

70  
203



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN



**"FABRICACION DE COMPRIMIDOS DE FUROSEMIDA  
DE LIBERACION CONTROLADA:  
EFECTO DEL LUBRICANTE"**

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A N:

**ELVIA VELASCO PEREZ  
MARIA GUADALUPE AGUILAR RAMOS**

ASESOR: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1993

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# Índice General

<i>Índice General</i> .....	1
<i>Índice de Tablas</i> .....	6
<i>Índice de Figuras</i> .....	7
<i>Índice de Fórmulas</i> .....	9
<i>Abreviaturas</i> .....	10
<i>Introducción</i> .....	12
<b>MARCO TEORICO</b> .....	14
<b>I. Características de la furosemida</b> .....	15
1. Fórmula .....	15
2. Solubilidad Acuosa .....	15
3. Caracterización Morfológica .....	16
4. Comportamiento Térmico .....	16
5. Formas Comerciales de Furosemida .....	16
6. Aspectos Farmacológicos .....	17
6.1. Usos .....	17
6.2. Tiempo de Vida Media Biológica .....	17
6.3. Metabolismo y Eliminación .....	17
6.4. Dosificación .....	19
7. Importancia Económica .....	19
8. Formulaciones de liberación modificada	

de Furosemda que se han desarrollado .....	21
<b>II Formas de Liberación Modificada .....</b>	<b>24</b>
1. Concepto de Liberación Modificada .....	24
2. Las Propiedades del Principio Activo que Influye en el Desarrollo Farmacéutico de una Forma de Liberación Modifica- da .....	24
2.1. Propiedades fisicoquímicas .....	25
2.2 Propiedades Biológicas .....	25
3. Clasificación de las Formas de Liberación Modificada .....	26
4 Generalidades sobre Matrices Hidrofilicas .....	27
4.1. Mecanismo de Liberación del principio activo en las Matrices Hidrofilicas . .....	28
4.2. Algunos ejemplos de Matrices Hidrofilicas .....	29
4.3. Factores tecnológicos .....	29
4.4. Factores Limitantes .....	30
5. Factores que pueden Modificar la Liberación del Principio Activo .....	30
5.1 Factores de Fabricación .....	30
5.1.1. Fuerzas de Compresión .....	30
5.1.2 Superficie de los Comprimidos .....	31
5.1.3 Diversos .....	31
5.2 Factores de Formulación .....	31
5.2.1 Naturaleza y Concentración del Polímero .....	31
5.2.2 Granulometría del principio activo .....	32
<b>III Procedimientos de Fabricación .....</b>	<b>32</b>
1. Los métodos directos. Para caracterizar polvos .....	33
1.1. Flujo. ....	33
1.2. Volumen antes y después de compactar . ....	33
1.3 Factor de Compresibilidad .....	34
1.4. Angulo de Reposo .....	34

1.5 Distribución del Tamaño de Partícula .....	35
2. Los Métodos Indirectos para Caracterizar Comprimidos .....	35
2.1. Masa .....	35
2.2. Espesor .....	35
2.3. Resistencia al rompimiento .....	36
2.4. Disolución .....	36
2.5 Porosidad .....	36
3. Polímeros que se emplearon en la compresión directa .....	36
3.1. Ventajas e Inconvenientes .....	37
3.2. Generalidades y Trabajos realizados de Polímeros dentro de Compresión Directa .....	37
3.2.1. Carboximetilcelulosa Sódica .....	37
3.2.2. Carbolpol 941 .....	38
3.2.3. Hidroxipropilmetilcelulosa .....	38
4. Lubricantes que se emplearon en la Compresión Directa .....	39
4.1 Función del Lubricante .....	39
4.2. Influencia del lubricante en las características de los comprimidos .....	40
4.3 Aplicaciones .....	41
<b>IV Optimización Estadística .....</b>	<b>42</b>
1. Introducción .....	42
2. Técnicas de Optimización Estadística .....	43
3. Clasificación de los Planes de Experiencias .....	43
4. Experimentación Factorial .....	44
5 Construcción de un Plan Experimental .....	46
5.1 Plantear el problema y definir los objetivos .....	47
5.2 Colectar información sobre el tema y postular un modelo .....	48
5.3 Planificar las experiencias .....	48
5.4 Realizar los ensayos .....	49

5.5 Verificar la validez de los resultados .....	49
5.6 Análisis estadístico de los resultados .....	49
5.6.1. Modelización .....	49
<b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>53</b>
<b>I. Objetivos .....</b>	<b>54</b>
<b>II. Descripción del proceso de elaboración de comprimidos de furosemida .....</b>	<b>56</b>
1. Fórmula Base .....	56
2. Diagrama de Flujo del Proceso .....	56
3. Operaciones de Fabricación .....	57
3.1. Pesado de Materias Primas .....	57
3.2. Mezclado .....	57
3.3. Evaluaciones de las Mezclas a Comprimir .....	57
3.4. Compresión .....	59
3.5. Evaluación de Comprimidos .....	59
<b>III. Estrategia Experimental .....</b>	<b>60</b>
1. Factores Fijos .....	60
2. Factores de Estudio .....	60
3. Variables de Respuesta .....	63
4. Diseño Experimental .....	63
<b>IV. Resultados .....</b>	<b>67</b>
1. Resultados del Análisis de las Mezclas a Comprimir .....	67
1.1 Cinética de compactación de las mezclas a comprimir .....	68
2. Resultados de las Evaluaciones de los comprimidos .....	69
2.1. Perfiles de disolución para los comprimidos de furosemida .....	70

<b>V. Análisis de Resultados</b> .....	<b>73</b>
1. Modelización. ....	73
1.2 Respuestas a nivel mezclas a comprimir .....	75
1.2.1 $Y_1 = V_{10} - V_{500}$ .....	75
1.2.2 $Y_2 =$ Factor de Compresibilidad .....	78
1.2.3 $Y_3 =$ Densidad Aparente .....	80
1.2.4. $Y_4 =$ Densidad Compactada .....	82
1.2.5 $Y_5 =$ Porosidad .....	84
1.2.6 $Y_6 =$ Angulo de Reposo .....	86
1.2.7 $Y_7 =$ Diámetro Promedio de Partícula .....	88
1.3 Para Comprimidos de Furosemida .....	90
1.3.1 $Y_8 =$ Resistencia a la Ruptura .....	90
1.3.2 $Y_9 =$ Disolución de Furosemida .....	93
<b>VI Resumen del Análisis de Resultados</b> .....	<b>96</b>
 <i>CONCLUSIONES</i> .....	 <i>99</i>
 <i>Anexo A</i> .....	 <i>101</i>
 <i>REFERENCIAS</i> .....	 <i>104</i>

# Índice de Tablas

## MARCO TEORICO

Tabla I	Presentaciones farmacéuticas .....	16
Tabla II	Importaciones de furosemida .....	17
Tabla III	Resumen de los estudios realizados de furosemida .....	23
Tabla IV	Factor de compresibilidad en términos de flujo .....	34
Tabla V	Relación entre el ángulo de reposo y el poder de flujo .....	34
Tabla VI	Comparación de las características de lubricación .....	39
Tabla VII	Tipos de deslizante y su rango usual .....	40
Tabla VIII	Tipos de antiadherentes y su rango usual .....	40
Tabla IX	Lubrificantes insolubles en agua y su rango usual .....	41
Tabla X	Lubrificantes solubles en agua y su rango usual .....	41

## PARTE EXPERIMENTAL

Tabla XI	Fórmula base .....	56
Tabla XII	Factores fijos .....	60
Tabla XIII	Propiedades del estearato de magnesio, talco y aerosil .....	61
Tabla XIV	Factores de estudio para las mezclas a comprimir .....	62
Tabla XV	Factores de estudio para los comprimidos .....	62
Tabla XVI	Diseño experimental para las mezclas a comprimir .....	64
Tabla XVII	Diseño experimental para los comprimidos .....	65
Tabla XVIII	Resultados de las mezclas a comprimir .....	67
Tabla XIX	Resultados de los comprimidos .....	69
Tabla XX	Recapitulación de los modelos obtenidos .....	73
Tabla XXI	Errores de estimación para $V_{10} - V_{500}$ .....	76
Tabla XXII	Errores de estimación para el factor de compresibilidad .....	78
Tabla XXIII	Errores de estimación para la densidad aparente .....	81
Tabla XXIV	Errores de estimación para la densidad compactada .....	83
Tabla XXV	Errores de estimación para la porosidad .....	85
Tabla XXVI	Errores de estimación para el ángulo de reposo .....	87
Tabla XXVII	Errores de estimación para el diámetro promedio de partícula .....	88
Tabla XXVIII	Errores de estimación para la resistencia a la ruptura .....	91
Tabla XXIX	Errores de estimación para la disolución .....	94

# Índice de Figuras

## MARCO TEORICO

<i>Figura 1</i> Fórmula química de la furosemida .....	15
<i>Figura 2</i> Curva dosis-respuesta de furosemida .....	17
<i>Figura 3</i> Velocidad de excreción del sodio .....	18
<i>Figura 4</i> Liberación de furosemida .....	19
<i>Figura 5</i> Comportamiento de las importaciones de furosemida .....	20
<i>Figura 6</i> Formas de liberación modificada .....	27
<i>Figura 7</i> Etapas para la optimización estadística por métodos indirectos .....	47

## PARTE EXPERIMENTAL

<i>Figura 8</i> Diagrama de proceso de fabricación de comprimidos de furosemida .....	56
<i>Figura 9</i> Esquema para evaluar volúmenes de las mezclas a comprimir .....	57
<i>Figura 10</i> Esquema representativo del ángulo de reposo .....	58
<i>Figura 11</i> Cinética de compactación .....	68
<i>Figura 12</i> Perfiles de disolución de los comprimidos de furosemida .....	70
<i>Figura 13</i> Perfiles de disolución de los comprimidos de furosemida .....	71
<i>Figura 14</i> Aportación de los coeficientes al modelo de $V_{10}^2 - V_{500}^2$ .....	75
<i>Figura 15</i> Valores observados y valores predichos por el modelo de $V_{10}^2 - V_{500}^2$ .....	77
<i>Figura 16</i> Superficie de respuesta para $V_{10}^2 - V_{500}^2$ .....	77
<i>Figura 17</i> Valores observados y valores predichos por el modelo del factor de compresibilidad .....	79
<i>Figura 18</i> Gráfico de respuesta para el factor de compresibilidad .....	79
<i>Figura 19</i> Aportación de los coeficientes al modelo de la densidad aparente .....	80
<i>Figura 20</i> Valores observados y valores predichos por el modelo de la densidad aparente .....	81
<i>Figura 21</i> Superficie de respuesta para la densidad aparente .....	82
<i>Figura 22</i> Valores observados y valores predichos por el modelo de la densidad compactada .....	83
<i>Figura 23</i> Gráfico de respuesta para la densidad compactada .....	84
<i>Figura 24</i> Valores observados y valores predichos por el modelo de la porosidad .....	85
<i>Figura 25</i> Gráfico de respuesta para la porosidad .....	86
<i>Figura 26</i> Valores observados y valores predichos por .....	

<i>el modelo del ángulo de reposo</i> .....	87
<i>Figura 27 Valores observados y valores predichos por el modelo del diámetro promedio de partícula</i> .....	89
<i>Figura 28 Superficie de respuesta para el diámetro promedio de partícula</i> .....	89
<i>Figura 29 Aportación de los coeficientes al modelo de la resistencia a la ruptura</i> .....	91
<i>Figura 30 Valores observados y valores predichos por el modelo de la resistencia a la ruptura</i> .....	92
<i>Figura 31 Superficie de respuesta para la resistencia a la ruptura</i> .....	92
<i>Figura 32 Aportación de los coeficientes al modelo de la disolución</i> .....	93
<i>Figura 33 Valores observados y valores predichos por el modelo de la disolución</i> .....	95
<i>Figura 34 Superficie de respuesta para la disolución</i> .....	95

# Índice de Fórmulas

1. Índice Terapéutico .....	26
2. Ecuación del mecanismo de liberación .....	28
3. Factor de compresibilidad .....	34
4. Diámetro promedio de partícula .....	35
5. Transformación de variables de estudio a variables codificadas .....	46
6. Coeficiente de correlación lineal .....	50
7. Cálculo de $F_{mod}$ .....	51
8. Ecuación de la probabilidad de los coeficientes .....	51
9. Cálculo de residuales, Cálculo de error relativo, Suma de cuadrados del error .....	51
10. Densidad .....	58
11. Porosidad .....	58

# **A**breviaturas

CMCs	Carboximetilcelulosa sódica
HPMC	Hidroximetilcelulosa
DSC	Calorimetría diferencial de barrido
DTA	Análisis térmico diferencial
TL	Tipo de lubricante
TP	Tipo de polímero
CL	Concentración del lubricante
FC	Fuerza de compresión
V <sub>10</sub>	Volumen a 10 golpes
V <sub>500</sub>	Volumen a 500 golpes



# INTRODUCCION

En el marco de las nuevas tendencias sobre la investigación de formulaciones, la liberación modificada ha tenido una importancia relevante. Varios fármacos han sido sujetos a investigaciones, concluyendo que su eficacia aumenta en la medida que sea modificada su liberación de la forma farmacéutica.

Dentro de ese marco se plantea efectuar estudios de formulación que nos lleve a la obtención de comprimidos de liberación modificada.

La furosemida, fármaco de amplio uso en el tratamiento de edemas, tiene limitaciones en su uso como antihipertensivo. Sin embargo, sus limitaciones se deben a sus características farmacocinéticas propias y las de liberación de las formas farmacéuticas tradicionales: de lograrse una modificación en la liberación, se podría dar a este fármaco una mayor ventaja en su uso terapéutico, pues se combinarían apropiadamente sus propiedades como potente diurético con una permanencia en el organismo en niveles terapéuticos adecuados.

Esta investigación parte del análisis de la información sobre liberación sostenida de furosemida, realizada por la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, donde han llegado a obtener dicha liberación, al utilizar mezcla de polímeros que regulan la liberación. En el presente trabajo se utilizan tales polímeros.

Ahora bien, los objetivos particulares del presente trabajo son por un lado obtener una formulación que nos permita obtener una disolución de furosemida en 8 horas mayor al 80%, y por otro lado estudiar en esa formulación el efecto de los parámetros como Tipo de Polímero, Tipo de Lubricante, Concentración de Lubricante y Fuerza de Compresión sobre las características reológicas de las mezclas a comprimir, y características de los comprimidos como la Disolución y la Resistencia a la Ruptura de los comprimidos. Mediante la intervención de Diseños experimentales.

Efectivamente, desde el aspecto de concepción de un medicamento hasta su desarrollo y comercialización, y para responder a las diferentes exigencias de eficacia, de seguridad, de adaptación y de rentabilidad, la optimización de los medios es o deberá estar permanentemente a todos los niveles. Es importante conocer el efecto cuantitativo de los diferentes factores de la composición sobre las características de calidad del producto terminado para encontrar rápidamente una mejor formulación.

Cada característica cuantificable del producto terminado toma valores diferentes en función del nivel de las variables importantes de la formulación. Estos valores se encuentran sobre una superficie de respuesta compleja y de la cual la expresión matemática exacta es desconocida. Si fuera posible determinar una aproximación de esta superficie, podríamos caracterizar la formulación, porque conoceríamos el efecto de las diferentes variables y sería posible encontrar una formulación óptima.

Varios métodos estadísticos han sido utilizados con esta finalidad en la industria farmacéutica. Estos métodos se dividen en 2 categorías (86). Los métodos indirectos que consisten en determinar un modelo matemático simple que permita estimar la función que relaciona la respuesta estudiada con las variables controladas por el experimentador. Estos métodos hacen posible la creación de la superficie de respuesta y estimar el óptimo (análisis factoriales, método de Box y Wilson). Los métodos directos. Estos no necesitan conocer la función matemática que relaciona las variables controladas y las variables de respuesta. Su principal interés es aproximarse rápidamente al óptimo (máximo o mínimo) sin crear la superficie de respuesta en el dominio experimental estudiado.

Nosotros utilizamos en el presente trabajo los planes de análisis factorial que se encuentran dentro de los métodos indirectos de optimización. Estos planes nos permiten aumentar nuestro conocimiento sobre la formulación y facilitar posteriormente el cambio de escala.

***MARCO***  
***TEORICO***

---

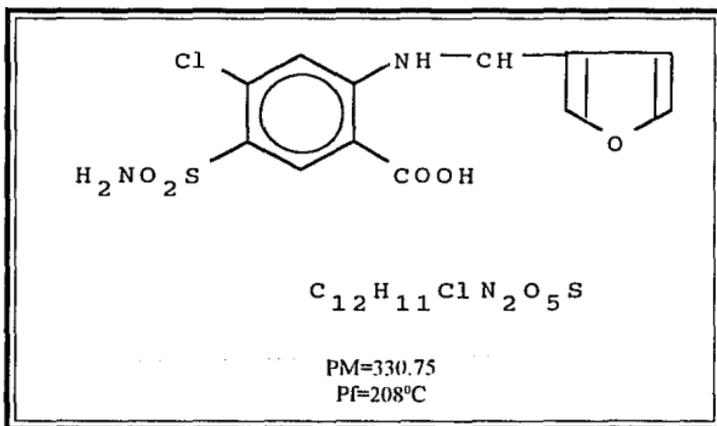
---

## I. CARACTERISTICAS DE LA FUROSEMIDA.

### 1. FORMULA.

Químicamente, la furosemida es el ácido 4-cloro-2-furfuro-5-sulfamil benzóico. Su fórmula estructural se muestra en la siguiente figura 1 (44, 66). Tiene un peso molecular de 330.75, con un punto de fusión de 208 °C.

Figura 1. Fórmula química desarrollada y condensada de furosemida.



### 2. SOLUBILIDAD ACUOSA.

La caracterización de las formas cristalinas del fármaco son importantes tanto en el estudio de la solubilidad como en otras propiedades que más adelante se mencionaran.

En el estudio "polimorfismo de las formas cristalinas I y II de furosemida", fueron descubiertas 6 nuevas formas por modificación. (3 polimorfos, 2 solvatos y una forma amorfa) (17, 66).

Con respecto al estudio de equilibrio de solubilidad llevado a cabo por MATSUDA (66) para los diferentes polimorfos de la furosemida determino que en una hora excepto para la forma III, se incrementa la solubilidad conforme aumenta el pH.

### 3. CARACTERIZACION MORFOLOGICA.

En el estudio de caracterización morfológica realizado por MATSUDA(66) encontró que la forma I se caracteriza por cristales largos hexagonales, la forma II presenta cristales en forma de prismas con pequeñas extensiones y alargamientos, en ampliaciones de 35000 X, no se aprecian cambios de superficie de la forma cristalina III, la forma IV presenta policristales con bordes redondeados, compuestos de cristales aciculares, la forma V se caracteriza por bordes finos y cortes, en contraste, con la forma amorfa recristalizada forman aglomerados de pequeños cristales.

### 4. COMPORTAMIENTO TERMICO.

MATSUDA (66) realizaron estudios de calorimetría ( DSC y DTA) para las formas polimórficas de furosemida donde se verificó la existencia de enantiotropismo. En la estabilidad térmica la forma I es estable a temperaturas fijas y las formas II y III son metaestables.

### 5. FORMAS COMERCIALES DE FUROSEMIDA EN MEXICO .

Tabla I. Presentaciones farmacéuticas y comercializadas de furosemida en México (35).

Nombre comercial	Forma farmacéutica	Cantidad de furosemida (mg)
Lasilacton	Cápsulas	20
Frusamil	Tabletas	40
Biudiuren	Tabletas	40
Lasix	Tabletas	40/20
Edenol	Tabletas	40
Edenol	Ampolletas	20

## 6. ASPECTOS FARMACOLOGICOS.

### 6.1. Usos.

La furosemida es un diurético que comúnmente es utilizado para el tratamiento de edemas de diversas etiologías y en el tratamiento de la hipertensión. Es el fármaco de elección si el paciente presenta falla cardíaca y es muy útil cuando hay falla renal lo cual le da ventaja sobre las tiazidas; pero el corto intervalo de la diuresis puede ocasionalmente ser un inconveniente y desventaja respecto aquellas que son menos efectivas en pacientes de daño renal y consiguiente filtración glomerular disminuida.

En México este fármaco tiene gran relevancia debido a que la hipertensión, ocupa el primer lugar dentro de las enfermedades más importantes.

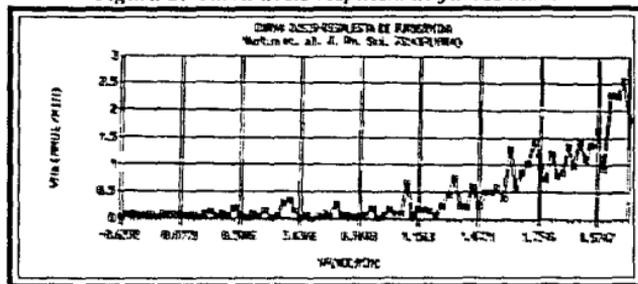
### 6.2. Tiempo de vida media biológica.

La furosemida es un fármaco de vida media corta (1-1.5 hrs) y de absorción rápida (la concentración máxima se alcanza en solo 1-2 horas). Tales características provocan que, después de una administración oral, en las primeras horas, 1 a 4, se alcancen niveles muy altos que rápidamente descienden por debajo de los terapéuticos. (74)

### 6.3. Metabolismo y eliminación.

MARTIN y Col. (65) efectuaron una comparación de formulaciones de furosemida. Con algunos de los resultados reportados en su trabajo, se hizo la siguiente gráfica de velocidad de excreción de ion sodio (VNa) en función del logaritmo de la velocidad de excreción de furosemida (VF en ml/min). Fig 2.

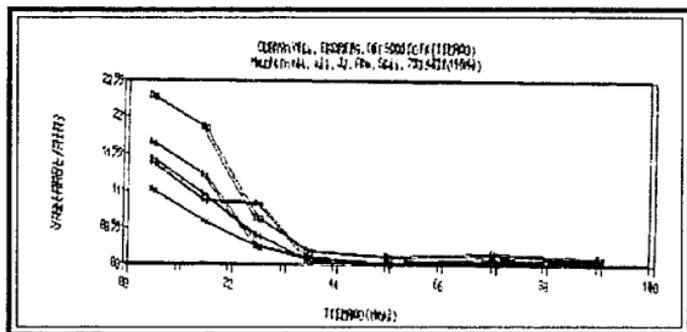
Figura 2. Curva dosis-respuesta de furosemida.



En esta gráfica se muestra que con aproximadamente 10 mcg/min de furosemida en orina, se incrementa la excreción de ion sodio, y que con velocidades de excreción de furosemida entre 30-80 mcg/min la excreción de sodio no es muy alta, lo cual corresponde con lo encontrado por Martín y Col.

Con los datos de velocidad de excreción en función del tiempo, se obtuvo la gráfica siguiente en la cual se observa que el efecto natriodurético solo se observa dentro de las 4-5 horas con un comienzo brusco y corta duración Fig 3 (88).

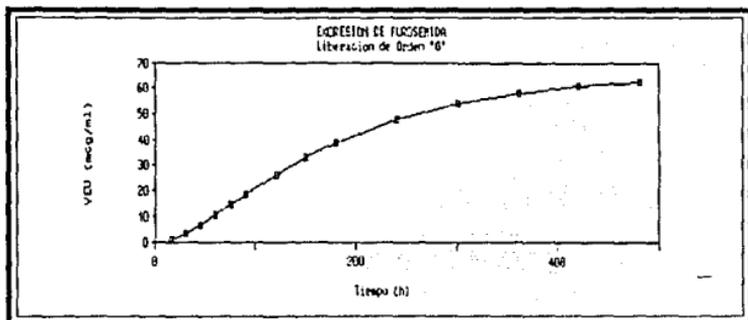
Figura 3. Velocidad de excreción de sodio en función del tiempo.



Las características propias de la furosemida pueden ser utilizadas para poder obtener una formulación que utilice su gran potencia, evite que se alcancen concentraciones altas y que el efecto diurético se prolongue durante mayor tiempo.

En el tratamiento de la hipertensión o en edemas, la furosemida frecuentemente se combina con otros diuréticos o antihipertensivos (45,67, 9). Con una formulación que mejore las características terapéuticas de este fármaco se puede eliminar la necesidad de tal combinación. Para lograrlo se requiere que la acción diurética se prolongue al menos por 8 horas y que los niveles no sean altos, esto se puede conseguir con una formulación de liberación modificada que libere a la furosemida en 8 horas mediante una cinética de orden cero Fig.4.

Figura 4. Liberación de furosemida, liberación de orden 0.



#### 6.4. Dosificación.

En todos los casos se deberá determinar la dosis terapéutica útil. Se entiende por dosis terapéutica útil la cantidad necesaria para obtener una diuresis adicional de 500 a 1000 ml o una pérdida de peso corporal equivalente(86).

El tratamiento se inicia con una tableta diaria de 40 mg. Si la diuresis obtenida es menor de 500 ml deberá aumentarse la dosis a razón de 1 tableta diaria, en forma progresiva hasta obtener resultados satisfactorios.

### 7. IMPORTANCIA ECONOMICA DE LA FUROSEMIDA .

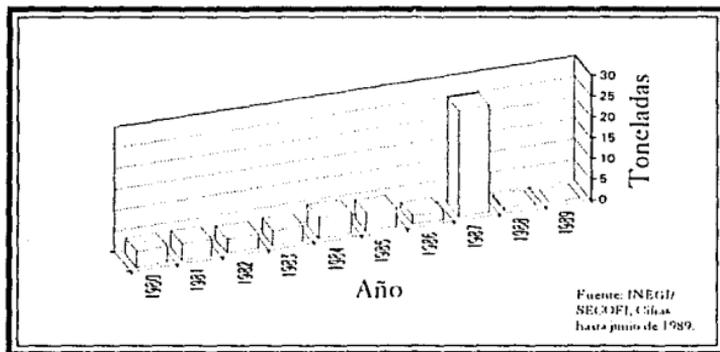
El comportamiento de las importaciones de furosemida en el periodo 1980-1989, ha sido de la siguiente forma (60) :

Tabla II. Importaciones de furoseמיד.

AÑO	Volumen(Kg)	Valor(US.dl.)	Precio(\$/Kg)
1980	862	1 173 473	303,85
1981	3 834	818 601	311,50
1982	3 239	1 007 658	213,50
1983	3 545	451 729	127,40
1984	5 076	604 530	119,00
1985	4 313	401 793	93,15
1986	1 992	145 928	73,25
1987	25 637	97 004	3,78
1988	454	24 409	57,75
1989*			

De 1980 a 1983 el volumen de las importaciones de este principio activo se mantuvo en un rango de valores entre 3,682 y 3545 Kg; con su tendencia a la baja. Es hasta 1984 que llega a haber un importante incremento del 43%, en relación al año anterior, registrándose un volumen de 5,076 Kg(60).

Figura 5. Comportamiento de las importaciones de la furoseמיד.



En 1985 y 1986 vuelve a haber bajas en los volúmenes adquiridos del exterior del orden del 15% y 60,7% respectivamente, en relación de 1984. En 1987 se registra el volumen más alto importado de este producto con 25,637 kilogramos, para caer nuevamente la importación de este producto en el siguiente año 98,20% el cual registro 454 Kg. En los primeros seis meses de 1989 no se ha registrado importación de este producto.

La tabla II muestra la serie histórica de las importaciones realizadas en el período 1980-1989. Además se consignan las empresas que participaron en la importación de este

principio activo, siendo Megafarma, S.A., la más importante, con 204 Kg.

## PRECIO.

El valor promedio de las importaciones de furosemida por kilogramo, en 1985 fue de 93.15 dólares, disminuyendo 21.3% en el siguiente año. En 1987 vuelve a disminuir en 94.8% para registrar un valor promedio por kilogramo de producto de 3.78 dólares. En 1988 el valor promedio se situó en 57.75 dólares el kilogramo. (60).

## **8. FORMULACIONES DE LIBERACION MODIFICADA DE FUROSEMIDA QUE SE HAN DESARROLLADO.**

### MICROESFERAS.

JULIDE AKBUGA (1,2) en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Marmara, Estambul Turquía, estudió la liberación de furosemida, cubierta de etil celulosa por la técnica de cristalización esférica, descrita por Akbuga.

El estudio de liberación in vitro fue llevado a cabo pesando cierta cantidad de microesferas (332 nm) y suspendidas en 500 ml de solución buffer (pH 7.4). El medio de disolución fue agitado a 100 rpm, manteniendo constante la temperatura  $37^{\circ}\text{C} \pm 1$  y las muestras fueron tomadas periódicamente y analizadas espectroscópicamente a 279 nm. El porcentaje de furosemida disuelto en 6 horas fue del 80%, correspondiente a la formulación fármaco-etilcelulosa (1:1) (17).

### MICROCAPSULAS.

ALGOHRY (58) en el colegio de Farmacia del departamento farmacéutico de la universidad de King Saud, Arabia Saudita, estudió la liberación de microcápsulas de furosemida-Eudragit preparados por la técnica de separación descrita por Benita (3). El estudio de liberación in vitro fue llevado a cabo en 200 ml de solución buffer pH 7.4, a una velocidad de agitación de 100 rpm y leídos espectroscópicamente a 334 nm. El porcentaje de furosemida disuelto en 7 horas fue del 88% para la formulación de una relación de Eudragit 1:1 y para la formulación de una relación de 1:2 y 1:3 presentaron un 76% de liberación.

QUINTANAR D. y ESTRADA L. (72) en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM estudio las formulaciones de furosemida-Etilcelulosa, furosemida-Eudragit RL-100 y furosemida-Eudragit RS-100, preparadas por la técnica descrita por Benita. Los resultados obtenidos fueron que la velocidad de liberación es directamente proporcional a la solubilidad de la furosemida, las formulaciones de furosemida-Eudragit RL-100 y furosemida-Etilcelulosa llevaron a cabo su liberación de acuerdo al modelo de Higuchi; y la velocidad de entrega del sistema siguiendo una cinética de orden cero.

## MATRICES.

BELEN-PEREZ (20) en la Universidad de Santiago España estudio la liberación de furosemida con tres tipos de carbopol (934, 940 y 994), en formulaciones de matrices hidrofílicas preparados por el método de granulación húmeda. El estudio de liberación in vitro fue llevado a cabo en solución buffer de fosfatos pH 5.8 usado como medio de disolución y agitado a 150 rpm. Los mejores resultados se obtuvieron con los carbopoles 934 y 940 cuyas formulaciones contenían 20% de polímero y fueron comprimidas a 400 Nw, donde el porcentaje de furosemida liberado fue del 80% en 8 horas mientras que para el carbopol 941, se obtuvo una escasa liberación, menor al 20%.

HERNANDEZ B.E. (48) en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM, estudió los mecanismos que controlan la liberación de un soluto através de un polímero hinchado, bajo contracorriente de solvente. Las mezclas que utilizó de polímero fueron CMCs-HPMC y HPC-Carbopol y como principio activo la furosemida. Encontró que el mecanismo de liberación fue por hinchamiento, con una liberación del 85% en 8 horas.

La tabla III resume los diversos trabajos realizados alrededor de liberación controlada de furosemida.

**Tabla III. Resumen de los estudios realizados de furosemdia.**

Exeipientes Utilizados	Factores Estudiados	Observaciones	Referencia
Microesferas de Furosemdia + Etilcelulosa	Por ciento de Furosemdia disuelto en 6 horas, el efecto de la agitación a 100 y 1000 rpm sobre las características de las microesferas.	La técnica de fabricación es la cristalización esférica. Los datos fueron analizados de acuerdo al modelo de Higuchi	17 23
Microcapsulas Furosemdia + Eudragit (Proporción 1:1 1:2 1:3)	Por ciento de furosemdia disuelta en 7 horas. La influencia del polímero en la liberación.	Se utilizó la microencapsulación. Se trabajó con el modelo de Higuchi.	94 58
Furosemdia + Carbopol (934, 940, y 941)	Por ciento de furosemdia liberada en 8 horas. La influencia del tipo de polímero en la liberación.	La técnica de fabricación es por matrices hidrofílicas, los resultados fueron sujetos a ANOVA, con un diseño experimental factorial 2 .	20
Furosemdia + CMC-HPC y CMC-Carbopol	Estudiar la capacidad de hinchamiento. Determinar el comportamiento de liberación , contrastar los perfiles de disolución.	Estudio los mecanismos que controla la liberación que controla la liberación de un polímero bajo contracorriente de solvente.	24
Furosemdia + Etilcelulosa, Eudragit RL-100, Eudragit RS-100.	Se estudia la velocidad de liberación.	Los datos fueron analizados de acuerdo al modelo de Higuchi.	

## 2.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.

### La solubilidad acuosa.

Arriba de ciertos límites de solubilidad acuosa, se pueden presentar problemas. Para un fármaco poco soluble, el límite inferior recomendado es de 0.1 mg/ml. Un fármaco muy soluble presenta también dificultades para ser introducido en una determinada formulación. También la solubilidad depende del pH fisiológico, puede constatarse una variación de la disolución del principio activo en función del tránsito gastrointestinal, por lo que a veces se emplean adyuvantes en la formulación para crear un micro pH favorable (53).

### Carga y pKa.

Para favorecer la absorción, es necesario programar la liberación de la forma no ionizada del principio activo, que debe permanecer constante a todo lo largo de los diferentes elementos del tracto gastrointestinal cualquiera que sea la variación del pH.

### Peso molecular.

Los fármacos con un peso molecular superior a 500, presentan un coeficiente de difusión muy débil y por consiguiente es difícil introducirlos en formas de liberación modificada (22).

### Estabilidad.

Dado que la liberación del principio activo se efectúa a lo largo del tracto gastrointestinal, es necesario que el principio activo sea estable en medio gastrointestinal.

## 2.2 Propiedades Biológicas.

### Metabolismo y Eliminación.

Para las formas de administración oral, es necesario que el fármaco presente un metabolismo hepático débil, (efecto de primer paso y ciclo enterohepático poco importante) (53).

## Vida Media Biológica.

A fin de asegurar que el fármaco es un buen candidato para la realización de una forma destinada a la liberación modificada salvo excepción, es recomendado utilizar un fármaco que posea una vida media corta, comprendida entre 2 y 6 horas.

Un fármaco con un tiempo de vida media larga, superior a 12 horas, no justifica tal forma (61), tal es el caso del diazepam (27-28 horas), la fenilbutazol (3 días).

## Índice Terapéutico (I. T.)

El riesgo por intoxicación por sobredosis es muy importante para un principio activo con un índice terapéutico débil, esto limita su empleo bajo una forma de liberación modificada. Es el caso por ejemplo de la digitoxina, que tiene un índice de 1.5 (22).

$$I. T. = \frac{T_{DS0}}{E_{DS0}} = \frac{\text{Concentración media tóxica}}{\text{Concentración media eficaz}} \dots 1$$

## Otros Factores.

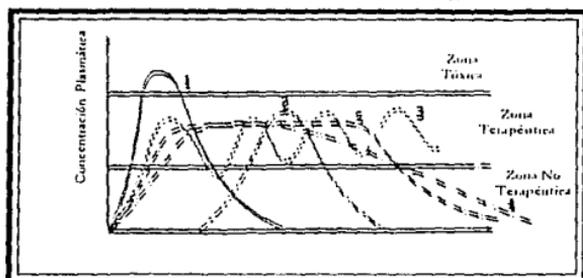
El régimen dietético del paciente, las interacciones medicamentosas, la edad, uniones a proteínas, los estados patológicos, etc. pueden influir sobre la biodisponibilidad.

## 3. CLASIFICACION DE LAS FORMAS DE LIBERACION MODIFICADA.

Tomando en cuenta la clasificación propuesta por BURI (18), para los sistemas matriciales, existen 4 tipos de liberación pueden ser encontrados (Fig.6):

- ❖ Liberación retardada o diferida.
- ❖ Liberación prolongada.
- ❖ Liberación sostenida.
- ❖ Liberación repetida.

Figura 6. Formas de liberación modificada.



1) forma convencional, 2) forma de acción retardada, 3) forma de acción repetida, 4) forma de acción prolongada y 5) forma de acción sostenida.

#### 4. GENERALIDADES SOBRE MATRICES HIDROFILICAS.

Hay diversos métodos para modificar la liberación de los principios activos, en este trabajo trataremos únicamente los sistemas matriciales, objeto de estudio de este trabajo.

Desde un punto de vista galénico una matriz puede ser definida como un soporte fisiológicamente tolerado, más o menos inerte, formando una red destinada a atrapar el fármaco (5).

La liberación del principio activo en una matriz hidrofílica se efectúa esencialmente por difusión a través de la barrera gelificada que se forma al contacto de los líquidos.

Si los constituyentes de la matriz hidrofílica son cuidadosamente seleccionados y aptos a las propiedades fisicoquímicas del principio activo en cuestión, la liberación solamente será influenciada por las variables fisiológicas (pH, vaciado gástrico, motilidad intestinal, composición enzimática de los jugos digestivos...) (19, 20, 27).

Es muy frecuente, utilizar la compresión directa para la obtención de matrices hidrofílicas, que consiste en mezclar únicamente los polímeros con el principio activo (5,31,71,77), y sólo eventualmente se adicionan diluentes y lubricantes.

Es evidente que una fórmula por compresión directa necesita el estudio y optimización de los parámetros reológicos de los polvos (diferente volumen después de la compactación, velocidad de flujo, etc.) de las propiedades farmacotécnicas de los comprimidos y de la aptitud a la compresión.

#### 4.1. Mecanismo de Liberación del principio activo en las Matrices Hidrofílicas (59).

Los procesos de liberación del fármaco incorporado en las matrices hidrofílicas se describen a continuación :

- Penetración del medio de disolución en los comprimidos con liberación simultánea de una pequeña cantidad del fármaco
- La matriz hidrofílica se hincha en la capa externa por la absorción de agua y forma una barrera gelificante que disminuye la liberación.
- Penetración del líquido en las zonas profundas del comprimido.
- Difusión del principio activo a través de la capa gelificada en dirección al exterior de la tableta.

La penetración del líquido al interior del comprimido depende de la porosidad y del paso a través de la capa gelificante.

Para una sustancia con poca solubilidad en el medio de disolución , no se completa la disolución en el momento en que el polímero es hidratado, la liberación comienza a partir de una solución saturada, que será descrita por la ecuación siguiente:

$$Q_t = S[D^* E C_s (2 Q_0/V - EC_s)t]^{1/2} \dots\dots\dots 2$$

Donde:

$Q_t$ =cantidad liberada al tiempo t

$Q_0$ =cantidad liberada al tiempo cero

S=superficie efectiva de difusión

V=volumen efectivo de la matriz hidratada

$C_s$ =solubilidad del principio activo en la mezcla de disolución.

E=porosidad de la matriz hidratada

$D^*$ =coeficiente aparente de difusión de la matriz hidratada.

$D^*=D/T$  donde T=tortuosidad de la matriz hidratada.

Sin embargo este modelo no es válido en el caso de una liberación a partir de la superficie íntegra de una matriz hidrofílica ya que esta es continuamente influenciada por los cambios de sus dimensiones y características.

Las modificaciones de la estructura implican una evolución de los parámetros de la ecuación anterior, los parámetros susceptibles a cambios son:

□ La tortuosidad (T) disminuye con el curso del tiempo por la hidratación del polímero hidrofílico. Además, la variación gradual en el interior y exterior del comprimido

hidratado, implica un aumento en el coeficiente de difusión.

□ La porosidad (E), que es despreciable con el hinchamiento de la matriz sin embargo se establece una correlación lineal entre el aumento de la porosidad y la cantidad liberada.

□ El aumento del volumen (V).

□ La solubilidad del principio activo restante será constante si ningún excipiente o factor externo se ve modificado.

#### **4.2. Algunos ejemplos de Matrices Hidrofílicas.**

Los principales polímeros para este tipo de matrices son:

Carboximetilcelulosa, Carboximetilcelulosa sódica, Polietilenglicoles, Polivinilpirrolidona, Goma guar, Goma de carnauba, Agar agar, Carbpol.

#### **4.3. Factores tecnológicos.**

Los principales métodos de fabricación de comprimidos de matriz hidrofílica son : comprimidos multicapa y comprimidos recubiertos.

##### **4.3.1. Operaciones unitarias implicadas en estos procesos :**

1. Mezclado sólido- líquido
2. Mezclado sólido-sólido
3. Molienda
4. Secado
5. Compresión
6. Recubrimiento.

La granulometría de la mezcla, es uno de los factores tecnológicos que influye en la liberación del principio activo. Un aumento en el tamaño de partícula disminuye la liberación.

#### **4.4. Factores Limitantes.**

-Cantidad y propiedades físicoquímicas del principio activo.

-Naturaleza del agente hidrofílico. Dependiendo de la naturaleza existe mayor o menor erosión de la matriz.

-Viscosidad del agente hidrofílico. Una elevada viscosidad influye sobre la velocidad de difusión para muchos polímeros existe una proporcionalidad inversa entre la viscosidad y la velocidad de liberación.

-Cantidad del agente hidrofílico. Generalmente un aumento en la cantidad del agente hidrofílico disminuye la velocidad de liberación del principio activo.

-Modificaciones del pH. En algunos casos para mejorar la liberación del principio activo poco soluble y alcalinos se adicionan a ácidos orgánicos que crean dentro de la matriz un sistema micro-pH.

### **5. FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA LIBERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

Los factores que presentan una influencia sobre la liberación del principio activo entre las formas de liberación modificada pueden clasificarse en dos categorías:

Elas conciernen a la fabricación y a la formulación (87).

#### **5.1 Factores de Fabricación.**

##### **5.1.1. Fuerzas de Compresión.**

La fuerza de compresión debe ser suficiente para conservar intacta la estructura del soporte hasta su agotamiento sin embargo su dureza depende de su estancia en el gastrointestinal.

Para este tipo de matriz, la fuerza de compresión es un parámetro importante en razón de su influencia sobre la porosidad. En general no se observa que la velocidad de disolución de un comprimido disminuye al aumentar la fuerza de compresión.

Para que la consolidación de las partículas se realice, se debe aplicar una fuerza de compresión elevada. El aumento de esta fuerza trae como consecuencia una disminución

en la superficie específica y en la porosidad. Como consecuencia de esto, la velocidad de disolución disminuye (25, 31, 49, 50, 51). Sin embargo un efecto contrario por una fórmula a base de fenacetina y prednisona, se observa que la velocidad de disolución aumenta proporcionalmente con la fuerza de compresión. Se puede suponer que en esos casos, el exceso de la fuerza puede provocar una ruptura de las partículas del principio activo y aumentar en si la superficie de contacto.

### 5.1.2 Superficie de los Comprimidos .

Se ha encontrado que al aumentar las superficies esta provocado un aumento en la velocidad de liberación. Para un mismo diámetro de punzones, la superficie es más importante si los comprimidos son planos que si son cóncavos. Para los punzones de diámetro diferente, la superficie aumenta con el diámetro (21).

FORD confirmó la relación entre la liberación y la superficie de los comprimidos. Propone en consecuencia, la obtención de comprimidos lo más esféricos posibles para disminuir la liberación y favorecer en si la preparación de una fórmula de liberación modificada.

### 5.1.3 Diversos.

Una doble lubricación o una doble compresión provoca una disminución de la liberación de teofilina a partir de una matriz conteniendo Eudragit (34).

Otros factores de fabricación pueden modificar la velocidad de liberación que interviene en los diferentes procedimientos de recubrimiento por ejemplo; la temperatura y la producción de aire, la solución de recubrimiento de fluidización, la temperatura de aire de entrada, el tipo de turbina a emplear, el ángulo de eyección de la solución polimérica, etc.

## 5.2 Factores de Formulación.

### 5.2.1 Naturaleza y Concentración del Polímero.

La naturaleza y concentración del polímero determina las características de la matriz y la velocidad del principio activo a través de la porosidad y de la tortuosidad. Ellos justifican también la adición de adyuvantes para mejorar la aptitud de la movilidad, la compresión y para la velocidad de liberación.(33)

La cantidad de polímero a incorporar deberá ser suficiente para mantener la cohesión de la matriz y prolongar la liberación. También se recomienda adicionar un cierto porcentaje

de sustancia hidrosoluble para favorecer el contacto de la matriz con el medio de disolución.

### 5.2.2 Granulometría del principio activo.

Los resultados de varios estudios muestran un incremento de la velocidad de liberación para los principios activos poco solubles o con absorción gastrointestinal limitada, y mucho más con partículas más pequeñas. Esto se puede atribuir a una disminución de la tortuosidad de la matriz y a un aumento de la superficie del principio activo expuesto al medio de disolución. la agregación de finos puede provocar un efecto contrario (80).

## III PROCEDIMIENTOS DE FABRICACION.

Un procedimiento galénico puede definirse como el conjunto de las operaciones unitarias que permiten el desarrollo de un forma farmacéutica.

En una misma fórmula, la influencia de los parámetros o del procedimiento de fabricación (condiciones operatorias y equipo) sobre la calidad de un polvo y de un comprimido, ha sido constantemente estudiada (46).

El procedimiento de fabricación puede intervenir en el nivel de las propiedades siguientes:

- Características físicas de los granulados (4, 41, 46).
- Estructura granular (23, 83).
- Propiedades de los comprimidos que resisten al incremento de la variable de masa, la friabilidad, los tiempos de liberación y disolución (26, 32).
- Porosidad (78).
- Biodisponibilidad (37).

En este capítulo será abordado el procedimiento empleado para la obtención de un comprimido de liberación prolongada.

Los polvos que tienen malas propiedades reológicas presentan problemas en el desarrollo de la forma farmacéutica. Dos tipos de comportamiento se pueden presentar (39):

- Un problema de flujo que provoca irregularidades del llenado y variación de la masa de los comprimidos.
- Un problema de fricción interparticular trae irregularidades de transmisión de presiones en el curso de una compresión aunado a variaciones en la densidad de los polvos y a la resistencia a la compresión.

Para remediar esto, dos caminos clásicos son aplicados (39) : el aumento de la densidad particular (para mejorar el flujo) y la regularización de la forma de las partículas en modificación de su estado de superficie (para favorecer el deslizamiento y la cohesión). Estas dos soluciones son realizadas por medio del empleo de lubricantes o bien por un procedimiento de granulación.

Desde este punto de vista, en un procedimiento de **compresión directa** se debe elegir un polvo que presente un comportamiento reológico conveniente, para la misma, o para la incorporación de excipientes de compresión directa y de los lubricantes.

La adición de los excipientes de compresión directa puede determinarse como resultado, de la evaluación de los polvos, en tres estados de fabricación de los comprimidos: antes, durante y después de la compresión a través de un método **directo e indirecto**.

## **1. LOS METODOS DIRECTOS PARA CARACTERIZAR POLVOS.**

Los métodos directos son los que se realizan antes de la compresión, son los que describen el polvo y estudian sus propiedades reológicas y micrométricas.

### **1.1. Flujo.**

La primera cualidad requerida para una mezcla para compresión es su flujo en la tolva de alimentación y el llenado regular de las matrices.

La determinación de la velocidad de flujo, representa al producto en movimiento, siendo una aproximación al fenómeno existente en la tolva de alimentación.

La prueba consiste en cronometrar el tiempo del paso de 50 gramos de sustancia a través de un embudo normalizado. Este tiempo debe ser inferior a los 10 segundos, según estudios realizados por ANDRE, BOUILLER, GUYOT. Si la mezcla satisface esta prueba no presentara problemas de flujo en la compresión (4).

### **1.2. Volumen antes y después de compactar .**

La medición de la densidad después de compactar permite verificar si los productos tienden a repartirse de una manera favorable, determinando el volumen de la masa antes y después de compactar(4).

Se evalúan las diferencias de  $V_{10} - V_{500}$ . Una diferencia inferior a 20 ml presentará un buen flujo en la tolva de alimentación de la matriz (33, 39).

### 1.3 Factor de Compresibilidad.

El factor de compresibilidad no está involucrado con la consolidación, sólo es un índice para interpretar las propiedades de flujo que tienen los polvos (71). La fórmula es (33,39, 55):

$$F = \text{factor de compresibilidad} ( V_{10} - V_{500} / V_{500} ) \times 100 \dots\dots 3$$

Tabla IV. Factor de compresibilidad en términos de flujo.

F(factor de compresibilidad.)		
5 a 18	muy buena	gránulos
18 a 22	buena	polvos con pocos finos
22 a 33	mediocre	polvos con finos
33 a 38	mala	cohesión
> 38	muy mala	muy cohesivos

### 1.4. Angulo de reposo.

Para poner en evidencia la fluidez de los polvos se estudia los ángulos formados por estos en reposo, los ángulos varían según las condiciones de operación utilizadas. Esta prueba representa una aproximación de la cohesión (55, 71). Tabla V.

Tabla V. Relación de entre el ángulo de reposo y el poder de flujo(62).

Angulo de reposo	Flujo
(0) (grados)	
< 25	Excelente
25-30	bueno
30-40	pobre
>40	Muy pobre

### 1.5 Distribución del tamaño de partícula.

Un sólido que es molido presenta una forma irregular de sus partículas con respecto a su forma original y el tamaño de partículas que varía en un rango muy amplio de pequeñas y grandes partículas. No se sabe de algún método que defina las partículas irregulares y geométricas claramente, sin embargo los métodos estadísticos han desarrollado y expresado claramente el tamaño y forma de las partículas individualmente, la dimensión se hace referencia al diámetro (59).

El diámetro promedio en peso es la suma de cada uno de los diámetros promedios por el por ciento retenido de las partículas y dividido entre la suma total del por ciento retenido (71). Fórmula 4.

$$d_{av} = \frac{\sum [\text{porcentaje retenido} \times \text{tamaño medio de partícula}]}{\sum [\text{porcentaje retenido}]} \dots\dots\dots 4$$

## 2. LOS METODOS INDIRECTOS PARA CARACTERIZAR COMPRIMIDOS.

Se refieren a las características de los comprimidos y son efectuados durante y después de la compresión.

El estado físico de la compresión (transmisión de fuerzas y de energías implicada hasta la compresión) y todas las técnicas que determinan las propiedades de los comprimidos, permiten deducir a posteriori las propiedades de materiales pulverizados (87).

### 2.1. Masa.

La masa de los comprimidos depende de la regularidad del llenado de la cámara de compresión.

### 2.2. Espesor.

Al igual que la masa de los comprimidos, el espesor informa sobre la regularidad del flujo hasta la compresión. Su medición se realiza con un vernier (26).

### **2.3. Resistencia al rompimiento (Dureza).**

Esta prueba informa sobre la cohesión y la compresibilidad de los polvos sin descuidar la influencia de los factores tecnológicos de fabricación y se determina con un durómetro (59, 28).

### **2.4. Disolución.**

El gran interés de esta prueba reside en la posibilidad de correlacionar los resultados de liberación in vitro con los de liberación in vivo. La disolución varía en función de la porosidad (76).

En general, la velocidad de disolución disminuye cuando la fuerza de compresión, el tamaño de partículas, la resistencia al rompimiento, el porcentaje de lubricantes, el porcentaje de aglutinantes aumenta (29,54).

### **2.5 Porosidad.**

La porosidad permite apreciar la importancia de los espacios intergranulares e interparticulares de los comprimidos, aspecto interesante no solo por la compresibilidad del polvo, más también para el mejor conocimiento del mecanismo de liberación del principio activo sobre todo de un forma de liberación prolongada (67,85).

La porosidad varía según las características físicas, los constituyentes y las fuerzas de aglomeración que se aplicaron en el momento de la fabricación.

La porosidad global de una forma seca es el resultado de sus espacios interparticulares sumados a los de los poros internos y de la superficie a su vez, de la granulometría, de la forma de las partículas y del proceso de aglomeración a que se sometió el sistema. Los poros de la superficie y los internos constituyen una característica de cada molécula, pero depende también de la forma y el tamaño (76).

## **3. POLIMEROS QUE SE EMPLEAN EN LA COMPRESION DIRECTA.**

La estructura del polímero depende de los monómeros y del procedimiento de síntesis empleada, de ahí que se produzcan materiales sólidos amorfos o particularmente cristalinos.

Nosotros encontramos así materiales termoplásticos y termoendurecibles (27).

Los termoplásticos: son los materiales plásticos que, por calentamiento, se ablandan y después funden. Estos pueden sufrir ciclos reversibles ablandamiento (calentamiento) y endurecimiento (enfriamiento) (86).

Los termoendurecibles: estos son los materiales plásticos que endurecen al calor y que pueden sufrir deformaciones reversibles (86).

### **3.1. Ventajas e Inconvenientes.**

#### **VENTAJAS.**

La principal ventaja reside en el hacer que se controle el mecanismo de liberación, es decir la estructura porosa de la matriz, elemento estructural galénico (19,81).

#### **INCONVENIENTES.**

La toxicidad de los plásticos puede ser puesta en evidencia, aunque esta no siempre es la misma si se utilizaran los diferentes aditivos de polimerización. Esto puede constituir un criterio para elegirlos, un ejemplo de ellas son las celulosas que presentan una calidad farmacéutica aceptable. Los polímeros utilizados como soportes deben de responder a ciertos criterios específicos (12, 81):

Deben ser atóxicos, inertes, en las condiciones del tracto gastrointestinal.

Deben formar estructuras porosas pero coherentes después de la compresión y resistencia a la desintegración (63).

### **3.2 Generalidades y trabajos realizados alrededor de polímeros dentro de compresión directa.**

#### **3.2.1 Carboximetilcelulosa sódica.**

Es un sólido blanco, inodoro, insípido y atóxico. Los productos de muy baja sustitución (0.1 o un poco más o menos) son solubles en una solución de NaOH al 6%, pero sólo después de enfriarlos hasta -10 °C en solución alcalina. Las celulosas de mayor grado de sustitución, quizá hasta 0.3 son solubles en solución al 6% de hidróxido de sodio a temperatura ordinaria.

Hay celulosas carboximéticas hidrosolubles con viscosidades que fluctúan desde 5 hasta 2000 centipoises en soluciones al 1% a 20 °C. A diferencia de las celulosas metilicas y etilicas hidrosolubles, la carboximetil sódica, es igualmente soluble en agua caliente y fría.

La viscosidad de las soluciones acuosas varía según el pH; cuando este es menor que 2, se precipita el soluto, y si es mayor que 10 la viscosidad es menor.

La carboximetilcelulosa es un polisacárido lineal altamente ionizable en solución. Las cadenas del polímero coloidal son separados y alineados en dirección del flujo debido a la distribución de las moléculas en constante repulsión. La carboximetilcelulosa se comprime fácilmente por compresión directa, presentando así una buena cohesión (78).

### 3.2.2 Carbopol 94.

Las resinas de carbopol exhiben excelentes compatibilidades con los materiales de uso cosmético, farmacéutico y en compuestos industriales a base de dispersiones acuosas. Las soluciones salinas disminuyen la eficiencia del carbopol, originando soluciones con grumos. Las sales divalentes causan más drásticas pérdidas en la eficiencia.

En el trabajo realizado por JULIDE AKBUGA se estudio las variaciones del carbopol en matrices hidrofílicas de furosemida, se evaluaron 3 tipos de carbomero, de diferente peso molecular. Las variables de respuesta a estudiar con respecto al porcentaje de fármaco liberado, fue el tipo y proporción de polímero y la fuerza de compresión. El polímero 941 permitió una escala nula de liberación, comparada con el carbomero 934 y el 940, mostrando un porcentaje de liberación de furosemida mayor del 80 %.

### 3.2.3 Hidroxipropilmetilcelulosa.

El peso molecular de este polímero varía desde 50,000, 200,000 y 500,000. Son solubles en agua, termooestables y termoplásticos con una transición cristalina de 69-71 °C.

La hiroxipropilmetilcelulosa ofrece ventajas de existencia no tóxica y con un costo bajo, este puede comprimirse directamente en matrices.

Entre los agentes gelificantes utilizados para la fabricación de matrices gelificantes utilizados para la fabricación de matrices hidrofílicas, la hidroxipropilmetilcelulosa, se comprime fácilmente por compresión directa, no degradándose el comprimido al contacto con el medio de disolución y presentan una superficie plana y regular (63).

BURI y DOLKER (19) estiman que las partículas de hidroxipropilmetilcelulosa presentan una buena cohesión por compresión directa. Además MALFROID y BENTEJAC (63) demostraron el interés del empleo de hidroxipropilmetilcelulosa en compresión directa.

J.L. AVAN y C. BROSSARD (5) en su estudio utilizaron 3 hidroxipropilmetilcelulosa: metocel K 100, K4M y EM. Las diferentes hidroxipropilmetilcelulosa son caracterizadas por su viscosidad nominal. Dentro del caso de estudio, la velocidad de liberación es principalmente influenciada por el porcentaje de agente gelificante (22).

Para favorecer la liberación y la disolución del principio activo poco hidrosoluble, los derivados hidrofílicos tales como la carboximetilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa se distinguen por su capacidad de absorción del agua.

#### **4. LUBRICANTES QUE SE EMPLEARON EN LA COMPRESION DIRECTA.**

##### *4.1 Función del lubricante.*

El lubricante evita que los polvos o granulados fluyan erráticamente en la tolva de alimentación de la tableteadora y ayuda a la expulsión del comprimido de la matriz después de la compresión de dicha mezcla.

Un lubricante presenta tres funciones (tabla VI): antiadherente, deslizante y lubricante; pero no todos presentan la misma eficacia en cada una de las funciones antes mencionadas.

El estearato de magnesio y el aerosil han presentado buenas propiedades de flujo (69).

*Tabla VI. Comparación de características de lubricación.*

	Antiadherente	Deslizante	Lubricante
Estearato (Ca Mg)	++	-	+++
Parafina	++	-	++++
Talco	+	++++	++
Almidón seco	++++	++++	-
Carbowax 4000	++	+++	+++

### a) Deslizantes.

Los deslizantes aseguran flujo uniforme y rápido del lecho granular. Se emplean a una concentración entre 1 y 3 % del total. (71) Tabla VII.

*Tabla VII. Tipos de deslizantes y su intervalo usual.*

Material	Intervalo usual (%)
Talco	5
Aerosil	1-3
Almidón	5-10

### b) Antiadherentes.

Impiden que el comprimido se adhiera a la matriz o a los punzones. Dada la naturaleza de la deformación (plástica) de los granulos, el material del comprimido tendrá tendencia a fluir dentro de los defectos, fracturas, crestas o valles que tengan las partes metálicas del recinto en que se compacta. Por lo tanto, su tendencia es a "anclarse" en tales estructuras y antiadherentes tienen por fin disminuir al mínimo posible este fenómeno. (71) Tabla VIII.

*Tabla VIII Tipos de antiadherentes y su intervalo usual.*

Material	Intervalo usual (%)
Talco	1-5
Estearato metálico	<1

### c) Lubricantes.

Facilitan el juego mecánico de las piezas metálicas (punzones- matriz).

## 4.2. Influencia del lubricante en las características de los comprimidos.

Algunas características de los comprimidos, en donde el lubricante tiene una influencia importante, son las siguientes:

- a) La friabilidad.
- b) Dureza.

c) Masa.

d) Disolución del principio activo

e) La densidad del polvo, distribución de tamaño de partícula porosidad del granulado y velocidad de flujo.

Los excipientes de compresión directa permiten mejorar las propiedades reológicas de un principio activo es decir. flujo y un mejor comportamiento en la compresión.

Los excipientes deben responder a las exigencias siguientes : ser inertes, compatibles, estables a la luz y al calor, actuar en porcentajes bajos, tener una granulometría equivalente a la del principio activo , que tenga un costo relativamente bajo (16).

### 4.3 Aplicaciones.

Los lubricantes también se pueden clasificar de acuerdo a su solubilidad (solubles en agua e insolubles). Tabla IX y X. La elección del lubricante depende en parte del modo de administración y tipo de tableta que se vaya a producir, de las propiedades de desintegración y disolución deseadas, la compatibilidad del fármaco y costo.

Los lubricantes insolubles en agua en forma general son más efectivos que los solubles en agua y son usados en pequeñas concentraciones. En la tabla IX se presentan los lubricantes insolubles y las concentraciones que se usan.

**Tabla IX** *Lubricantes insolubles en agua y su intervalo usual*

Material	Intervalo usual(%)
Estearato de Magnesio, calcio y sodio)	1/4-2
Acido estéarico	1/4-2
Talco	1-5

Lubricantes solubles en agua son usados en general cuando la tableta es completamente soluble en agua (ej. tabletas efervescentes).

**Tabla X.** *Lubricantes solubles y su intervalo usual*

Material	Intervalo usual(%)
Acido bórico	1
Benzoato de sodio	1-5
Carbowax	1-5
Acetato de sodio	5
Lauril sulfato	1-5

## ***IV OPTIMIZACION ESTADISTICA.***

---

### ***1. INTRODUCCION.***

Efectivamente, desde la etapa de concepción de un medicamento hasta su desarrollo y comercialización, y para responder las diferentes exigencias de eficacia, de seguridad, de adaptación y de rentabilidad, la optimización de los medios es o deberá estar permanentemente a todos los niveles.

La formulación farmacéutica constituye el aspecto más importante en el paso a un medicamento comercializado a partir de la molécula activa.

El formulador hace un trabajo que consiste esencialmente en encontrar una asociación; principio activo-excipientes y determinar diferentes procesos de fabricación, dando un producto terminado que tenga un grado de calidad aceptable en cuanto a los objetivos de seguridad, actividad, estabilidad y fabricación. Para cumplir este objetivo, debe respetarse ciertas restricciones que son impuestas a nivel:

- De la fabricación (conforme a las normas de la farmacopea, a las buenas prácticas de manufactura).
- Del comportamiento *in vitro* *in vivo* de la forma farmacéutica.
- De costos y comercialización.

La optimización de una formulación llega a ser complicada, especialmente por:

la existencia de interdependencia de aspectos contrarios entre ciertas propiedades, por ejemplo, una mejora de la resistencia a la ruptura de un comprimido tiene el riesgo de dar un tiempo de desagregación muy largo y por consiguiente, puede disminuir la velocidad de disolución y la biodisponibilidad.

el hecho de que el efecto de una variable sobre una misma propiedad no es independiente del nivel de las otras variables.

el comportamiento específico de ciertos principios cuando son incorporados a la mezcla de excipientes

Teniendo en cuenta las complicaciones precedentes, la aplicación de técnicas de optimización presentan varias ventajas, entre las cuales podemos mencionar:

□ dan la información sobre efectos y las interacciones de las variables. El efecto de una variable representa el cambio provocado en la respuesta o en la propiedad estudiada en función de los niveles de esta variable (6, 72).

□ permiten reducir el número de experiencias y por consiguiente los costos y el tiempo, además de establecer una organización óptima de la investigación (6)

□ permiten la obtención de superficies de respuesta de las variables implicadas (14).

## **2. TÉCNICAS DE OPTIMIZACIÓN ESTADÍSTICA.**

Las técnicas de optimización estadística pueden ser clasificadas en dos categorías (40, 86, 87):

\* Técnicas de optimización indirecta: tienen como finalidad la construcción de un modelo explícito para aproximar la ecuación real de la superficie de respuesta y estimar así las propiedades del producto. Frecuentemente se establece un plan de experiencias para decidir el número de ensayos y las condiciones experimentales. Ejemplo: planes factoriales completos, planes factoriales fraccionados, método de Box y Wilson...

\*Técnicas de optimización directa: tienen como finalidad buscar el óptimo utilizando la superficie real sin determinarla entre los cuales tenemos: EVOP (Operación evolutiva), Simplex de Box y Drapper. Los métodos consisten en general en investigar el óptimo a través de las variaciones de los modelos de las variables, eliminando los ensayos menos adaptados (78).

## **3. CLASIFICACION DE LOS PLANES DE EXPERIENCIAS.**

Un plan experimental es un conjunto de experiencias, organizadas de acuerdo a una metodología bien determinada, para estudiar el efecto de uno o varios factores sobre una o varias respuestas seleccionadas. La estructura de un plan experimental está en función de los objetivos y restricciones fijadas a cada caso de estudio.

Varios textos de base tratan los planes de experiencias de la siguiente manera:

**\*Los planes ortogonales:**

Sin control de heterogeneidad:

- planes factoriales

Con un control de heterogeneidad:

- bloques completamente al azar

Con varios controles de heterogeneidad:

- cuadrado latino

- cuadrado grecolatino

- hipercuadrado

Con control de heterogeneidad confundido con una o varias fuentes de variación

- confundidos

- "split-plot"

**\* Los planes no ortogonales:**

Con un control de heterogeneidad:

- bloques incompletos balanceados o equilibrados

Con dos controles de heterogeneidad

- cuadrados latinos incompletos o cuadrados de YOUNDEN

En nuestro estudio tratamos únicamente los planes factoriales.

## **4. EXPERIMENTACION FACTORIAL.**

### **Definición y observaciones.**

La experimentación factorial permite hacer variar en conjunto y de una manera todas las variables estudiadas, obteniendo el máximo de información con el mínimo de ensayos.

Con relación al método clásico los planes factoriales permiten: aumentar la calidad de la precisión, aumentar la información, o por una misma información disminuir el número de ensayos, sobretodo estimar las interacciones entre variables, si ellas existen.

Un factor representa la variable estudiada es decir toda condición experimental que puede hacer variar de un ensayo a otro. Este factor puede ser cuantitativo en una variación continua y puede ser cualitativo en una variación discontinua.

Un tratamiento representa el conjunto de condiciones durante un ensayo (combinación de los niveles de los diferentes factores para una experiencia dada).

La respuesta es el resultado de un ensayo. El efecto de un factor es el cambio de respuesta, inducidas por un cambio de nivel de factor.

La interacción traduce la noción de no actividad de los factores. Hay interacción entre factores cuando no son independientes es decir cuando el efecto de uno es función de la combinación de los niveles de los otros.

Los planes factoriales estudian a la vez los factores cualitativos, cuantitativos o los dos a la vez.

Es decir en un plan factorial F factores y N niveles; el número de experiencias es de:

$$N^F$$

En un plan, el número de niveles pueden ser el mismo o diferente para cada uno de los factores, ejemplo:

Para el factor A se tiene 2 niveles y para el factor B tres niveles por lo tanto; el número de experiencias =  $2^1 \times 3^1 = 6$  planes mixtos

Para la realización de un plan, las experiencias son totalmente aleatorias. En ciertos casos, para disminuir el número de ensayos cuando las variables a estudiar o sus niveles son numerosos, los planes factoriales completos pueden ser modificados por técnicas como el fraccionamiento o la "confusión", esto permite también controlar la varianza residual debida a los factores del entorno experimental y que no son estudiadas.

El estudio estadístico de los planes de experiencias esta basado en el análisis de la varianza.

El dominio experimental es el dominio de variación de los factores, en la práctica esta delimitado por el conjunto de restricciones aplicadas a la experimentación.

La solución de este dominio es muy importante por que, la superficie de respuesta es comúnmente representada por una expresión polinomial. Si el dominio experimental es muy grande, los polinomios simples no pueden traducir la complejidad de tal superficie. Si por el contrario el dominio es muy pequeño, se tiene el riesgo excepto si el plan ha sido bien seleccionado.

El plan factorial consiste en controlar varios parámetros y estudiar sus efectos a uno o dos o varios niveles (44).

Es un método eficaz que determina las variables significativas y sus interacciones; además el efecto de cada parámetro es evaluado con la misma precisión. La aplicación es amplia porque es posible controlar y estudiar los parámetros relativos al proceso, a la fórmula o los dos simultáneamente (15, 23, 82).

A fin de facilitar el estudio de la influencia de los factores principales y de sus interacciones sobre las respuestas, se asocia a cada factor  $P_i$  una variable centrada reducida  $X_i$ , llamada variable codificada. Este cambio de variable tiene como finalidad normalizar la variación entre -1 y +1, cualquiera que sea el intervalo de variación ( $P_{m\acute{a}x} - P_{m\acute{i}n}$ ) y las unidades de los parámetros físicos considerados  $X_i$ , es calculada como sigue:

$$X_i = \frac{2(P_i - \bar{P})}{P_{m\acute{a}x} - P_{m\acute{i}n}} \dots 5$$

Donde:

$X_i$  = variable centrada reducida

$P_i$  = parámetro medido en unidades reales

$\bar{P}$  = valor medio del parámetro =  $(P_{m\acute{i}n} + P_{m\acute{a}x})/2$

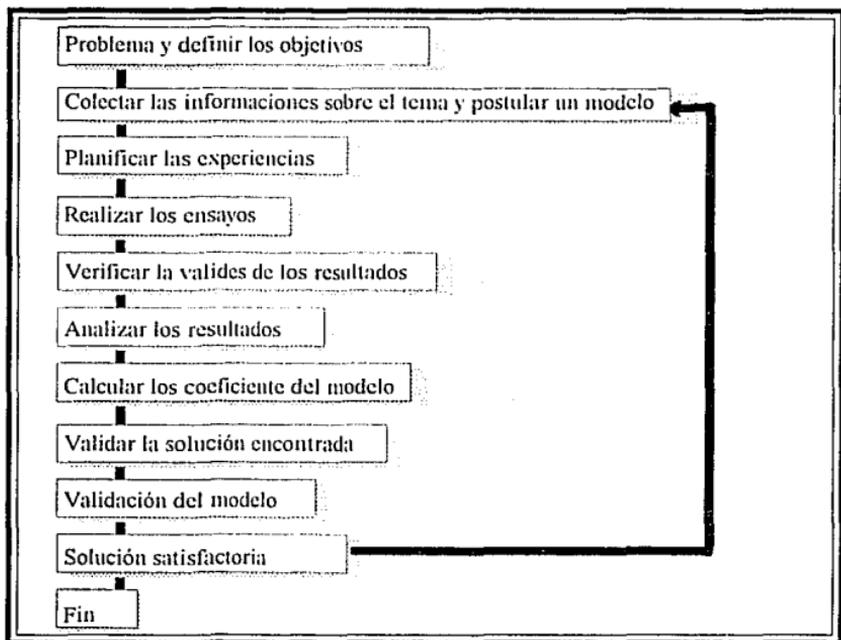
## 5 CONSTRUCCION DE UN PLAN EXPERIMENTAL.

No se recomienda utilizar los planes experimentales como recetas, es necesario hacer un uso razonado. Debe ser una herramienta de resolución de problemas en donde todos los datos, las necesidades y las soluciones han sido previamente analizadas en forma seria y metódica.

Por consiguiente es indispensable planificar y optimizar la organización del plan experimental.

A continuación se describe las etapas para la optimización estadística por métodos indirectos (determinación de modelos y superficies de respuesta). Fig7.

**Figura 7. Etapas para la optimización estadística por métodos indirectos.**



### 5.1 Plantear el problema y definir los objetivos.

Se puede hacer una lluvia de ideas (Brain storming) para definir si se trata de :

- identificar los parámetros críticos
- optimizar una respuesta
- resolver un problema existente
- estudiar un nuevo proceso

Es esencial caracterizar la situación y plantear claramente el problema:

- para estar seguro de que se trata
- para asegurar que la experimentación es necesaria
- y sobre todo para determinar a qué se quiere llegar.

Es decir, es necesario precisar claramente los objetivos por que un plan de experiencias se planifica en función de lo que se quiere hacer.

### ***5.2 Colectar información sobre el tema y postular un modelo.***

Utilizar los conocimientos teóricos y bibliográficos, las experiencias anteriores, así como los problemas que se hayan tenido analogías con el tema tratado; esto nos puede proporcionar soluciones y profundizar más.

Sin hipótesis, los ensayos no pueden ser analizados: el número de parámetros y el número de valores por parámetro son tales el número de combinaciones y por consiguiente de ensayos es impresionante. En el plan de experiencias la hipótesis debe ser el resultado de un análisis de toda la información sobre el tema, la cual de un análisis de toda la información sobre el tema, la cual debe ser formalizada.

### ***5.3 Planificar las experiencias.***

Hay varias técnicas experimentales. La selección de una u otra depende del objetivo del ensayo, del número de parámetros de los imperativos de producción, etc. En todos los casos, es necesario simplificar ya que la complejidad de los ensayos aumenta de manera exponencial con el número de parámetros. En esta fase se debe:

-listar los factores susceptibles de tener una influencia sobre la o las características estudiadas (respuesta).

-Clasificar los factores en factores controlados y no controlados.

-Definir el dominio de variación o el valor de ajuste de los factores controlados.

- definir con precisión las propuestas estudiadas así como su medida.

-Seleccionar los principales parámetros a estudiar primero.

-Definir la matriz de experiencias en unidades reales y en unidades codificadas así como la cronología de los ensayos, los medios materiales y humanos, las modalidades de ejecución de los ensayos a detalle; los procedimientos, el seguimiento, etc.

Este trabajo debe ser hecho en colaboración con el especialista en diseños experimentales.

#### **5.4 Realizar los ensayos.**

En principio, esta etapa es una simple operación de ejecución. La realización de ensayos debe desarrollar según el plan propuesto. Sin embargo, es imperativo observar los resultados como se realizaron y registrar todo evento que sobrevenga durante el ensayo y la hora a la cual se produce. Esto es extremadamente útil para el análisis de resultados de los ensayos.

En particular es muy importante, anotar sistemáticamente y en permanencia los valores tomados por los factores no controlados: Temperatura, higrometría, operador, etc.

#### **5.5 Verificar la validez de los resultados.**

Es preciso asegurarse que los ensayos han sido realizados según el plan, si no es así hay que tomar en cuenta las desviaciones con respecto al valor planificado o esta verificación debe ser hecha antes de la explotación de los resultados, para determinar si es necesario, repetir ciertos ensayos o plantear otros problemas estadísticos.

#### **5.6 Análisis estadístico de los resultados.**

El análisis de resultados fue hecho conforme a lo previsto por el plan experimental, sin embargo es necesario recordar que cualquiera que sea su potencia, una técnica de análisis de datos no podrá jamás compensar una insuficiencia del plan experimental. Los cálculos son a veces largos y sobre todo repetitivos. Existe actualmente una serie de programas ("software") disponibles en el mercado que permiten acelerar ciertos cálculos intermedios efectuar ciertas pruebas estadísticas estándar y ciertos análisis de datos; no obstante es necesario ser extremadamente prudente. Es siempre primordial poner en alerta al experimentador contra los riesgos de un empleo sistematizado.

##### **5.6.1. Modelización.**

Es frecuente que una respuesta no pueda ser escrita por un modelo teórico fundado sobre leyes físicas.

Se recurre entonces a un modelo empírico seleccionado para estudiar la respuesta en forma matemática en el dominio experimental de estudio con el fin de hacer una presentación condensada de los resultados (modelo descriptivo) o de la previsión de experiencias no efectuadas (modelo predictivo).

Generalmente, los modelos empíricos utilizados son modelos polinomiales de grado comúnmente inferior o igual a 2 muy raramente alcanza a 3.

Estos modelos son determinados generalmente por la técnica de regresión múltiple.

A continuación se tratan algunas nociones que ayudan a la comprensión del estudio estadístico para el cálculo de los coeficientes del modelo.

El coeficiente de correlación múltiple,  $r^2$ , que puede variar dentro 0 y 1 traduce la capacidad del poder predictivo inherente al modelo para explicar la realidad experimental. El valor débil de  $r^2$  puede tener como origen ya sea un error experimental elevado o una inadecuación del modelo postulado. Solo la repetición de experiencias realizadas en las mismas condiciones permiten eliminar esta ambigüedad; se determina por la ecuación siguiente:

Ecuación

$$R^2 = \frac{SC_{\text{mode}}}{SC_{\text{total}}} = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \dots\dots\dots 6$$

Donde:

$\hat{y}_i$  = respuesta predicha

$y_i$  = respuesta experimental

SC mode = suma de cuadrados del modelo

SC total = suma de cuadrados del total

$R^2$  = coeficiente de correlación

El interés global que ofrece un modelo postulado para predecir una respuesta en un dominio experimental examinado con respecto al valor promedio de la respuesta, puede ser evaluado con la ayuda de la prueba de Fisher-Snedecor (F) y caracterizado por una probabilidad creciente con el interés:

$$F_{\text{mod}} = \frac{S^2_{\text{mod}}}{S^2_{\text{total}}} = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 / (P - 1)}{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y})^2 / (n - P - 1)} \dots\dots\dots 7$$

$P$  = número de parámetros (coeficientes)  $\dots\dots\dots 7$

$n$  = número de experiencias

$F_{\text{mod}}$  = prueba de Fischer-Snédecor

Cuando en un modelo de respuesta, un coeficiente posee una alta probabilidad de ser no nulo (>95%), es juzgado como que posee una influencia significativa. Este criterio permite si se presenta el caso de simplificar el modelo de respuesta por eliminación los coeficientes no significativos. La probabilidad de los coeficientes puede ser evaluada por una prueba de student (t).

$$t_{b_i} = \frac{b_i}{S_{b_i}}$$

$b_i$  = valor del coeficiente  $i \dots\dots\dots 8$

$S_{b_i}$  = desviación estándar de  $b$

Los residuos son las diferencias entre los valores reales ( $Y_i$ ) y los valores predichos por los modelos ( $\hat{Y}_i$ ). Estos residuos indican la variabilidad debida al error experimental y las variaciones debidas al modelo. Es deseable un valor débil de la varianza residual.

$$\text{Residuo} = R_E = Y_i - \hat{Y}_i;$$

$$E_R = \frac{(Y_i - \hat{Y}_i)}{Y_i} \times 100$$

$$S^2_{\text{error}} = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2 / gl_{\text{error}} \dots\dots\dots 9$$

$E_r$  = error relativo

$gl_{\text{error}}$  = grados de libertad del error

### **5.7. Validar la solución encontrada (Validación del modelo).**

La validación consiste en realizar uno o varios ensayos en puntos del dominio experimental no considerados en la matriz de experiencias a partir de los resultados, el análisis de los residuos y del error relativo, permiten decidir la investigación o no de un modelo de orden superior.

Cuando varios ensayos son realizados en las mismas condiciones (niveles experimentales), una validación adecuada implica una variación débil (C.V. y S bajos).

Si el modelo lineal es validado para el plan alejado de las condiciones óptimas, es posible realizar una serie de experiencias suplementarias para aproximar el óptimo.

La experimentación se finaliza cuando la respuesta es satisfactoria o cuando los coeficientes del modelo llegan a ser altamente significativos.

***PARTE***  
***EXPERIMENTAL***

---

---

## ***I. OBJETIVOS***

---

Obtener una formulación para comprimidos de furosemida con una liberación mínima de 80% en 8 horas; a través del estudio del efecto de los parámetros: tipo de polímero, tipo de lubricante, concentración de lubricante y fuerza de compresión.

Y que tales formulaciones cumplan con las características reológicas y características de comprimidos: disolución y resistencia a la ruptura para una formulación tecnológicamente viable.



## II. DESCRIPCION DEL PROCESO DE ELABORACION DE LOS COMPRIMIDOS DE FUROSEMIDA.

### 1. FORMULA BASE

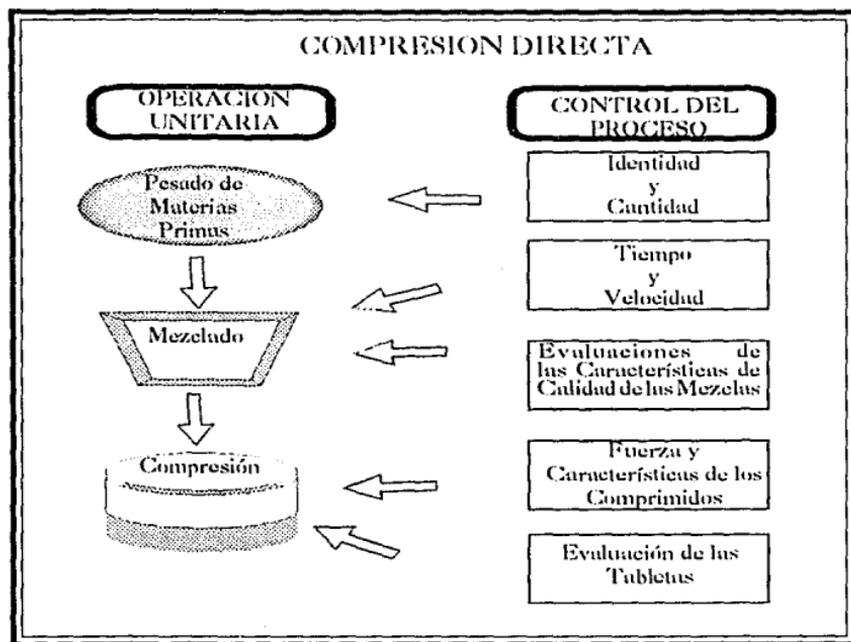
En la tabla XI se muestra la forma básica de los comprimidos de furosemida.

Tabla XI. Fórmula base para comprimidos de furosemida.

FORMULA BASE	CANTIDAD
FUROSEMIDA	20 %
MEZCLA DE POLIMEROS	100 % - (20% + X %)
LUBRICANTE	X %

### 2. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO.

Figura 8. Diagrama de proceso de fabricación de comprimidos de furosemida.



### 3. OPERACIONES DE FABRICACION.

#### 3.1. Pesado de Materias Primas

Se peso la cantidad correspondiente a 120 tabletas: 24 g por formulación de acuerdo a la fórmula base mostrada en la tabla XI. Para las materias primas, furosemda, Estearato de magnesio, Talco y Aerosil, se ocupó la Balanza Analítica (Sauter August KGD'7470 Ebingen 1 West Germany). Mientras que para los polímeros Carboximetil Celulosa Sódica, Carbopol e Hidroxipropil Metil Celulosa se utilizó la Balanza Granataria (Triple Beam Balance No. 59161 Ohaus Seacle Corporation Florham Party N.J. USA).

#### 3.2. Mezclado

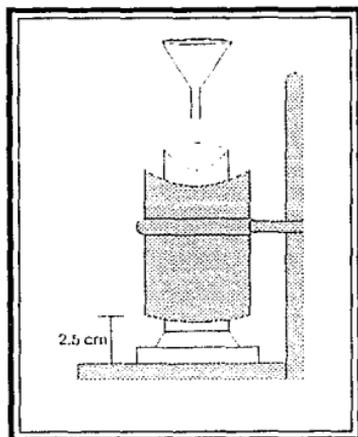
Para el mezclado se tomo la cantidad correspondiente para cada formulación, (24 g por formulación) se colocó en una bolsa de polietileno, se mezcló en forma manual de manera uniforme, a un tiempo constante de 10 minutos por formulación.

#### 3.3. Evaluaciones de las Mezclas a Comprimir.

$$V_{10} - V_{500}$$

Para cada formulación se colocó una cantidad equivalente a 25 g de la mezcla en una probeta de 50 ml. Se tomó la lectura de volumen inicial introduciendo un disco o plato metálico circular para uniformar la superficie de medición, debido a que los polvos no presentan planos horizontales y no permiten una lectura fácil. La cinética de compactación se realizó midiendo lecturas de volumen a 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 y 500 golpes, fijando alturas (a 2.5 cm de la base del soporte al tubo), Fig 9, con la ayuda de un tubo de plástico sostenido de un soporte universal (33). Se calcularon diferencias entre volúmenes a 10 golpes y volumen a los 500 golpes. Con los mismos datos se graficó la cinética de compactación (Número de golpes vs volúmenes); ello fue realizado por triplicado.

Figura 9. Esquema para evaluar volúmenes de las mezclas a comprimir.



## Densidades

Se realizó según la siguiente fórmula:

$$D = m/v \dots\dots\dots 10$$

m = masa del polvo utilizado para la prueba (g)

v = volumen ocupado por el polvo (ml)

## Porosidad

Considerando los resultados de Densidad compactada y Densidad aparente se procedió a calcular la porosidad utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Porosidad} = 1 - \frac{\text{Densidad Aparente}}{\text{Densidad Compactada}} \dots\dots\dots 11$$

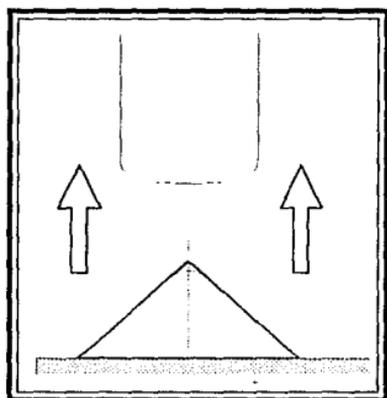
## Distribución del tamaño de partícula

Se tomaron 20 g de la mezcla por formulación para determinar el tamaño de partícula. Colocándose la mezcla en un juego de tamices con números 10, 20, 30, 50, 60, 80, y 100 (USA Standar), se puso sometió a vibración durante 20 min en un equipo Erweka. Cada tamiz fue pesado antes de colocar el polvo y después de la prueba. Se calcularon sus diferencias. Los cálculos para obtener la distribución del tamaño de partícula se realizaron según PARROT (71).

Figura 10. Esquema representativo del ángulo de reposo.

## Ángulo de reposo

El aparato descrito por DEVICE (53) (figura 10) fue utilizado para determinar el ángulo de reposo. se trabajó con la cantidad de 20 g de la mezcla por lote y por triplicado, colocándose dentro del tubo de plástico. El tubo de la base fue quitado. para enseguida medirse el ángulo resultante, con ayuda de un transportador, para cada lote.



## Factor de compresibilidad

Se midió indirectamente con los datos  $V_{10}$  y  $V_{500}$ , obtenidos en la sección  $V_{10} - V_{500}$ , para cada formulación y por triplicado, se aplicó la fórmula 3.

### 3.4. Compresión.

La compresión de la mezcla se realizó en una Prensa de Laboratorio (Carver Laboratory Press Model C Ser. No. 35 000-910 Fred S. Carver Inc.) con dispositivos para medir la fuerza de compresión, en toneladas.

Con una carga por tableta de 200 mg, pesada en Balanza Analítica (Sauter, August Sauter KG D-7470 Ebingen A West-Germany), se comprimieron 50 tabletas por lote; con un tiempo de compresión de 10 segundos; se utilizaron dos fuerzas de compresión 1 y 3 toneladas; con punzones concavos de 8 mm de diámetro de acero inoxidable.

### 3.5. Evaluación de Comprimidos

#### Resistencia a la Ruptura (Dureza)

Se les determinó resistencia a la ruptura a 10 tabletas por formulación en el Durómetro marca Erweka mod. TBH28.

#### Disolución

La disolución se realizó según la especificación de la USP XXII con el aparato 2, marca "BG TECNICA CALIDAD PRECISION" a 50 rpm, 37°C, solución buffer de fosfatos pH=5.8, las evaluaciones del porcentaje de principio activo disuelto se realizó a los tiempos 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0 y 8.0 horas de iniciado el ensayo. Para la cuantificación de Furosemida<sup>1</sup> se usó el espectrofotómetro Beckmann DU-65 a una longitud de onda de 274 nm. Se tomó la lectura de un estándar de referencia USP para evaluar la cantidad de principio activo disuelto.

---

<sup>1</sup> Debido a la inestabilidad que presenta la furosemida ante la luz, se protegieron las muestras con papel aluminio.

### **III. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL**

#### **1. FACTORES FIJOS**

Los factores que no se van a estudiar, pero que se mantendrán fijos son el tamaño del lote, las condiciones de mezclado, masa del comprimidos, entre otros. En la tabla XII se muestran dichos factores.

*Tabla XII. Factores fijos.*

Cantidad de principio activo	40 mg/comprimido
Tamaño del lote	24 g
Masa de comprimidos	200 mg
Punzones concavos	8 mm
Tiempo de mezclado	10 min
Tiempo de Compresión	10 seg.
Prensa de Laboratorio	Carver press

#### **2. FACTORES DE ESTUDIO**

Las características farmacotécnicas de los comprimidos se estudiaron en función del efecto de 4 factores:

**P1 = Tipo de polímero (variable cualitativa discontinua)**

**P2 = Tipo de lubricante (variable cualitativa discontinua)**

**P3 = Fuerza de compresión (variable cuantitativa continua)**

**P4 = Concentración de lubricante (variable cuantitativa continua)**

Las mezclas de Carboximetil celulosa sódica - Carbopol y Carboximetil celulosa sódica - Hidroxipropilmetil celulosa se eligieron en función de los resultados reportados por HERNANDEZ B.E.(48).

Las mezclas de los lubricantes Estearato de Magnesio-Talco y Estearato de Magnesio-Aerosil se eligieron apartir del conocimiento de lubricación, antiadherencia y acción deslizando que poseen dichos materiales, Tabla XIII.

Tabla XIII. Propiedades de lubricación del estearato de magnesio, talco y aerosil.

Lubricante	Antiadherente	Deslizante	Lubricante
Estearato de Magnesio	++	-	+++
Talco	+	++++	++
Aerosil	++	+++	++++

La Fuerza de Compresión utilizada fue de 1 y 3 Toneladas

De tal forma, el estudio de la influencia de estos factores y sus interacciones sobre las respuestas, se asocio a cada factor  $P_i$  una variable centrada reducida  $X_i$ , llamada *codificada*. Tales variables presentan el interés de una variación normalizada entre -1 y +1 cualquiera que sea el intervalo de variación ( $P_{min}$ ,  $P_{max}$ ) y las unidades de los parámetros físicos  $P_i$  considerados. Para obtener el valor de la variable codificada se trabajó con la fórmula 5.

Apartir de dicha fórmula se construyeron las siguientes tablas (XIV, XV), donde se presentan los niveles de estudio de cada factor: a nivel mezclas a comprimir y a nivel comprimidos.

**Tabla XIV. Factores de estudio para las mezclas a comprimir.**

FACTORES DE ESTUDIO			
Factor (unidades)	NIVELES		
	-1	0	+1
X1=TIPO DE LUBRICANTE	1Estearato de Magnesio: 1Taleo MEZCLA 1		3Estearato de Magnesio: 1Aerosil MEZCLA 2
X2=TIPO DE POLIMERO	19 CMCs: 1Carbopol MEZCLA 1		19 CMCs: 1HPMC MEZCLA 2
X4=CONCENTRACION DE LUBRICANTE (%)	0	1.75	3.5

**Tabla XV. Factores de estudio para los comprimidos de furosemida.**

FACTORES DE ESTUDIO			
Factor (unidades)	NIVELES		
	-1	0	+1
X1=TIPO DE LUBRICANTE	1Estearato de Magnesio: 1Taleo MEZCLA 1		3Estearato de Magnesio: 1Aerosil MEZCLA 2
X2=TIPO DE POLIMERO	19 CMCs: 1Carbopol MEZCLA 1		19 CMCs: HPMC MEZCLA 2
X3=FUERZA DE COMPRESION (Ton)	1		3
X4=CONCENTRACION DE LUBRICANTE (%)	0	1.75	3.5

### 3. VARIABLES DE RESPUESTA

Las Respuestas se dividieron en dos partes, las respuestas a nivel de las mezclas a comprimir y a nivel de los comprimidos de furosemida, asignándole una "Y" y un número para identificarlas.

*Respuestas a nivel de mezclas a comprimir.*

$$Y1 = V_{10} - V_{500} \text{ (ml)}$$

Y2 = Factor de Compresibilidad (%)

Y3 = Densidad Aparente (g/ml)

Y4 = Densidad Compactada (g/ml)

Y5 = Porosidad

Y6 = Angulo de Reposo (°)

Y7 = Tamaño de Partícula (nm)

*Respuestas a nivel de los comprimidos*

Y8 = Resistencia a la Ruptura (KgF)

Y9 = Disolución (%)

### 4. DISEÑO EXPERIMENTAL

El diseño experimental que nosotros adoptamos, para obtener las respuestas a nivel de mezclas a comprimir, comprende 14 experiencias descritas en la tabla XVI. En términos de factores verdaderos y variables *codificadas* asociadas. Ella esta basada en un diseño factorial  $2^2$  para P1 y P2, Tipo de polímero y Tipo de lubricante y un  $3^1$  para P4, Concentración de lubricante, 2 de las experiencias fungen como blancos (13 y 14). El modelo postulado fué:

$$Y_i = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_4X_4 + b_{12}X_1X_2 + b_{14}X_1X_4 + b_{24}X_2X_4 + b_{41}X_4X_1$$

Para las respuestas a nivel comprimidos se realizo un diseño factorial 2<sup>3</sup> para P1, P2 y P3, para Tipo de Lubricante, Tipo de Polímero y Fuerza de Compresión respectivamente y 3<sup>1</sup> para P4 o Concentración de Lubricante, obteniendo un total de 28 experiencias. 4 de ellas se realizaron sin lubricante (blancos) (Tabla XVII), el modelo postulado para las respuestas a nivel de comprimidos fue:

$$Y_i = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + b_{12}X_1X_2 + b_{13}X_1X_3 + b_{14}X_1X_4 + b_{23}X_2X_3 + b_{24}X_2X_4 + b_{34}X_3X_4 + b_{123}X_1X_2X_3 + b_{124}X_1X_2X_4 + b_{134}X_1X_3X_4 + b_{234}X_2X_3X_4 + b_{1234}X_1X_2X_3X_4$$

Tabla XVI. Diseño experimental para las respuestas a nivel mezclas a comprimir.

Tratamiento No.	UNIDADES REALES			UNIDADES CODIFICADAS		
	TL	TP	CL (%)	X1	X2	X4
1	1	1	0.5	-1	-1	-0.714
2	1	1	2.0	-1	-1	0.143
3	1	1	3.5	-1	-1	1.000
4	1	2	0.5	-1	1	-0.714
5	1	2	2.0	-1	1	0.143
6	1	2	3.5	-1	1	1.000
7	2	1	0.5	1	-1	-0.714
8	2	1	2.0	1	-1	0.143
9	2	1	3.5	1	-1	1.000
10	2	2	0.5	1	1	-0.714
11	2	2	2.0	1	1	0.143
12	2	2	3.5	1	1	1.000
13	0	1	0	0	-1	-1.000
14	0	2	0	0	1	-1.000

Tabla XVII. Diseño experimental para la respuesta a nivel comprimidos.

TRATAMIENTO No.	UNIDADES REALES				UNIDADES CODIFICADAS			
	TL	TP	FC (TON)	CL (%)	X1	X2	X3	X4
1	1	1	1	0.5	-1	-1	-1	-0.714
2	1	1	1	2.0	-1	-1	-1	0.143
3	1	1	1	3.5	-1	-1	-1	1.000
4	1	1	3	0.5	-1	-1	1	-0.714
5	1	1	3	2.0	-1	-1	1	0.143
6	1	1	3	3.5	-1	-1	1	1.000
7	1	2	1	0.5	-1	1	-1	-0.714
8	1	2	1	2.0	-1	1	-1	0.143
9	1	2	1	3.5	-1	1	-1	1.000
10	1	2	3	0.5	-1	1	1	-0.714
11	1	2	3	2.0	-1	1	1	0.143
12	1	2	3	3.5	-1	1	1	1.000
13	2	1	1	0.5	1	-1	-1	-0.714
14	2	1	1	2.0	1	-1	-1	0.143
15	2	1	1	3.5	1	-1	-1	1.000
16	2	1	3	0.5	1	-1	1	-0.714
17	2	1	3	2.0	1	-1	1	0.143
18	2	1	3	3.5	1	-1	1	1.000
19	2	2	1	0.5	1	1	-1	-0.714
20	2	2	1	2.0	1	1	-1	0.143
21	2	2	1	3.5	1	1	-1	1.000
22	2	2	3	0.5	1	1	1	-0.714
23	2	2	3	2.0	1	1	1	0.143
24	2	2	3	3.5	1	1	1	1.000
25	0	1	1	0	0	-1	-1	-1.000
26	0	1	3	0	0	-1	1	-1.000
27	0	2	1	0	0	1	-1	-1.000
28	0	2	3	0	0	1	1	-1.000



## IV. RESULTADOS

### I. RESULTADOS DEL ANALISIS DE LAS MEZCLAS A COMPRIMIR

Los resultados a nivel de las mezclas a comprimir se muestran en la tabla XVIII y figura 11.

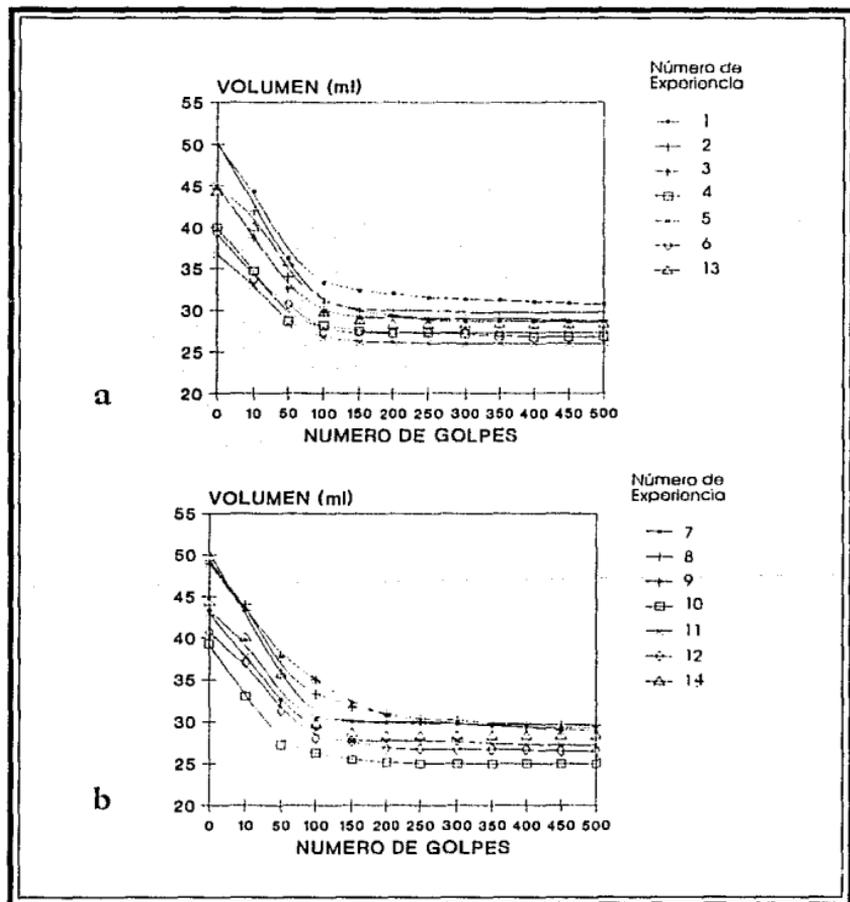
Tabla XVIII. Resultados del análisis de las respuestas a nivel de las mezclas a comprimir.

TRATAMIENTO No.	Y1 (ml)	Y2 (%)	Y3 (g/ml)	Y4 (g/ml)	Y5	Y6 (°)	Y7 (mm)
1	13.67	63.08	0.50	0.81	38.27	54.7	576
2	13.33	55.76	0.50	0.83	39.76	57.0	642
3	10.27	57.51	0.50	0.83	39.76	53.7	603
4	7.83	49.08	0.54	0.78	30.77	60.0	384
5	7.00	41.03	0.53	0.87	39.08	58.0	540
6	6.33	44.00	0.61	0.87	29.89	59.0	635
7	10.33	47.77	0.55	0.81	32.09	50.0	643
8	14.50	67.23	0.48	0.81	40.74	55.7	395
9	14.33	68.96	0.49	0.96	48.96	54.3	668
10	8.00	57.33	0.54	0.79	31.65	56.7	549
11	10.50	58.29	0.53	0.85	37.65	56.7	460
12	10.50	53.47	0.56	0.86	34.88	50.3	491
13	11.67	56.52	0.51	0.79	35.44	55.0	771
14	13.00	69.73	0.46	0.79	41.77	59.0	831

Y1=V10-V500, Y2=factor de compresibilidad, Y3=densidad aparente, Y4=densidad compactada, Y5=porosidad, Y6=ángulo de reposo, Y7=diámetro promedio de partícula.

### 1.1 Cinética de compactación de las mezclas a comprimir.

Figura 11 (a,b). Cinética de compactación. Es mostrado el comportamiento cuando es utilizado los dos tipos de mezclas de lubricante. (b) 3Esterato de Magnesio + 1Aerosil. (a) 1 Esterato de Magnesio + 1Talco.



## 2. RESULTADOS DE LAS EVALUACIONES DE LOS COMPRIMIDOS

En la tabla XIX y la figura 12, se muestran los resultados de las 28 experiencias asignadas en el diseño experimental, el Porcentaje de Principio activo disuelto (%) y la Resistencia a la Ruptura (KgF), de las tabletas de furosemida.

Tabla XIX. Resultados de las evaluaciones a nivel de los comprimidos.

TRATAMIENTO No	P.A. DISUELTOS EN 4 HORAS (%)	RESISTENCIA A LA RUPTURA (kgf)
1	84.90	32.94
2	79.45	23.25
3	102.51	19.37
4	78.30	33.04
5	79.45	26.51
6	87.05	22.13
7	83.70	20.09
8	76.41	15.09
9	95.24	11.12
10	69.24	21.82
11	88.07	15.30
12	90.50	11.73
13	54.30	32.94
14	56.16	28.35
15	55.03	23.25
16	64.87	32.94
17	53.21	30.90
18	55.99	28.25
19	92.32	17.64
20	92.81	9.59
21	79.08	15.30
22	93.78	21.92
23	93.78	9.38
24	89.04	15.60
25	81.32	32.33
26	76.41	32.02
27	76.44	28.25
28	83.82	26.92

## 2.1. Perfiles de disolución para los comprimidos de furosemida.

Figura 12. Perfiles de disolución de los comprimidos de furosemida. Enfocando el efecto del tipo de polímero y tipo de lubricante. (a) Estearato de Magnesio-Talco y CMCs-Carbopol, (b) Estearato de Magnesio-Talco y CMCs-HPMC.

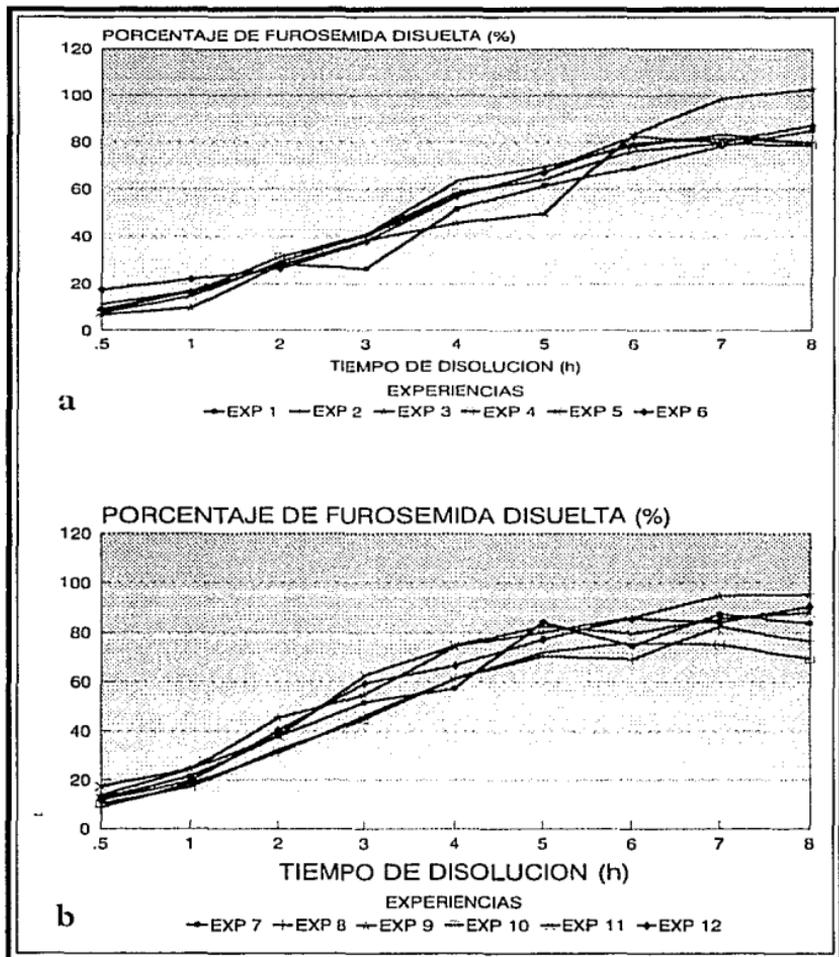
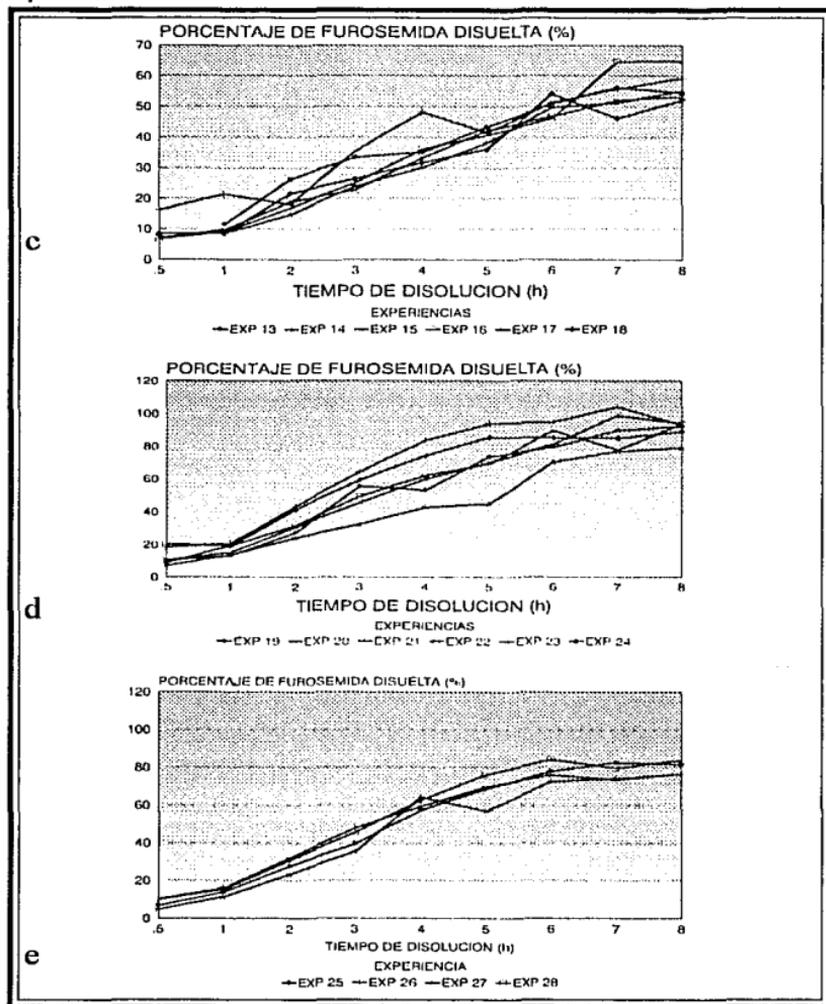


Figura 13. Perfiles de disolución de los comprimidos de furosemida. Enfocando el efecto del tipo de polímero y tipo de lubricante. (c) Estearato de Magnesio-Aerosil y CMCs-Carbopol, (d) Estearato de Magnesio-Aerosil y CMCs-HPMC y (e) Blancos del diseño experimental.





## V. ANALISIS DE RESULTADOS

Los datos obtenidos de los diseños experimentales para cada respuesta fueron procesados en el programa estadístico S.A.S. (System Analysis Statics. Institute Inc. SAS Circle Box 8000 Cary, NC 27512-8000) versión 6, para PC, con el módulo GLM (General Linear Model), con extensiones para obtener el análisis de residuales.

### 1. MODELIZACION.

Los resultados de la modelización de las respuestas a nivel de las mezclas a comprimir y a nivel de los comprimidos se muestran en la tabla XX.

**Tabla XX. Recapitulación de resultados de los modelos simplificados de las variables de respuesta.**

RESPUESTA	PARAMETRO	COEFL. ESTIMADO	PROBABI. DEL COEFICIENTE	R <sup>2</sup>	PROB. MODELO
Y1 V10 V500 (ml)	ORDENADA AL ORIGEN X2 X1X4	10.71 -1.88 1.82	0.9999 0.9994 0.9887	0.74	0.9997
Y2 FACTOR DE COMPRESIBILIDAD	ORDENADA AL ORIGEN X2	55.47 -4.08	0.9999 0.9469	0.28	0.9469
Y3 DENSIDAD APARENTE (g/ml)	ORDENADA AL ORIGEN X2 X4X2	0.53 0.021 0.022	0.9999 0.9946 0.9832	0.65	0.9987
Y4 DENSIDAD COMPACTADA (g/ml)	ORDENADA AL ORIGEN X4	0.83 0.047	0.9999 0.9987	0.59	0.9987
Y5 POROSIDAD (%)	ORDENADA AL ORIGEN X4	37.19 8	0.9999 0.9987	0.4296	0.9891
Y6 ANCILO DE REPOSO (h)	ORDENADA AL ORIGEN X1	55.44 -1.56	0.9999 0.9444	0.2724	0.9444
Y7 DIAMETRO PROMEDIO (mm)	ORDENADA AL ORIGEN X4X4	488.25 166.5	0.9999 0.9572	0.2995	0.9572
Y8 RESISTENCIA A LA RUPTURA (KgF)	ORDENADA AL ORIGEN X2 X4 X4X4	20.5 -5.66 -5.83 3.56	0.9999 0.9990 0.9999 0.9821	0.87	0.9999
Y9 DISOLUCION DE FUROSEMIDA EN 8H. (%)	ORDENADA AL ORIGEN X1 X2 X1X2 X1X4	78.74 -4.48 7.21 8.49 -6.65	0.9999 0.9975 0.9998 0.9999 0.9985	0.83	0.9994

Un parámetro presenta más influencia sobre una respuesta ( $Y_i$ ) cuando él explica una gran parte de la variabilidad de la respuesta debida a los cambios de los niveles de este parámetro. Es decir que cuando en un modelo de respuesta, un coeficiente posee una fuerte probabilidad de no ser nulo ( $>0.95$ ), es juzgado como que posee una influencia significativa. Este criterio nos permitió simplificar el modelo de respuesta por eliminación de los coeficientes no significativos. Para ver más detalladamente esta simplificación referirse al Anexo A.

El análisis de cada respuesta ( $Y_i$ ) por medio del modelo simplificado asociado permitió cuantificar el efecto de cada factor sobre una característica dada de las mezclas o de los comprimidos resultantes.

Para las respuestas  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $Y_4$ ,  $Y_5$ ,  $Y_6$  y  $Y_7$  se obtuvieron coeficientes de correlación  $R^2$  relativamente bajos, esto se puede traducir de primera instancia en una insuficiencia de los modelos, para predecir la respuestas concernientes. Esta deficiencia puede tener como origen, un error experimental elevado o una inadecuación del modelo postulado. No olvidando que algunas de estas respuestas, están explicadas por efectos cuadráticos, tal es el caso de las respuestas  $Y_3$  y  $Y_7$ , pues en el análisis se contempla un ajuste a una función lineal, por lo tanto tiende a disminuir el valor del coeficiente de correlación.

Dentro de este mismo análisis, podemos percatarnos que la variable  $Y_6$ , no cumple con una buena confiabilidad, tiene una probabilidad inferior al 95% aceptable. De tal manera tendremos que considerarla de manera especial, no serán tomados en cuenta, para fines estimatorios.

## 1.2 Respuestas a nivel mezclas a comprimir.

$$1.2.1 Y1 = V_{10} - V_{500}$$

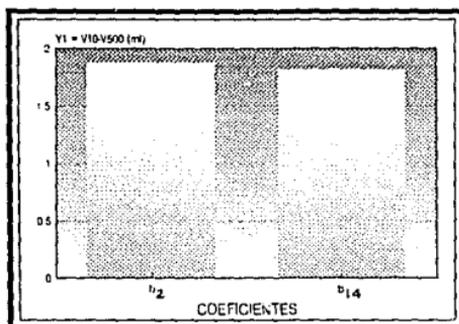
El modelo obtenido para Y1 nos permitió determinar que el 74% de la variación de  $V_{10} - V_{500}$  esta explicada por la variación del Tipo de Polímero(X2), y la interacción Tipo de Lubricante-Concentración de Lubricante(X1X4).

$$Y1 = V_{10} - V_{500} = 10.71 - 1.88X2 + 1.82X1X4$$

$$R^2 = 0.74$$

Probabilidad del modelo = 0.9967

Figura 14. Aportación de coeficientes en el modelo para  $V_{10} - V_{500}$



En la figura 14 se puede observar la contribución de los factores X2 (tipo de polímero) y la interacción X1X4 (tipo de lubricante-concentración de lubricante), son muy similares (1.82 y 1.88), sobre Y1 ( $V_{10} - V_{500}$ ).

En la tabla de resultados para las mezclas a comprimir se muestran los datos de  $V_{10} - V_{500}$  para cada una de las formulaciones. Las especificaciones nos dicen que dicha diferencias no deben de rebasar los 20 ml (33), ya que si lo rebasan no aseguran un buen comportamiento de flujo, parámetro de gran controversia en el estudio de sólidos. Todas las formulaciones tienen valores de  $V_{10} - V_{500}$  menores a 20 ml, esto predice un buen flujo.

Uno de los problemas a los que nos enfrentamos en este tipo de estudios es saber dentro del margen de trabajo, cuales son las variantes que nos pueden alterar nuestra respuesta y en

que proporción. Pues bien los modelos nos ayudan a obtener cuales son las variables que tienen una significancia y puedan cambiar el comportamiento de nuestra variable de respuesta.

Tabla XXI. Errores de estimación para el modelo  $V_{10} - V_{500}$

$V_{10} - V_{500}$			
Porcentaje de Error Relativo			
No. de Experiencia	Valor (Observado)	Valor Predicho	% de Error Relativo
1	13.67	13.89	1.61
2	13.33	12.32	7.58
3	10.27	10.76	4.77
4	7.83	10.13	29.37
5	7.00	8.57	22.43
6	6.33	7.00	10.74
7	10.33	11.28	9.20
8	14.50	12.84	11.38
9	14.33	14.40	0.55
10	8.00	7.53	5.75
11	10.50	9.09	13.33
12	10.50	10.66	1.49
13	11.67	12.59	7.85
14	11.67	8.83	24.34

En el modelo de  $V_{10} - V_{500}$  se observó que el Tipo de polímero y la interacción Concentración de lubricante-Tipo de lubricante son los factores que determinan la respuesta. Los niveles que manejamos dentro del Tipo de polímero y su relación se pueden estudiar en la figura 16, es un gráfico clásico de superficie de respuesta que nos ayuda precisamente a poder observar su comportamiento de nivel a nivel, así la mezcla CMCs-HPMC(+1) reportan los valores más bajos de la respuesta, en contraparte si tiene los errores de predicción más altos, mientras que la mezcla CMCs-Carbopol(-1) presenta los valores más altos de la respuesta y los errores más bajos de predicción, si lo que se persigue es valores de  $V_{10} - V_{500}$  bajos, pues se trata de minimizar, se buscaron los valores inferiores a 20 ml., para tener un flujo aceptable (24), por lo tanto, la mezcla de polímeros que nos conviene trabajar es la mezcla de CMCs-HPMC.

Ahora bien en la concentración del lubricante dio que al aumentarse, aumentaba la respuesta en cualesquiera de los polímeros, y si se requieren valores mínimos de la respuesta se pensaría en las menores concentraciones de lubricante, cuidando no llegar al 0% ya que este representa el blanco.

Figura 15. Valores observados y valores predichos por el modelo para  $V'_{10} - V'_{100}$

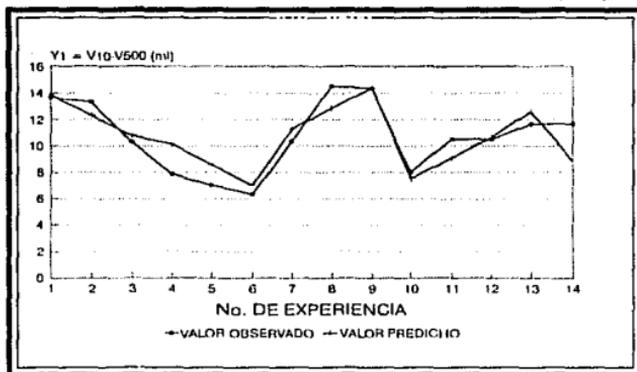
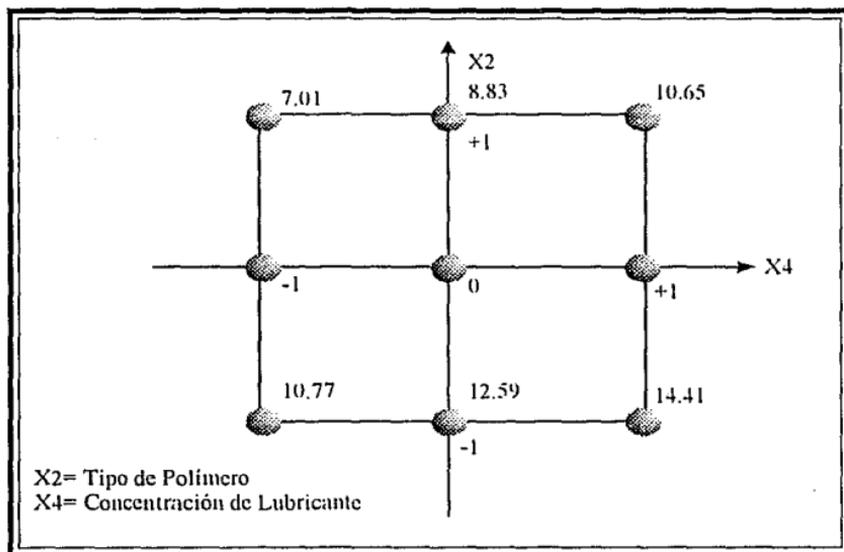


Figura 16. Superficie de respuesta del modelo para  $V'_{10} - V'_{100}$



### 1.2.2 Y2 = Factor de Compresibilidad.

Para el modelo del factor de Compresibilidad nos permitió observar que sólo el 28% de la variación del Factor de Compresibilidad esta dado por la variación del Tipo de Polímero (X2). El modelo obtenido para el factor de compresibilidad es:

$$Y_6 = \text{Factor de Compresibilidad} = 55.47 - 4.08X_2$$

$$r^2 = 0.28$$

$$\text{Probabilidad del Modelo} = 0.9469$$

El modelo no nos permitió estimar la respuesta ya que se obtienen errores de estimación mayores al 10% (tabla XXII, Fig 17)

Experimentalmente se obtuvieron valores del coeficiente de confiabilidad arriba de 38, esto indica según CARR (24) que nuestras mezclas son demasiado cohesivas.

Cabe remarcar que se observo que las formulaciones con Estearato de magnesio y Talco no fluyeron (flujo nulo), cuando se efectuó la prueba de velocidad de flujo, sin embargo las formulaciones con Estearato de magnesio y aerosil tuvieron una velocidad de flujo promedio de 2.38g/seg.

Tabla XXII. Errores de estimación para el modelo de factor de compresibilidad.

Factor de Compresibilidad			
Porcentaje de Error Relativo			
No de Experiencia	Valor Observado	Valor Predicho	% de Error Relativo
1	63.08	59.54	5.60
2	55.66	59.55	6.80
3	57.51	59.55	3.54
4	49.08	51.39	4.71
5	41.03	51.39	25.25
6	44.00	51.39	16.80
7	47.77	59.55	24.66
8	67.23	59.55	11.42
9	68.96	59.55	13.65
10	57.33	51.39	10.36
11	58.29	51.39	11.84
12	53.46	51.39	3.89
13	56.52	59.55	5.36
14	56.52	51.39	9.08

En el gráfico de respuesta para el modelo se pudo observar que la mezcla CMCs-Carbopol tiene los valores mayores que la mezcla CMCs-HPMC. Ver Figura 18.

Figura 17. Valores observados y valores predichos por el modelo del factor de compresibilidad.

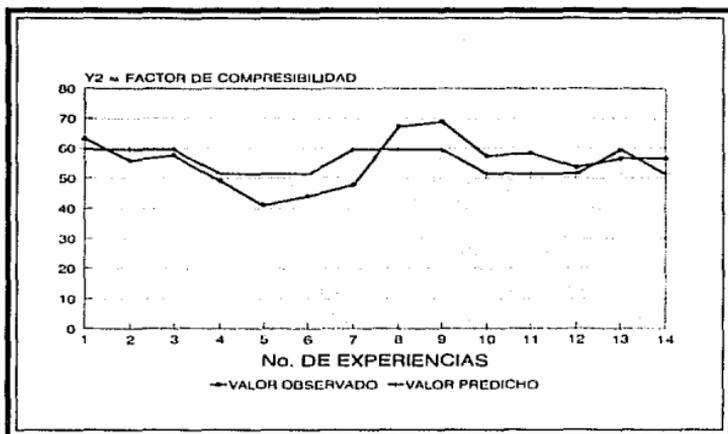
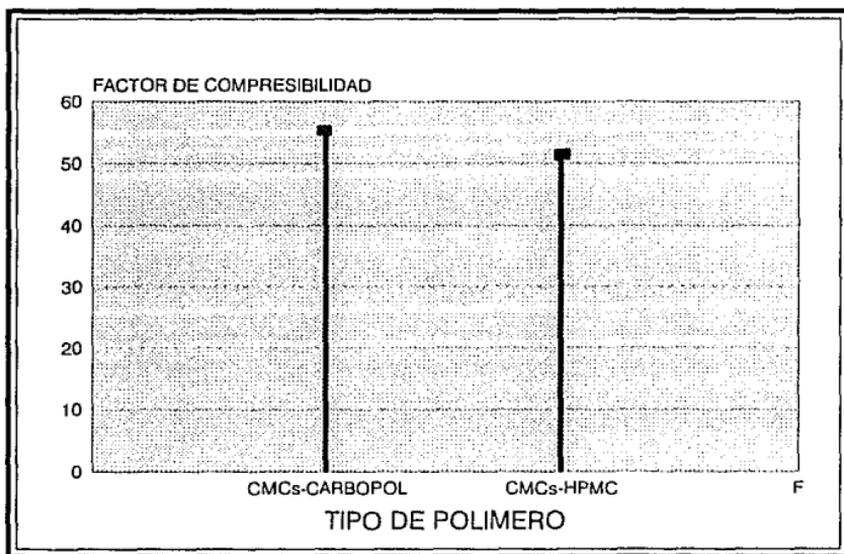


Figura 18. Gráfico de respuesta del factor de compresibilidad.



### 1.2.3 Y3 = Densidad Aparente.

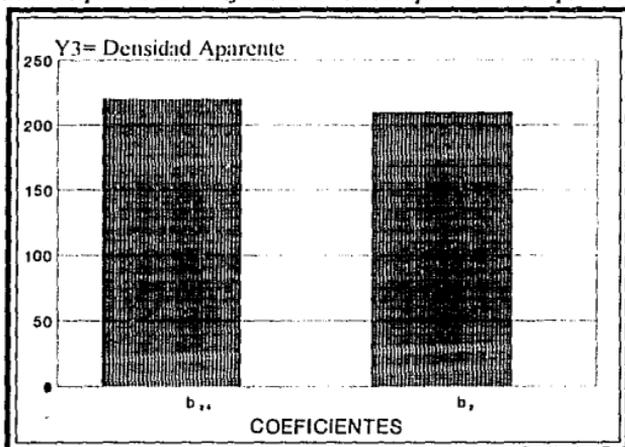
El análisis del modelo obtenido para esta respuesta nos permitió determinar que el 65% de la variación de la Densidad Aparente esta explicada por la variación del Tipo de polímero (X2) y la interacción Tipo de polímero- Concentración de Lubricante (X4X2).

$$Y3 = \text{Densidad Aparente} = 0.53 + 0.021X2 + 0.022X4X2$$

$$R2 = 0.65$$

$$\text{Probabilidad del modelo} = .9987$$

Figura 19. Aportación de coeficientes del modelo para densidad aparente



Dado que las variables que influyen significativamente son el Tipo de polímero, y la interacción Concentración de lubricante-Tipo de polímero, el modelo nos cuantificó en que proporción influyen cada variable sobre la respuesta, (Fig. 19).

Los porcentajes de error son bajos, no mayores de 10%, error que hay entre el valor observado y el valor predicho por el modelo, para cada una de las formulaciones de las mezclas a comprimir (Tabla XXIII).

La confiabilidad del modelo de densidad aparente es muy buena, aseguramos lo anterior observando la figura 20, donde el comportamiento de ambas curvas es muy similar. El modelo nos permite estimar la densidad aparente con una confianza del 90% en el dominio experimental preestablecido.

Tabla XXIII . Porcentaje de error relativo, para el modelo de densidad aparente.

Densidad Aparente			
Porcentaje de Error Relativo			
No. de Experiencia	Valor Observado	Valor Predicho	% de Error Relativo
1	0.50	0.52	3.82
2	0.50	0.50	0.16
3	0.50	0.48	3.50
4	0.54	0.53	1.74
5	0.53	0.55	3.57
6	0.61	0.57	6.58
7	0.55	0.52	6.61
8	0.48	0.50	4.33
9	0.49	0.58	1.55
10	0.54	0.53	1.74
11	0.53	0.55	3.57
12	0.56	0.57	1.30
13	0.51	0.53	2.94
14	0.51	0.52	2.82

El modelo nos permitió definir la superficie de respuesta de la densidad aparente, la cual se observa en la figura 21, se aprecia que existen un mínimo que corresponde a valores de 3.5% de Concentración de lubricante, con la mezcla de polímeros correspondiente a CMCs-Carbopol, también se observa un mínimo correspondiente a una Concentración de lubricante 3.5% con CMCs-HPMC como mezcla de polímeros.

Figura 20. Valores observados y valores predichos por el modelo de densidad aparente

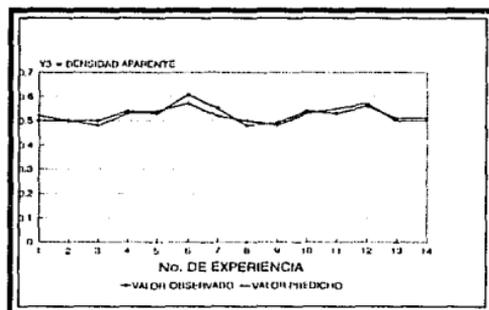
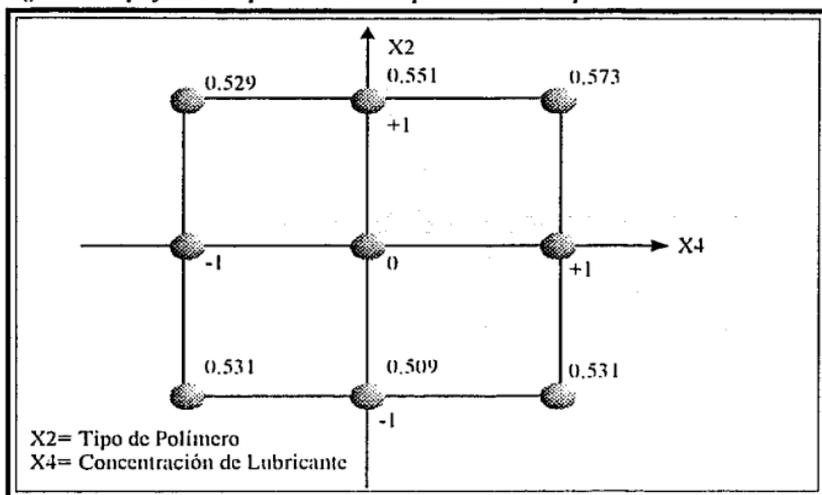


Figura 21. Superficie de respuesta del modelo para la densidad aparente.



El otro extremo de la gráfica, donde tenemos 0 % de la Concentración de lubricante, se observa un comportamiento lineal, en ambos lados del factor Tipo de Polímero, lo cual significa que la respuesta para ambos polímeros es igual sin la presencia de lubricante, de ahí la importancia de la presencia del lubricante sobre la densidad aparente.

Físicamente, cuando exista un problema de fricción interparticular, existirá como consecuencia variaciones en las densidades de los polvos y a la resistencia a la compresión, existen dos soluciones(59), el aumento de la densidad particular (para mejorar el flujo), y la regularización de la forma de la partícula (para favorecer deslizamiento y cohesión para ello se emplean lubricantes). De tal forma en este caso nos interesa maximizar la respuesta.

#### 1.2.4. $Y4 = \text{Densidad Compactada}$ .

El análisis del modelo obtenido para esta respuesta nos permite estimar que el factor que influye de manera preponderante sobre la Densidad compactada es la Concentración de Lubricante( $X4$ ) independientemente del Tipo de Polímero( $X2$ ) utilizado en la preparación de la mezcla observándose una relación directamente proporcional entre la concentración de lubricante y la Densidad Compactada. El modelo obtenido es:

$$Y4 = 0.83 + 0.43X4$$

$$r^2 = 0.59$$

$$\text{Probabilidad del modelo} = 0.9987$$

Se puede observar una  $R^2$  de 0.59 el modelo nos permite predecir la respuesta Y4 con errores inferiores al 10 % (tabla XXIV).

**Tabla XXIV. Errores de estimación para el modelo de la densidad compactada.**

Densidad Compactada			
Porcentaje de Error Relativo			
No. de Experiencia	Valor Observado	Valor Predicho	% de Error Relativo
1	0.81	0.80	1.27
2	0.83	0.84	1.18
3	0.83	0.88	6.00
4	0.78	0.80	2.53
5	0.87	0.84	3.45
6	0.87	0.88	1.13
7	0.81	0.80	1.27
8	0.81	0.84	3.68
9	0.96	0.88	8.33
10	0.79	0.80	1.23
11	0.85	0.84	1.18
12	0.86	0.88	2.30
13	0.79	0.79	0.46
14	0.79	0.79	0.46

Al igual que en los casos anteriores gráficamente se puede observar que los de valores experimentales y valores predichos por el modelo son de mucha semejanza es aquí donde se habla de la confiabilidad del modelo (Fig. 22).

**Figura 22. Valores observados y valores predichos por el modelo para la densidad compactada.**

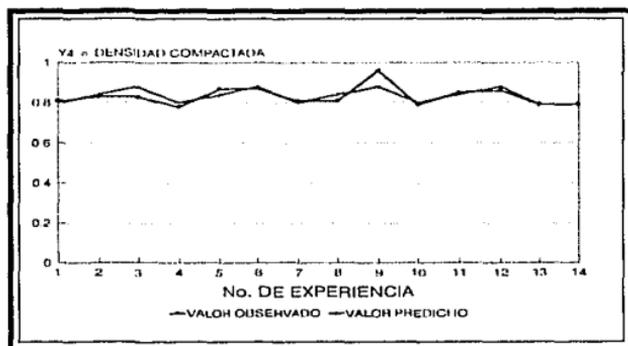
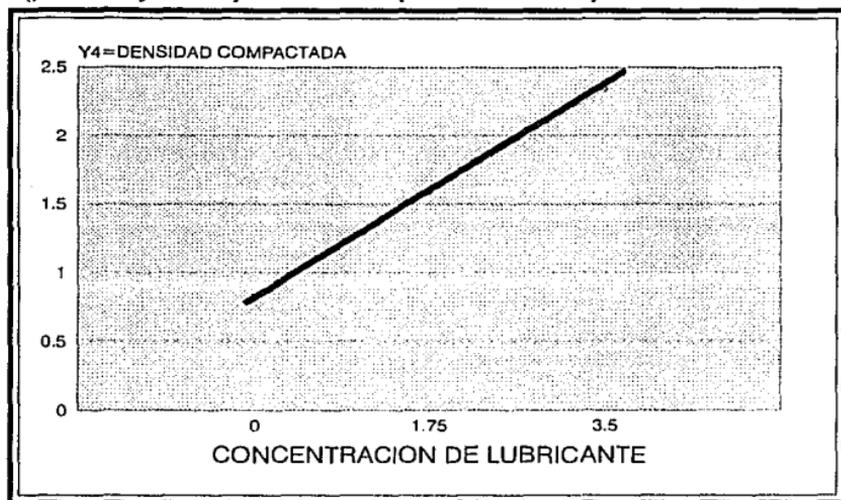


Figura 23. Gráfico de respuesta del modelo para la densidad compactada.



La Concentración del lubricante fue la variable que explica el 59% de la variabilidad de Y4, en la respuesta de Densidad Compactada, al aumentar la Concentración de lubricante, aumentó la Densidad compactada (Fig.23 ).

La densidad compactada es analizada desde el punto de vista del aspecto de porosidad, esta última está ligada íntimamente a propiedades como la disolución de las tabletas, y la resistencia a la ruptura de aquí su importancia de estudio. No olvidando la importancia en la solución de problemas de fricción interparticular (59).

### 1.2.5 Y5 = Porosidad.

El modelo obtenido para la porosidad nos permitió determinar que el 42.96% de la variación de la Porosidad está explicada sólo por la variación de la Concentración de Lubricante(X4). El modelo obtenido es el siguiente:

$$Y5 = \text{Porosidad} = 37.19 + 8X4$$

$$r^2 = 0.4296$$

$$\text{Probabilidad del modelo} = 0.9891$$

El error de estimación de la respuesta es mínimo en la mayoría de las formulaciones, haciendo hincapié que las únicas con un error arriba del 10% son las formulaciones 3, 5 y 6.

Ver Tabla XXV y Figura 24.

La porosidad nos permite apreciar la importancia de los espacios intergranulares e interparticulares, aspecto no sólo importante en la compresibilidad de los polvos sino para el mejor conocimiento del mecanismo de liberación del principio activo, y sobre todo en la forma de liberación controlada. (29)

No olvidando que uno de los principales factores que influyen en la porosidad es además de los espacios intergranulares e interparticulares, el tamaño y forma de la partícula, factor también importante en los aspectos de disolución del principio activo.

Se obtuvieron datos de porosidad desde 0,44 hasta 0,68, lo que indica que se presentó una variabilidad considerable.

El modelo de la porosidad nos indicó que el único factor que explica la variabilidad en la respuesta fue la concentración del lubricante, de tal manera, en la figura 25 se observa claramente

Tabla XXI. Errores de estimación para el modelo de la porosidad.

Porosidad			
Porcentaje de Error Relativo			
No. de Experiencia	Valor Observado	Valor Predicho	% de Error Relativo
1	38.27	35.32	5.00
2	39.76	37.17	2.14
3	39.76	36.76	11.05
4	30.77	28.73	3.44
5	39.08	50.30	24.55
6	29.89	35.15	12.67
7	32.09	36.71	6.91
8	40.79	38.14	3.86
9	48.96	45.18	6.11
10	31.65	33.32	3.33
11	37.65	37.65	0.36
12	34.88	34.88	0.39
13	35.44	32.30	2.82
14	41.77	39.14	2.82

Figura 24. Valores observados y valores predichos por el modelo de porosidad

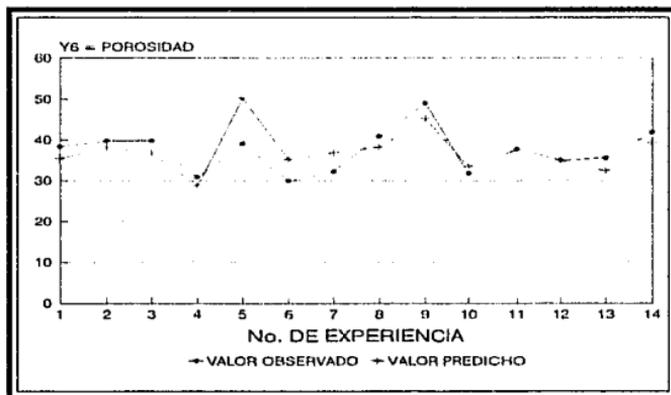
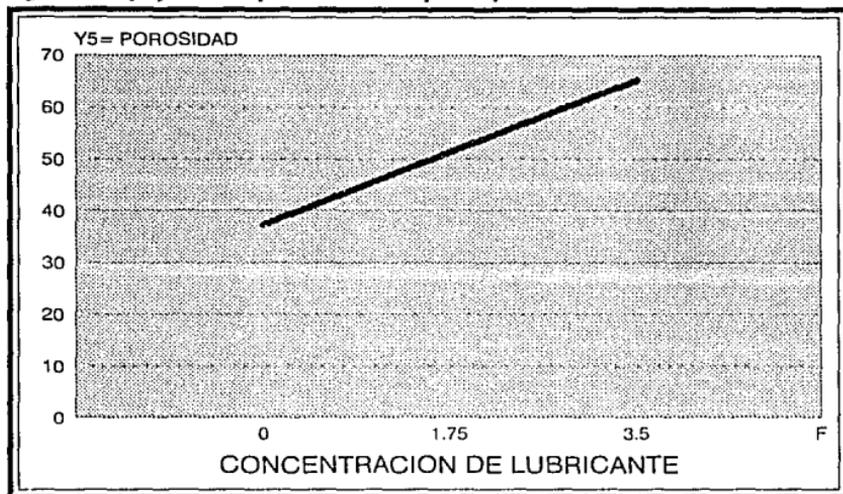


Figura 25. Superficie de respuesta del modelo para la porosidad.



que en general al aumentar la Concentración del lubricante aumenta la porosidad, estudios realizados del efecto de los lubricantes (60,61,62), muestran que la presencia de cualquier material poroso, aumenta la porosidad de mezcla, lógica respuesta ya que si se habla de espacios dentro del material y de la partícula, y más aún de materiales como el aerosil, tiende a aumentar si aumenta la cantidad del lubricante.

### 1.2.6 Y6 = Angulo de Reposo.

El modelo obtenido para el Angulo de Reposo nos permitió determinar que el 24.24% de la variación del Angulo de Reposo se debió a la variación del Tipo de Lubricante(X1). El modelo obtenido para esta respuesta es:

$$Y6 = \text{Angulo de Reposo} = 55.44 - 1.56X1$$

$$r^2 = .2724$$

$$\text{Probabilidad del modelo} = .9444$$

El modelo presentó errores de estimación menores al 10% en todas las formulaciones, esto puede leerse en la tabla del porcentaje de error relativo del ángulo de reposo. Ver Tabla XXVI.

En las anteriores respuestas, la curva que representa los valores experimentales y los valores predichos por el modelo, son muy semejantes, y por lo tanto, los datos experimentales son semejantes al modelo postulado (Figura 26).

El ángulo de reposo esta relacionado principalmente con las propiedades de flujo de los granulados.

El poder de la estática de un montículo, esta dado por las fuerzas gravitacionales (61), y de adhesión entre partículas, de ahí que el ángulo de reposo sea una técnica para inferir el comportamiento de fluidez.

Los datos de ángulo de reposo para cada una de las formulaciones fueron arriba de 40°, lo que para algunos autores(61) representaría un flujo demasiado pobre, este comportamiento se debe verificar en tableteadoras alternativas. Lo que si es importante remarcar, es la tendencia: a menor ángulo de reposo, mejor flujo.

Debido a su baja correlación y a su baja probabilidad del modelo, el modelo no nos permite explicar la variación del ángulo de reposo.

Figura 26. Valores observados y valores predichos por el modelo del ángulo de reposo

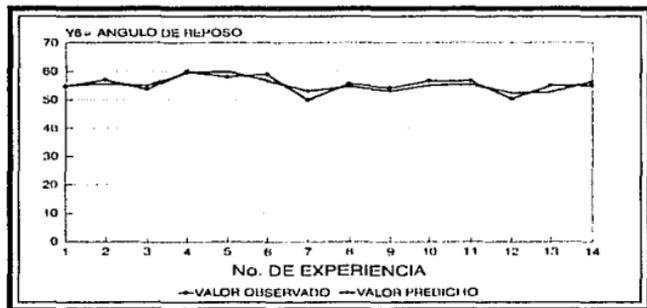


Tabla XXVI. Errores de estimación para el modelo para ángulo de reposo

Angulo de Reposo			
Porcentaje de Error Relativo			
No. de Experiencia	Valor Observado	Valor Predicho	% de Error Relativo
1	57.70	56.99	4.19
2	57.00	56.99	0.01
3	53.60	56.99	6.13
4	60.00	56.99	5.01
5	58.00	56.99	1.73
6	59.00	56.99	6.40
7	50.00	53.88	7.76
8	55.07	53.88	3.27
9	54.30	53.88	0.77
10	56.70	53.88	4.97
11	56.70	53.88	4.97
12	50.30	53.88	7.12
13	55.00	55.43	0.80
14	55.00	55.44	0.80

### 1.2.7 Y7 = Diámetro Promedio de Partícula.

El modelo Diámetro Promedio de Partícula nos permitió determinar que sólo el 29% de la Variación esta explicada por la variación de la Concentración de Lubricante. El modelo obtenido para esta variable de respuesta es:

$$Y7 = \text{Diámetro Promedio de Partícula} = 488.25 + 166.5X^4$$

$$r^2 = .2995$$

$$\text{Probabilidad del modelo} = .9572$$

La presencia de errores de estimación altos, pero con la probabilidad del modelo aceptable y con un coeficiente de correlación bajo (atribuible al cuadrático presente en el modelo final), nos permite expresar la superficie de respuesta. Fig 28. Concentraciones de 3.5% y 0% se encuentran confundidos, no existe diferencia entre ambas, esto permite decidimos por concentraciones entre 3.5% y 0%.

Tabla XXVII. Errores de estimación del modelo para diámetro promedio de partícula.

Diámetro Promedio			
Porcentaje de Error Relativo			
No. de Experiencia	Valor Observado	Valor Predicho	% de Error Relativo
1	576	573.15	0.49
2	642	491.66	23.42
3	603	645.79	8.59
4	384	573.15	49.26
5	540	491.66	8.95
6	635	645.79	3.12
7	643	573.15	10.86
8	395	491.66	24.47
9	668	654.79	1.98
10	549	573.15	4.40
11	460	491.66	6.88
12	491	654.79	33.36
13	771	654.79	15.07
14	831	654.79	21.20

Figura 27. Valores observados y valores predichos

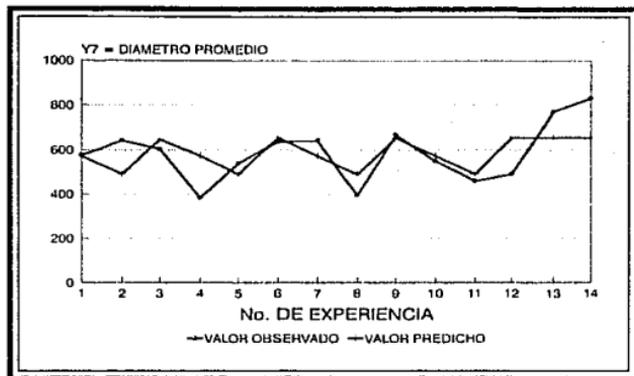
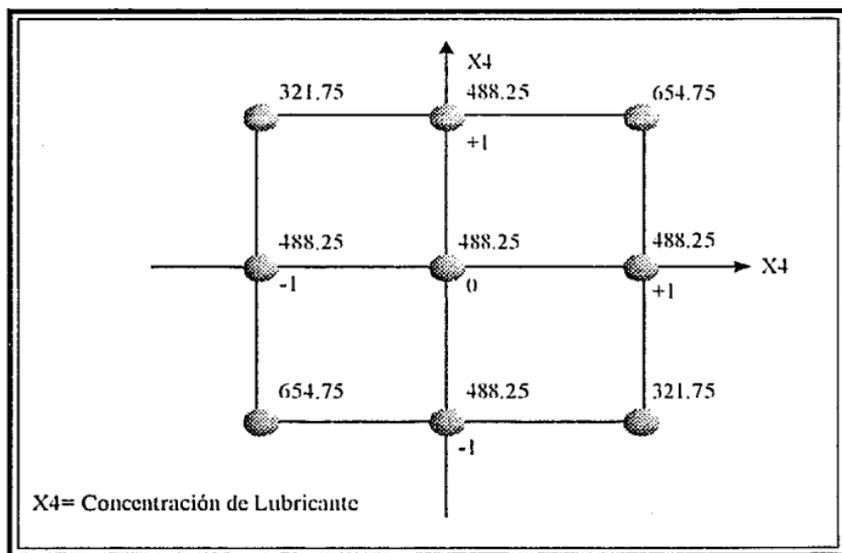


Figura 28. Superficie de respuesta para el diámetro promedio de partícula.



### 1.3 Para comprimidos de furosemida.

#### 1.3.1 Y8 = Resistencia a la Ruptura (Dureza).

El modelo para la Resistencia a la Ruptura nos permite explicar que el 87% de la variación de la Resistencia a la Ruptura esta dado por la variación de Tipo de Polímero(X2), Concentración de Lubricante(X4), y el doble efecto de X4 (concentración de lubricante).

$$Y8 = \text{Resistencia a la Ruptura} = 20.6 + 5.66X2 + 5.83X4 + 3.56X4^2$$

$$R2 = 0.87$$

$$\text{Probabilidad del modelo} = 0.9999$$

En la gráfica porcentaje de error, las formulaciones que tuvieron el error inferior al 10% fueron, la 1, 2, 4-6, 8, 10-16, 22 y 28. Ver Tabla XXVIII.

En la figura 31 se observa que los valores de la Resistencia a la Ruptura son menores con la mezcla de polímeros CMCs-HPMC(+1) que los obtenidos con CMCs-Carbopol(-1) y con respecto a la concentración de Lubricante(X4) aumenta el valor de la Resistencia a la ruptura conforme disminuye la concentración de Lubricante(X4).

Para este trabajo se quiere una dureza que permita la liberación de la furosemida un mínimo de 80% en 8 horas, extrapolando la superficie de respuesta de Disolución de Furosemida con la de Resistencia a la Ruptura se puede observar claramente que el valor es el de 12.67 KgF lo cual nos permite decidir que la mezcla de polímeros CMCs-HPMC(+1) y 1.75% de Concentración de Lubricante son las adecuadas para nuestro objetivo.

Figura 29. Aportación de coeficientes en el modelo para la resistencia a la ruptura.



Tabla XXVIII. Errores de estimación del modelo para la resistencia a la ruptura.

Resistencia a la Ruptura			
Porcentaje de Error Relativo			
No de Experiencia	Valor Observado	Valor Predicho	% de Error Relativo
1	32.91	32.24	2.13
2	23.25	25.50	9.68
3	19.37	23.99	23.85
4	33.01	32.21	2.12
5	26.51	25.50	3.81
6	22.13	23.99	8.40
7	20.09	20.92	4.13
8	15.09	14.18	6.03
9	11.12	12.67	13.01
10	21.82	20.92	4.12
11	15.30	14.18	7.32
12	11.73	12.67	8.01
13	32.91	32.24	2.13
14	28.35	25.50	10.05
15	23.25	23.99	3.18
16	32.91	32.21	2.13
17	31.90	25.50	16.93
18	28.25	23.99	15.08
19	17.61	20.92	18.59
20	9.59	14.18	47.86
21	15.30	12.67	17.09
22	21.92	20.92	4.56
23	9.38	14.18	51.17
24	15.60	12.67	18.78
25	32.33	35.65	10.27
26	32.02	35.65	11.34
27	28.25	24.33	13.88
28	26.92	21.33	9.62

Figura 30. Valores observados y valores predichos por el modelo para la resistencia a la ruptura.

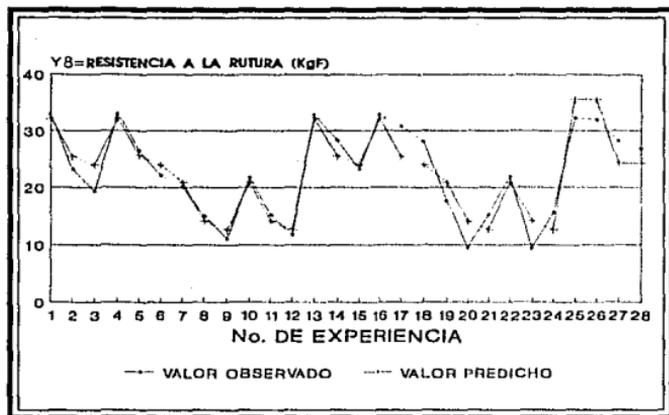
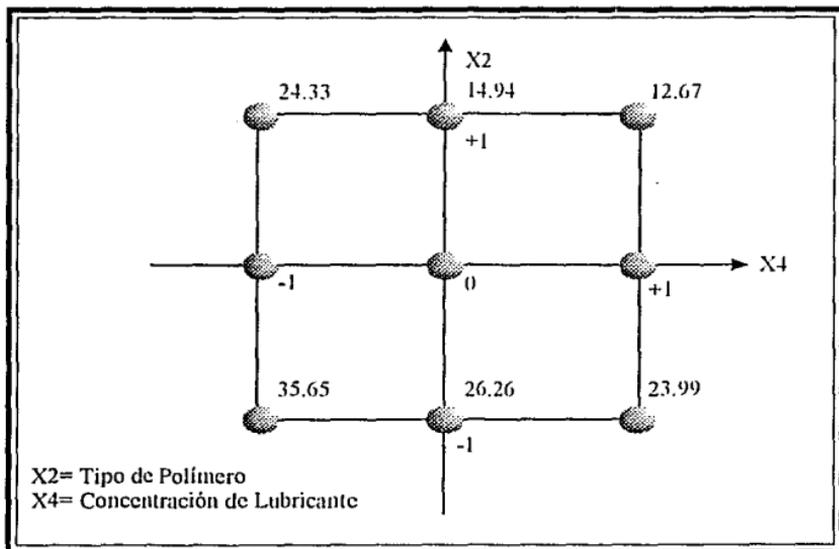


Figura 31. Superficie de respuesta del modelo para la Resistencia a la Ruptura



### 1.3.2 Y9 = Disolución de Furosemida.

$$Y9 = \text{Disolución} = 78.74 - 4.48 X1 + 7.21 X2 + 8.49 X1X2 - 6.65 X1 X4$$

$$R^2 = 0.83$$

Probabilidad del modelo=0.9994

Este modelo nos permitió determinar que el 83% de la variación de la Disolución está explicada por la variación de Tipo de Lubricante(X1), del Tipo de Polímero(X2), en la Concentración de lubricante se observa que el tipo de lubricante presenta 2 interacciones, una con el tipo de polímero y otra con la concentración de lubricante. Fig 32.

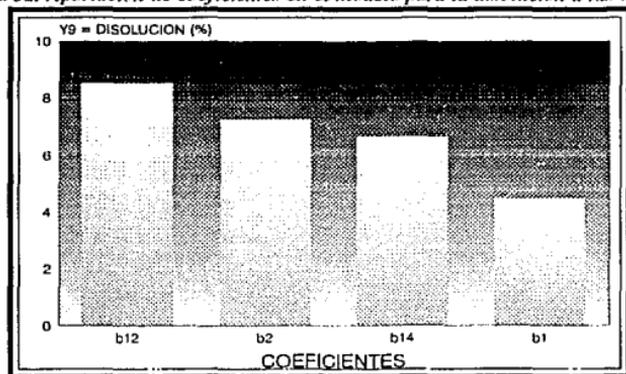
La Tabla XXIX y la Figura 33 nos permiten observar que el modelo tiene una confianza del 83% para predecir la disolución del principio activo en 8hrs.

Dado que la mezcla de lubricante de Esterato de magnesio-Aerosil presentó mejores características de flujo, se decidió simplificar el modelo a dos factores: se fijó X1, X1=1, quedando la ecuación de la siguiente manera:

$$Y9 = 74.26 + 15.7 X2 - 6.65 X4.$$

Esta simplificación del modelo nos permitió determinar la superficie de respuesta de la disolución en función del tipo de polímero y concentración de lubricante, y analizar la disolución en 8 hrs. de la furosemida en función de estos dos factores.

Figura 32. Aportación de coeficientes en el modelo para la disolución a las 8 hrs.



En general se puede observar que al aumentar la concentración de lubricante aumenta la disolución de la furosemida, observando que se obtienen valores más bajos de disolución de furosemida cuando se usa la mezcla CMCs-Carbopol. Fig. 34.

Tabla XXIX. Errores de estimación del modelo para la disolución a las 8 h.

Disolución			
Porcentaje de Error Relativo			
No de Experiencia	Valor Observado	Valor Predicho	% de Error Relativo
1	81.66	79.75	2.34
2	76.31	85.45	11.98
3	102.47	91.15	11.05
4	78.34	79.75	1.80
5	79.49	85.45	7.50
6	87.09	91.15	4.66
7	83.70	77.19	7.78
8	76.74	82.89	8.42
9	95.18	88.58	6.93
10	69.24	77.19	11.48
11	88.10	82.89	5.91
12	99.50	88.58	2.12
13	54.06	63.30	17.11
14	59.13	57.61	2.57
15	55.06	51.91	5.72
16	64.81	63.30	2.33
17	53.21	57.61	8.27
18	52.02	51.90	0.21
19	92.29	94.71	2.62
20	92.81	89.01	4.09
21	79.09	83.31	5.35
22	92.90	94.71	1.95
23	93.78	89.01	5.09
24	89.04	83.31	6.44
25	81.35	71.53	12.07
26	76.41	71.53	6.40
27	76.44	85.95	12.44
28	83.76	85.95	2.69

Figura 33. Valores observados y valores predichos por el modelo para la disolución.

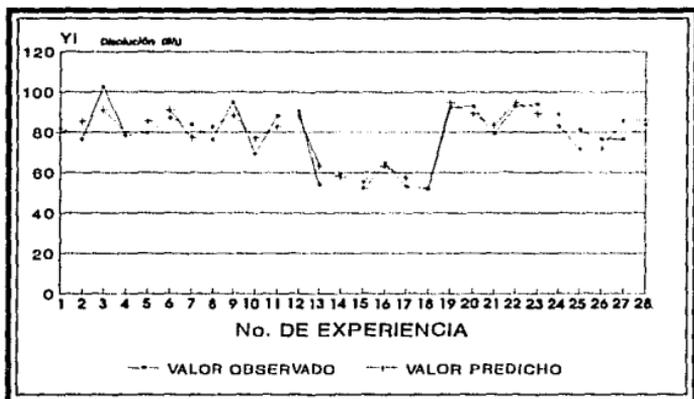
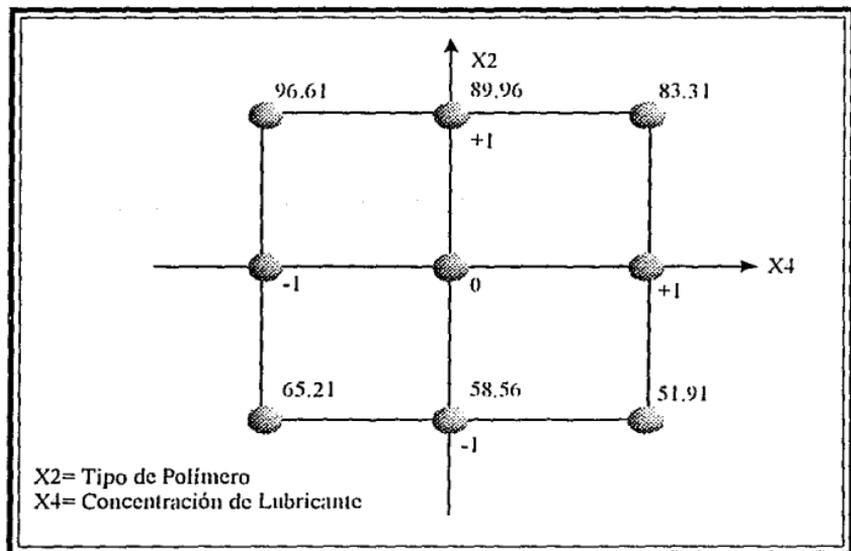


Figura 34. Superficie de respuesta del modelo para la disolución.



## **VI RESUMEN DEL ANALISIS DE RESULTADOS**

1. Para la respuesta  $V_{10}-V_{500}$ , el tipo de polímero y la interacción concentración de lubricante-tipo de lubricante, son los factores que la explican. El CMCs-HPMC y la concentración de lubricante mayor 0% y menor de 3.5% nos permiten minimizar la respuesta.

2. El porciento de la variación de la densidad aparente esta explicada por dos factores, la concentración de lubricante y tipo de polímero. Se determinó que en el caso de la mezcla CMCs-Carbopol tiene una tendencia a disminuir la densidad aparente, mientras que aumenta la concentración de lubricante. Se observa un efecto contrario en el caso de la mezcla CMCs-HPMC. También se determinó que en el caso de las 2 mezclas de polímeros estudiadas CMCs-Carbopol y CMCs-HPMC, la densidad aparente es la misma cuando no existe lubricante.

3. La variación en la concentración de lubricante presenta el mismo efecto sobre la variación de la densidad compactada que sobre la variación de la porosidad de las mezclas a comprimir estudiadas. Al aumentar la concentración de lubricante aumentan las 2 respuestas antes mencionadas (Y3 y Y4).

4. La variación del diámetro promedio de partícula de las mezclas a comprimir esta afectada por la doble interacción de la concentración del lubricante.

5. Debido a la falta de ajuste del modelo del ángulo de reposo (datos de probabilidad y correlación arrojados por el analisis estadístico), no se puede asegurar la estimación de dicha respuesta.

6. De los factores estudiados sólo el factor tipo de polímero presenta una influencia significativa sobre el factor de compresibilidad de las mezclas a comprimir.

7. La fuerza de compresión no afecta a la disolución ni a la resistencia a la ruptura de los comprimidos bajo las condiciones estudiadas.

8. La resistencia a la ruptura de los comprimidos es afectada sólo por dos factores: el tipo de polímero utilizado en la formulación y la concentración del lubricante, observandose una doble interacción de este último factor. Al aumentar la concentración de lubricante disminuye la resistencia a la ruptura de los comprimidos independientemente del polímero utilizado, CMCs-Carbopol y CMCs-HPMC

10. En el dominio experimental estudiado la disolución de la furosemina en 8 horas esta influenciada por el tipo y concentración de lubricante y tipo de polímero. Observandose dos

interacciones: tipo de lubricante-tipo de polímero (X1X2) y tipo de lubricante-concentración de lubricante (X1X4). Al aumentar la concentración de lubricante disminuye la disolución de los comprimidos tanto en el caso de las formulaciones con CMCs-Carbopol como en el caso de las formulaciones con CMCs-HPMC.

12. De tal forma, los factores de estudio óptimos para esta formulación son: del tipo de polímero, la mezcla CMCs-HPMC; del tipo de lubricante, la mezcla de estearato de magnesio-aerosil; de la concentración del lubricante, el 1.75%.



# CONCLUSIONES

1. Se obtuvo la formulación para comprimidos de furosemida con una liberación mínima de 80% en 8 horas, que cumple con los objetivos planeados en este estudio, la cual consta de:

Furosemida .....	20%
Carboximetil celulosa sódica .....	74.34%
Hidroxipropilmetilcelulosa.....	3.91%
Estearato de magnesio .....	1.31%
Aerosil.....	0.44%

2. No hay influencia de la fuerza de compresión en el dominio estudiado.

3. En este estudio se aprecian las grandes ventajas al utilizar las técnicas de diseños experimentales.

4. Se propone realizar los siguientes trabajos complementarios en relación a la fabricación: validar los modelos obtenidos, escalar el proceso a nivel piloto y optimizar cada una de las condiciones del proceso.



## **ANEXO A**

---

### **VALORES DEL ANALISIS ESTADISTICO, ELIMINACION DE VARIABLES DEL MODELO**

V10-V500

VARIABLES

MODELO INICIAL

MODELO FINAL

INTERCEPTO

99.99

X1

-

X2

99.94

X4

-

X1X2

-

X1X4

98.87

X2X4

-

X4X4

-

FACTOR DE COMPRESIBILIDAD

VARIABLES

MODELO INICIAL

MODELO FINAL

INTERCEPTO

99.99

99.99

X1

88.44

-

X2

97.04

94.69

X4

13.62

-

X1X2

80.10

-

X1X4

87.93

-

X2X4

90.07

-

X4X4

14.17

-

DENSIDAD APARENTE

VARIABLES

MODELO INICIAL

MODELO FINAL

INTERCEPTO

99.99

99.99

X1

1.09

-

X2

99.37

99.60

X4

56.10

-

X1X2

65.59

-

X1X4

90.67

-

X2X4

98.11

98.32

X4X4

76.52

-

**DENSIDAD COMPACTADA  
VARIABLES**

INTERCEPTO

X1  
X2  
X4  
X1X2  
X1X4  
X2X4  
X4X4

MODELO INICIAL

99.99  
34.59  
16.47  
98.70  
64.45  
66.04  
9.62  
4.72

MODELO FINAL

99.99  
-  
-  
99.87  
-  
-  
-  
-

**POROSIDAD  
VARIABLES**

INTERCEPTO

X1  
X2  
X4  
X1X2  
X1X4  
X2X4  
X4X4

MODELO INICIAL

99.99  
3.45  
94.06  
99.61  
91.24  
83.68  
91.50  
82.83

MODELO FINAL

99.99  
-  
-  
98.91  
-  
-  
-  
-

**ANGULO DE REPOSO  
VARIABLES**

INTERCEPTO

X1  
X2  
X4  
X1X2  
X1X4  
X2X4  
X4X4

MODELO INICIAL

99.99  
95.96  
83.94  
9.25  
60.06  
10.80  
61.24  
77.74

MODELO FINAL

99.99  
95.44  
-  
-  
-  
-  
-  
-

**DIAMETRO PROMEDIO DE PARTICULA  
VARIABLES**

INTERCEPTO

X1  
X2  
X4  
X1X2  
X1X4  
X2X4  
X4X4

MODELO INICIAL

99.98  
15.71  
56.18  
68.42  
9.39  
56.51  
2.94  
95.82

MODELO FINAL

99.99  
-  
-  
-  
-  
-  
-  
95.72

**RESISTENCIA A LA RUPTURA**

<b>VARIABLES</b>	<b>MODELO INICIAL</b>	<b>MODELO FINAL</b>
<b>INTERCEPTO</b>	99.99	99.99
X1	43.88	-
X2	99.99	99.99
X3	77.45	-
X4	99.99	99.99
X1X2	90.61	-
X1X3	17.94	-
X1X4	90.61	-
X2X3	38.32	-
X2X4	37.85	-
X3X4	45.46	-
X4X4	98.20	98.21

**DISOLUCION**

<b>VARIABLES</b>	<b>MODELO INICIAL</b>	<b>MODELO FINAL</b>
<b>INTERCEPTO</b>	99.99	99.99
X1	99.52	99.75
X2	99.99	99.99
X3	17.06	-
X4	54.56	-
X1X2	99.99	99.99
X1X3	72.37	-
X1X4	99.68	99.85
X2X3	59.92	-
X2X4	69.97	-
X3X4	28.00	-
X4X4	68.42	-

# REFERENCIAS

- 1.- AKBUGA J. AND GURSOY A.; **The effect of surfactants on the solubility and tablet dissolution of furosemide**; University of Marmara in Stambul. STP PHARMA 3(5) 395-399 1987.
- 2.- AKBUGA J.; **Furosemide loaded ethylcellulose microperheres prepared by spherical crystallization technique: morphology and release characteristics**; International Journal of Pharmaceutics, 76(1991) 193-198 1991.
- 3.- ALGOHRY OMAIMAH AND GAMAL SAFAA; **Release of furosemida from sustancid release microcapsulas prepared by phase separation technique**; Drug Development and Industrial Pharmacy 17(3) 443-450 1991.
- 4.- ANDRE F. BOUILLER B., ADAMS S., BAGNARD M., BECOURT P.; GUYOT J.G.; **Etude par plan d experiences de l influence dee trois parametres de fabrication sur la qualité des grains obtenus en turbo-sphères**; Martzt 550, 5<sup>ème</sup> Congres International de Technologie Pharmaceutique, Paris, 2, 217-227 1989.
- 5.- AVANT J.L., BROSSARD C.; **Mise au point et development technologiques de matrices hydrophiles par compression direct sur machine rotative**; STP PHARMA 1 (6) 516-522 1985.
- 6.- BARTOLOME JODAR; **Análisis estadístico de experimentos**; Primera edición Ed. Alhambre 1981.
- 7.- BEERMANBJORN; **Kinetics and dynamics of furosemide and slow actino furosemide**; Clin. Pharmacol. 32:584-591 1982.
- 8.- BELEN PEREZ M. GUTIERRE COVADONGA; **Usefulness of certain varieties of carbomer in te formulation of hydrophilic furosemide matrices**; International Journal of Pharmaceutics, 67 113-121 1991.
- 9.- BENET L.Z.; **Pharmacokinetics/ Pharmacodinamics of furosemide in man**; Review J.Pharmacokin. Biopharm 7:1 27 1979.
- 10.- BENITA S., SHANI J., ABOUULRAZIK M., SAMUNI A.; **Controlled release of radioprotective agents from matrix tablets-effect of preparation conditions on release rates**; J. Pharm. Pharmacol. 36,222-228 1984.

11.- BENKERROUR L.: Etude rhéologique de deux gommés guar, influence de la solubilité du diluant et de la viscosité du liant sur les caractéristiques des grains et des comprimés; Thèse de Doctorat de 3ème Cycle dans les Disciplines Pharmaceutiques; Université de Paris-Sud, December 1980.

12.- BILLON J.P.; Quel polymère pour quelle utilisation; S.T.P PHARMA 3 (3), 200-206 1987.

13.- BOLTON S.; Pharmaceutical statics; Drug and the Pharmaceutical Sciences Vol. 25 Ed. Marcel Dekker N.Y. 1984.

14.- BOX G.E.P.: The exploration and exploitation of response surfaces: Some general considerations and examples; Biometrics 10,16-60, 1954.

15.- BOX, HUNTER, HUNTER; Estadística para investigadores; Ed. Reverte, Barcelona Bogota Buenos AiresS, PAG 385-424 1988.

16.- BOYMOND C., DOELKER E., BURI P.: Influence de la formulation et de la méthode de préparation sur les caractéristiques de structure; Pharm. Acta Helv. 56(1), 26-30 1981.

17.- BURGER A. AND RAMBERGER R. The polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals II; Mikro Chim Acta 273-316 1979.

18.- BURI P.; Definition et classification des systèmes matriciels; S.T.P PHARMA 3(3), 193-199 1987.

19.- BURI P., DULKER E.: Formulation des comprimés à libération prolongée II Matrices hydrophiles; Pharm. Acta Helv 55 (7-8), 189-197 1980.

20.- BURI P.; Formulation caractéristiques et intérêt des formes galéniques orales à libération prolongée de type matrice; Boll. Chim. Farm. 123, 453-464 1984.

21.- CAMERON C.G., MCGINITY J.W.: Controlled-Release theophylline tablet formulations containing acrylic resins II Combination resin formulations; Drug Dev. Ind. Pharm. 13(8), 1409-1427 1987.

22.- CAPAN Y.; Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée; Sci. Tech. Pharm. 13(1), 43-47 1984.

23.- CARPIGNANO R., GASCO M.R., MOREL S.: Optimization of the preparation of nanoparticles; Some Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Paris. 2, 256-264, 1989.

- 24.- CARR R.L.; **Particle behaviour storage and flow**; Brit. Chem. Eng. 15 1541-1549 1970.
- 25.- CARTENSEN; **Theory of pharmaceutical systems**; Academic Press, N.Y. And London, Vol. II Pag. 180, 1973, Vol. I Pag. 164-215 1973.
- 26.- CHALMERS A.A., ELWORTHY P.H.; **Oxytetracycline tablets formulation: The influence of excipients and the method of granulation**; J. Pharm. Technol 34(1), 38-41 1988.
- 27.- CHRIST F., PORCELOT Y.; **Biopolimeres et Pharmacotechnie**; S.T.P. Pharma (3), 251-258 1987.
- 28.- CHULIA D.; **Methodes end point control by power consumption records**; 4ème Congres International de Technologie Pharmaceutique; Paris, 15-25, 1986.
- 29.- C. JAMINET F.; **Influence des adjuvants sur la vitesse de dissolution et la stabilité de l'acide acétylsalicylique et pour leur vitesse de dissolution**; Pharm. Acta Helv 46(3), 167-178 1971.
- 30.- DENUVE M.; **Methodes physiques d'analyse structurale et texturale appliquées à la connaissance pharmaceutique. Cycle "Pouders"**; Faculté de pharmacie de Grenoble; 21-23 SEPTIEMBRE 1987.
- 31.- DESAI S.J., JIMONELLI A.P., HIGUCHI W.I.; **Investigation of factor influencing release of solid drug. Dispersed in inert matrices**; J. Pharm. Sci. 54(10), 1464 1965.
- 32.- DESMOLIN H.; **Validation et corrélation de deux procédés de granulation et de séchage**; ST.P. Pharma. 2 (numero hors series) 863-866 1986.
- 33.- DEVISE B., DELACOURTE- THIBAUT A., GUYOT J.C. TRAISNEL M.; **Mise au point de une technique d'étude simplifiée de l'écoulement des poudres destinées à la compression**; Pharm. Acta Helv. 50(12), 432-446 1975.
- 34.- DIAZ ESQUIVEL J.J.; **Comprimidos farmacéuticos: Fenómenos térmicos sufridos por los polvos a comprimir**; Tesis Université Claude Bernard Paris 1990.
- 35.- **DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS**, 38 a., IMPRESO EN MEXICO 1992.
- 36.- DOHERTY C. AND YORK P.; **Furosemide crystal forms: solid state and physicochemical analyses**; Int. J. Pharm., 47 141-155 1988.

- 37.- DUCHENED: **Rheologie des poudres et mise en forme pharmaceutique**; S.T.P. Pharma 3(9-10), 794-802 1987.
- 38.- EBIHARA A. ET. AL.; **Pharmacodynamics and pharmacokinetics study slow-release formulation of furosemide in man**; *Arzneim Forsch* 33: 163-166 1983.
- 39.- ERCIER L., CHULIA-CLEMENT D. ET. AL.; **Caracteristique physiques de materies premieres pharmaceutique**; *J. Pharm. Bel.* 43,514 1988.
- 40.- FONNER D.E., BUCK J.R., BANKER G.S.; **Matemathical optimization techniques in drug products desing and process analysis**; *J. Pharm. Sci.* 59(11), 1587-1596 1970.
- 41.- FONNER D.E., SANKER G.S., SWARBRJCKJ.; **Matemathical optimization techniques**; *J.Pharm. Sci.*, 55, 181-186 1966.
- 42.- FORD J.L, RUBINTEIN M.H., MC CAUL F, HOGAN U. E ; EDGAR P.J.; **Importance of drug type, table shape and added diluents of drug release kinetics from HPMC matrix tablets**; *J. Pharm.* 40,223-234 1987.
- 43.- GANDERTON D.; **The effect of distribution of magnesium stearate on the penetration of a tablets by water**; *J. Pharm. Pharmacol.* 21(12), 95-185 1969.
- 44.- GIBBNS NATRELLA; **Experimental statics**; Handbook 91; United States Departamete of Commerce National Bureau of Standars S. U.S.A.. 11-1 A 11-16, 12-1 A 12-21 1963.
- 45.- GOODMAN G.A., GOODMAN L.S. Y GILMAN A.; **Las bases farmacológicas de la terapéutica**; 6ta edición, Panamericana, México 1982.
- 46.- GURNY R., GUITARD P., BURI P., SUCKER H.; **Realisation et developpment theorique des formes medicamenteuses a liberation controlee par des films methacryles III. Preparation et caracterisation de formes galenique de liberation controlee**; *Pharm. Acta Helv.* 52 (8), 182-187 1977.
- 47.- GUYOT J.C, DELACOURTE A ET M. TRAINSEL; **Comment devrait on aborder la mise au point des comprimés**; S.T.P. Pharm. T.9(10),459-468, Décembre 1980.
- 48.- HERNANDEZ B.E.; **Caracterización de la velocidad de entrega de polimeros hinchables**; Tesis UNAM México 1988.
- 49.- HIGUCHI T ELOWE L.N., BUSE L.W.; **The physico of tablet compression , studies on aspirin, lactose, lactose-aspirin and sulfadiazine tablets**; *J. Amer. Pharm. Ass.* 43 (11), 685-689 1954.

- 50.- HIGUCHI T., NELSON E., BUSSE L.W.; **Design and construction the physics of an instrumented tableting machine**; J.Amer. Pharm. Ass.; 43(6), 344-348 1954.
- 51.- HIGUCHI T., RAO A.M., BUSSE L.W., SWINTOSKY U.V.; **The physics of tablet compression, II the influence of degree of compresion of the properties of tablets**; J.Amer. Pharm. Ass 42(4), 194-200 1953.
- 52.- HOLZER A.W.; **The influence of the tablet thickness of measurements of frictions during tableting**; Acta Pharma Suec 15(1), 59-66 1978.
- 53.- HUET DE BAROCHEZ B, JULIEN J.S., LAPEYRE F. CUINE A.; **Influence of drug solubility in the formulation of hydrophilic matrices**; 8th Pharm. Tech. Conference Monte Carlo, 29-31 MARS, 2, 87-103 1989.
- 54.- IRANLOYET T.A.; **Effects of compresion force, particle size and lubricants on dissolution rate**; J.Pharm. Sci. 67(4), 535-539 1978.
- 55.- JAMES I. WELLS; **Pharmaceutical preformulation, the phisicochemical properties of drug substance**; Ed. Ellis Horwood; 204-214.
- 56.- KATO Y AND KIDO; **Polymorfismo of homosulfamine and the stability of it is hydrate**; Yakugaku Zasshi 97 1111-1116 1977.
- 57.- KISSINGER H.E.; **Reactions kinetics in differential thermal analysis**; Anal. Chem. 29 1702-1706 1957.
- 58.- KITAMORIN, MARINOT; **Evaluation of changes in drug particle size during tableting by measurement of dissolution of desintegrated tablets**; J. Pharm. Pharmacol 31, 501-504 1974.
- 59.- KRISTENSEN H.G., RITABA M., HOLM P.; **Granulation end point control by power consumption records**; 4ème Congress International de Technologie Pharmaceutique; Paris, 15-25 1986.
- 60.- LABORATORIOS NACIONALES DE FOMENTO INDUSTRIAL(LANFI). **Estudio sobre el comportamiento de un grupo de principios activos que utiliza la industria farmacéutica en México**; MEXICO D.F., 47-50, NOVIEMBRE 1990.
- 61.- LACHMAN L, LIBERMAN H.A, KANIG J.L.; **The theory and practique of industrial pharmacy**; Lea Febiger, Philadelphia, 2nd. Ed. 294, 437-445 1976.
- 62.- LACHMAN L.; **Pharmaceutical dosage forms:tablets**; Vol.2, Marcel Dekker, N.Y. 1984.

- 63.- MALFROIDF., BENTEJACR.; **Formulation des comprimés à libération prolongée de type matrice hydrophile, étude de dérivés cellulosiques**; Lab Pharm.-Prob. Tech. 30(325),727-734 1982.
- 64.- MARTIN A. N., SWARBRICK J., CAMMMARATA A.; **Physical pharmacy**; Lee and Febiger, Philadelphia, P 408 1969.
- 65.- MARTIN B.K. ET. AL.; **Comparative bioavailability of two furosemide modifications in human**; J. Pharm. Sci. 73:437-411 1984.
- 66.- MATSUDA YOSHIHISA AND ETSUKO ; **Physicochemical characterization of furosemide modifications**; Int. J. of Pharm., 60 14-26 1990.
- 67.- MEYERS F.H., JAWETZ E. Y GOLDFRIEND A.; **Manual de farmacología clínica**, 4a. ED., El Manual Moderno, México 1980.
- 68.- MIYOSHI F., TKUNO. K., WATANABLE. T., MATSUI M. AND OHASHI. T.; **Organic sulfur compounds IV , The phase transition of 1-methyl-thiolanium iodine**; Yakugaku Zasshi 99 924-928 1979.
- 69.- MURILLOP., DIAZE.; **Caracterización de la velocidad de entrega de indometacina en formulaciones hinchables**; TESIS UNAM México 1990.
- 70.- NAJIB B.; **Methodes d experimentation et d optimisation application a la formulation de matrices a libération prolongée**; These pour le doctorat d etat es sciences pharmaceutiques, Universite Paul Sabatier Tolose, Paris, 1986.
- 71.- PARROTT E.L.; **Pharmaceutical technology: fundamental pharmaceutics**; ED. Burgess Publishing Company; Minneapolis, Iowa, 1-13, 1970.
- 72.- PEÑA ROMERO A., PONCET, JINOT J.C., CHULIA D.; **Optimisation statiques d one formule a libération controlée a base de diclorofenac sodium sous forme de matrices inertes. I aptitude a la compression et essais preliminaires**; Pharm. Acta Helv. 63(11), 309-314 1988.
- 73.- PHILIPPEAU G.; **Theorique des plans de experience**; BUREAU DE ESTUDES STATISTIQUES DE I I.T. C.F., 2 nd (1977).
- 74.- POLAVAT CHENAVASIN; **Pharmacodynamic analysis of the furosemide-probenedic interaction in man**; Kidney Int 16:187-195 1979.

75.- QUNTANAR G. D., ESTRADA L.; **Diseño y caracterización de sistemas terapéuticos de acción sostenida de furosemida**; Tesis UNAM México 1987.

76.- RODRIGUEZ I.C., CERESO G.; **Contribution to the study of porosity in tablets**; Cic. Ind. Pharm. 2,3-12 1983.

77.- ROWTAND M., BECKETT A.H.; **Mathematical treatment of oral sustained release in formulations**; J. Pharm. Pharmacol. 16, 156T 1964.

78.- RUBINSTEIN M.H.; **Optimizing tablets by evolutionary operation techniques**; Manuf. Chem. Aer. News 8,30-33 1974.

79.- SAK A.N, EISABBAGH H.M, SHALABY A.H.; **Influence of some formulation factors and the dissolution rate and bioavailability of sulfathiazole**; Pharm. Ind. 39(10),1000-1004 1977.

80.- SALDAÑA E. O.; **Diseño y caracterización de una tableta bioadhesiva para acción sostenida**; Tesis UNAM México 1989.

81.- SALOMON J.L., DOELKER E.; **Formulation des comprimés a liberation prolongee matrices inertes**; Pharmaz. Acta Helv. 55 (6), 174-182 1980.

82.- SANDERSON I.M., KENNERLY V.W.; **And evolution of the relative importance of formulation and process variables using factorial desing**; J. Pharm. Pharmacol. 36, 789-795 1984.

83.- SEAGER H. BURT, RYDER; **The relationship between granule structure, process of manufacture and the tableting propierties of a granulated product, I granule structure**; Int. J. Pharm. Tech. Prod. MFR 1(1), 36-44 1979.

84.- SEGOT CHICOS TEILLAND E. PEPPAS N.A.; **Les dispositifs a liberation controlee pour la delivrance des principes actifs medicamenteux**; S.T.P. Pharm. 1 (1) 25-36 1985.

85.- SELKIRK A.B.; GANDERTON D.; **The influence of wet and dry granulation methods on the pore structure of lactose tablets. The influence of wet and dry granulation methodos on the pore structure of lactose tablets**; J. Pharm. Pharmacol. 22 865-945 1970.

86.- WINTER H., GRIFFTH M.D.; **Complete guide to prescription nonprescription drug. Side efects, warning vital data for safe use**; J. Pharm. 23 322-332 1980.

87.- WEHRLE P., NOBELIS P.; **Methodes d optimization, principes generaux**; 5th International Conference of Farmaceutical Technologic, Paris, 30,31 May and Jun 1989.

88.- YACATAN ET AL.; **Absorption distribution metabolism and excretion of furosemide in dogs and monkeys I: analytical methodology-metabolism and urinary excretion**; J. Pharm. Sci. 65 1456-1460 1976.