó anteriormente, saque la botella interna, deseche el contenido, seque por fuera e introdúzcala dentro de la caja de origen.
4. Desajuste la prensa de la botella externa lentamente, guarde la botella externa.
5. Quite el pichel de plasma, **ASEGURESE** de que ambos calibradores de flujo estén cerrados completamente y desprenda por la unión efectuada inicialmente, deseche el contenido del pichel.
6. Por último, desajuste la prensa del soporte del administrador y en la piletta del laboratorio gire en posición vertical el administrador, de manera que el líquido restante salga por la manguera derecha.
7. Regrese toda la cristalería a su lugar, devuelva todo a su lugar de origen y limpie muy bien la mesa de trabajo.

Apéndice F. Validación escrita que se le realizó a los estudiantes sobre aspectos relevantes.



Universidad Internacional de las Américas
Escuela de Farmacia, 2017
Tesis, Andrés Mora Barrantes.

Conteste lo siguiente marcando con un “X” en el espacio que crea conveniente, según su experiencia en farmacocinética.

Género: M ___ F ___

Abreviaturas: MF = Muy fácil, F = Fácil, R = Regular, PD = Un poco difícil, D = Difícil

| Pregunta | Parámetro | | | | |
|---|-----------|---|---|----|---|
| | MF | F | R | PD | D |
| ¿Qué le pareció el ensamblaje del equipo en comparación con el que se utiliza actualmente en el laboratorio? | | | | | |
| ¿Qué le pareció la administración de dosis en el nuevo equipo en comparación con la administración de dosis única utilizada actualmente en los laboratorios de farmacocinética? | | | | | |
| ¿Qué tan entendibles encuentra las indicaciones mostradas en el procedimiento para estudiantes que utilizó (Apéndice E)? | | | | | |
| ¿Qué le pareció la veracidad de utilizar este equipo para obtener concentraciones reales de fármaco en próximos estudios de farmacocinética? | | | | | |
| ¿Qué le pareció la optimización de su aprendizaje en la vía extravasal en la materia de farmacocinética al utilizar el nuevo equipo? | | | | | |
| ¿Qué le pareció la optimización de su aprendizaje en la dosis múltiple en la materia de farmacocinética al utilizar el nuevo equipo? | | | | | |
| ¿Qué tan entendible encontró el equipo para fomentar la elaboración de nuevos equipos en un futuro por nuevos estudiantes? | | | | | |

Apéndice H. Representación comparativa sobre tiempos de recomendación y avance a lo largo de la realización del proyecto.

| Muestreo | Fecha | Tiempo total de muestreo | Tiempo individual de muestreo (min) | Tiempo total de acomodo, ensamblaje y preparación de muestras (min) | Tiempo total de llenado |
|---------------------------|--------------|---------------------------------|--|--|--|
| Gráficos #3 y #4 | 06/02/17 | 4 horas con 39 min | 80 / 75 | 74 | N/A |
| Gráficos #9* y #10 | 13/02/17 | 4 horas con 1 min | 62 / 51 | 55 | 8 min 27 seg / 9 min 54 seg |
| Gráficos #11**, #12 y #13 | 16/02/17 | 6 horas con 12 min | 119 / 70 / 63 | 47 | 9 min 55 seg / 8 min 24 seg / 9 min 32 seg |
| Gráficos #14 y #15 | 21/02/17 | 3 horas con 9 min | 60 / 62 | 19 | 8 min 40 seg / 9 min 15 seg |
| Muestreo de grafico #20 | 08/03/17 | 2 horas con 22 min | N/A | 21 | N/A |

*=El equipo no se encontraba disponible para el uso inmediato.

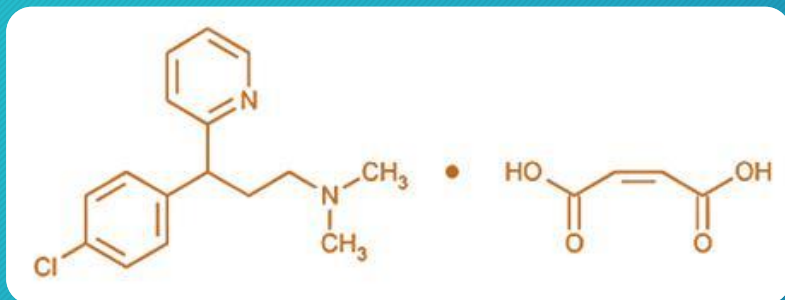
**=Muestreo de 8 tabletas.

N/A=No aplica.

EXTRAVASAL MÚLTIDOSIS

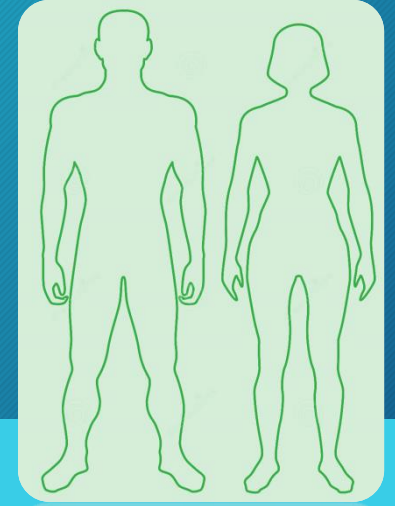
EQUIPO BIO-FARMACOCINÉTICO

CLORFENIRAMINA MALEATO









Estudiante: M, Andrés
Tutor: H, Wigberto

“OPTIMIZACIÓN DEL APRENDIZAJE DE LOS
CONCEPTOS DE LA ADMINISTRACIÓN **EXTRAVASAL**
MÚLTIDOSIS EN UN MODELO
MONOCOMPARTIMENTAL, POR PARTE DE LOS
ESTUDIANTES DE FARMACIA, AL ENSAYAR CON UN
NUEVO **EQUIPO BIO-FARMACOCINÉTICO** QUE SE
AJUSTA A LAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO DE
FARMACOCINÉTICA Y QUE PERMITA SIMULAR DE
MANERA *EX VIVO* LA UTILIZACIÓN DE
CLORFENIRAMINA MALEATO, EN LA UNIVERSIDAD
INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS, DE JUNIO DEL
2016 A ABRIL DEL 2017”



Estudiante: M, Andrés
Tutor: H, Wigberto

Objetivos Específicos.

1. Demostrar  EQUIPO---GRÁFICAS  Teoría
2. Validar  EQUIPO--MÉTODO  Reproducibilidad y
robustez
3. Innovar  Base  Explorar nuevas
creaciones

Planteamiento del problema

Estudios

Terapias

Procedimientos prácticos

Ilustren la complejidad

Mayor consumo

Reactivos, electricidad, personal,
costo y tiempo

¿El desarrollo de nuevos equipos farmacocinéticos podría facilitar tanto el muestreo de sustancias como el aprendizaje de los conceptos vistos en la teoría de los estudiantes de la carrera de Farmacia?

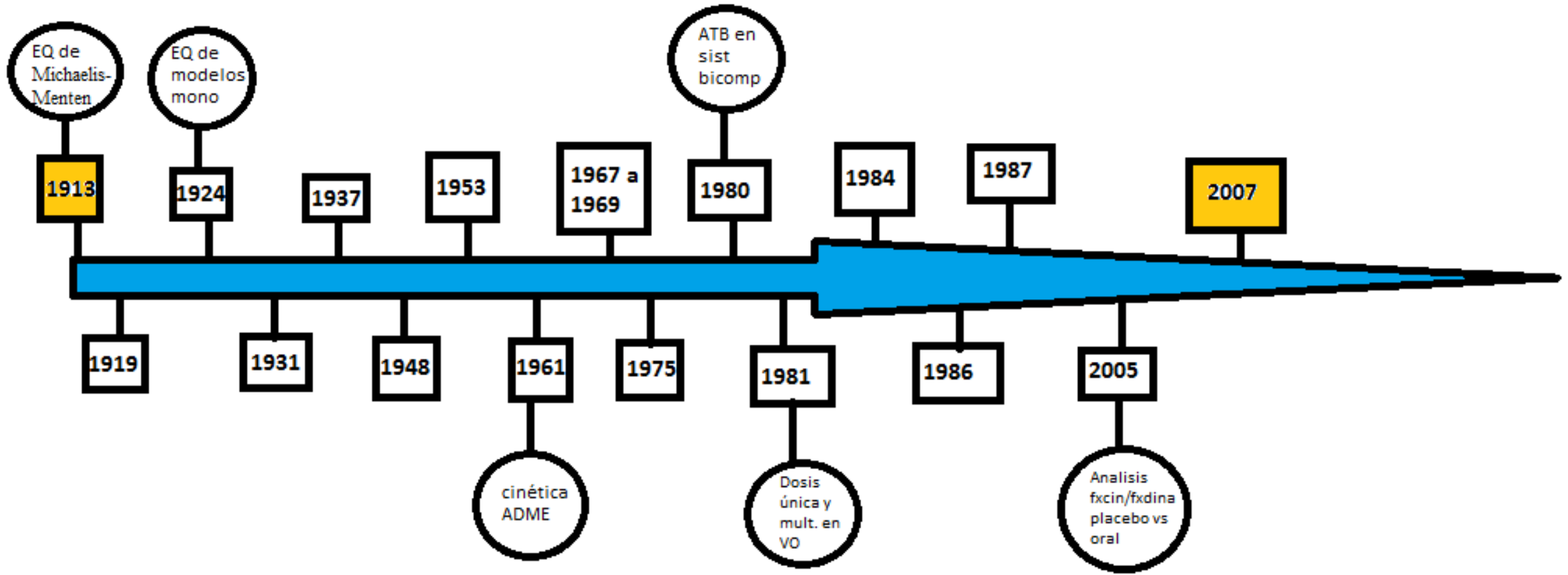
Hipótesis

Creación

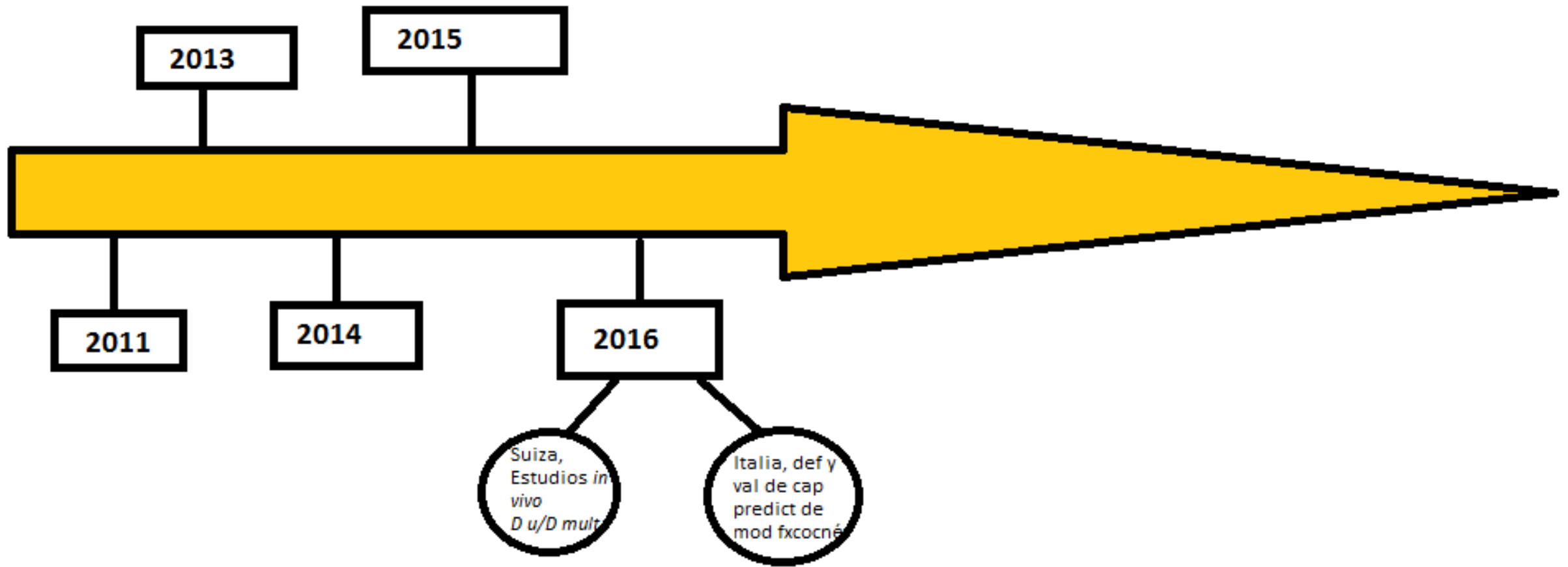
Evidencia

Asegurar





Antecedentes



Antecedentes internacionales

Antecedentes nacionales



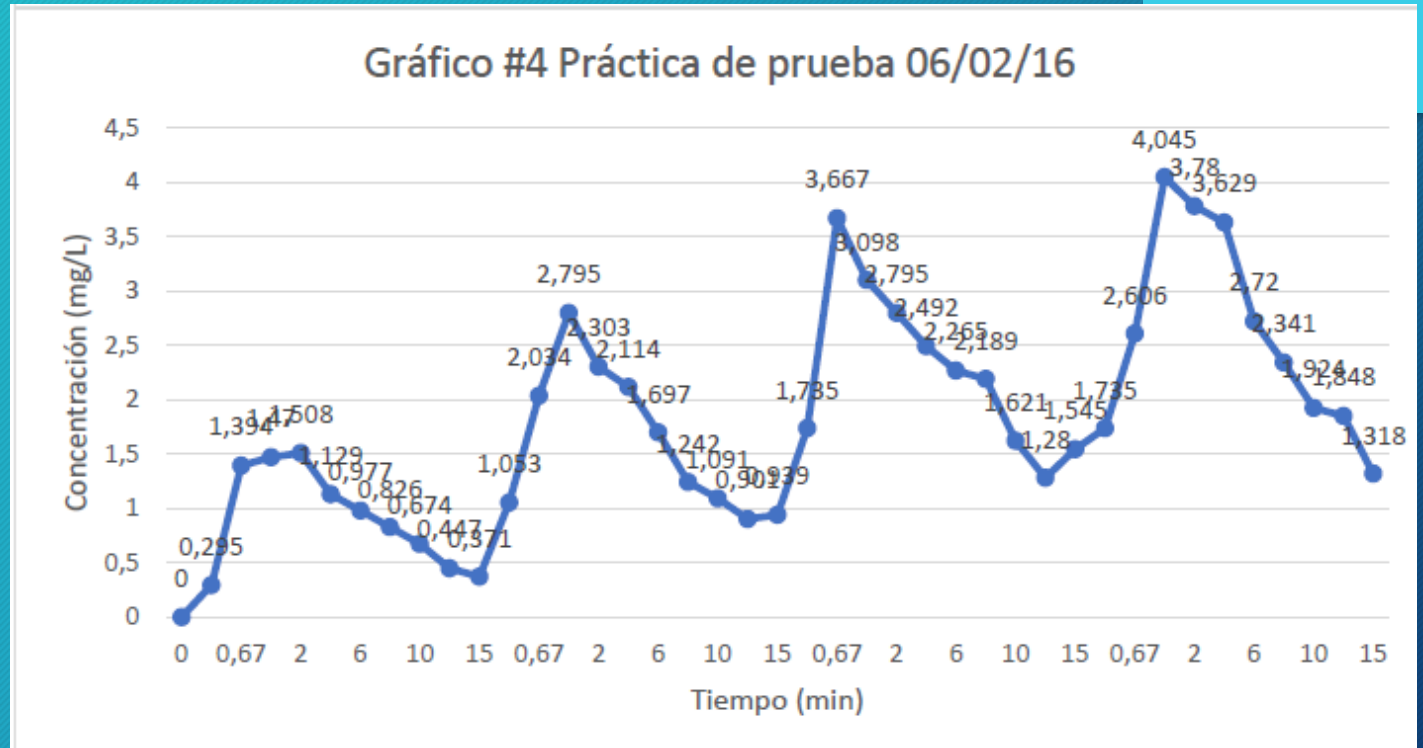
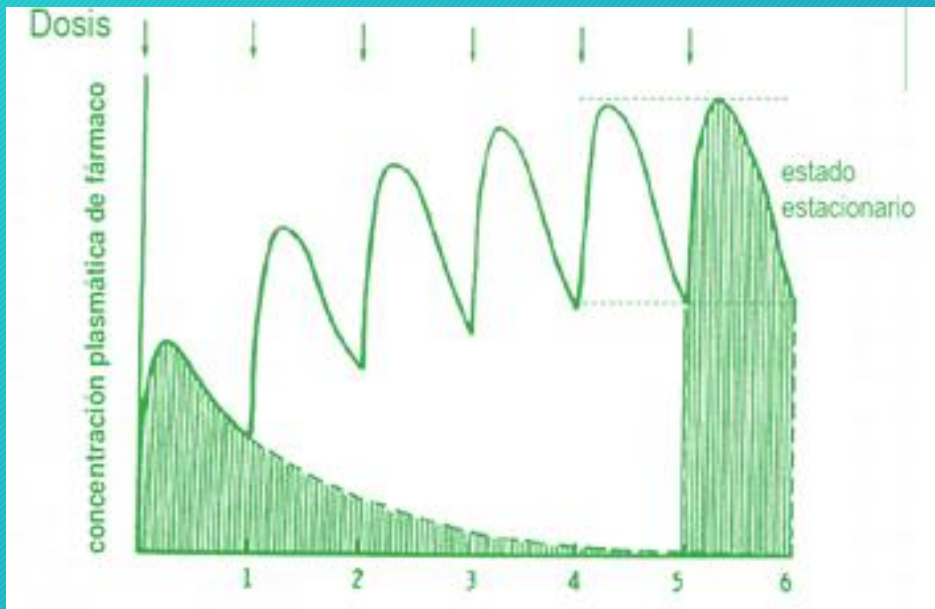
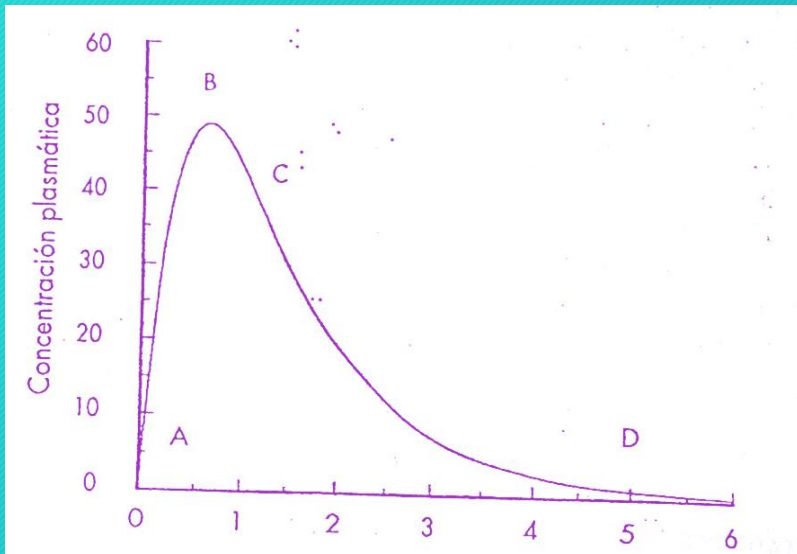
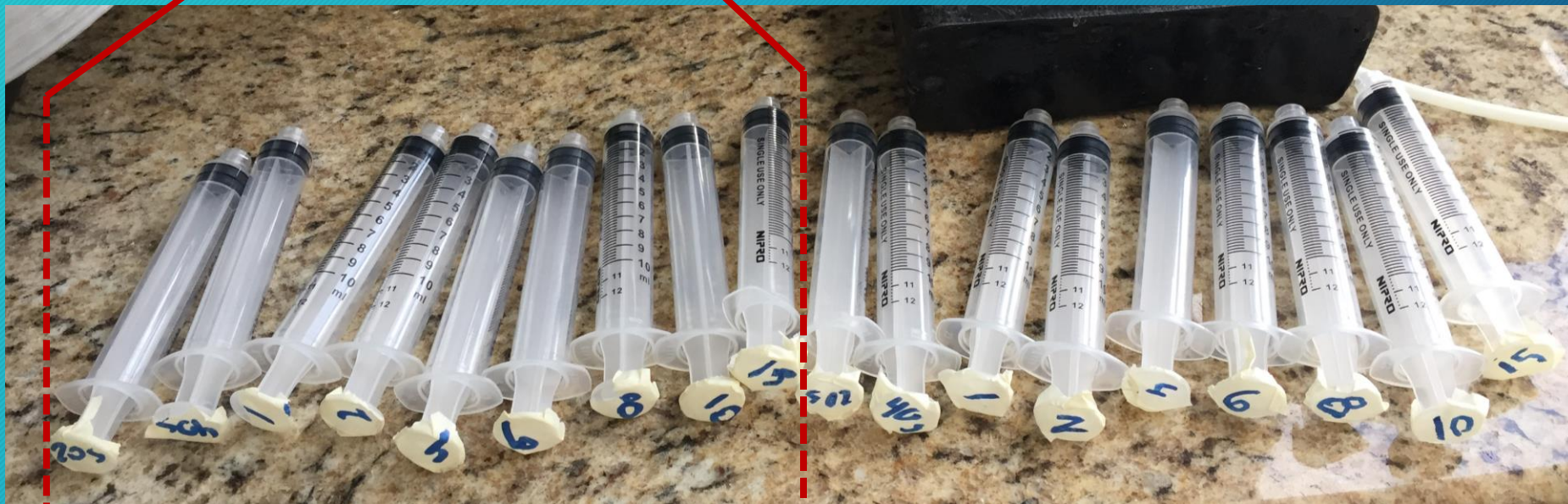
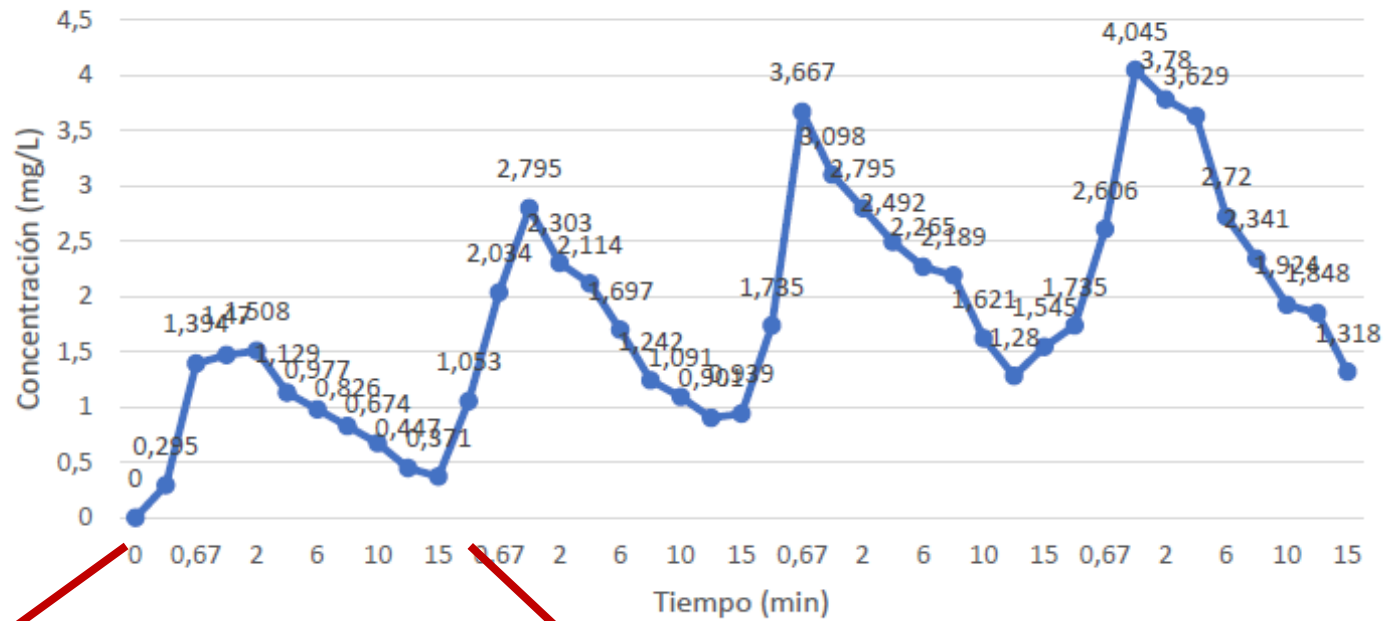
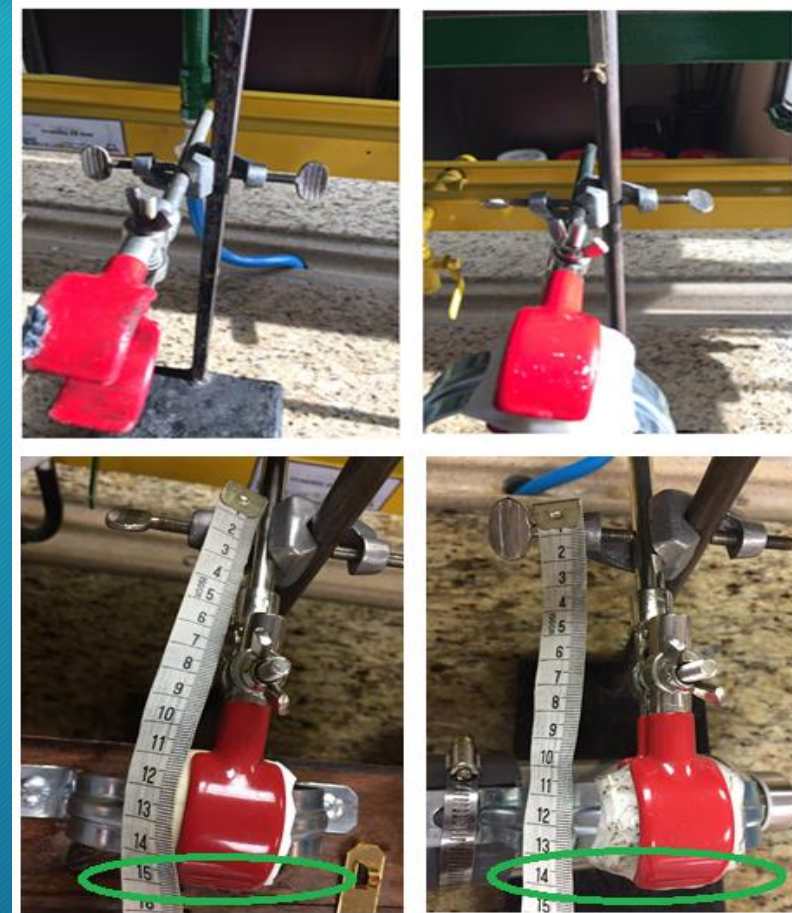
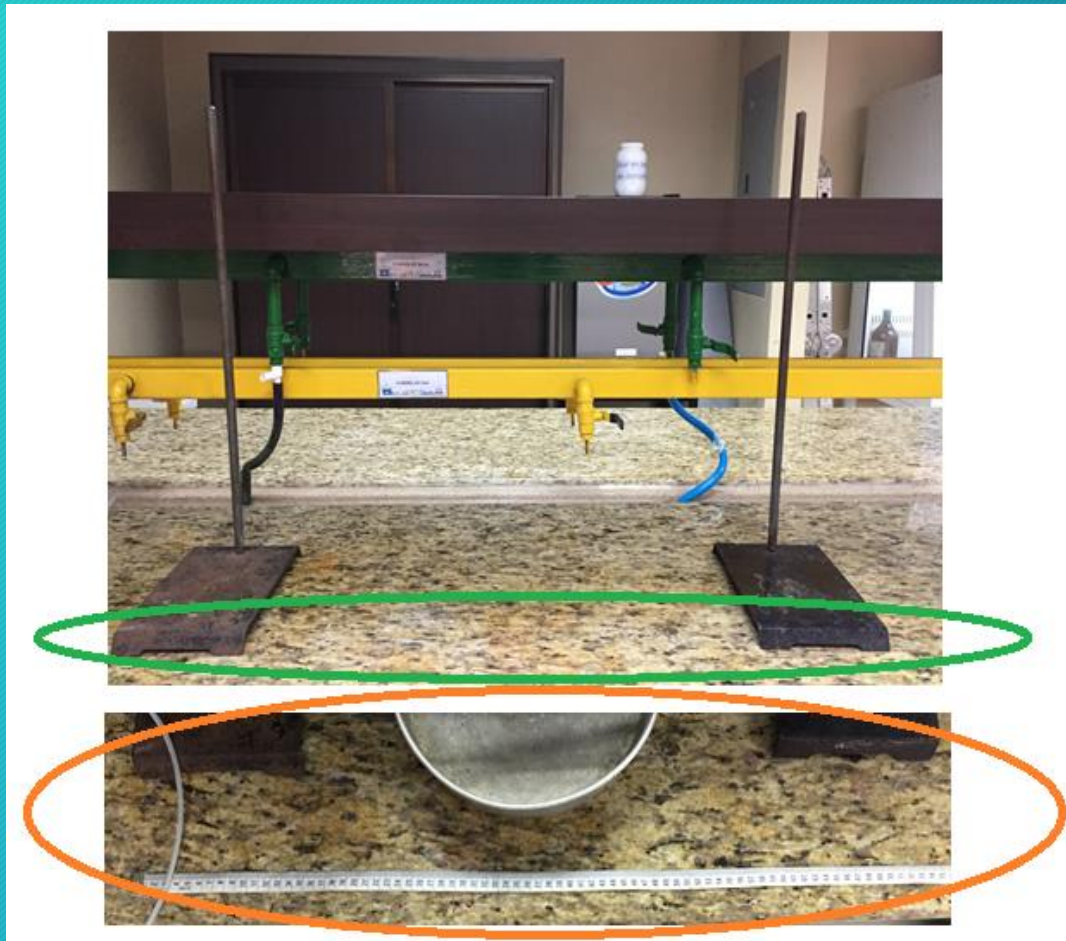


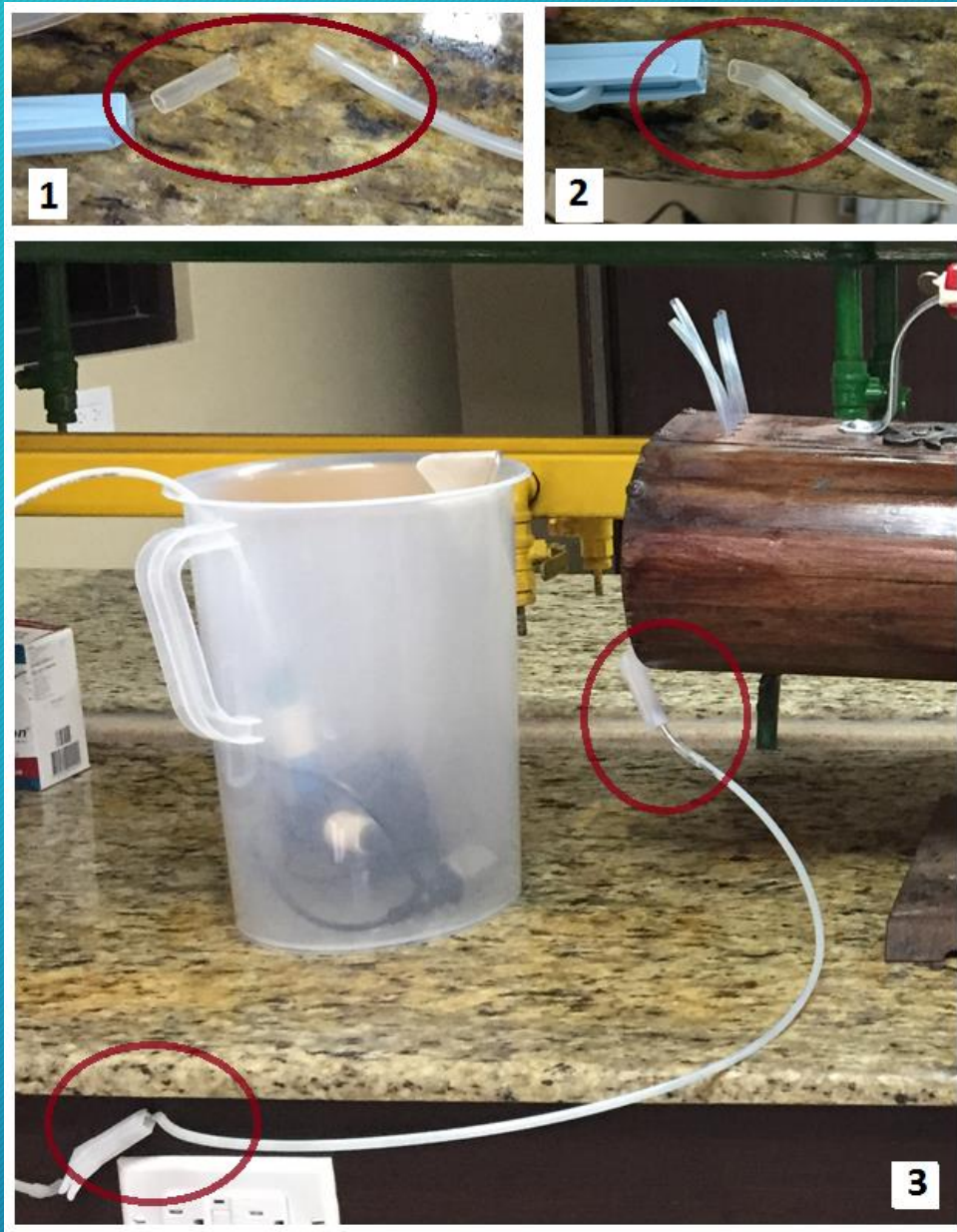
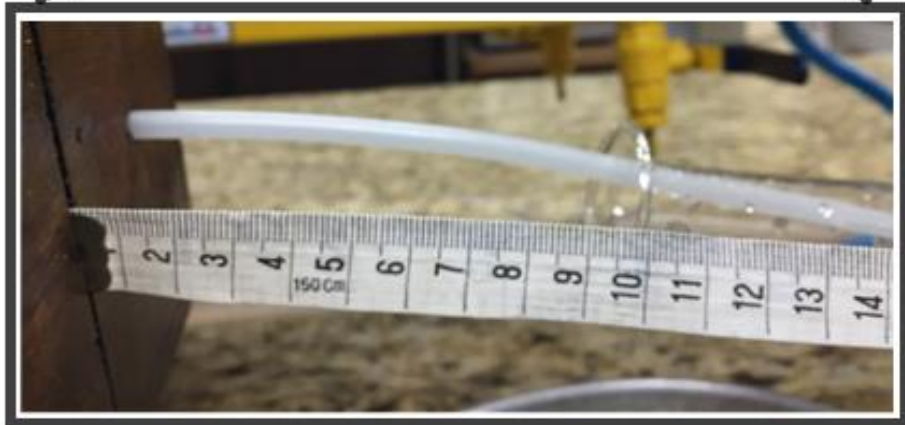
Gráfico #4 Práctica de prueba 06/02/16



Ensamblaje del equipo.

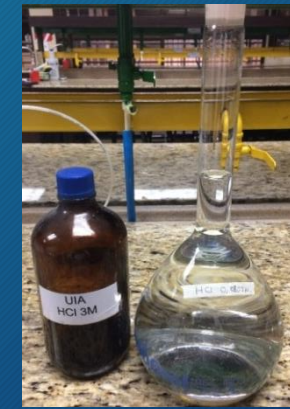
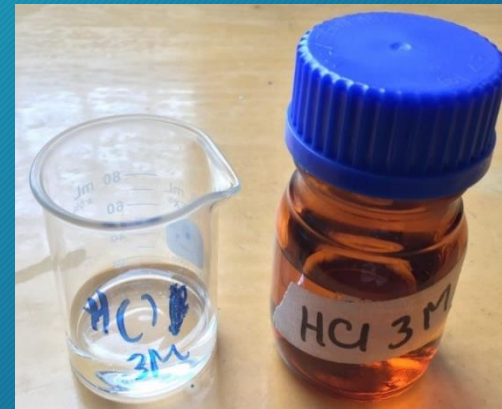
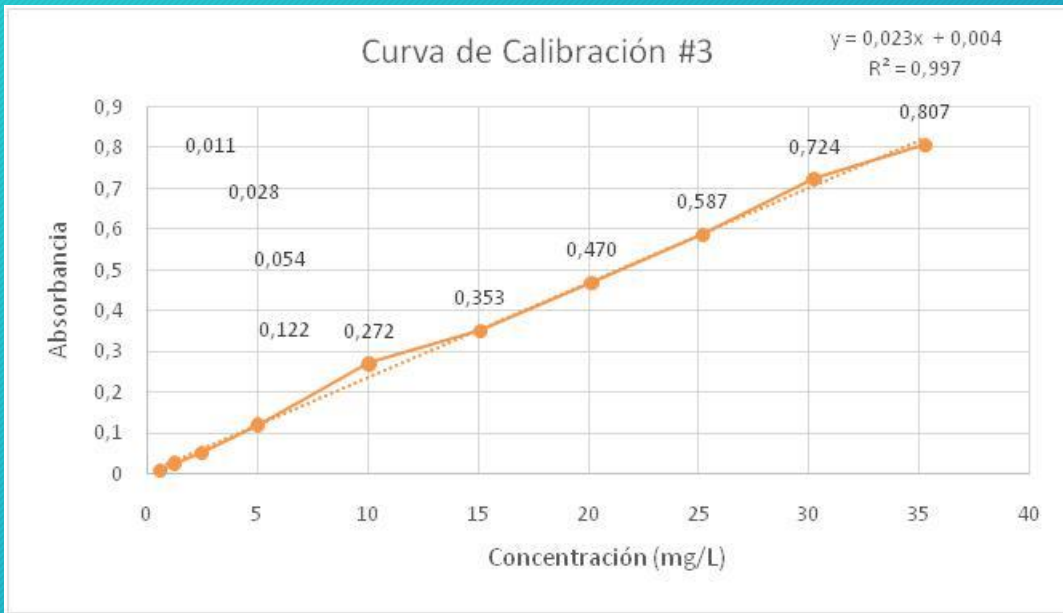
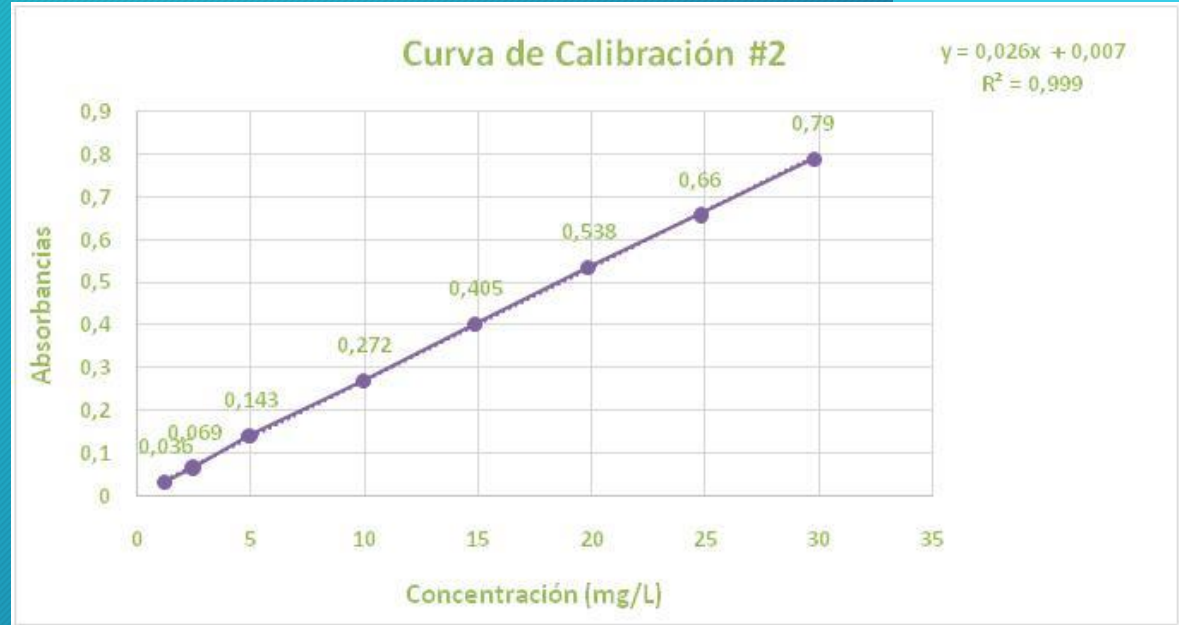
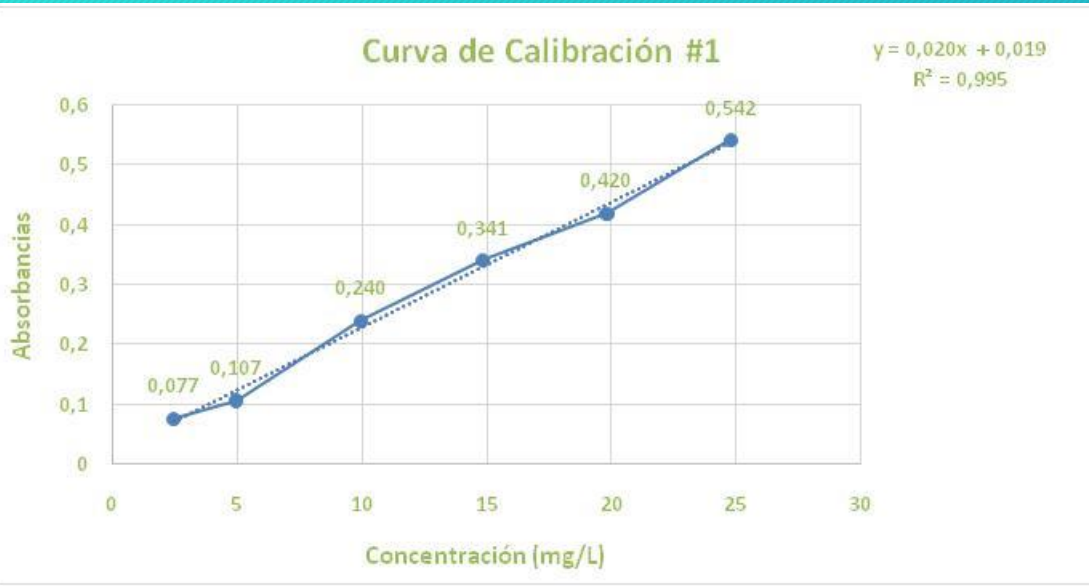






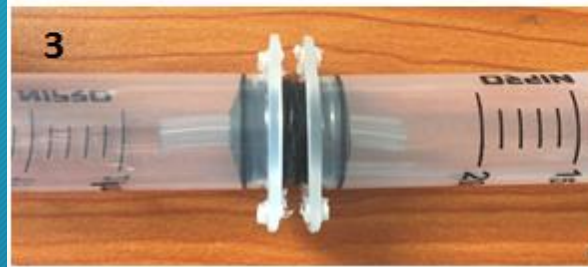
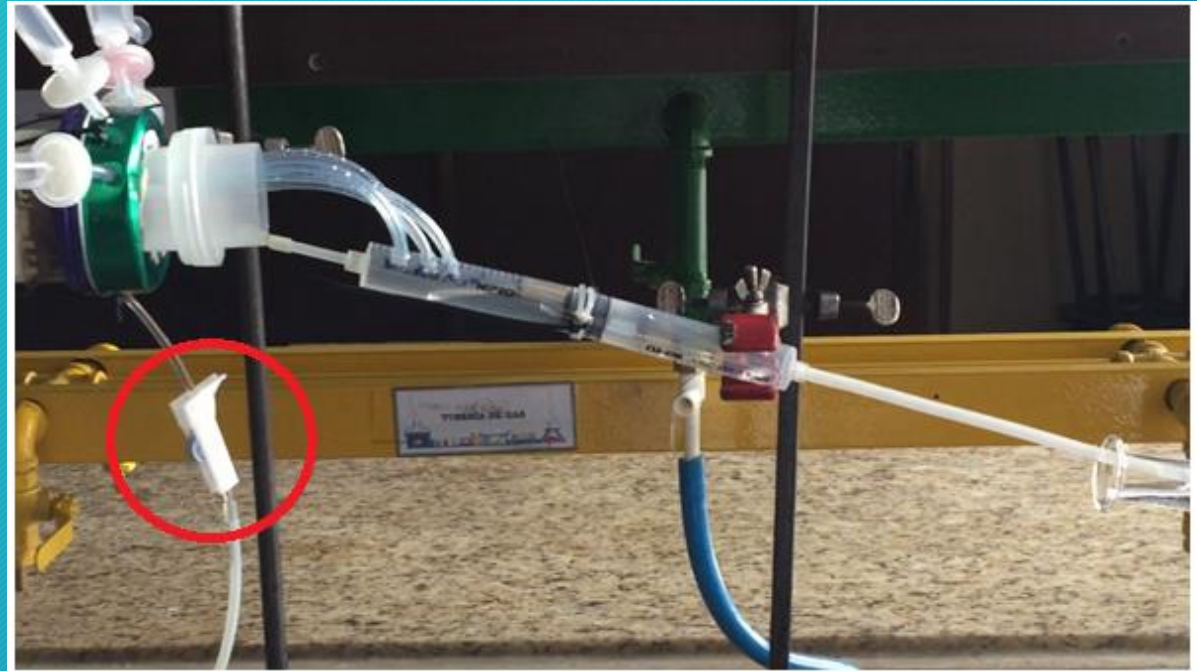


Curvas de calibración



Fuente: USP 29-NF 24, 2006, pp.485, 654.

Longitud de onda: 265 nm





Jarabe



Tabletas

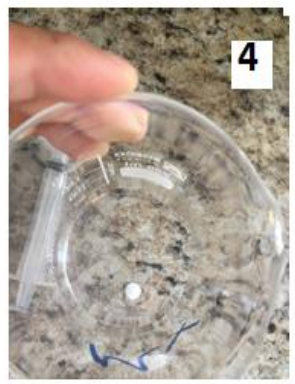
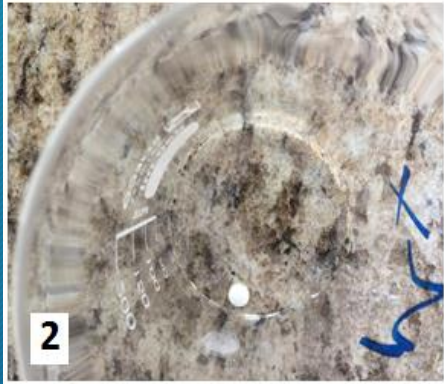




Figura 50. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato, lote 6113006, efectuada el 06/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Gráfico #4 Práctica de prueba 06/02/17

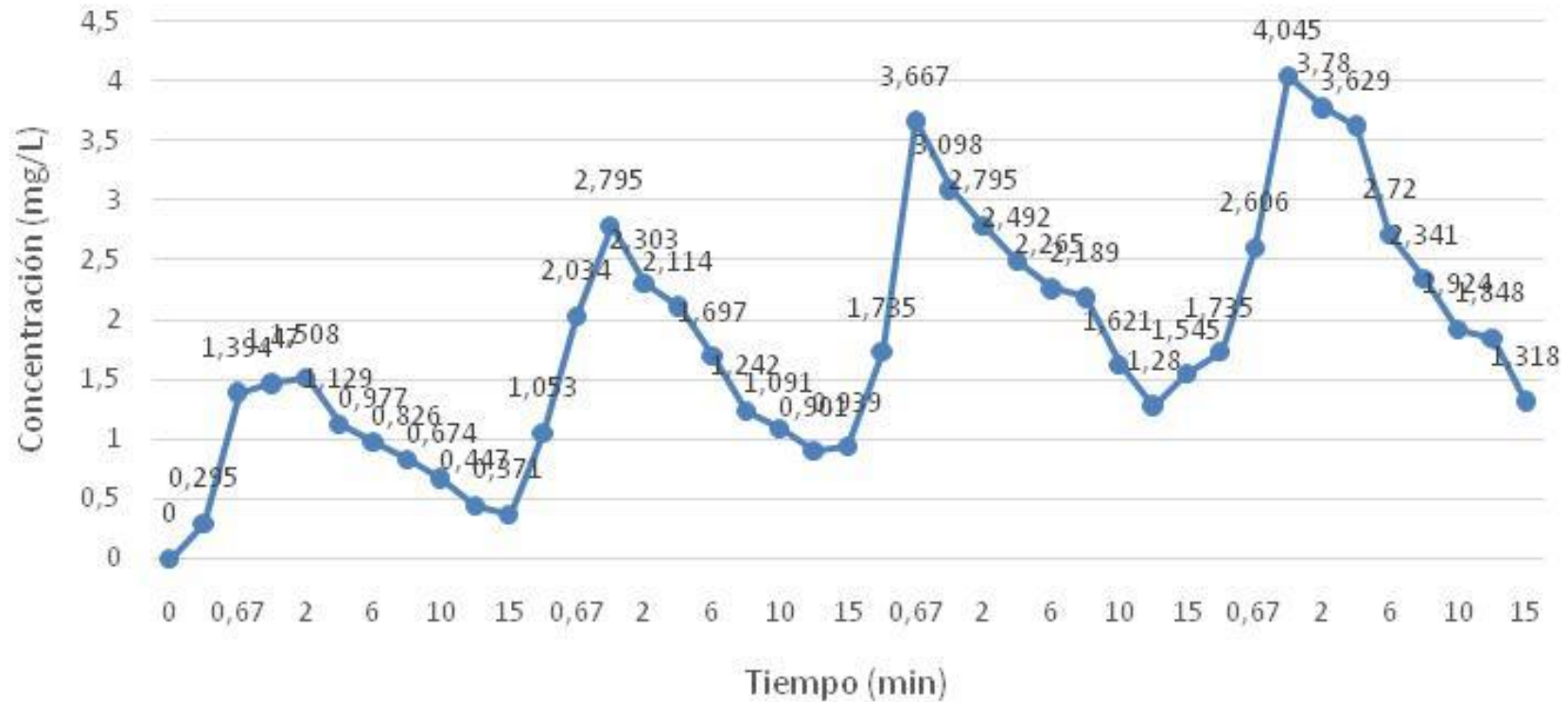


Figura 51. Representación gráfica de la segunda curva de Clorfeniramina Maleato, lote 5113010, efectuada el 06/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Gráfico #9 Práctica de prueba 13/02/17

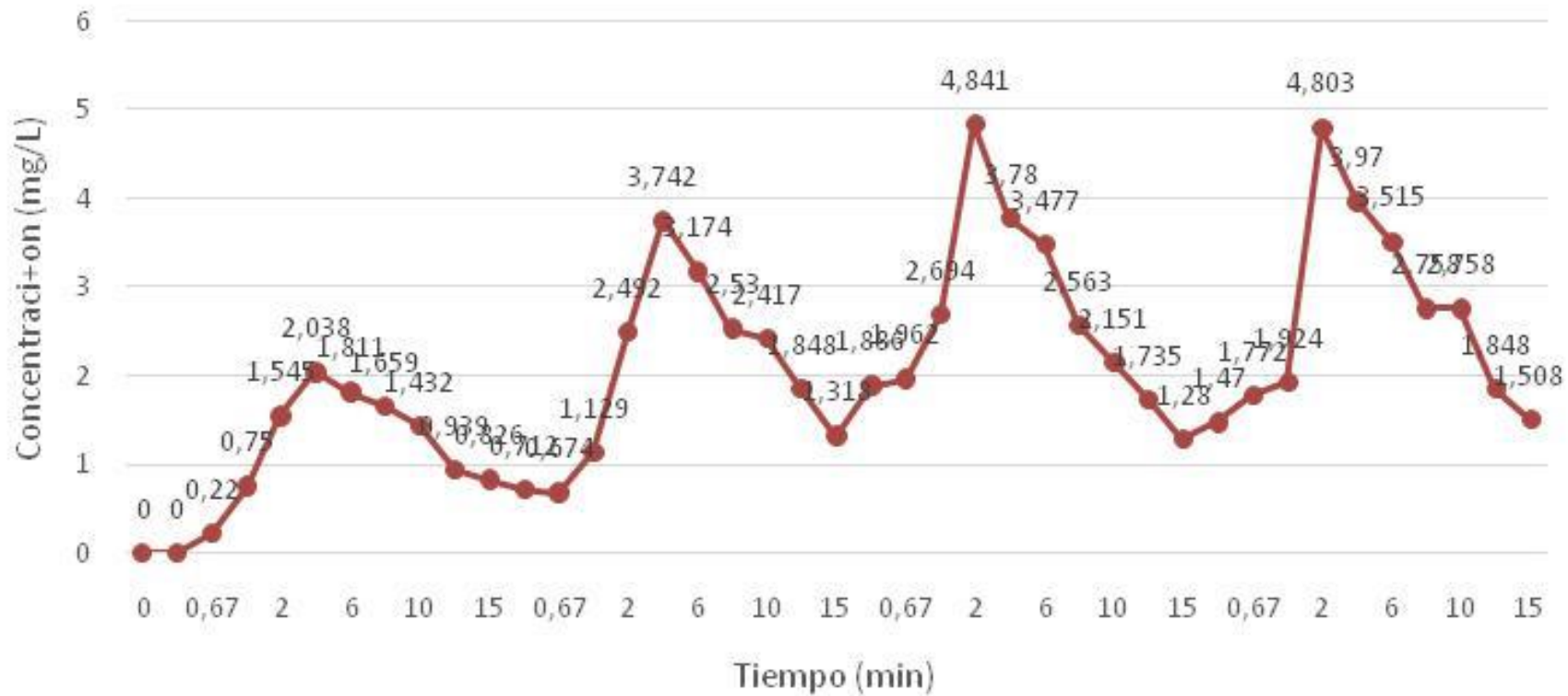


Figura 56. Representación gráfica de la primera curva de Clorfeniramina Maleato, lote 6113005, efectuada el 13/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas. Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.



Figura 60. Representación gráfica de la segunda curva de Clorfeniramina Maleato por separado, lote 6113006, efectuada el 16/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.
Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Gráfico #14 Práctica de prueba 21/02/17

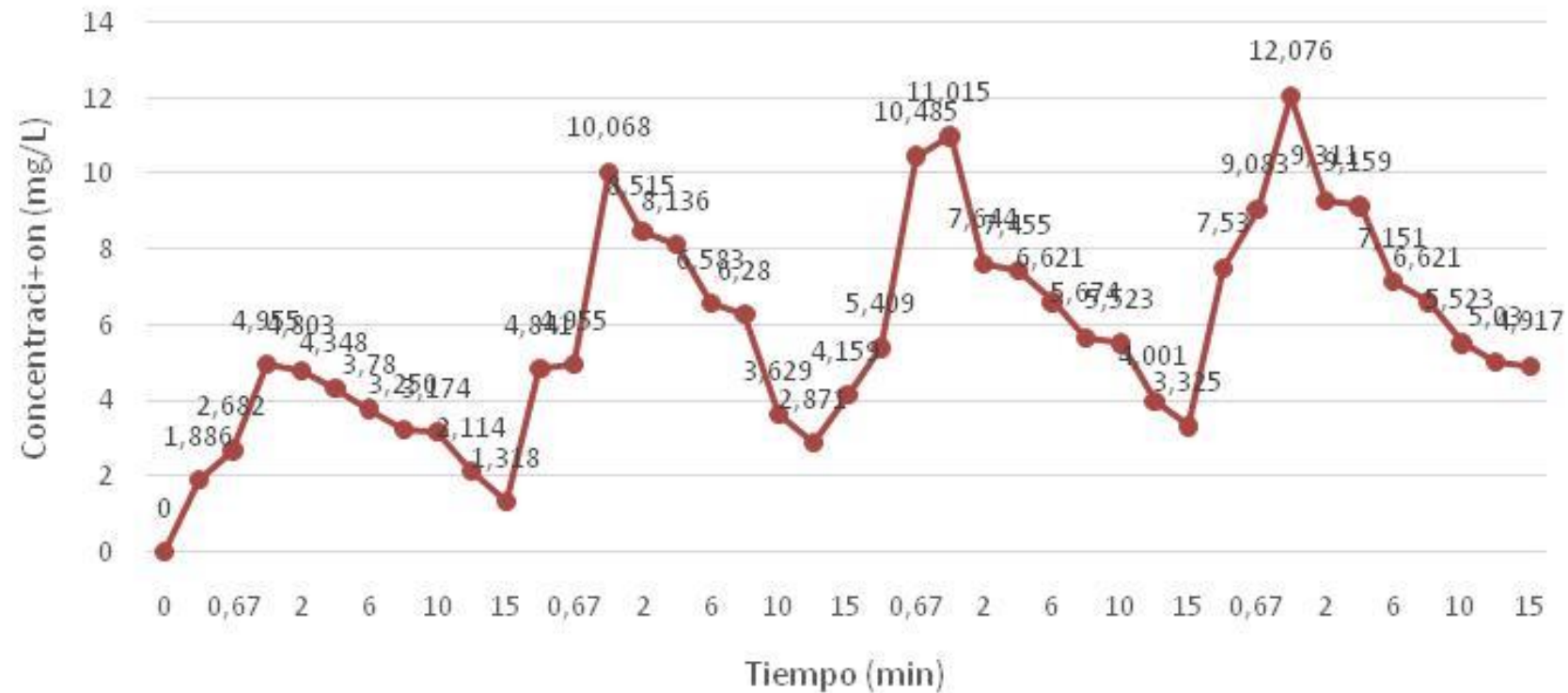


Figura 61. Representación gráfica de la primera curva de Cloro-trimetrón® jarabe, lote CB5TNZF04, efectuada el 21/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.
Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.



Figura 62. Representación gráfica de la segunda curva de Cloro-trimetrón® jarabe, lote CB5TNZF04, efectuada el 21/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.
Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.



Figura 58. Representación gráfica de la curva de Clorfeniramina Maleato, lotes 6113005 y 6113006, efectuada el 16/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.
Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Gráfico #19 Práctica de prueba 27/02/17

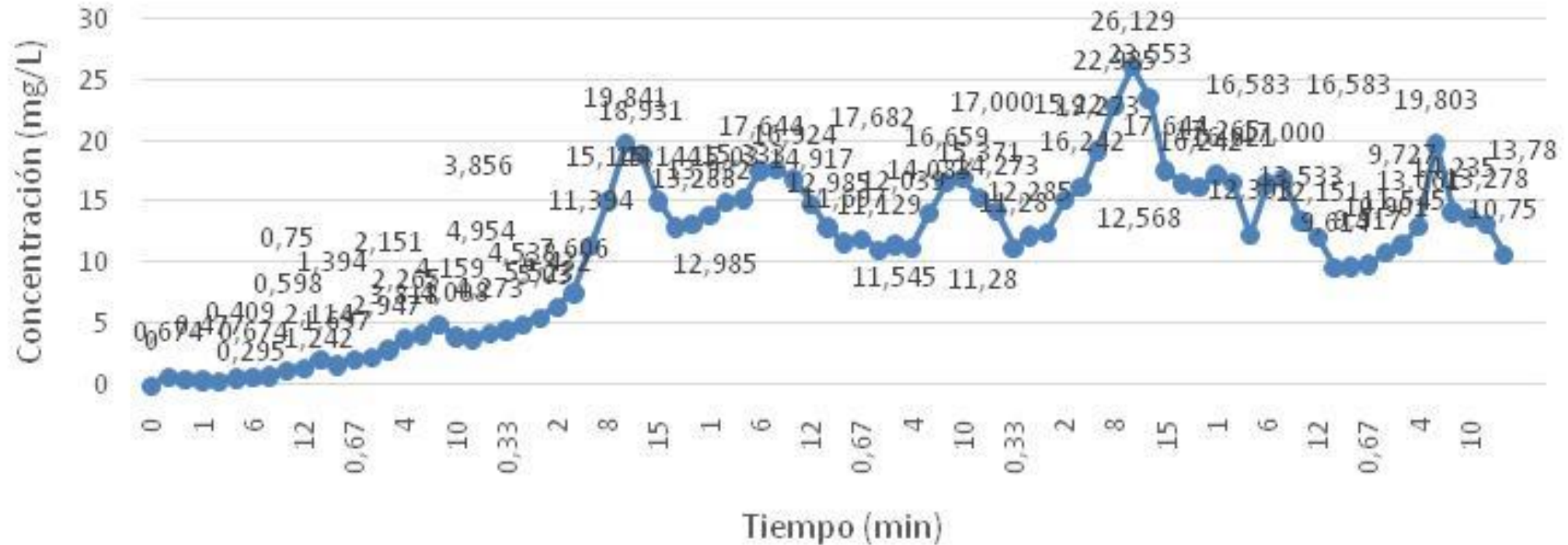


Figura 66. Representación gráfica de la curva de Cloro-trimetrón® jarabe, lote CB5TNZF04, efectuada el 27/FEB, en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Gráfico #21 17/03/17

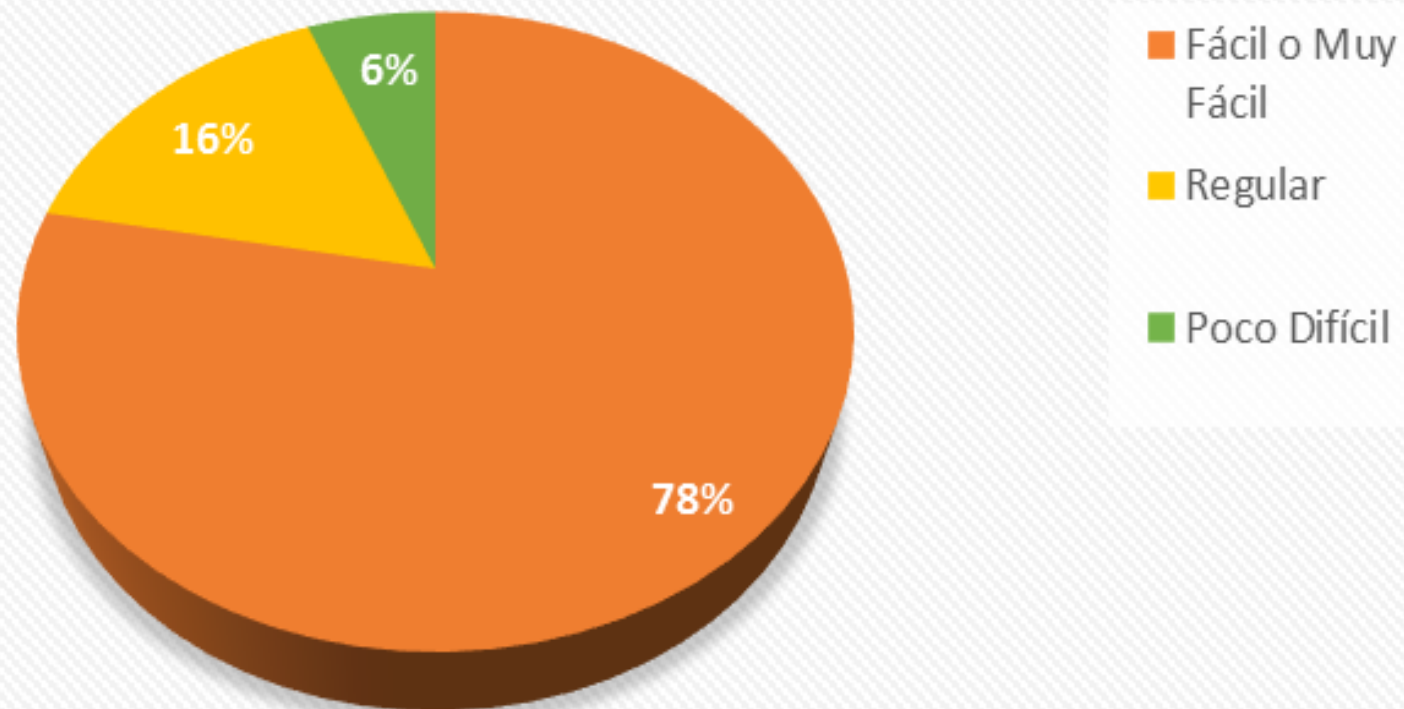


Figura 68. Representación gráfica del Apéndice F, efectuada el 17/MAR, por parte de los estudiantes en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas.

Fuente: Microsoft Excel, Mora, 2017.

Tabla 1. Datos farmacocinéticos generales obtenidos a partir de las curvas más representativas utilizando tabletas y jarabes de Clorferniramina maleato.

| Número de Gráfica | Número de curva | Dato | | | | | |
|-------------------|-----------------|--------|--|---------------|------|--------------------------------------|------------|
| | | Vd (L) | T _{1/2} _{elim} (min) | ABC (mg/Lmin) | F | K _{el} (min ⁻¹) | Cl (L/min) |
| Gráfica 4 | 1 | 0,766 | 6,42 | 48,49 | 0,34 | 0,1079 | 0,0827 |
| | 2 | 0,47 | 6,95 | 85,28 | 0,34 | 0,1014 | 0,0469 |
| | 3 | 0,407 | 9,45 | 134,28 | 0,34 | 0,0732 | 0,0298 |
| | 4 | 0,30 | 8,4 | 161,23 | 0,34 | 0,0825 | 0,0248 |

Tabla 3. Datos farmacocinéticos para vía extravasal en dosis multiples, obtenidos a partir de las curvas más representativas utilizando tabletas y jarabes de Clorferniramina maleato.

| Dato/Número de Gráfica | (min) | Dm (mg) | Cp _{min} AntesEE (mg/L) | Cp _{máx} antesE E (mg/L) | Cp _{min} EE (mg/L) | Cp _{máx} EE (mg/L) | CpEE (mg/L) | R |
|------------------------|-------|---------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|------|
| Gráfica 4 | 15 | 4,01 | 0,364 | 1,575 | 0,939 | 1,98 | 1,10 | 1,25 |
| Gráfica 9 | 15 | 4,01 | 0,801 | 1,992 | 0,645 | 2,74 | 1,96 | 1,30 |



Tabla 2. Datos farmacocinéticos para vía extravasal en dosis única, obtenidos a partir de las curvas más representativas utilizando tabletas y jarabes de Clorferniramina maleato.

| Número de Gráfica | Número de curva | Dato | | | |
|-------------------|-----------------|-------------------------------------|--|--------------------------|---------------------------------------|
| | | K _a (min ⁻¹) | T _{1/2} _{abs} (min ⁻¹) | Cp _{máx} (mg/L) | T _{máx} (min ⁻¹) |
| Gráfica 4 | 1 | 3,1506 | 0,22 | 1,575 | 1,11 |
| | 2 | 4,464 | 0,16 | 2,649 | 0,87 |
| | 3 | 4,973 | 0,14 | 3,138 | 0,86 |
| | 4 | 3,829 | 0,18 | 4,156 | 1,02 |



Conclusiones

® Suficiente confiabilidad

® Modelo y procedimiento  Dosis única y múltiple

® LOGRO: Optimización del aprendizaje  78% 16% 6%

Potencia

Facilita

Incentiva

Recomendaciones

Recomendaciones sobre la Tesis.

- Mínimo 2 cuatrimestres antes.

Recomendaciones sobre el instrumento.

- Golpear suavemente.
- Jeringas con agujas a 20, 40, 1 y 2.
 - Lavado previo y posterior.
 - Agitar c/muestra.
 - 10 y 10-15 segundos.
 - BOLSA 1 L: No (-) 200 mL

Sistema “bijeringa”



Muchas gracias por su
atención!

¿Quién defiende su
tesis hoy?
¡Ja! Que se prepare
entonces para mis
sabias preguntas.

