

32
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



ALTERACION DE LA CINETICA DE LIBE-
RACION DE FUROSEMIDA A PARTIR DE
DISPERSIONES SOLIDAS CON
ACARREADORES ACRILICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

GONZALEZ ROMERO FERNANDO

Director de Tesis: D.E.S.S Rodolfo Cruz Rodriguez.

Coasesores:

Q.F.B. Efren Hernandez Baltazar

T. Rodolfo Robles Gomez

**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.

INDICE.

	Pagina
INDICE.	I
INDICE DE FIGURAS.	III
INDICE DE TABLAS.	V
INTRODUCCION.	1
OBJETIVOS.	2
I. GENERALIDADES.	
1.1 SISTEMAS DE CONTROL DE LA LIBERACION.	
1.1.1. Importancia y usos de los sistemas de control de la liberación.	3
1.1.2. Características de la administración múltiple.	4
1.1.3. Características de los sistemas de liberación controlada.	4
1.2 METODOS DE OBTENCION DE SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA.	
1.2.1. Métodos utilizados para la alteración de la cinética de la liberación. Características y descripción de los mismos.	6
1.3 MECANISMOS DE LIBERACION EN LOS SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA.	
1.3.1. Factores que influyen en los sistemas de liberación controlada.	11
1.3.2. Factores que afectan las características de liberación de los fármacos.	11
1.3.3. Modelos matemáticos.	12
1.4. DISPERSIONES SOLIDAS.	
1.4.1. Antecedentes.	16
1.4.2. Definición.	16
1.4.3. Métodos de preparación.	16
1.4.4. Propiedades tecnológicas de los métodos.	18
1.4.5. Características generales de los acarreadores.	19
1.4.6. Estructura de las dispersiones.	19
1.4.7. Estructuras fisicoquímicas.	20

1.4.8. Dispersiones madres.	25
1.4.9 Estabilidad de las dispersiones sólidas.	26
1.4.10. Futuro.	26
1.4.11. Métodos de caracterización.	27
1.5. PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS.	
1.5.1. Furosemina.	29
1.5.2. Acarreadores.	31
II. DESARROLLO EXPERIMENTAL.	
2.1. MATERIALES.	34
2.2. METODOS.	34
2.3. EQUIPO.	34
2.4. METODOLOGIA EXPERIMENTAL.	35
2.4.1 Evaluaciones preliminares.	35
2.4.2 Preparación de las muestras.	35
2.4.3 Caracterización.	35
III. RESULTADOS Y DISCUSION.	
3.1. OBSERVACIONES DURANTE LA PREPARACION.	37
3.2. DIFRACCION DE RAYOS X.	38
3.3. MICROSCOPIA.	46
3.4. CINETICA DE DISOLUCION.	53
3.5. ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.	58
3.6. CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.	63
IV. CONCLUSIONES.	65
V. APENDICES.	
A. ESPECTROS DE ULTRAVIOLETA.	66
B. CURVAS DE CALIBRACION.	68
C. EVALUACIONES PRELIMINARES.	69
VI. BIBLIOGRAFIA.	70

INDICE DE FIGURAS

	Pagina
1. Perfil de una administración de tipo múltiple.	4
2. Perfil comparativo de diferentes vías de administración.	5
3. Dispositivo de difusión tipo reservorio.	13
4. Dispositivo de difusión tipo matriz.	14
5. Diagrama de fases de un eutéctico.	20
6. Diagrama ternario para un eutéctico.	21
7. Solución sólida continua.	22
8. Solución sólida discontinua.	23
9. Solución sólida de tipo substitutional e intersticial.	24
10. Diagrama de fases de un complejo.	24
11. Difractograma de la Furosemida recristalizada.	39
12. Difractograma de la Furosemida micronizada.	39
13. Difractograma del Eudragit RS.	39
14. Difractograma del Eudragit RL.	40
15. Difractograma de la M. Física Furosemida 40%/RS.	40
16. Difractograma de la M. Física Furosemida 40%/RL.	40
17. Difractograma de la D. Sólida Furosemida 90%/RS.	41
18. Difractograma de la D. Sólida Furosemida 70%/RS.	41
19. Difractograma de la D. Sólida Furosemida 40%/RS.	41
20. Difractograma de la D. Sólida Furosemida 10%/RS.	42
21. Difractograma de la D. Sólida Furosemida 90%/RL.	42
22. Difractograma de la D. Sólida Furosemida 70%/RL.	42
23. Difractograma de la D. Sólida Furosemida 40%/RL.	43
24. Difractograma de la D. Sólida Furosemida 10%/RL.	43
25. Depresión de la intensidad relativa en el sistema Furosemida/Eudragit RL.	44
26. Depresión de la intensidad relativa en el sistema Furosemida/Eudragit RS.	44
27. Microfotografía de la Furosemida recristalizada.	47

* MEZCLA

** DISPERSION

28. Microfotografía de la Furosemida micronizada.	47
29. Microfotografía del el Eudragit RS.	47
30. Microfotografía de la D. Sólida Furosemida 90%/RS.	48
31. Microfotografía de la D. Sólida Furosemida 80%/RS.	48
32. Microfotografía de la D. Sólida Furosemida 70%/RS.	48
33. Microfotografía de la D. Sólida Furosemida 90%/RL.	49
34. Microfotografía de la D. Sólida Furosemida 80%/RL.	49
35. Microfotografía de la D. Sólida Furosemida 70%/RL.	49
36. Microfotografía de la D. Sólida (Tableta Intacta).	50
37. Microfotografía de la D. Sólida con 1.5 hrs en disolución.	50
38. Microfotografía de la D. Sólida con 1.5 hrs en disolución.	50
39. Microfotografía de la Furosemida Recristalizada.	51
40. Microfotografía del Eudragit RS.	51
41. Microfotografía de la D. Sólida Furosemida 50%/RL.	52
42. Disolución comparativa entre la M. Física y D. Sólida con Eudragit RL.	54
43. Disolución comparativa entre la M. Física y D. Sólida con Eudragit RS.	54
44. Disolución de D. Sólidas con Eudragit RL.	55
45. Disolución de D. Sólidas con Eudragit RS.	55
46. Disolución de M. Físicas con Eudragit RL.	56
47. Disolución de M. Físicas con Eudragit RS.	56
48. Disolución comparativa entre ambas resinas.	57
49. Espectro de IR de la Furosemida Micronizada.	59
50. Espectro de IR de la D. Sólida Furosemida 90%/RS.	59
51. Espectro de IR de la D. Sólida Furosemida 70%/RS.	60
52. Espectro de IR de la D. Sólida Furosemida 50%/RS.	60
53. Espectro de IR de la D. Sólida Furosemida 90%/RL.	61
54. Espectro de IR de la D. Sólida Furosemida 70%/RL.	61
55. Espectro de IR de la D. Sólida Furosemida 50%/RL.	62
56. Diagrama de fases del sistema Furosemida/Eudragit RL.	64
57. Diagrama de fases del sistema Furosemida/Eudragit RS.	64

INDICE DE TABLAS

I. Metodos de preparaci3n de Dispersiones S3lidas.	18
II. Estabilidad de las Dispersiones S3lidas.	26
III. Propiedades de Difracci3n de los polimorfos de la Furosemda.	31
IV. Propiedades qu3micas de las resinas acr3licas.	33
V. Observaciones en la preparaci3n de las Dispersiones S3lidas.	37
VI. Difracci3n de rayos X en las Dispersiones S3lidas a base de Furosemda/Eudragit.	45
VII. Comparaci3n de diferentes 3ngulos de difracci3n entre la Furosemda recristalizada y micronizada.	45
VIII. Cin3tica de disoluci3n de las Dispersiones S3lidas.	57

INTRODUCCION

1

Actualmente las enfermedades de tipo nervioso "stress", las propias de la tercera edad y las cardiovasculares han tomado una gran importancia, por lo que ha surgido la necesidad de diseñar sistemas terapéuticos que garanticen el efecto farmacológico del compuesto activo durante un periodo adecuado. Simultaneamente se han diseñado sistemas terapéuticos encaminados hacia una mejor entrega del fármaco en el paciente.

Dentro de estos sistemas terapéuticos se encuentran los de liberación controlada, los cuales han tomado un gran auge. Esto se debe en gran parte a las ventajas que ofrecen estos sistemas con respecto a las formas farmacéuticas convencionales.

Así es factible diseñar sistemas donde se este liberando de manera uniforme el fármaco o principio activo. Existe una gran variedad de formas de manipular la liberación de un principio activo, por lo que se han desarrollado métodos como la microencapsulación, recubrimiento de película, matrices poliméricas y dispersiones sólidas entre otros. Por otra parte el uso de fármacos a los cuales se les han probado su efecto farmacológico, pero que presentan problemas ya sea en su solubilidad o en sus parámetros farmacocinéticos es conveniente retomarlos; Tal es el caso de la furosemda.

Los sistemas de dispersiones sólidas han sido consideradas durante los últimos años como un medio para incrementar la solubilidad, disolución y absorción de un fármaco; Ya que es posible mejorar la velocidad de disolución al utilizar acarreadores o mezclas de estos tales como el ácido cítrico, ácido succínico, mezcla de azúcares, azúcares-polietilenglicoles y, esteroides junto con surfactantes entre otros.

Las dispersiones sólidas son indudablemente muy utilizadas para mejorar las características de solubilidad de algunos fármacos. Sin embargo se pueden manejar estos sistemas para crear un método novedoso de preparación de sistemas de liberación controlada, lo que constituye el objetivo fundamental de nuestro trabajo.

OBJETIVOS:**GENERAL:**

-Desarrollar Dispersiones Sólidas de liberación controlada utilizando como compuesto activo la Furosemida.

PARTICULARES:

-Comprobar que mediante la tecnología de dispersiones sólidas es posible desarrollar formulaciones de liberación controlada de furosemida.

-Analizar las ventajas y características que presentan los acarreadores y los métodos empleados en este estudio.

-Evaluar las dispersiones sólidas mediante difracción de rayos X, espectrofotometría de infrarrojo y microscopía electrónica, y en conjunto relacionarlo con el comportamiento de liberación.

-Analizar el comportamiento térmico de las dispersiones sólidas a través de la calorimetría diferencial de barrido (DSC).

-Caracterizar la cinética de liberación de las dispersiones sólidas.

I. GENERALIDADES.

1.1 SISTEMAS DE CONTROL DE LA LIBERACION.

1.1.1 IMPORTANCIA Y USOS DE LOS SISTEMAS DE CONTROL DE LA LIBERACION ⁽¹⁻¹¹⁾

Un sistema terapéutico de liberación controlada, es aquél que es capaz de proveer una cantidad terapéutica de fármaco en un sitio adecuado del cuerpo para conseguir rápidamente y después mantener la concentración del fármaco que se desea. También puede definirse como un sistema terapéutico que libera una cantidad controlada de fármaco sobre un período de tiempo definido.

Dichos sistemas de liberación controlada tienen una gran importancia dentro de los preparados oculares, intravaginales, transdérmicos y parenterales entre otros. En el tratamiento de las enfermedades es deseable aunque no siempre es posible, mantener un nivel sanguíneo y concentración tisular constante del agente terapéuticamente activo por un período tan largo como sea requerido. Este ha sido el objetivo de un gran número de investigaciones para encontrar una forma adecuada de evitar oscilaciones en los niveles del fármaco que acompañan a la dosificación múltiple.

Los sistemas de liberación sostenida han presentado una mejor opción para aquellos fármacos que tienen un nivel mínimo efectivo y un nivel tóxico muy cercano (rango terapéutico), ya que el objetivo de estos sistemas es mantener la concentración uniforme de fármaco entre estos dos niveles en una sola dosificación.

La situación ideal de medicación se lograría si el nivel terapéutico pudiese alcanzarse en un tiempo breve y mantenerlo hasta la recuperación total del paciente, o hasta la eliminación completa de los síntomas que se quieren suprimir, todos los regímenes de dosificación tratan de aproximarse a este modelo. El sistema de administración que más se acerca a esta situación ideal, es la infusión endovenosa continua.

Los sistemas de liberación controlada intentan desarrollar un esquema de entrega del fármaco al organismo, que produzca un nivel terapéuticamente efectivo en la forma más rápida posible y luego esta concentración se mantenga durante un tiempo prolongado. En los preparados orales se trata de administrar en una sola forma farmacéutica, fármaco en cantidad suficiente para producir un nivel terapéuticamente efectivo de manera rápida, y mantenerlo por un espacio de unas 10 a 12 horas.

1.1.2 CARACTERISTICAS DE LA ADMINISTRACION MULTIPLE ^(1-6,9-11)

La terapia de dosis múltiple entra-a varios problemas en potencia (Fig. 1) :

- 1.-Si el intervalo posológico no es apropiado para la vida media biológica del fármaco pueden ocurrir grandes máximos y mínimos en los niveles sanguíneos, por ejemplo los fármacos con vida media corta requieren dosis frecuentes para mantener niveles terapéuticos constantes.
- 2.-Puede ser que el nivel sanguíneo del fármaco no este dentro del intervalo terapéutico con suficiente prontitud, lo cual es una consideración importante para ciertos estados de enfermedad.
- 3.-Si el paciente no cumple con el régimen posológico múltiple este enfoque puede fracasar.

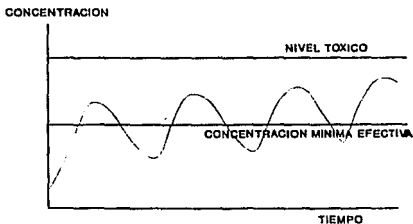


FIG. 1. PERFIL OBSERVADO EN UNA ADMINISTRACION ORAL DE TIPO MULTIPLE.

1.1.3 CARACTERISTICAS DE LOS SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA (1-5,9-11)

A principios de los años treinta se intento conseguir una liberación sostenida por varios métodos como la conivación del fármaco con sustancias que disminuyen su solubilidad, recubriendolas con materiales que no se disuelven en el fluido gástrico, comprimiendolas en tabletas compactas o incorporandolas a emulsiones o suspensiones. Más recientemente se han desarrollado nuevas formas de liberación sostenida. Todo producto de liberación sostenida comparte el objetivo común de mejorar las características farmacoterapéuticas respecto a sus equivalentes convencionales (Fig. 2), esta mejora esta representada por varias ventajas potenciales del uso de estos sistemas como vemos a continuación:

1. Evita problemas de administración continua al paciente.
2. Uso de menor cantidad total de principio activo.
3. Minimiza o elimina efectos colaterales locales y/o sistémicos. Menores problemas de potenciación o reducción de actividad con el uso crónico.
- Disminuye el efecto de acumulación del principio activo que se puede presentar en el tratamiento prolongado.
4. Mejora la eficiencia del tratamiento.
5. Controla o cura la enfermedad en menor tiempo.
6. Mejora el control al presentarse menor fluctuación en el nivel del principio activo.
7. económico.

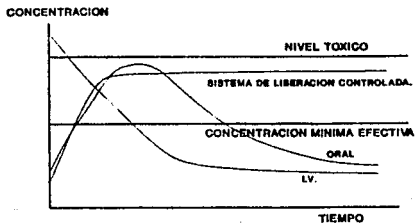


FIG. 2 : PERFIL COMPARATIVO DE ALGUNAS VIAS DE ADMINISTRACION DE USO FRECUENTE.

1.2 METODOS DE OBTENCION DE LOS SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA.

1.2.1 METODOS UTILIZADOS PARA LA ALTERACION DE LA CINETICA DE LA LIBERACION ^(1-8,11)

Existe una gran cantidad de procedimientos de tecnología que permiten obtener estos sistemas. En la literatura farmacéutica se encuentran trabajos que describen estos métodos. También existe una gran cantidad de patentes en las cuales se registran la técnicas para obtener el efecto de acción sostenida en diversas formas farmacéuticas.

Los procedimientos empleados para la fabricación son muy variados y pueden aplicarse a diversas formas farmacéuticas tales como comprimidos, grageas, cápsulas y aun preparados líquidos. La elección del tipo de preparado y del sistema que se va adoptar para producir la liberación lenta del medicamento desde la forma farmacéutica depende principalmente de las propiedades físicas del fármaco, la dosis en que esta se va a aplicar y la finalidad terapéutica del producto. Los métodos de fabricación que se emplean en la industria son innumerables y a veces bastante complicados; sin embargo pueden agruparse en algunos procedimientos tipo, si se atiende a los principios fisicoquímicos en los cuales se basa la formulación y la liberación del medicamento desde la forma farmacéutica. Algunos de los procedimientos mas empleados en la industria farmacéutica se explican a continuación.

RECUBRIMIENTO TIPO ENTERICO. ⁽⁵⁻⁸⁾

Estos productos se fabrican en la forma convencional de manufactura de comprimidos y de grageas. El núcleo consiste en un comprimido normal que contiene a el fármaco junto con los excipientes usuales a vez obtenido el comprimido se recubre, también con los procedimientos tradicionales, con una cubierta entérica que protege al núcleo de los jugos gástricos.

GRANULOS RECUBIERTOS Y MICROENCAPSULACION. ^(4-5,7-8)

Los pellets se preparan por recubrimiento de granulos que contienen el medicamento. Estos núcleos tienen un tamaño entre malla 12 y 60. Los granulos pueden obtenerse, pulverizando el fármaco, o bien efectuarse un granulación por los métodos usuales.

Otra forma de obtener los núcleos que sirve de base para la preparación de los pellets, consiste en utilizar pequeños granulos de azucar o de otras sustancias inertes y recubrirlas con soluciones adhesivas, tales como jarabes, soluciones de gelatina u otras sustancias de este tipo que contienen disuelto el fármaco que se va a incorporar.

El recubrimiento se puede efectuar tanto en paila o bombo, como en equipo de lecho fluido. Las sustancias que se emplean pueden ser de tipo graso o polimérica. También se han propuesto efectuar los recubrimientos de los granulos con algunas gomas naturales.

En lo referente a la microencapsulación podemos decir que comprende un conjunto bastante heterogéneo de procedimientos y emplea técnicas y materiales muy diversos. Se han descrito una cantidad muy grande de procedimientos que se basan en principios muy diversos. Por lo cual para la elección del método o procedimiento es conveniente considerar cierto tipo de factores tales como son las características del núcleo, solubilidad, propiedades del núcleo en relación con las sustancias a utilizarse, tamaño deseado de la microcápsula, las características de producción y la economía del proceso.

Dentro de los procedimientos mas comunes que se utilizan en la tecnología farmacéutica para la preparación de microcápsulas se encuentran el recubrimiento en paila, secado por atomización, congelamiento por atomización, microencapsulación en lecho fluido, coascervación o separación de fases y la esferonización.

FORMACION DE COMPLEJOS O SALES POCO SOLUBLES. (7-9)

En este tipo de preparados se trata de formar compuestos insoluble o muy poco solubles en agua, que tengan la propiedad de liberar en forma lenta, el fármaco en el tracto gastrointestinal. El mas conocido de estos procedimientos es el desarrollado por Cavallito y Lowell⁽⁷⁾, que emplean tanatos de algunos principios activos que son bases orgánicas. Al hacer reaccionar al ácido tánico con estas bases, se obtienen tanatos complejos que generalmente tienen una relación de un grupo amino por cada grupo digalil del ácido tánico.

Para la preparación de estos compuestos el fármaco (base orgánica) se disuelve en un pequeño volumen de alcohol, y se le adiciona una

cantidad apropiada de ácido tánico, disuelto también en alcohol. La mezcla se diluye con un exceso de agua fría que produce la completa precipitación del tanato. El precipitado se filtra, se lava en agua fría y se seca al vacío, se obtiene de esta forma un sólido amorfo. una vez obtenido el complejo al estado de polvo, este se puede emplearse en cualquier tipo de forma farmacéutica, como por ejemplo comprimidos o cápsulas.

Existen métodos similares tales como el desarrollado por Halpem haciendo reaccionar cantidades estequiométricas de ácido poligalacturónico y quinidina base.⁽⁷⁾

RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO.^(5,7-8)

En el caso de preparación de formulaciones de acción sostenida se trata de formar complejos para su posterior disociación en el tracto gastrointestinal con la consiguiente liberación del fármaco. La preparación del complejo se efectúa poniendo en contacto una solución concentrada del fármaco con la resina.

Esta operación se puede realizar en una columna en donde se coloca la resina haciendo circular a través de ella la solución con el fármaco recirculando el líquido hasta que la resina se sature. Otra manera de constituir el complejo consiste en agitar la resina con la solución del fármaco durante un cierto tiempo, para producir la formación del complejo.

Para fármacos de características ácidas se emplean resinas aniónicas y para los de carácter básico las resinas catiónicas. Las partículas se lavan con agua desionizada para remover el fármaco no unido y otros iones que eventualmente pueden estar presente y, después se secan. El producto obtenido en esta forma, se puede usar para la preparación de comprimidos o de cápsulas. Si es necesario, puede agregarse una cierta cantidad del fármaco libre no formando complejo, con el objeto de entregar la dosis inicial. Sin embargo en muchas ocasiones esta adición del fármaco no es necesaria ya que el complejo comienza a disociarse rápidamente. El procedimiento que emplea las resinas de intercambio iónico también se le conoce con el nombre de principio de la liberación Strässiónica debido a que fue inicialmente patentada por los laboratorios R.J. Strassenburgh y Cia.⁽⁷⁾

UTILIZACION DE GOMAS Y COLOIDES HIDROFILICOS. (7)

En este tipo de preparados la goma o sustancia coloidal hidrofílica se mezcla íntimamente con el fármaco de modo que este queda incluido en una especie de matriz de gel hidrofílico. Cuando la tableta se humecta con el agua o jugos digestivos, se forma una especie de barrera coloidal a través de la cual difunde paulatinamente el fármaco, la barrera va aumentando de espesor a medida que el líquido que circula va penetrando hacia el interior del comprimido, de modo que la totalidad del fármaco que está incorporado en la matriz del gel, difunde a través de ella después de un cierto tiempo.

Los comprimidos se preparan por vía seca o vía húmeda. En el primer caso se puede hacer por compresión directa de la mezcla, debidamente homogenizada. Cuando se emplea la vía húmeda, una mezcla del gel hidrofílico y el fármaco se granula utilizando como líquido granulante agua, alcohol 70% o 90%. El granulado se seca en estufa a una temperatura aproximada de 40° C. Una vez seco se reduce al tamaño deseado, se mezcla con agentes lubricantes y se comprime.

COMPRIMIDOS DE MATRIZ PLASTICA. (5,7-8)

Los comprimidos de este tipo están fabricados con algún tipo de sustancia plástica que tienen incluido en su interior el principio activo. De esta manera, la tableta forma una especie de matriz plástica que en su paso a través del tubo gastrointestinal libera el fármaco en forma lenta. El comprimido conserva su forma durante el trayecto, excretándose como tal.

Los polímeros deben de ser fisiológicamente inertes. En el comprimido se incluyen además agentes canalizantes que son sustancias muy solubles en agua, que al disolverse aumentan la porosidad de la matriz permitiendo el ingreso de los líquidos.

La fabricación de los comprimidos puede hacerse por compresión directa de la mezcla, sin embargo en muchas ocasiones, es necesario efectuar una granulación de la mezcla mediante el empleo de algún líquido apropiado.

La liberación del principio activo está regulada por la dureza, el área, y la porosidad del comprimido, además de la naturaleza y cantidad de las sustancias canalizantes que se incluyen en la matriz.

OTRO TIPO DE SISTEMAS⁽¹⁻¹¹⁾

Como se observa en los últimos años se han obtenido grandes logros mediante formulaciones de liberación sostenida, lo cual resulta bastante importante por las ventajas que estos sistemas presentan.

Recientemente se han desarrollado algunas formas farmacéuticas que pueden colocarse directamente en el sitio de acción, entregando allí el medicamento por un tiempo prolongado como son por ejemplo algunos discos de plástico para colocarse en el ojo y las formulaciones para algunos anticonceptivos, entre otros.

Debido a las características que presentan todos estos sistemas constituyen un campo de investigación para los próximos años.

1.3 MECANISMOS DE LIBERACION EN LOS SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA.

1.3.1 FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS SISTEMAS DE LIBERACION CONTROLADA^(5,7-9,11)

El comportamiento de un principio activo en su patrón de liberación a partir de una forma de dosificación es una función de sus propiedades. Estas propiedades pueden a veces restringir la ruta de administración del fármaco en una forma de liberación sostenida o controlada, restringir la ruta de administración y modificar significativamente su acción por una razón u otra. Lo cual causa que el diseño de las formas de dosificación de liberación controlada o sostenida sea más difícil. hay un gran número de propiedades fisicoquímicas y biológicas del fármaco que son factores determinantes, entre estas propiedades se pueden mencionar:

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS : Dentro de este grupo de propiedades cabe mencionar a el tamaño de la dosis, solubilidad acuosa, coeficiente de partición y estabilidad del fármaco, entre otras.

PROPIEDADES BIOLÓGICAS : Tales como absorción, distribución, metabolismo, vida media, índice terapéutico, etc.

OTROS : como son ruta de liberación, paciente, la enfermedad, el tipo de tratamiento (agudo o crónico).

1.3.2 FACTORES QUE AFECTAN LAS CARACTERÍSTICAS DE LIBERACION DE LOS FARMACOS.^(2-3,5-8)

Dentro de una forma farmacéutica cierto tipo de factores afectan en una medida más o menos importante la entrega o liberación del principio activo lo cual implica una gran importancia a nivel biofarmacéutico, dentro de los factores más frecuentes e importantes se encuentran los siguientes:

- Forma farmacéutica
- Solubilidad del fármaco en el medio de disolución
- pH del medio
- Porosidad
- Tortuosidad de la matriz

- Concentración del fármaco
- Hidratación o penetración de la matriz por el medio de disolución.
- Gelatinización de la capa externa de la matriz
- Disolución del fármaco en el gel.
- Difusión del fármaco a través de la capa del gel
- Pobre disolución de la capa más externa del gel.

1.3.3 MODELOS MATEMATICOS. ^(3,5,11)

Dentro del area farmacéutica, específicamente en el caso de la liberación controlada se ha investigado en una forma más o menos amplia sobre las características y el modo de liberación del principio activo en un sistema de este tipo.

Esto tiene una cierta importancia si es que se quiere explicar y en determinado momento predecir el comportamiento del sistema que se obtiene o que se pretende obtener.

Dentro de los principios que pueden utilizar los sistemas para liberar el fármaco se encuentran la difusión, disolución y el efecto de la presión osmótica. Dichos principios han servido para poder establecer cierto tipo de modelos; Por ejemplo los dispositivos tipo reservorios y el de Higuchi para el caso de la difusión, el de Hixon-Crowell y el de Noyes-Whitney para el de la disolución.

Algunos de estos modelos matemáticos mencionados anteriormente son los que se exponen a continuación.

DISPOSITIVOS TIPO RESERVORIOS

La difusión molecular puede definirse como la transferencia de moléculas individuales a través de un medio mediante movimientos al azar de estas. Existen dos tipos de difusión que pueden encontrarse cuando una molécula se difunde en un polímero, dependiendo de que se cumpla o no la ley de Fick de la difusión.

La liberación del fármaco a partir de un dispositivo tipo reservorio (Fig. 3) es regida por la primera ley de difusión de Fick, la cual puede expresarse así:

$$J = - D \frac{dc}{dx} \quad \text{--- (1)}$$

Donde:

J = Flujo del fármaco a través de una membrana en la dirección X (cantidad/area-tiempo).

- D = Coeficiente de difusión en área/tiempo.
 C = Concentración del P.A. en cantidad/volumen
 X = Distancia de difusión en cm.

La ecuación es válida en condiciones de estado estacionario, es decir donde la velocidad de entrada del soluto al polímero es igual a la de salida.

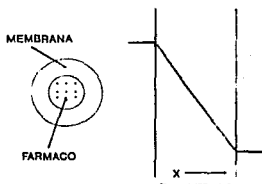


FIG. 3. REPRESENTACION ESQUEMATICA DE UN DISPOSITIVO DE DIFUSION A PARTIR DE UN RESERVORIO. DONDE X INDICA EL GROSOR DE LA MEMBRANA.

MODELOS MATRICIALES.

Higuchi ha descrito la velocidad de liberación de un fármaco disperso en una matriz inerte (Fig. 4). En este modelo físico se asume que el fármaco sólido se disuelve desde la capa superficial del dispositivo en primer término y cuando el fármaco de esta capa se agota, empieza a agotarse la capa siguiente mediante disolución y difusión a través de la matriz hacia la solución externa. De este modo, la interfase que tiene el fármaco disuelto y lo tiene disperso se desplaza hacia el interior como un frente.

El modelo matemático de Higuchi considera que :

- A. Solo el principio activo es importante en la matriz.
- B. El fármaco se encuentra homogéneamente distribuido.
- C. El coeficiente de difusión D es constante con respecto al tiempo y a la posición en el medio.
- D. Existe un estado pseudoestable durante la liberación.
- E. Sólo el fármaco es capaz de difundir.
- F. Una vez que el fármaco alcanza el compartimento receptor es

removido rápidamente.

G. Las condiciones "Sink" se mantienen en la solución receptora.

El modelo matemático que describe este mecanismo de liberación está dado por:

$$M = [C_s D_m (2C_o - C_s) t]^{1/2} \quad \text{----- (2)}$$

Donde:

M= Cantidad de fármaco liberado.

t= tiempo.

C_o= Cantidad total del fármaco por unidad de volumen en la matriz.

C_s= Solubilidad de saturación del fármaco por unidad de volumen en la matriz.

D_m= Coeficiente de difusión en la matriz.

Del mismo modo, un fármaco liberado a partir de una matriz porosa y granular se describe por:

$$M = [D_s C_a (c/\tau) (2C_o - cC_a) t]^{1/2} \quad \text{----- (3)}$$

Donde:

τ = Tortuosidad.

C_a= Solubilidad del fármaco en el medio.

D_s= Coeficiente de difusión en el medio de liberación.

Las ecuaciones 2 y 3 pueden reducirse para efectos de simplicidad en la siguiente expresión:

$$M = K t^{1/2} \quad \text{----- (4)}$$

Donde K corresponden a $[C_s D_m (2C_o - C_s)]^{1/2}$ y $[D_s C_a (c/\tau) (2C_o - cC_a)]^{1/2}$ respectivamente.

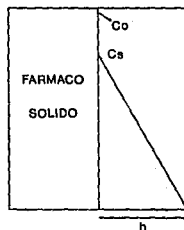


FIG. 4 : REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL MODELO FISICO EMPLEADO PARA UN DISPOSITIVO DE DIFUSION DE UNA MATRIZ PLANAR EN PLACA. DONDE C_o Y C_s SON LA CANTIDAD TOTAL DEL FARMACO Y LA SOLUBILIDAD DE SATURACION RESPECTIVAMENTE.

MODELO DE PEPPAS

Los datos de liberación de un fármaco de una matriz polimérica cristalina que se encuentra bajo una contracorriente de medio de disolución y al mismo tiempo existe presencia de difusión del fármaco, pueden ser analizados por el modelo matemático de Peppas.

$$F_t = Kt^n \quad \text{--- (5)}$$

Donde:

$F_t = M_t/M_w$ = Fracción del fármaco liberada a un tiempo t

M_t = Cantidad de fármaco liberada a un tiempo t .

M_w = Cantidad total que se libera.

K, n = constantes características del sistema, que se obtiene al usar la forma logarítmica de la ecuación:

$$\ln F_t = \ln K + n \ln t$$

A través de n podrá establecerse el mecanismo de liberación del fármaco.

SISTEMAS QUE UTILIZAN DISOLUCION

Cierto tipo de sistemas se comportan o siguen un modelo de disolución, es decir por el efecto de control de liberación se logra obtener un comportamiento similar al proceso de disolución. Si el proceso de disolución se da en estado constante se aplica la ecuación de Noyes-Whitney que se expresa:

$$dC/dt = K_d A (C_s - C) = (D/h) A (C_s - C) \quad \text{--- (6)}$$

Donde:

dC/dt = Velocidad de disolución.

K_d = Constante de disolución

A = Superficie total.

C_s = Solubilidad de saturación del sólido.

C = Concentración del soluto en la solución.

La constante de disolución K_d es igual al coeficiente de difusión D dividido por el espesor de la capa de difusión h .

Para partículas esféricas el cambio de superficie se puede relacionar con el peso de la partícula, y el modelo que describe este proceso es el de la raíz cúbica de la disolución (Hixon-Crowell).

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = K t \quad \text{--- (7)}$$

Donde K es la raíz cúbica de la constante de disolución, W_0 y W son el peso inicial y el peso de la cantidad remanente en el tiempo t , respectivamente.

1.4 DISPERSIONES SOLIDAS

1.4.1 ANTECEDENTES⁽¹³⁻²⁷⁾

Durante los últimos años se ha investigado en una forma exhaustiva sobre los diferentes métodos para alterar la solubilidad de los fármacos. Así se han estudiados diferentes métodos como lo son tamaño de partícula, cosolvenia, pH, profármacos, grupos funcionales solubilizantes, etc. Resultando estos métodos en varias ocasiones bastante ventajosos; Si bien dichos métodos mencionados todavía se pueden seguir estudiando y proporcionar una mayor información. En la actualidad han surgido nuevas alternativas como son las que implican una manipulación del estado sólido tales como las dispersiones sólidas y el polimorfismo.

Con respecto a las dispersiones sólidas están han sido ampliamente utilizadas para aumentar la solubilidad de aquellos fármacos que presentan este tipo de problema. Por otra parte también se les ha utilizado como un medio para la preparación de formulaciones con características efervescentes. Recientemente se han contemplado como una alternativa para la obtención de sistemas de liberación controlada.

1.4.2 DEFINICION

El término DISPERSIONES SOLIDAS O DISPERSIONES EN EL ESTADO SOLIDO fue inicialmente utilizadas por Sekiguchi y Ohi (1961),⁽²⁸⁾ Mayersohn Gibaldi (1966),⁽²⁹⁾ Chlou y Riegelman (1971);⁽¹⁵⁾ se aplica a aquellos sistemas en los cuales uno o más ingredientes activos están homogéneamente dispersos y distribuidos en forma ultrafina en un acarreador inerte o matriz en el estado sólido y que se preparara mediante los métodos de cofusión, cosolvenia o mediante una combinación de ambos métodos.

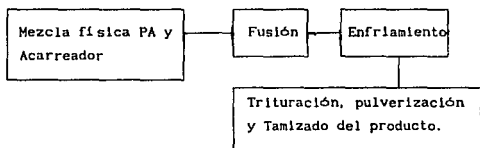
1.4.3 METODOS DE PREPARACION^(15,30-31)

Existen dos procedimientos básicos que se utilizan para preparar las dispersiones sólidas : cofusión y cosolvenia. Por otra parte existe un método alternativo que resulta de la combinación de los anteriores denominado mixto o fusión-solvenia.

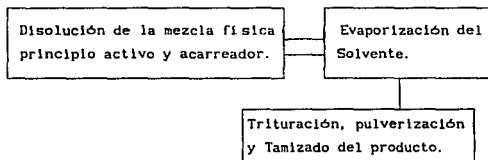
El PROCESO DE COFUSION prevee que a través del calentamiento se llegue al estado líquido del ingrediente activo y el acarreador, favoreciendo así la interacción molecular entre estos componentes.

Ademas con frecuencia puede obtenerse supersaturación de un soluto por enfriamiento rápido del fundido. Bajo estas condiciones la molécula del soluto es arrestada en la matriz del solvente por el proceso de solidificación instantanea.

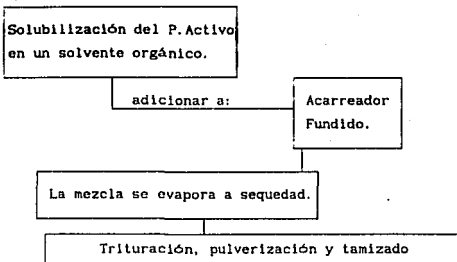
El proceso de manera esquemática sigue las siguientes etapas:



Mediante el METODO DE COSOLVENCIA puede no alcanzarse una supersaturación del soluto en el sistema sólido, excepto si este presenta alta viscosidad. Las etapas que comprende dicho proceso se ilustran a continuación:



El método alternativo de FUSION-SOLVENCIA resulta de utilidad cuando existen problemas tales como la inestabilidad térmica e inmiscibilidad. El cual es particularmente útil para activos con altos puntos de fusión o que son termolábiles. Se usan pequeñas cantidades de solventes orgánicos para disolver el fármaco, la solución se adiciona al acarreador fundido y la mezcla resultante se evapora a sequedad. Un esquema del proceso se observa en el siguiente diagrama:



1.4.4 DIFERENCIAS TECNOLOGICAS DE LOS METODOS DE PREPARACION ^(14,15)

Aparte de las diferencias en el procedimiento anteriormente enunciadas, dichos métodos presentan ciertas características las cuales a continuación se describen (Tabla I):

	MET. COFUSION.	MET. COSOLVENCIA.	FUSION-SOLVENCIA.
Dispersión Líquida	<ol style="list-style-type: none"> 1.No emple solventes toxicos. 2.El metodo es simple y ademas economico 	<ol style="list-style-type: none"> 1.Se pueden utilizar acarreadores con alto punto de fusion. 2.Se evita la descomposicion termica. 	<ol style="list-style-type: none"> 1.Combine ambas ventajas. 2.Util para P.A. con alto punto de fusion o - termolabiles.
Dispersión Sólida	<ol style="list-style-type: none"> 1.Solamente - es util para acarreadores de bajo punto de fusion. 2.Probable - descomposicion termica 3.Probable - Inmiscibilidad 	<ol style="list-style-type: none"> 1.Indispensable el empleo de solventes organicos 2.Alto costo. 3.Dificultad en la remocion total del solvente. 4.Es necesaria la seleccion de un solvente comun. 5.Resulta dificil la reproduccion de las formas cristalinas. 	<ol style="list-style-type: none"> 1.Existe una probable inmiscibilidad entre el solvente seleccionado o el activo disuelto con el acarreador fundido.

TABLA I : Cuadro comparativo para los diferentes métodos de preparación de Dispersiones Sólidas.

1.4.5 CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS ACARREADORES^(15,30-31)

Un acarreador candidato para una dispersión sólida debe satisfacer los siguientes criterios:

- a) Tener adecuadas propiedades de disolución intrínseca.
- b) Ser químicamente compatible con el principio activo y no formar complejos o compuestos con grandes constantes de asociación.
- c) Ser farmacológicamente inerte y no ser tóxico.
- d) Estar en una proporción activo-acarreador de tal forma que prevenga la descomposición.

CARACTERISTICAS DE LOS ACARREADORES EN COFUSION

- Ser química, física, térmicamente estable y bajo punto de fusión.
- No interaccionar químicamente con el principio activo.
- Idealmente solidificar en un sólido discernible, perceptible y estable en forma rápida y con completa recristalización.
- Mantener al fármaco en dispersión cristalina fina.
- Ser miscible con el activo en el estado líquido.

CARACTERISTICAS DE LOS ACARREADORES EN COSOLVENCIA

- Ser soluble en una gran variedad de solventes orgánicos.
- Durante la evaporización ser capaz de pasar a través de un estado vítreo.
- Ser capaz de retardar la cristalización del fármaco y mantenerlo en un estado molecularmente disperso.
- Es esencial que cocrystalice con el activo.

1.4.6 ESTRUCTURA DE LAS DISPERSIONES⁽³²⁻³⁴⁾

Existe un conjunto de reglas sobre el comportamiento cualitativo de cierto grupo de dispersiones. Estas reglas se refieren al tamaño relativo de las moléculas que se encuentran en la formación de las dispersiones y a la clase de fases que pueden formarse según la estructura de los componentes.

El factor de tamaño, el factor valencia, el factor estérico, la influencia de la temperatura, el grado de ordenamiento de las dispersiones, el método de preparación entre otros, son factores determinantes que condicionan el sistema o estructura fisicoquímica obtenida.

1.4.7 ESTRUCTURAS FISICOQUIMICAS^(15,31-34)

Las estructuras fisicoquímicas de estas dispersiones tienen un importante papel en el control de la liberación y disolución. Se han descrito seis estructuras representativas de las interacciones entre el acarreador y el activo. Una breve explicación de cada una de las estructuras se revisa a continuación:

1. Mezclas eutécticas simples.
2. Soluciones sólidas.
3. Soluciones vítreas y suspensiones vítreas.
4. Precipitaciones amorfas en un acarreador cristalino.
5. Formación de compuestos o complejos.
6. Combinaciones.

MEZCLAS EUTECTICAS SIMPLES⁽³¹⁻³³⁾

Podemos decir que un eutéctico es una mezcla de composición fija, que se comporta como si fuera un compuesto puro ya que solidifica a temperatura constante, esta temperatura es mínima y se llama temperatura eutéctica (Fig. 5).

La mezcla eutéctica simple se prepara generalmente por solidificación rápida del líquido es cual es producto de la fusión de dos compuestos que muestran completa miscibilidad líquida y ninguna solubilidad sólida.

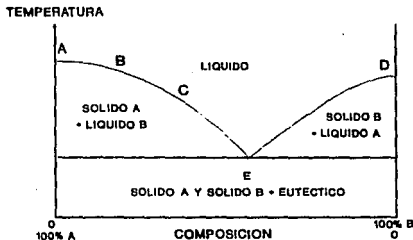


FIG 5 : DIAGRAMA DE FASES SIMPLE DE DOS COMPONENTES CON LA FORMACION DE UN EUTECTICO.

Donde:

- A y D Representan la temperatura de fusión de los compuestos puros.
- B y C Corresponde a dos puntos donde el segundo compuesto esta actua como una impureza al deprimir el punto de fusión.
- E corresponde a la mezcla eutéctica.

Una dispersión puede ser binaria, ternaria, cuaternaria, etc. según el número de componentes que intervengan en su composición.

Por ser las dispersiones ternarias sistemas no muy frecuentes de trabajar dentro del área farmacéutica solo se comentan las mezclas eutécticas simples de tipo ternario (Fig. 6).

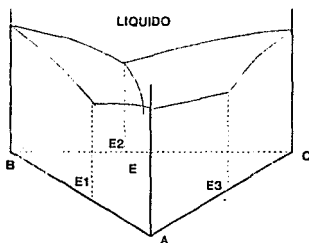


FIG 6 : DIAGRAMA TERNARIO (TRIDIMENCIONAL) DE UN SISTEMA EUTECTICO CON TRES COMPONENTES. DONDE E1, E2 Y E3 SON EUTECTICOS ENTRE DOS COMPUESTOS, E REPRESENTA EL EUTECTICO GLOBAL.

En dicho diagrama cada una de las caras representa un diagrama eutéctico simple de dos componentes con la formación de un eutéctico. Dentro del espacio geométrico del diagrama puede observarse la formación de un eutéctico (eutéctico global).

SOLUCIONES SOLIDAS (30-34)

Una solución sólida se produce cuando un "soluto sólido" se disuelve en un "solvente sólido". Esto se denomina mezcla de cristales debido a que los componentes cristallizan juntos en un sistema de una sola fase. Las soluciones sólidas se clasifican de acuerdo a los siguientes criterio de miscibilidad y a su estructura cristalina.



Las propiedades de cada subgrupo se revisan a continuación en forma breve.

SOLUCIONES SOLIDAS DE ACUERDO AL CRITERIO DE MISCIBILIDAD

SOLUCIONES SOLIDAS CONTINUAS:

En estos sistemas los dos componentes son solubles en estado sólido en todas proporciones. La diferencia de miscibilidad puede ocurrir como resultado de una solubilidad limitada en el estado sólido a bajas temperaturas (Fig. 7).

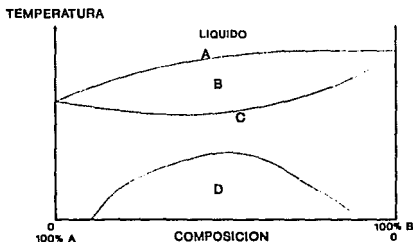


FIG 7 : DIAGRAMA DE FASES DE UNA SOLUCION SOLIDA CONTINUA PARA UN SISTEMA BINARIO.

Donde los puntos señalados representan:

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| A: Línea de líquidos. | B: Equilibrio sólido-líquido. |
| C: Curva de solidificación. | D: Zona de inmiscibilidad. |

SOLUCIONES SOLIDAS DISCONTINUAS:

En contraste con las anteriores, existe solubilidad limitada de un soluto en un solvente sólido, en este grupo de soluciones sólidas cada componente es capaz de disolver al otro a cierto grado por arriba de la temperatura eutéctica (Fig. 8). Donde se observa lo siguiente:

α y β Corresponde a la solución sólida del compuesto B en A y a A en B respectivamente.

I Representa la temperatura del compuesto puro.

II Es un sistema binario con $a\%$ del compuesto B ($a\% < \alpha$).

III Corresponde a un sistema binario con $b\%$ de B ($\alpha < b\% < E$).

IV Es la composición eutéctica (conocido como eutectolde), es decir una mezcla finamente dividida de α y β .

V Composición binaria con $c\%$ de B ($E < c\% < \beta$).

VI Sistema binario con $d\%$ de B ($\beta < d\% < 100\% B$).

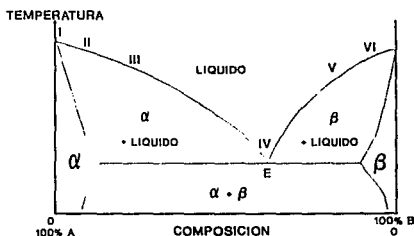


FIG. 8 : DIAGRAMA DE FASES CON DOS COMPONENTES DE UNA SOLUCION SOLIDA DISCONTINUA CON FORMACION DE UN EUTECTICO.

SOLUCIONES SOLIDAS DE ACUERDO AL CRITERIO DE ESTRUCTURA CRISTALINA

SOLUCIONES SOLIDAS SUBSTITUCIONALES:

La molécula del solvente es sustituida por una molécula del soluto en la red cristalina del solvente sólido. Esta puede formar una solución sólida continua o discontinua. El tamaño y los factores estéricos de la molécula del soluto tienen un papel decisivo en la formación de este tipo de soluciones sólidas. El tamaño de la molécula de soluto y del solvente deberán ser tan parecidos como sea posible (Fig. 9.a).

SOLUCIONES SOLIDAS INTERSTICIALES:

El soluto (molécula huésped) ocupa el espacio intersticial de la red del solvente. Estas forman por lo general una solución sólida de tipo discontinua. El tamaño del soluto es crítico a fin de que pueda darse el acomodamiento en los intersticios (Fig. 9.b).

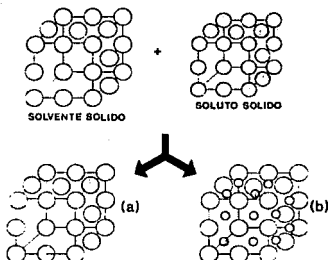


FIG. 9 : SOLUCION SOLIDA DE TIPO SUBSTITUCIONAL (a)
E INTERSTICIAL (b).

PRECIPITACIONES AMORFAS EN UN ACARREADOR CRISTALINO ^(15,31)

En lugar de formarse una mezcla eutéctica simple en la cual tanto el activo como el acarreador cristalizan simultáneamente, el fármaco precipita como un sólido amorfo en un acarreador cristalino.

FORMACION DE COMPLEJOS O COMPUESTOS ^(15,30-31)

La complejación puede considerarse como una asociación reversible de m moléculas de un sustrato (S) con n moléculas de un ligando (L) para formar una nueva especie (Fig. 10).

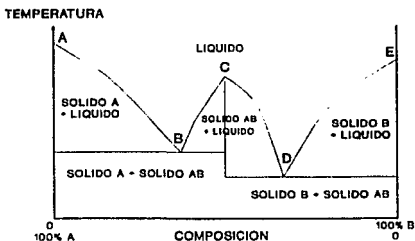


FIG. 10 : DIAGRAMA DE FASES DE DOS COMPONENTES CON LA FORMACION DE UN COMPLEJO ENTRE LOS COMPUESTOS A Y B.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Si bien el complejo en si no es una estructura fisicoquímica, dentro de las dispersiones se comenta debido a la frecuencia con que se observa dentro de la preparación de estas.

Donde los puntos señalados representan:

A y E los compuestos puros A y B respectivamente.

B La formación de un eutéctico entre el compuesto A y el complejo AB.

C Corresponde al complejo AB.

D Formación de un eutéctico entre el complejo AB y el compuesto B.

SOLUCIONES VITREAS Y SUSPENSIONES VITREAS⁽³¹⁾

Dichas soluciones son sistemas en los cuales un soluto se disuelve en un solvente vítreo, estas se obtienen generalmente por templado abrupto de un fundido.

Por otro lado las suspensiones vitreas se refieren a una mezcla en la cual un precipitado se resuspende en un solvente vítreo.

COMBINACIONES^(15,31)

Esto se refiere que en la preparación de las respectivas dispersiones se pueden encontrar más de una de las estructuras fisicoquímicas anteriormente descritas, es decir mecanismos miscelaneos.

1.4.8 DISPERSIONES MADRES⁽³⁴⁾

Para garantizar una composición homogénea en una dispersión puede recurrirse a la preparación de dispersiones madres o predispersiones. Por ejemplo si una dispersión formada por los compuestos A y B que ha de contener cantidades pequeñas de C, el cual tiene problemas de miscibilidad, es conveniente preparar aparte una predispersión con los compuestos A y C o B y C. en la que C se hallara en un porcentaje mucho mayor que en la que se encontrara en la dispersión final. Posteriormente se pueden tomar ciertas cantidades de la predispersión para añadirlas a las dispersiones de A y B hasta que la proporción de C en la dispersión de A, B y C sea la deseada.

1.4.9 ESTABILIDAD DE LAS DISPERSIONES SOLIDAS ^(15,24,26,30-31)

Un problema que puede presentar cuando se preparan dispersiones sólidas es el referente a su estabilidad (Tabla II). Esto en parte se debe a que se puede encontrar un estado altamente energético, por lo cual se puede observar ciertos efectos de envejecimiento para las diferentes estructuras fisicoquímicas como vemos a continuación:

ESTRUCTURA FISICOQUIMICA	POSIBLE EFECTO
Eutéctica Simple.	fenómeno de agrupamiento o aglomeración.
Solución sólida.	precipitación o demezclado
Solución vítrea.	puede sufrir transformación dando una forma más estable.
Amorfo en un acarreador cristalino.	el estado amorfo y las formas cristalinas metaestables están sujetos a cambios con el tiempo.

TABLA II : Efecto del envejecimiento sobre las Dispersiones Sólidas.

Si bien hay trabajos que reportan que ciertas dispersiones no sufren alteración durante el almacenamiento.^(24,26) Es conveniente pensar en la estabilidad desde el punto de vista del estado sólido, es decir que pueda haber una reacción de tipo indeseable entre el acarreador y el fármaco disperso.

1.4.10 FUTURO DE LAS DISPERSIONES SOLIDAS ^(27,30-31)

El manejo del estado sólido, en particular las dispersiones sólidas constituyen un campo el cual puede ser muy importante en los próximos años por la versatilidad y la factibilidad que tiene el proceso. Es decir puede ser útil para mejorar la disolución, favorecer las condiciones de obtención de efervescentes, controlar la liberación de fármacos y una posible mejora en las propiedades de compresión de un excipiente o principio activo. Todo esto dentro del área farmacéutica.

También es conveniente aclarar que pueden ser utilizadas con fines muy semejantes en otras áreas, tales como la cosmética.

1.4.11 METODOS DE CARACTERIZACION^(24-25,36-39)

Existe un conjunto de métodos para la caracterización de las dispersiones sólidas, si bien es frecuente para algunos casos el hacer uso de más de uno de ellos. Entre los métodos de caracterización más usuales e importantes se encuentran:

METODOS DE
CARACTERIZACION

Análisis térmico.
Difracción de Rayos X.
Microscopia y termomicroscopia.
Espectroscopia de I.R.
Cinética de disolución.

ANALISIS TERMICO⁽³⁸⁻³⁹⁾

El análisis térmico ha jugado un papel importante en el análisis de las dispersiones sólidas pero requiere el soporte de otras técnicas. Dentro de las técnicas de análisis térmico, la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el análisis termogravimétrico (TG) son las más comunes y más utilizadas. El DSC es particularmente útil en la determinación de la solubilidad de un fármaco en un polímero o acarreador, tanto el TG y el DSC son capaces de detectar modificaciones polimórficas, aparición de eutécticos, soluciones sólidas e interacciones en el edo. sólido. Tienen además un papel importante en la predicción y análisis de la estabilidad.

DIFRACCION DE RAYOS X^(24-25,37-38)

Dentro de las técnicas de difracción de rayos x, se encuentran las técnicas de monocristal y la de polvos, la primera tiene la ventaja de proporcionar los parámetros de celda correspondientes a la muestra. En lo referente al método de los polvos, proporciona las características cristalinidad de la muestra, es potencialmente útil en el estudio de la estabilidad de las dispersiones, cristalinidad del sistema, determinación de formas polimórficas, estructura cristalina, identificación, análisis químico, diagramas de fases, tamaño de partícula e interacciones sólido-sólido.

MICROSCOPIA⁽³⁹⁾

Dentro de los métodos microscópicos más importantes que pueden utilizarse se encuentra la microscopía óptica, de contraste de fases y la microscopía electrónica.

Las dos primeras técnicas son útiles para el estudio de las dispersiones sólidas, ya que proporciona las características sobre el aspecto externo de la dispersión, y en determinado momento la apariencia y homogeneidad.

La técnica más recomendable desde el punto de vista microscopía electrónica es la microscopía electrónica de barrido. Esto se debe a que proporciona detalles más finos de las dispersiones, es decir presenta una alta resolución.

ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO^(37,39)

Durante la formación de las dispersiones sólidas, generalmente ocurren interacciones intermoleculares. Estas interacciones pueden ser deseables para los fines que se persiguen en la preparación de estas. No obstante pueden ocurrir interacciones no deseables las cuales pueden generar una incompatibilidad y por consiguiente alterar la estabilidad química del fármaco.

Estas interacciones pueden ser estudiadas y analizadas a través de espectroscopía de infrarrojo.

CINETICA DE DISOLUCION⁽³⁹⁻⁴³⁾

La cinética de disolución es un método que toma una mayor importancia dependiendo el objetivo que se persigue en la preparación de las dispersiones sólidas. Dicha caracterización es normalmente realizada con comprimidos de área superficial constante, las cuales se comparan con las respectivas mezclas físicas. Esta técnica correlacionada con otras puede llegar a proporcionar evidencias sobre el tipo de estructura fisicoquímica de la dispersión.

1.5 PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS

1.5.1 FUROSEMIDA

CARACTERISTICAS GENERALES DE LA FUROSEMIDA. ⁽⁴⁴⁻⁵⁰⁾

En lo referente a la furosemida podemos mencionar que es un derivado del ácido monosulfamolantranílico, la cual tiene diferencia con sus análogos en cuanto a potencia en solo algunos miligramos, pero presentan el mismo efecto farmacológico.

Farmacológicamente esta clasificado como un diurético "Techo alto o elevado", termino que se ha usado para denotar un grupo de diuréticos de acción característica sobre la función tubular renal.

Estos agentes de acción corta inhbien la resorción del NaCl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, debido a la gran capacidad de absorción del Na⁺ de este segmento, los agentes que actuan sobre este sitio producen un efecto diurético mucho mayor que el observado por cualquier otro grupo de diuréticos.

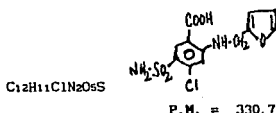
NOMBRE QUIMICO. ⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾

Acido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2 [2-furantrimetil]amonio] benzoico.

Acidio 4-cloro-n-2-furimetil)-5-sulfamolantranílico.

Acidio 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamolantranílico.

FORMULA Y PESO MOLECULAR ⁽⁵¹⁻⁵³⁾



CARACTERISTICAS FISICAS ^(51-53,55)

La furosemida es un polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo, e inodoro. Prácticamente insoluble en agua, escasamente soluble en cloroformo, soluble en 75 partes de etanol, en 15 de etanol y 850 partes de eter, soluble en acetona, metanol, dimetil formamida y en soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos.

pKa 3.9

CARACTERISTICAS ESPECTROFOTOMETRICAS ^(51,55)**ESPECTRO DE U.V:**

En el intervalo de 220-400 nm, una solución de hidróxido de sodio 0.1M al 0.0005% peso/volumen exhibe 3 máximos a 228nm, 271 y 333 nm.

En el intervalo de 200-400 en soluciones etanólicas, de concentración de 2.5 a 25g/ml exhibe 3 máximos a 225, 273, y 326 nm con los valores de $A_{1\%}^{1\text{cm}}$ de 1013.50, 693.00, 156.17.

ESPECTRO DE I.R:

En una pastilla de bromuro de potasio la furosemida presenta 6 picos principales a las siguientes longitudes de onda: 1143, 1668, 1565, 1240, 1590, 1260.

ESPECTRO DE MASAS:

se registran picos principales a m/2 81, 53, 330, 96, 82, 332, 64 y 63

PARAMETROS FARMACOCINETICOS Y FARMACOLOGICOS ^(44-45,56-57)

BIODISPONIBILIDAD: 61% en solución oral, <70% en intravenosa, 66% en tabletas.

ABSORCION: 60-70% por dosis oral, 43% en pacientes con enfermedad renal.

UNION A PROTEINAS: del 91-97%; en su mayor parte a albumina.

BIOTRANSFORMACION O METABOLISMO: Hepático.

VOLUMEN DE DISTRIBUCION: 0.1-0.2 Lt/kg, El cual se incrementa en sujetos con enfermedad hepática, síndrome nefrótico, neonatos.

ELIMINACION: renal (88%), Biliar (12%). Fármaco no dializable.

TMAX: Vía oral 1-2 hrs, I.V. de 0.25 a 1hr.

EFFECTO ANTIHIPERTENSIVO: el máximo se produce varios días después del tratamiento.

COMIENZO DE ACCION: vía oral 30-60 min; vía intravenosa 5 min.

ACTIVIDAD DIURETICA: vía oral 6-8 horas, i.v. 2 hrs.

VIDA MEDIA: normal 0.5-1 hr, anúrico 75-155min, insuficiencia renal y hepática hasta 11-20 horas.

POLIMORFISMO ⁽³⁹⁾

El polimorfismo se presenta cuando una sustancia presenta más de una estructura cristalina, en el caso de la furosemida se han determinado tres distintos polimorfos, dichas estructuras han sido principalmente estudiadas a través de difracción de rayos x (Tabla III) y análisis térmico como vemos a continuación:

RAYOS X.		
TIPO DE POLIMORFO	PICOS DE MAYOR IMPORTANCIA.	
	2 θ	INTENSIDAD RELATIVA.
I	24.8	100
	21.3	46
	22.9	40
II	17.3	100
	20.1	79
	6.7	47
III	24.6	100
	26.1	98
	19.8	94

TABLA III : Propiedades de difracción de los polimorfos de furosemda.

DSC (CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO).

Forma I : muestra una endoterma debil a 138.0-142°C y una endoterma de fusión a 217°C antes de la descomposición.

Forma II : muestra una endoterma debil a 137.0-140.0°C y una endoterma de fusión de a 217°C.

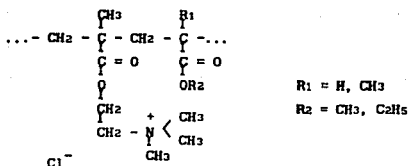
Forma III : muestra una endoterma debil a 184-196°C y una subsecuente endoterma de fusión a 213-219°C.

1.5.2 ACARREADORES

EUDRAGIT ⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾

Bajo la marca registrada de EUDRAGIT RL y EUDRAGIT RS se les conoce a las lacas a base de resinas acrilicas. Las tipificaciones RI (facilmente) permeable y RS (dificilmente permeable) se refiere a las propiedades de permeabilidad de estos recubrimientos a lo largo del aparato digestivo.

EUDRAGIT RL y RS son copolimeros a base de metacrilatos con un contenido bajo de grupos de amonio cuaternario.



La relación molar de estos grupos amonio frente a los restantes metacrilatos-acrilatos neutros, es para el RL de 1:20 y para el RS de 1:40. El peso molecular medio es 150,000.

CARACTERISTICAS ⁽⁶⁴⁾

- Las lacas EUDRAGIT RL/RS son insolubles en agua y en jugos gástricos, aunque son hinchables y permeables: esto significa que las sustancias activas se liberan por difusión.
- La permeabilidad de los recubrimientos es independiente del pH; esto significa que la cesión de la sustancia activa es totalmente independiente de las variaciones del medio del tracto digestivo de cada individuo.
- Dichas lacas se pueden mezclar entre sí en cualquier proporción; esto significa que las velocidades de entrega pueden variarse en una extensa gama.
- Las películas de Eudragit son insolubles en agua, aunque sí hinchables y permeables al agua y a las sustancias activas, a lo largo del aparato digestivo.
- Los recubrimientos obtenidos son incoloros, transparentes y brillantes. Por lo que es posible teñirse con pigmentos.

EUDRAGIT RL-100 Y RS-100 ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

PRESENTACION:

sustancia sólida.

ASPECTO:

granulo incoloro, transparente a ligeramente turbio.

OLOR:

ligeramente aromático.

CONTENIDO:

97% de laca seca como mínimo.

SOLUBILIDAD:

Soluble en acetona, metanol y cloruro de metileno así como mezcla de disolventes a partes iguales de acetona/isopropanol, isopropanol/cloruro de metileno.

ALMACENAMIENTO:

protegido de la humedad y sin sobrepasar los 30°C, se conserva como mínimo 2 años.

PROPIEDADES QUIMICAS:

Existen ciertas diferencias entre ambas resinas desde el punto de vista composición, dichas propiedades tienen una relación con con la permeabilidad de las mismas (Tabla IV).

TIPO	COMPOSICION	PROPIEDADES	INDICE DE ACIDEZ
RL	Poli(etil acrilato, metil metacrilato, cloruro de trimet. (amonio)metacrilato) 1:2:0.2	sal neutra. altamente permeable	29mg KOH/g de laca
RS	Poli(etil acrilato, metil metacrilato, cloruro de trimet. (amonio)metacrilato) 1:2:0.1	sal neutra. poco permeable	29mg KOH/g de laca

TABLA IV : Propiedades químicas generales de las resinas acrílicas RS y RL.

II. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

2.1 MATERIALES

Furosemida pura micronizada; USP. (Laboratorios Hoechts de México, S.A de C.V.).
Furosemida Estandar, pureza 100%.
Eudragit RS-100. (Helm de México).
Eudragit RL-100. (Helm de México).
Metanol bidestilado.
Hidróxido de Sodio en lentejas. (Productos Químicos Monterrey S.A).
Agua destilada.

2.2 METODOS

Espectrofotometría de ultravioleta.
Cuento microscópico de partículas.
Método de solventes para dispersiones sólidas.
Microscopía óptica.
Calorimetría diferencial de barrido (DSC).
Espectrofotometría de infrarrojo.
Cinética de disolución con área constante (disolución intrínseca).
Microscopía electrónica.
Difracción de rayos x.

2.3 EQUIPO.

Espectrofotómetro de UV- visible. (Bausch and Lomb Spectronic 21).
Microscopio equipado con cámara fotográfica. (Zeiss).
Análizador térmico diferencial. (PERKIN ELMER DSC 7).
Espectrofotómetro de infrarrojo. (PERKIN ELMER 1330).
Disolutor USP Tipo 2, de 6 paletas. (BG aparatos de laboratorio).
Microscopio electrónico de barrido. (JEOL JMS 25 SII).
Balanza analítica. (Souter Feinwaage Typ 414/10).
Prensa Hidráulica. (Carver Model-C).

2.4 METODOLOGIA EXPERIMENTAL.

2.4.1 EVALUACIONES PRELIMINARES

- Barrido espectrofotométrico del principio activo y de los acarreadores al U.V. utilizando NaOH 0.02 N. El barrido de cada uno de los acarreadores se realizo saturando el medio durante 3 horas con agitación (APENDICE A).
- Obtención de las curvas de calibración 3 días por triplicado (APENDICE B).
- Determinación del tamaño de partícula. Esta evaluación se realizo según el método establecido por Cartensen⁽⁶⁸⁾, (APENDICE C).
- Determinación de la pureza de la materia prima mediante espectrofotometría (APENDICE C).
- Determinación de la solubilidad de la furosemda como materia prima y la furosemda recristalizada mediante espectrofotometría de U.V. (APENDICE C).

2.4.2 PREPARACION DE LAS DISPERSIONES SOLIDAS Y MEZCLAS FISICAS.

Tanto las dispersiones sólidas como las mezclas físicas (testigos) se prepararon de acuerdo a un modelo por bloque al azar con repeticiones. Para el caso particular de la cinética de disolución se trabajo con mezclas que contenían el 80, 70 ,60 y 40 % de la furosemda. Las mezclas físicas correspondientes se prepararon mediante mezcla tradicional (de excipientes asociados) y utilizando la furosemda como materia prima, con un tiempo de mezclado de 10 min; el tamaño del lote fué de 2g. El tamaño de partícula de los acarreadores fué el correspondiente el corte de malla 60/80. Por otro lado las dispersiones se prepararon apartir de soluciones metanólicas del principio activo y de cada uno de los acarreadores, posteriormente se añadió el volumen necesario de cada una de las respectivas soluciones para obtener un lote de 2g, finalmente se dejo a evaporar el solvente a temperatura ambiente, sin agitación.

2.4.3 CARACTERIZACION

CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

El análisis térmico se realizó utilizando la técnica de calorimetría diferencial de barrido en un DSC 7 PERKIN ELMER, las muestras fuerón

de 2-3 mg a una velocidad de calentamiento de 20°C/min, en un intervalo de 30°- 290°C.

ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

Las muestras se trataron por el método de pastilla, utilizando como soporte bromuro de potasio, en un espectrofotómetro de IR PERKIN ELMER 1330. El barrido en todos los caso se realizo en el intervalo de 4000-600 cm^{-1} .

DIFRACCION DE RAYOS X

Se hizo utilizando el método de los polvos en un difractorómetro de rayos x (D 5000) poniendo una cantidad de la muestra en un portamuestras cilíndrico de aluminio. Las condiciones de trabajo fueron a temperatura ambiente, fuente Cu, voltaje de 30kv, corriente de 20mA, la muestra se trabajó en un ángulo de 2 θ de 2.5 a 50 a una velocidad de paso de 0.1°/Seg, con colimadores 2, 2, 2, 0.6.

MICROSCOPIA OPTICA.

El estudio de microscopía óptica se realizo empleando un microscopio Zeiss equipado con cámara fotográfica. Las muestras fueron observadas directamente, utilizando como aumentos 16, 40 y 100.

MICROSCOPIA ELECTRONICA.

Colocando una pequeña muestra del polvo en un portamuestras cilíndrico de bronce mediante el empleo de cinta adhesiva con doble pegamento, utilizando pintura de carbono en un extremo de este como conductor. Una vez preparada se recubrió con un baño fino de oro. Las muestras fueron observadas en un microscopio electrónico de barrido (Jeol Jms 25 SII).

CINETICA DE DISOLUCION

Se prepararon comprimidos con una fuerza de compresión de 5000 psi (2.25 Tons). Cuyo masa fue de 150 mg y un diámetro de 6mm, a los cuales se les determinó la cinética de disolución manteniendo el área constante al exponer únicamente una de las caras del comprimido (aparato de Wood), utilizando como medio de disolución 900 ml de NaOH 0.02 N, a 37° C \pm 0.5 y 50rpm \pm 1rpm. Cada lote se ensayo por triplicado siguiendo un diseño experimental aleatorizado.

III. RESULTADOS Y DISCUSION.

3.1 OBSERVACIONES DURANTE LA PREPARACION DE LAS DISPERSIONES SOLIDAS.

Preparación de las Dispersiones sólidas de furosemda con los diferentes acarreadores acrílicos.

DISPERSION SOLIDA. (% de Furosemda)	VOLUMEN FINAL. (ml)	TIEMPO DE EVAPORACION. DEL SOLVENTE.
100 [*]	90.9	2 días.
90%	83.5	Aproximadamente 2 días. El solvente se evaporó durante el primer día.
80%	76.1	
70%	68.6	
60%	61.2	
50%	53.8	
40%	46.4	
30%	38.9	
20%	31.5	
10%	24.1	
0 ^{**}	16.7	

TABLA V : Composición y tiempo de evaporación del solvente para las dispersiones sólidas.

- ^{*} Solución metanólica de furosemda con una concentración de 22gr/l it.
- ^{**} Solución metanólica de acarreador RS o RL cuya concentración es de 12gr/100 ml.

3.2 DIFRACCION DE RAYOS X

Las figuras 11 y 12 muestran el análisis por difracción de rayos X de los diferentes tipos de furosemida utilizados en este estudio y en las figuras 13 y 14 se aprecian las características amorfas de los acarreadores.

En los difractogramas correspondientes a la materia prima micronizada y la furosemida recristalizada se observan diferencias en la cristalinidad, ya que esta última presenta una mayor cristalinidad. Esto puede atribuirse en parte al proceso de molienda (micronizado) al que se somete la materia prima.

Con respecto a las mezclas físicas de furosemida y las diferentes resinas acrílicas no se observaron cambios significativos en la cristalinidad del fármaco, simplemente existe un efecto de dilución, que se refleja en la atenuación de los picos característicos de la furosemida. Las figuras 15 y 16 muestran las mezclas al 40% con la resina RS y RL respectivamente.

Para las dispersiones sólidas, los difractogramas indican que efectivamente se está alterando la cristalinidad de la furosemida en las dispersiones sólidas, donde dicha cristalinidad es función de la composición de la dispersión. Esto puede apreciarse tanto en las muestras obtenidas a base de Eudragit RS (Fig. 17, 18, 19 y 20); como para las preparadas con Eudragit RL (Fig. 21, 22, 23 y 24).

En las figuras 25 y 26 se observan las gráficas de intensidad relativa contra composición de las dispersiones, para uno de los picos más representativos del fármaco. En estas puede apreciarse el efecto que tienen los acarreadores sobre la cristalinidad del sistema, es decir que conforme aumenta la concentración de cada uno de los acarreadores disminuye esta propiedad. Esto mismo puede apreciarse en la Tabla VI donde se plasma el efecto que tienen la composición de la dispersión en ciertos ángulos de difracción para ambas resinas.

Finalmente la Tabla VII corresponde a una tabla comparativa entre el fármaco recristalizado y el micronizado, donde se indica los ángulos de difracción y sus respectivas intensidades relativas, donde puede apreciarse una diferencia en estos parámetros lo cual se puede atribuir al tipo de estructura cristalina presente en cada una de las muestras.

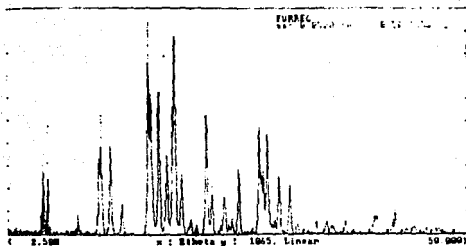


FIGURA 11 : FUROSEMIDA RECRISTALIZADA.

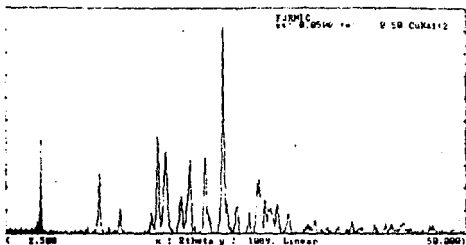


FIGURA 12 : FUROSEMIDA MICRONIZADA.

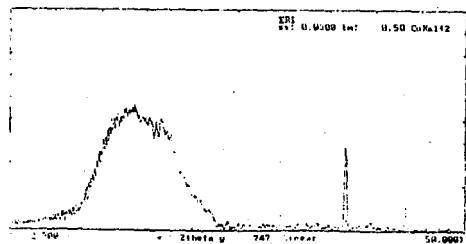


FIGURA 13 : EUDRAGIT RS.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

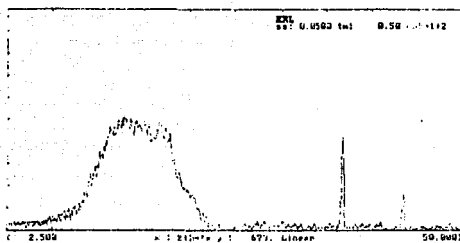


FIGURA 14 : EUDRAGIT RL.

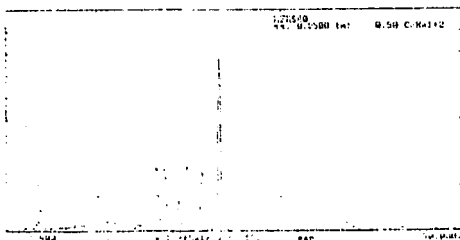


FIGURA 15 : M. FISICA FUROSEMIDA 40%/RS.

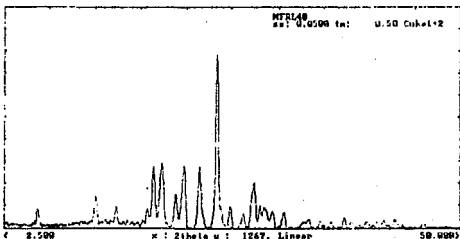


FIGURA 16 : M. FISICA FUROSEMIDA 40%/RL.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

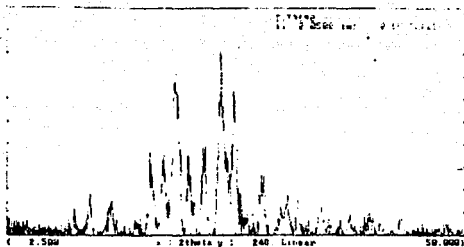


FIGURA 17 : D. SOLIDA FUROSEMIDA 90%/RS.

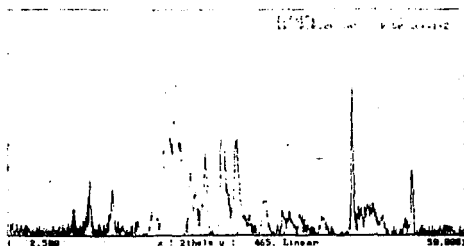


FIGURA 18 : D. SOLIDA FUROSEMIDA 70%/RS.

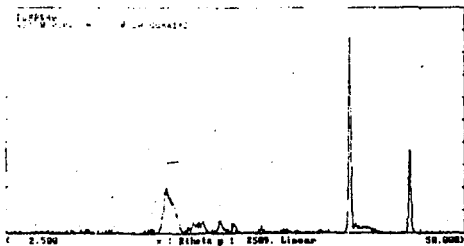


FIGURA 19 : D. SOLIDA FUROSEMIDA 40%/RS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

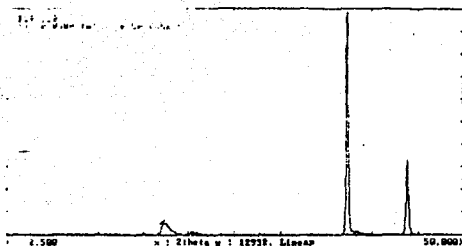


FIGURA 20 : D. SOLIDA FUROSEMIDA 10%/RS.

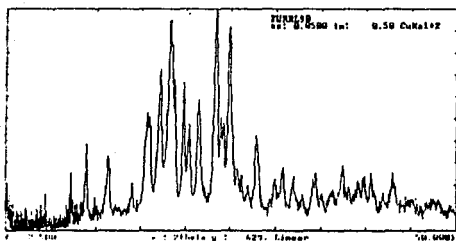


FIGURA 21 : D. SOLIDA FUROSEMIDA 90%/RL.

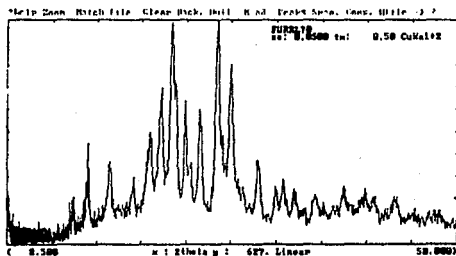
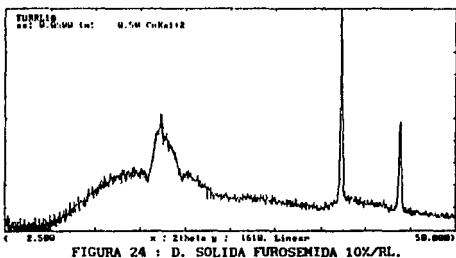
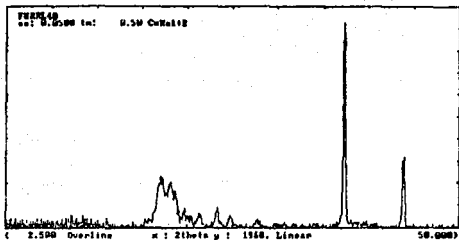


FIGURA 22 : D. SOLIDA FUROSEMIDA 70%/RL.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



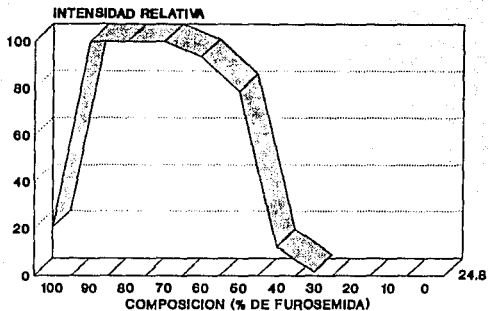


FIGURA 25 : Gráfica de depresión de la intensidad relativa para el ángulo 24.8 en el sistema Fur-Eudragit RL.

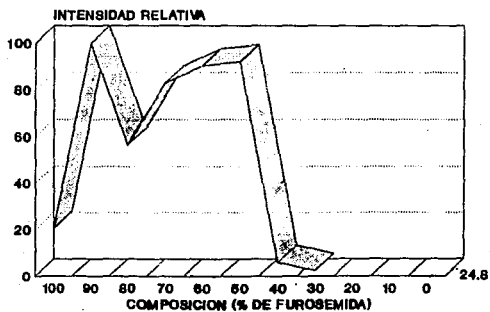


FIGURA 26 : Gráfica de depresión de la intensidad relativa para el ángulo 24.8 en el sistema Fur-Eudragit RB.

INTENSIDAD RELATIVA.							
ANGULO 2θ		24.8	19.8	26.1	38.0	44.4	18.9
COMPOSICION (% DE FUROSEMIDA)							
EUDRAGIT	100	20.47	91.83	31.83	9.20	7.14	29.25
	90	100	95.82	78.54	10.52		43.53
	80	56.54	66.08	32.58	100	48.10	70.56
	70	82.93	98.65	58.93	55.04	26.72	100
RS	60	90.09	100	65.91	20.09	11.68	90.35
	50	92.12	100	60.04	21.97		97.36
	40	5.93	15.33	4.03	100	38.31	21.64
	30	2.28	9.40	1.44	100	33.47	9.40
	20				100	40.33	15.93
	10		4.44		100	34.19	8.29
			5.57		100	35.32	8.70
	0						
ANGULO 2θ		24.8	19.8	26.1	38.0	44.2	18.9
EUDRAGIT	100	20.47	91.83	31.83	9.2	7.14	39.25
	90	100	94.53	85.30	18.85		64.05
	80	100	95.59	67.98	13.88		56.26
	70	100	96.75	73.75	11.87		59.07
RL	60	93.79	100	64.21	25.98	4.74	86.01
	50	78.60	100	50.70	23.11		86.98
	40	12.39	34.57	8.04	100	40.25	38.59
	30	1.65	39.25		100	48.01	62.73
	20		26.64	1.08	100	44.30	38.30
	10		34.44	0.84	100	49.19	52.53
					100	49.23	54.26
	0						

TABLA VI : Tabla de intensidad relativa en función de la composición para las Dispersiones Sólidas Furosemida/Eudragit.

2θ	F. MICRONIZADA. INTENSIDAD RELATIVA.	F. RECRISTALIZADA. INTENSIDAD RELATIVA.
6.6		48.83
17.3	13.87	100
18.1	63.28	67.14
18.9	45.31	39.25
19.8		91.83
20.1	21.09	30.33
21.3	29.75	7.98
22.9	41.28	56.53
24.8	100	20.47
26.1	17.84	31.83
38	8.72	9.20
44.4		7.14

TABLA VII : Tabla comparativa para diferentes ángulos de difracción entre la Furosemida recristalizada y micronizada.

3.3 MICROSCOPIA.

En lo referente al análisis microscópico las figuras 27 y 28 evidencian para las muestras puras los cristales característicos del fármaco que se distinguen por la forma tabular, acicular y aplada.

Por otro lado las figuras 29 y 40 muestran las microfotografías correspondientes a una de las resinas acrílicas utilizadas en este estudio, donde puede apreciarse su morfología por ambas técnicas.

Con respecto al análisis microscópico de la materia prima micronizada pueden apreciarse fragmentos de cristal, muy similares al de la muestra recristalizada (Fig 28).

En las dispersiones sólidas se observa que al agregar alguno de los acarreadores tiende a desaparecer la morfología del cristal del fármaco y se presentan aparentemente pequeñas microcápsulas (Fig 30-35). Dichas microcápsulas tienen un tamaño promedio de 2- 10 μm (Fig 31-32, 34-35 y 38). Siendo más apreciables cuando la concentración del fármaco es de 80% y 70% del fármaco.

Por otro lado cuando la cantidad del acarreador es muy grande se observó un aglomerado compacto sólido, donde pueden apreciarse las microcápsulas ocluidas.

En las figuras 36- 38, correspondientes a las microfotografías de algunas dispersiones sólidas sometidas a un estudio de disolución de 1.5 horas manteniendo el área constante, puede observarse la superficie de la tableta intacta, totalmente lisa y uniforme (Fig. 36).

Las microfotografías subsecuentes muestran la superficie del comprimido a un tiempo preestablecido de disolución. En estas puede apreciarse como el medio de disolución ha penetrado al comprimido y a generado la formación de canales o poros a través de los cuales probablemente se libere el fármaco en la forma libre y a partir de las microesferas que también están siendo liberadas.

Por último la figura 41 correspondiente a una microfotografía tomada en el microscopio óptico puede apreciarse como en dicha dispersión tiene aspectos morfológicos y superficiales diferentes al de los componentes por separado y observándose una mezcla e inclusión de los diferentes cristales.



FIGURA 27



FIGURA 28



FIGURA 29

MICROSCOPIA ELECTRONICA.

FIG. 27: Furosemina Recristalizada.
200 aumentos.

FIG. 28: Furosemina Micronizada.
2000 aumentos.

FIG. 29: Eudragit RS. 45 aumentos.

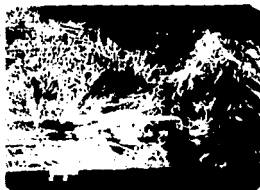


FIGURA 30

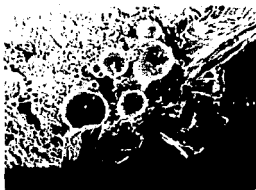


FIGURA 31

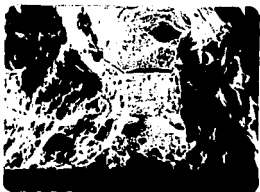


FIGURA 32

FIG. 30: D. Sólida Furosemida 90%/RS.
1000 aumentos.

FIG. 31: D. Sólida Furosemida 80%/RS.
2000 aumentos.

FIG. 32: D. Sólida Furosemida 70%/RS.
1500 aumentos.

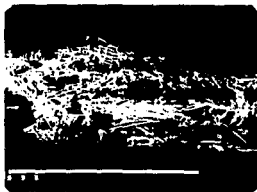


FIGURA 33



FIGURA 34

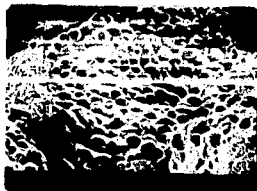


FIGURA 35

FIG. 33: D. Sólida Furosemida 90%/RL.
700 aumentos.

FIG. 34: D. Sólida Furosemida 80%/RL.
2000 aumentos.

FIG. 35: D. Sólida Furosemida 70%/RL.
1000 aumentos.

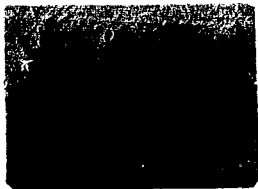


FIGURA 36

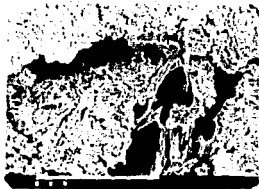


FIGURA 37

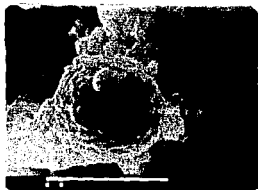


FIGURA 38

TABLETA EXPUESTA A 1.5 HRS EN
DISOLUCION.

- FIG. 36: D. Sólida Furosemida 70%/RL.
Tableta intacta. 300 aumentos.
- FIG. 37: D. Sólida Furosemida 70%/RL.
450 aumentos.
- FIG. 38: D. Sólida Furosemida 70%/RL.
4500 aumentos.

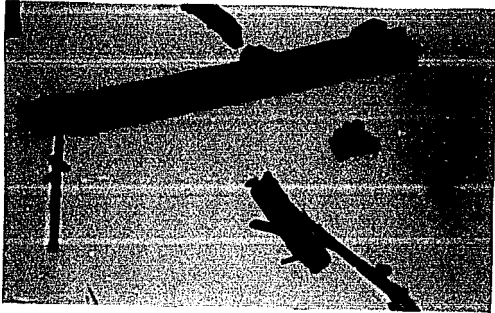


FIGURA 39 : FUROSEMIDA RECRISTALIZADA. 16 Aumentos.

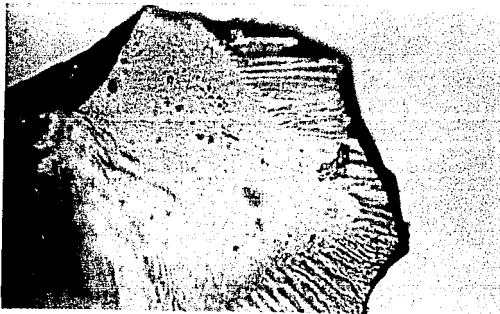


FIGURA 40 : EUDRAGIT RS. 40 Aumentos.

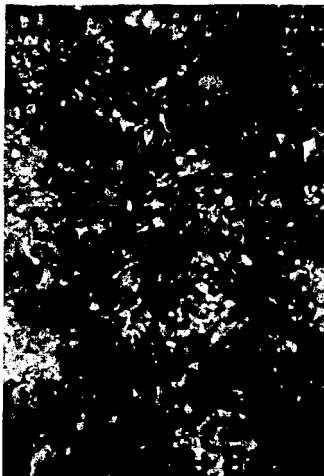


FIGURA 41 : DISPERSION SOLIDA
FUROSEMIDA 50%/RL. 16 Aumentos.

3.4 CINETICA DE DISOLUCION.

53

Con respecto al estudio de disolución se observa que la furosemina micronizada tiene una mayor disolución en comparación con la furosemina recristalizada, esto se atribuye básicamente al tamaño de partícula que presentan ambas muestras y a su solubilidad (Fig. 42 y 43). En las figuras 44 y 45 se observan los perfiles de disolución para las dispersiones sólidas tanto para las preparadas a base de Eudragit RS como RL. En donde se observan que cada sistema presenta un orden de liberación. Dicho orden depende tanto de las características de permeabilidad del acarreador como de la composición del sistema.

En las figuras 46 y 47 muestran los perfiles de disolución de las mezclas físicas en comparación con la materia prima micronizada, observándose que estos sistemas también tienen cierto efecto en el control de la liberación, en ambas resinas.

Por otro lado en la gráfica comparativa (Fig. 48) se observa que las dispersiones en verdad tienen un mayor control de la liberación en comparación con sus respectivas mezclas físicas.

Con respecto a el análisis de varianza al utilizar un diseño de bloques al azar con repeticiones al considerar como fuentes de variación el tipo de resina, la composición de las dispersiones y la interacción tipo de resina-composición, se determinarán diferencias significativas.

Respecto al comportamiento cinético de las dispersiones sólidas se realizó un análisis de regresión lineal de acuerdo a una cinética de orden cero (Tabla VIII), obteniéndose en la mayoría de los casos un ajuste altamente satisfactorio, de donde podemos decir que el modelo de liberación cinético esta dado por la siguiente relación:

$$C_t = C_i + Kt \quad \text{en donde:}$$

C_t = CONCENTRACION A UN TIEMPO t . C_i = CONCENTRACION EN EL INTERCEPTO.

K = CONSTANTE DE VELOCIDAD DE DISOLUCION.

En esta misma tabla se observa que con el RS muestra un mayor retardo en comparación del RL, y además el retardo en la liberación se incrementa al aumentar la cantidad de este. Además cabe mencionar que se observó que a las concentraciones más altas del Eudragit RS se observa un periodo de retardo en la liberación (Tlag), lo cual se debe a la baja permeabilidad de este carrreador y a la cantidad del mismo, esto mismo puede ser relacionado con el análisis por espectroscopía de Infrarrojo.

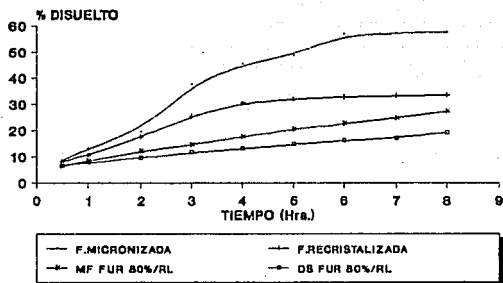


FIGURA 42 : Perfil de disolución comparativo para la mezcla felica y la diáperación utilizando el Eudragit RL.

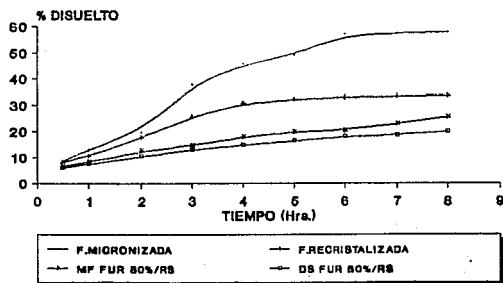


FIGURA 43 : Perfil de disolución comparativo para la mezcla felica y la diáperación utilizando el Eudragit RS.

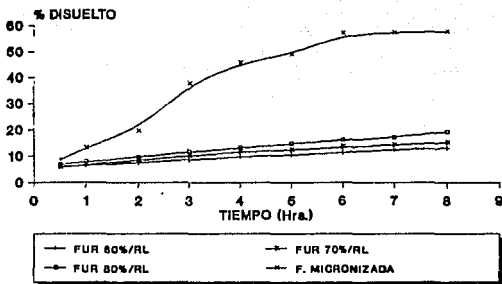


FIGURA 44 : Perfil de liberación de las dispersiones sólidas en sistemas Furosemida/Eudragit RL.

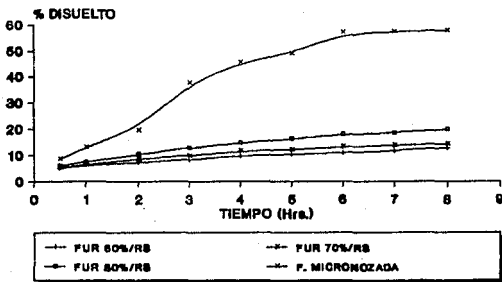


FIGURA 45 : Perfil de liberación de las dispersiones sólidas en sistemas Furosemida/Eudragit RS.

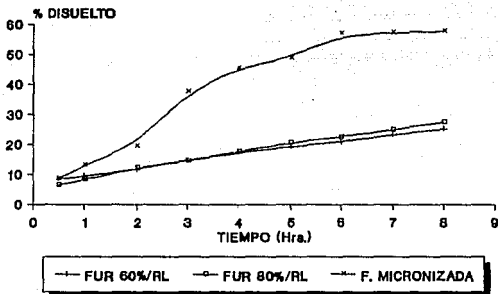


FIGURA 46 : Liberación observada en mezclas físicas para el sistema Furosemida/Eudragit RL.

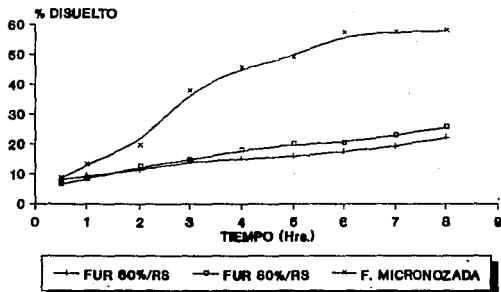


FIGURA 47 : Liberación observada en mezclas físicas para el sistema Furosemida/Eudragit RS.

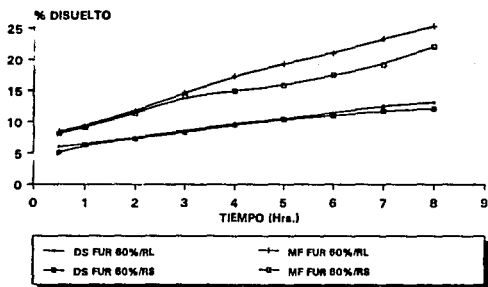


Figura 48 : Perfil de disolución comparativo de mezclas físicas y dispersiones sólidas en ambas resinas.

RESINA	DISPERSION (% DE P.A.)	INTERCEPTO	PENDIENTE	R ²	X LIBERADO 8 HRS
RL	80	6.3690	1.86571	0.9947	20.17
	70	5.6959	1.27848	0.9876	15.36
	60	5.5864	0.97419	0.9954	13.08
	40	7.6022	0.57868	0.9891	12.27
RS	80	6.2652	1.63999	0.9854	19.27
	70	5.7392	1.20277	0.9755	14.39
	60	5.2507	0.98187	0.9807	12.09
	40	7.3584	0.50339	0.9646	11.22

TABLA VIII : Tabla de resultados de regresión para las dispersiones sólidas al considerar una cinética de orden cero.

3.5 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO.

En dicho análisis se observó que no hubo diferencias entre la materia prima micronizada y la furosemida recristalizada, observándose en ambas muestras los picos principales de acuerdo a lo marcado por Clark's ⁽⁵⁵⁾ (Fig. 49).

En estos mismos espectros se observa claramente el barrido en la zona correspondiente a $4000 - 2000 \text{ cm}^{-1}$, donde pueden apreciarse los picos característicos del grupo amino, grupo carbonilo y curva para hidroxilo de tipo ácido, respectivamente.

Para el caso de las dispersiones hechas a base de eudragir RS (Fig. 50-52) se observa la desaparición de una banda correspondiente al grupo amino, así como el corrimiento de la banda perteneciente al grupo carbonilo, además de ensancharse la curva del radical hidroxilo de tipo ácido. Lo cual se atribuye a dos principales interacciones:

- Interacción entre el grupo amino de la furosemida con el grupo carbonilo del acarreador.
- Interacción entre el grupo carbonilo de la furosemida con el grupo amino del acarreador.

Donde ambas interacciones se realizan a nivel de puentes de hidrogeno.

En el caso de las dispersiones donde se trabajó con el Edragit RL (Fig. 53-55) se observa un efecto muy similar para la banda correspondiente al grupo amino del fármaco.

Por otro lado se aprecia la aparición de la banda perteneciente al grupo C-H del acarreador, lo cual hace pensar que dicho acarreador es de mayor peso molecular.

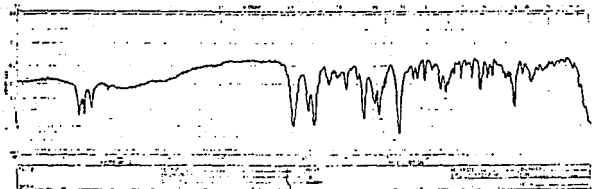


FIGURA 49 : ESPECTRO DE IR CORRESPONDIENTE A LA FUROSEMIDA MICRONIZADA.

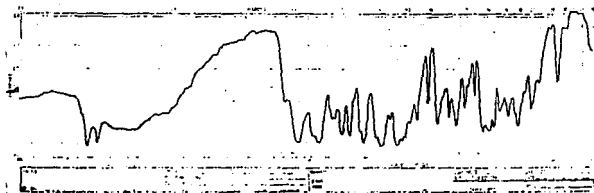


FIGURA 50 : ESPECTRO DE IR CORRESPONDIENTE A LA D. SOLIDA FUROSEMIDA 90%RS.

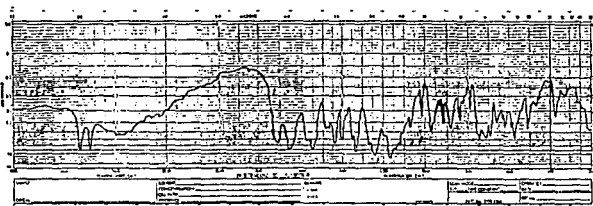


FIGURA 51 : ESPECTRO DE IR CORRESPONDIENTE A LA
D. SOLIDA FUROSEMIDA 70%/RS.

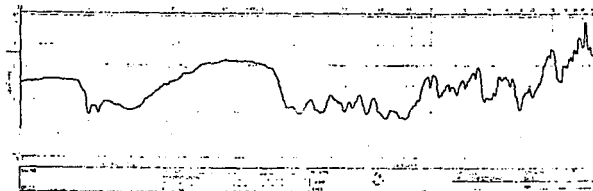


FIGURA 52 : ESPECTRO DE IR CORRESPONDIENTE A LA
D. SOLIDA FUROSEMIDA 50%/RS.

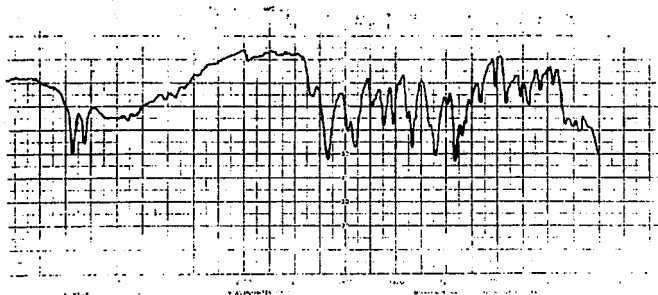


FIGURA 53 : ESPECTRO DE IR CORRESPONDIENTE A LA
D. SOLIDA FUROSEMIDA 90%RL.

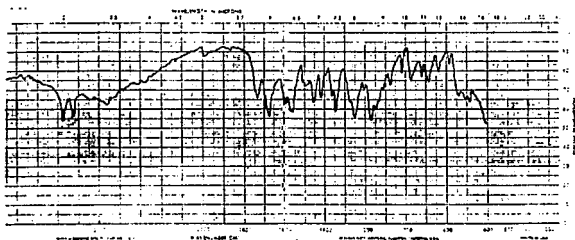


FIGURA 54 : ESPECTRO DE IR CORRESPONDIENTE A LA
D. SOLIDA FUROSEMIDA 70%RL.

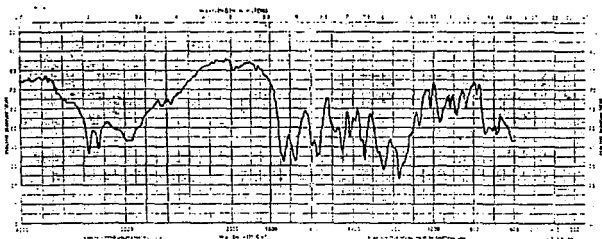


FIGURA 55 : ESPECTRO DE IR CORRESPONDIENTE A LA
D. SOLIDA FUROSEMIDA 50% RL.

3.6 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

En los termogramas correspondientes a las dispersiones sólidas se considerarán básicamente los eventos que pueden ser asociados a fármaco o a alguna de las resinas, con la finalidad de construir los diagramas de fases sólido-líquido respectivos a cada sistema.

Cuando la composición de fármaco es mayor del 80% en el caso del RS y mayor de 90% en el caso del RL, se observa un aumento en el punto de fusión lo cual hace creer en la formación de un complejo, esto puede ser corroborado por el análisis de espectroscopía de infrarrojo. En el otro extremo, es decir cuando la composición de furosemida es de 50-70% si se observa el efecto que tiene esta al deprimir el punto de fusión.

Con ambas resinas se aprecia un diagrama de fases muy similar es decir que en ambos casos la tendencia es la misma.

Para el caso de eudragit RS cuando la composición fue mayor del 50% no se registro ninguna transición en el intervalo de temperatura trabajado.

En las figuras 56 y 57 se observa una zona central punteada que corresponde a la posible presencia de una mezcla eutéctica, lo cual es posible suponer dada la tendencia que presentan los termogramas.

Por otro lado dichos diagramas de fases evidencia claramente como la composición es una variable crítica en la obtención de estos sistemas. Esto puede ser visto desde esta perspectiva o a su vez podría ser analizado mediante los valores de ΔH_f de cada una de las transiciones observadas en esta región.

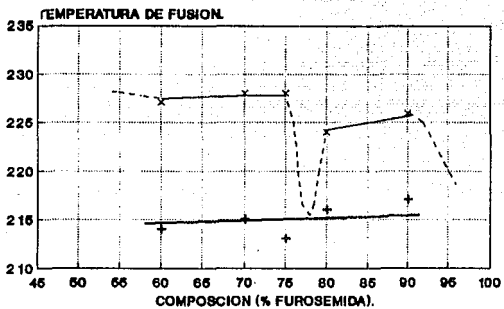


FIGURA 56 : Diagrama de fases correspondiente al sistema Furosemida/Eudragit RL.

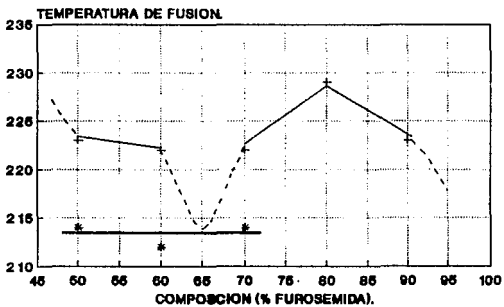
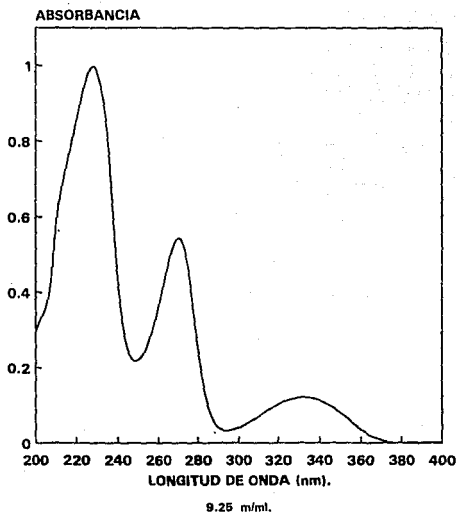
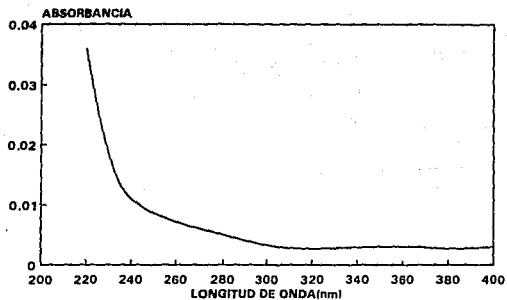
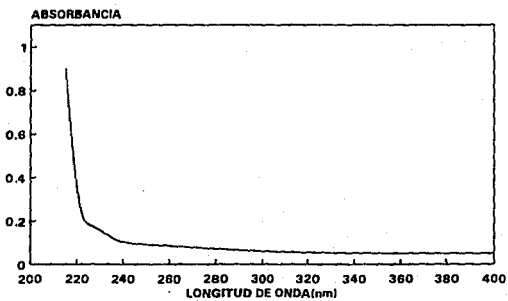


FIGURA 57 : Diagrama de fases correspondiente al sistema Furosemida/Eudragit RS.

IV. CONCLUSIONES.

- La formación de dispersiones sólidas alteró la cristalinidad de la furosenida, favoreciendo la aparición de microcápsulas y precipitados amorfos como se apreció en la caracterización por microscopía electrónica y difracción de rayos X.
- Se determinó que la formación de dispersiones sólidas y la cantidad de acarreador influyen directamente en la velocidad de disolución.
- Por otro lado las características de solubilidad y permeabilidad del acarreador seleccionado son determinantes en la liberación del fármaco.
- Se concluye que la tecnología de las dispersiones sólidas es un alternativa que ofrece un amplio campo de investigación que en la actualidad ha sido poco utilizado para la obtención de formas farmacéuticas de liberación controlada.

V. APENDICES**APENDICE A****BARRIDO AL UV DE LA FUROSEMIDA**

BARRIDO AL UV DEL EUDRAGIT RS-100**BARRIDO AL UV DEL EUDRAGIT RL-100**

APENDICE B
CURVAS DE CALIBRACION

NÚMERO 1					
Mcg/ml	A1	A2	A3	A	CV%
4	.198	.200	.202	.200	1.0001
8	-	.382	.386	.384	.7366
12	.573	.572	.571	.572	.1786
16	.732	.736	.733	.7336	.2843
20	.891	-	.880	.8855	.8784
24	1.038	1.044	1.042	1.0413	.2928

NÚMERO 2					
Mcg/ml	A1	A2	A3	A	CV%
4	.192	.192	.194	.1926	.600
8	.380	.377	.376	.3776	.553
12	.568	.562	.568	.566	.6138
16	.756	.754	.750	.7533	.4060
20	.909	.905	.905	.9063	.2555
24	1.060	1.062	1.066	1.0626	.2869

NÚMERO 3					
Mcg/ml	A1	A2	A3	A	CV%
4	.189	.193	.193	.1916	1.2021
8	.381	.386	.388	.385	.9373
12	.584	.576	.574	.578	.9147
16	.758	.768	.759	.7616	.7224
20	.914	.920	.916	.9166	.3348
24	1.081	1.086	1.086	1.0843	.2683

CURVA	M	B	C. DE CORRELACION
1	.041948	.048796	.9989
2	.043738	.030777	.9990
3	.044585	.028689	.9991

CURVA	Fexp.	F.99Tablas	OBSERVACION
2	.008246	5.41	La Curva es lineal.
3	.002003	5.41	La Curva es lineal.

APENDICE C

EVALUACIONES PRELIMINARES.

SOLUBILIDAD DE LA FUROSEMIDA		
MUESTRA	SOLUBILIDAD \bar{x}	CV%
F. MICRONIZADA.	6.1609 mg/ml	.962866
F. RECRISTALIZADA.	5.3610 mg/ml	.482474

TAMANO DE PARTICULA FUROSEMIDA MICRONIZADA	
DIAMETRO	RESULTADO
d promedio	3.8140 μcm
dvs	8.5495 μcm

PUREZA DE LA MATERIA PRIMA (F. MICRONIZADA)	
PUREZA	CV%
94.24989	.458

VI. BIBLIOGRAFIA.

1. Robinson R. Joseph, Lee H.L. Controlled Drug Delivery Fundamentals and applications. Marcel Dekker Inc. N.Y. pp. 4-13, (1987).
2. Roseman J. Theodore, S.Z. Mansdort. Controlled Release Delivery Systems. Marcel Dekker Inc. N.Y. pp 1-24, (1983).
3. Yie W. Chien. Novel Drug Delivery Systems . Marcel Dekker Inc. N.Y. pp 1-7, (1982).
4. Deasy B. Patrick. Microencapsulation and related drug processes. Marcel Dekker Inc. N.Y. pp 1-13, (1984).
5. Gennaro R. Alfonso . Remington Farmacia. Medica Panamericana. Argentina. pp 892-901 y 2240-2249, (1987).
6. Rubinstein H. M. Pharmaceutical Technology :Controlled Drug Release, volume 1. Ellis Horwood Limited. pp 88-110, (1987).
7. Helman Jose. Farmacotecnia Teórica y práctica. tomo VII Editorial continental México. pag 2137-2162, (1987).
8. Lachman Leon. The theory and practice of Industrial pharmacy. 3ra edicion . Lea and Febiger. Philadelphia. pag 430-456, (1986).
9. Tyle Draveen. Specialized drug delivery systems. Marcel Dekker, Inc. USA. pag 3-51, (1990).
10. Howard C. Ansel and Nicholas G. Popovich. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery system. 5ta edicion. Lea and Febiger. USA. pag 1-50, (1990).
11. Yie W. Chien. Novel Drug Delivery Systems . Marcel Dekker Inc. N.Y. pp 1-193, (1992).
12. Martin Alfred. Physical Pharmacy. Lea and Febiger. Philadelphia. pp. 399-444. (1983).
13. Sushama R. Desai, Loyd V. Allen. Effervescent solid dispersions of prednisone, griseofulvin and primidone. Drug Dev. and Ind. Pharm. 15(5). pp 671-689, (1989).
14. Bloch, D. W. , Speicer P. Solid Dispersions:Fundamentals and examples. Pharm. Acta Helv. 62(7). pp 23-57, (1987).
15. Chlou, W. I. , Releyelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersions systems. J. Pharm. Sci. 60(9). pp 1281-1302, (1971).
16. Ahmed Osman Mahrous. Complex formation of nitrazepam in coprecipitating and in co-grinding with methylated cyclodextrins.

Chem. Pharm. Bull. 38(12) 3423-3427, (1990).

17. Nakai Yoshinobu. New methods for preparing cyclodextrin inclusion compounds. IV. Enhancement of combining molar ratio by using a ground mixture in heptakis-(2,6-di-O-methyl)-cyclodextrin and benzoic acid system. Chem. Pharm. Bull. 39(6), 1532-1535, (1991).

18. Nakai Yoshinobu. New methods for preparing cyclodextrin inclusion compounds. III. preparation of heptakis - (2,6-di-O-methyl) - cyclodextrin-benzoic acid inclusion by sealed heating. Chem. Pharm. Bull. 38(5), 1345-1348, (1990).

19. Starnes R. L. Industrial potential of cyclodextrin Glycosyl transferases. Cereal food world. 35(11) 1094-1099, (1990).

20. Pederson M. and Rassing Margrethe R. Miconazole and miconazolenitrate chewing gum as drug delivery systems - a practical application of solid dispersion technique. Drug Dev. Ind. Pharm. 16(13), 1995 - 2013, (1990).

21. Pederson M. and Rassing Margrethe R. Miconazole chewing gum as a drug as drug delivery systems - application of solid dispersion technique and lecithin. Drug Dev. Ind. Pharm. 16(13), 2015 - 2030, (1990).

22. Doherty C. and York P. The In-vitro pH-dissolution dependence and In-vivo Bioavailability of frusemide-PVP solid dispersions. J. Pharm. Pharmacol. 41, 73-78, (1989).

23. Serajuddin Abu T.M. Improved dissolution of a poorly water-soluble drug from solid dispersions in polyethylene glycol: polysorbate 80 mixtures. J. Pharm. Sci. 79(5) 463-464, (1990).

24. Doherty Chris and York Peter. Accelerated stability of an x-ray amorphous frusemide-PVP solid dispersion. Drug Dev. Ind. Pharm. 15(12), 1969-(1987), (1989).

25. Duclos R. Effect of ageing on progesterone-polyoxyethylene glycol 6000 dispersions. X - ray study. Drug Dev. and Ind. Pharm. 16(2), 255-265, (1990).

26. Yonemochi Etsuo. Stability of aspirin in controlled pore glass solid dispersions. Chem. Pharm. Bull. 39(4) 1027-1031, (1991).

27. Yuasa Hiroshi. Application of the solid dispersion method to controlled release of medicine. I. Controlled release of water soluble medicine by using solid dispersion. Chem. Pharm. Bull. 39(2) 465-467, (1991).

28. Sekiguchi, K. and Obi N. Chem. Pharm. Bull. pp. 866-867, (1961).
29. Majerson M. y Gibaldi M. New method of solid state dispersion for increasing dissolution rates. J. Pharm. Sci. pp 1323-1324 (1966).
30. Yalkowsky H. Samuel . Techniques of Solubilization of Drug. Marcel Dekker Inc. N.Y. (1987) pp. 135-183, (1987).
31. Ford L. James. Pharmaceutical thermal analysis. Ellis Horwood Limited. England. pag 25-68, 150-179, (1989).
32. Enciclopedia hispanica. Macropedia tomo 1. Britanica publissers, Inc. 1ra edición. pag 155-156, (1990).
33. Salvat Universal Diccionario Enciclopédico. Tomo 1. Salvat editores. Decimosexta edición. España. pag 350-352, (1986).
34. Hombre Ciencia y Tecnología. Enciclopedia Británica Tomo 1. Barcelona. pp 129-131, (1986).
35. Askeland R. Donald. La Ciencia e Ingeniera de los materiales. Grupo editorial Iberoamérica. México. pp 150-325, (1987).
36. Matsuda Yoshihisa et al. Amorphism and Physicochemical stability of spray-dried frusemide. J. Pharm. Pharmacol. 44, 627-633, (1991).
37. Ashizawa Kazuhide. Polymorphic differences in α - and β -form crystals of 2R,4S,6-fluoro-2-methyl-spiro[chroman-4,4-imidazoline]-2,5-dione (M79175) as determined by X-ray diffraction, infrared spectroscopy, and differential scanning calorimetry. J. Pharm. Sci. 77(7), 635-637, (1988).
38. Ishida Toshimasa. Physicochemical properties of crystalline forms of ethynylestradiol solvates : comparasion of thermal behavior with X-ray cristal strucyure. J. Pharm. Sci. 78(4) 274-280, (1989).
39. Matsuda Yoshihisa and Tatsumi Etsulco Physicochemical Characterization of furosemide modifications. Int. J. Pharm. 60, 11-36, (1990).
40. Corrigan O. I. Co-solvent systems in dissolution testing : theoretical considerations. Drug Dev. Ind. Pharm. 17(5), 695-708, (1991).
41. L. James et al. Choice of filtration methods for monitoring the dissolution of frusemide. Drug Dev. Ind. Pharm. 17(4), 639-647, (1991).
42. Villiers M. M. and Van der Watt J. G. Dissolution from ordered mixtures: the efect of stirring rate and particle charateristics on the dissolution rate. Drug Dev. Ind. Pharm. 15(4), 621-627, (1989).

43. Doherty Chris and York peter. Microenviromental pH control of drug disolution. Int. J. Pharm. 50 223-232, (1989).
44. Goodman S. Louis. Bases farmacológicas de la terapéutica. 5ta edición. Interamericana. México. pp 678-700 y 600-601, 1978.
45. katzung G. Bertham. Farmacologia básica y clínica. 3ra edición. El Manual Moderno. México. pp. 176-189, (1987).
46. Mork Niels et al. Furosemide prodrugs: synthesis, enzymatic hydrolysis and solubility of various furosemide esters. Int. J. Pharm 60, 163-169, (1990).
47. Nyqvist Hakan. Influence of susbtance properties on scaling up of tablet formulations. Drug Dev. Ind. Pharm. 15(6), 957-964, (1989).
48. Villiers M. M. and Van der Watt J. G. Interative mixing between agglomerated drug particles and coarse carrier particles. Drug Dev. Ind. Pharm. 15(12), 2055-2061, (1989).
49. Akbuga Julide. Prepration and evaluation of controlle release furosemide microspheres by spherical ccrystallization. Int. J. Pharm. (53), 99-105 (1989).
50. Akbuga Julide. Effect of microsphere size and formulation factors en drug release from controlled-release furosemide microspheres. Drug Dev. Ind. Pharm. 17(4), 593-607, (1991).
51. The Merck Index. 10 ed. Merck and Co. Inc. pp. 4189, (1983).
52. The United State Pharmacopeia. Twenty-firt revision, pp 452-454, (1985).
53. Ganellin J. Elks, C.R. Dictionary of Drugs. Chapman and Hall. USA. pp 581, (1990).
54. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. SSA, 5ta edición. México. pp 690-691, 1233-1234, (1988).
55. Moffat A.C. Clark's Isolation and indentification of drigs. 2da edición. The Pharmaceutical Press. Londres. pp 634-635, (1986).
56. Litter Manuel. Tratado de farmacologia experimental y clínica. 7ma Edición. El Ateneo. Argentina. pp 793-830, (1988).
57. Valdecasas García F. Farmacología. 7ma Edición. Espaxs. España. pp 339-354, 1978.
58. Shah K. A. Gupta. Efecct of PH, clorobutanol, cisteine hidrocioride, ethilene-diametetracetic acid, propylene plicol, sodium metasuifite on furosemide stability in aques solutions. J.Phram. Sci. 69(5), pp. 594-596, (1980).

59. Chanekar, A. G. Gupta. Stability of furosemide in aqueous systems. *J. Pharm. Sci.* 67(6), pp. 808-816, (1978).
60. Rowbojam P. C. Some aspects of photochemical degradation of furosemide. *Pharm. Acta Helv.* 51(10), pp. 304-307 (1976).
61. Yagi Naomi. Studies on the photolysis and hydrolysis of furosemide in aqueous solution. *Chem. Pharm. bull.* 39(2) 454-457, (1991).
62. Doherty C. York. Evidence for solid and liquid state interactions in a furosemide-pvp solid dispersion. *J. Pharm. Sci.* 76(9), pp. 731-737, (1987).
63. Tarjetas del DFA del Difractometro D5000.
64. Eudragit RL y RS -aplicacion en la fabricacion de medicamentos. info RL/RS-1/s. Rohm Pharma.
65. Eudragit RS -hoja de datos. info RS - 3/s. Rohm Pharma.
66. Eudragit RL-hoja de datos. info RL - 3/s. Rohm Pharma.
67. Liddiard C. Monograph in preparation: polymethacrylates. *Pharma News* 2(7). pp. 42-45 (1991).
68. Cartensen T. Pharmaceutics of solid and solid dosage forms. John Wiley and Sons. N.Y. USA, pp. 225-228, (1976).
69. Cartensen T. Solid pharmaceuticals mechanical properties and rate phenomena. Academic Press. N.Y. USA, pp. 1-33, 218-224, (1980).