



27/35
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
ZARAGOZA

UTILIZACION DE MODELOS MATEMATICOS EN EL DESARROLLO
DE MICROESFERAS DE LIBERACION CONTROLADA

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A N:

MARIA ANGELICA PEREZ MORA

RAMON SOTO VAZQUEZ

Dirigida por:

MARCO TULIO MORALES DELGADO

MEXICO, D. F.,

Febrero de 1988.

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.

I N D I C E

Pág.

	INTRODUCCION -----	1
I.	FUNDAMENTACION DEL TEMA, -----	3
	A. MECANISMOS DE LIBERACION DEL FARMACO EN MICROESFERAS. -----	6
	B. ANTECEDENTES SOBRE ESTUDIOS CON MODELOS MATEMATICOS APLICADOS A MICROESFERAS DE LIBERACION CONTROLADA. -----	13
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. -----	22
	A. CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS SUSTAN CIAS DE RECUBRIMIENTO. -----	23
	B. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS COLO - RANTES UTILIZADOS. -----	26
III.	OBJETIVOS. -----	27
IV.	HIPOTESIS. -----	28
V.	MATERIAL Y EQUIPO. -----	29
VI.	DESARROLLO EXPERIMENTAL. -----	31
	A. DIAGRAMA DE FLUJO. -----	32
	B. METODO DE FABRICACION DE MICROESFERAS- DE AMARILLO No. 6 Y AMARILLO No. 5 DE- LIBERACION INMEDIATA. -----	33
	C. METODO DE RECUBRIMIENTO DE MICROESFE- RAS DE AMARILLO No. 6 Y AMARILLO No. 5	37

	D. METODOS DE CONTROL ANALITICO, -----	42
VII.	RESULTADOS, -----	48
VIII.	ANALISIS DE RESULTADOS, -----	57
	A. ANALISIS DE LAS VARIABLES QUE AFECTAN - LA LIBERACION DE COLORANTES EN MICROES- FERAS, -----	57
	B. ESTABLECIMIENTO DE MODELOS DE CONCENTRA CION DE MATERIAL DE RECUBRIMIENTO, -----	58
	C. COMPROBACION DE LOS MODELOS MATEMATICOS EMPIRICOS ESTABLECIDOS, -----	63
IX.	DISCUSION, -----	80
X.	CONCLUSIONES, -----	85
XI.	PROPUESTAS, -----	86
XII.	BIBLIOGRAFIA, -----	87

INTRODUCCION

En la actualidad se ha comenzado a hacer uso de subunidades - de dosificación múltiple que forman parte de un preparado farmacéutico, denominadas "microesferas". Dichas subunidades son pequeños cuerpos - esféricos en los que va contenido el fármaco y que son recubiertas con diversos tipos de sustancias en forma de películas finas para controlar la liberación del fármaco, considerando dos factores básicos: la disolución de la película en los líquidos gastrointestinales y su permeabilidad.

El estudio y desarrollo de este tipo de sistema de liberación controlada ha recibido mucha atención en los últimos años, por la aplicación que tiene en la dosificación de fármacos antihistamínicos, algunos antibióticos, anticonceptivos, y más recientemente en fármacos - anticoplásicos y anestésicos locales utilizados en las fases terminales de cáncer, para proporcionar efectos terapéuticos prolongados.

Sin embargo, durante el desarrollo y producción de microesferas de liberación controlada, el farmacéutico se enfrenta al problema de determinar la concentración de sustancia de recubrimiento de la película que resulte adecuada para obtener un perfil de liberación "in vitro", lo cual realiza de manera empírica, recurriendo a pruebas de ensayo y error. Por lo anterior, el presente trabajo plantea el desa-

2

rrollo de un estudio por medio del cual se establezcan modelos matemáticos predictivos, que correlacionen la concentración de la sustancia de recubrimiento con el porcentaje de liberación "in vitro", de dos sustancias dosificadas en microesferas, con distintas características de solubilidad.

I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

En los últimos años dentro de la industria farmacéutica, se ha puesto considerable atención al desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos, debido a que estos presentan ciertas ventajas en relación con los sistemas terapéuticos convencionales. Conrad⁵ (1982), Ansel³ (1984) y Madam^{20,21,22} (1985), mencionan las ventajas que se obtienen con estos sistemas de liberación controlada:

1. Prolongación de la acción terapéutica.
2. Reducción o eliminación de los efectos colaterales.
3. Reducción de la frecuencia de administración.
4. Comodidad para el paciente.
5. Liberación eficiente del fármaco.

La investigación y desarrollo en esta área, se ha concentrado fundamentalmente sobre las formas farmacéuticas de uso oral, por su mayor facilidad para el diseño y administración, aunque también se ha incrementado la atención en los implantes dérmicos, oculares, intrauterinos y en otras vías de administración. Sanders²⁶ (1985), menciona la utilización de profármacos y algunos sistemas utilizados en ingeniería biomédica. Esto último ha tenido una gran importancia, sobre todo en enfoques biológicos reseñados por Poznansky y Juliano²⁵ (1984).

- 4 -

En la producción de sistemas de liberación controlada de fármacos para uso oral, se dispone de una variedad de métodos, entre los cuales y de acuerdo a Theeuwes²⁷ (1984), Alderman² y Madam^{20,21,22} (1985), podemos citar los siguientes:

1. Recubrimientos entéricos.
2. Fabricación de microsferas.
3. Granulados con recubrimiento entérico.
4. Matriz de erosión lenta.
5. Tabletas de acción repetida.
6. Mezclas de gránulos de liberación.
7. Matriz hidrofílica.
8. Complejación.
9. Microencapsulación.
10. Bombas osmóticas.

El método de fabricación de microsferas consiste en formar partículas esféricas que no excedan de 1 200 μ m de diámetro conteniendo el fármaco, y que son recubiertas con películas finas, que aseguran una liberación continua del fármaco. Gajdos¹¹ (1984) menciona que en estas partículas esféricas, la liberación se controla por el coeficiente de difusión y/o espesor del recubrimiento.

El método de recubrimiento de microsferas, presenta algunas ventajas sobre las otras formas sólidas de liberación controlada, debi

do a que proporciona una buena distribución del fármaco que se libera, compensando las diferencias del medio de pH en el aparato digestivo, y de liberación de las distintas partículas. Lehman¹⁹ (1979) y Eskilsson⁶ (1985) observaron que por este método se minimiza la elevación de la concentración del fármaco que puede presentarse cuando el preparado farmacéutico se rompe, además pueden combinarse fármacos incompatibles en formulaciones con distintas velocidades de liberación.

Para comprender mejor lo anterior, es indispensable revisar de manera general los mecanismos de liberación que sigue el fármaco, que se encuentra dosificado en microesferas.

A. MECANISMOS DE LIBERACION DEL FARMACO EN MICROESFERAS.

La liberación del fármaco en una microesfera, se efectúa de manera continua e ininterrumpida, y los mecanismos que explican el comportamiento de liberación los podemos clasificar en cuatro grupos de acuerdo al tipo de sustancia utilizada en el control de liberación:

1. Difusión a través de un recubrimiento.
2. Difusión-disolución de la película de recubrimiento.
3. Disolución parcial.
4. Erosión.

1. DIFUSION A TRAVES DE UN RECUBRIMIENTO.

Este mecanismo puede obtenerse aplicando sobre las microesferas con el fármaco impregnado, un recubrimiento denominado barrera, constituido por una película formada por sustancias insolubles en condiciones fisiológicas, pero que realiza las funciones de una membrana permeable. Esta película deja difundir el fármaco progresivamente hacia el medio exterior por un proceso de diálisis. De esta manera la liberación del fármaco depende de la permeabilidad de la membrana.

Dentro de los polímeros utilizados como agentes de recubrimiento barrera, se encuentran derivados de la celulosa como la etilcelulosa; barnices metacrílicos insolubles como los Badragit RI y RS,

con una permeabilidad relativamente grande (RL) o relativamente pequeña (RS), que liberan al fármaco por difusión.

La liberación del fármaco se efectúa en tres etapas:

- a. Penetración del medio de disolución a través de la membrana, con un ligero hinchamiento de ésta.
- b. Disolución del fármaco en el interior de la microesfera.
- c. Difusión hacia el exterior, a través de la membrana del fármaco disuelto debido a un gradiente de concentración.

La relación matemática que rige este comportamiento se basa en la Ley de difusión de Fick:

$$Q = \frac{D}{e} \cdot S (C_1 - C_2) t \text{ ----- Ec. 1}$$

donde:

Q = cantidad de fármaco que pasa la barrera por unidad de tiempo.

D = coeficiente de difusión del fármaco a través de la membrana de espesor e.

S = superficie de difusión.

C_1, C_2 = la concentración del fármaco en el interior de la membrana (C_1), y en el medio exterior (C_2).

Quando el medio de disolución penetra en el interior de la microesfera, y si la velocidad de difusión del fármaco es mucho menor que su velocidad de disolución, se formará una solución saturada de éste, por lo que la liberación se realizará a velocidad constante siguiendo una cinética de orden 0, que será así hasta que se libere el 80-90% del fármaco, donde la velocidad de difusión R queda expresada por la siguiente ecuación:

$$R = \frac{D}{c} \cdot S \cdot C_s \text{ ----- Ec. 2}$$

donde:

- R = velocidad de difusión.
- D = coeficiente de difusión del fármaco a través de la membrana de espesor c.
- S = superficie de difusión.
- C_s = concentración de saturación.

Después, la velocidad de difusión R disminuye paralelamente a la concentración (dc/dt) de fármaco, y la liberación sigue entonces una cinética de orden 1 explicada por la siguiente ecuación:

$$R = V \cdot \frac{dc}{dt} \text{ ----- Ec. 3}$$

donde:

R = velocidad de difusión.

V = volumen de la forma.

2. DIFUSION-DISOLUCION DE LA PELICULA DE RECUBRIMIENTO.

Este mecanismo se presenta cuando se aplica sobre las microesferas con el fármaco impregnado, un recubrimiento formado por una película constituida por una sustancia que tiene la característica de ser soluble en condiciones de pH básico, e insoluble en pH ácido, como es el caso de las sustancias utilizadas para formar recubrimientos de tipo entérico, entre las que podemos citar: el acetato ftalato de celulosa, goma laca, y derivados del ácido metacrílico conocidos como Eudragit S y Eudragit L.

Cuando la película de recubrimiento utilizada en las microesferas es de este tipo, primero se lleva a cabo un proceso de difusión a través de esta película por la permeabilidad que presentan en valores de pH comprendidos entre 1-6; durante todo este proceso, se siguen cumpliendo las relaciones matemáticas de Fick explicadas anteriormente. Sin embargo, cuando el valor de pH se hace ligeramente alcalino (mayor de 6), la película de recubrimiento se solubiliza y deja a disposición del medio todo el fármaco.

3. DISOLUCION PARCIAL.

Este mecanismo se presenta cuando se aplica sobre las microesferas con el fármaco impregnado, un recubrimiento de película constituida por sustancias de permeabilidad controlada, que están mezcladas con sustancias hidrofílicas, que sirven para formar poros en la película, y de esta manera controlar la velocidad de liberación.

Algunas sustancias hidrofílicas son: polivinil-pirrolidona, goma tragacanto, goma arábiga, hidroxipropilmetilcelulosa, metil celulosa.

Cuando la película de recubrimiento utilizada en las microesferas es una mezcla de sustancias de permeabilidad controlada y sustancias hidrofílicas, el mecanismo de liberación se efectúa de la siguiente manera:

- a. Absorción de líquido gastrointestinal e hinchamiento de las sustancias hidrofílicas contenidas en la película de recubrimiento, formando canales hidrofílicos (poros) gelificados.
- b. Penetración del líquido en la zona interna de la microesfera por difusión a través de los canales hidrofílicos gelificados, y disolución del fármaco.
- c. Difusión del fármaco hacia el exterior a través del canal hidrofílico gelificado.

La penetración del líquido en las microesferas dependen de la porosidad de la membrana y del paso a través de la capa gelificada.

Lapidus y Lordi¹⁷ (1968), estudiaron la cinética de liberación a partir de este tipo de mecanismo. La liberación del fármaco depende más de su poder de difusión en el gel, que de la disolución de la sustancia hidrofílica y del poder de penetración del líquido gastrointestinal.

Si el fármaco tiene una solubilidad limitada en el agua y no se disuelve completamente en el momento en que la sustancia hidrofílica se hidrata, la difusión empieza a partir de una solución saturada y puede describirse por la ecuación:

$$\frac{Q_t}{t^{1/2}} = S (D' \cdot e \cdot C_s \left(\frac{2Q_0}{V} - e \cdot C_s \right))^{1/2} \text{ --- Ec. 4}$$

donde:

Q_t = cantidad liberada a tiempo t .

Q_0 = cantidad de fármaco en la microesfera.

V = volumen efectivo de la matriz hidratada de porosidad e .

S = superficie efectiva de difusión.

C_s = solubilidad de fármaco en el medio de disolución.

D' = coeficiente aparente de difusión en la matriz hidratada.

La cinética de liberación a partir de la superficie integral de la microesfera está determinada continuamente por el cambio de sus características y dimensiones.

Según Huber¹⁵ (1968), la liberación del fármaco "in vitro" es de orden 0.

En este tipo de mecanismo, la liberación está en función del tipo de goma hidrofílica y su proporción, también de las propiedades físicas y químicas del fármaco.

4. EROSION.

Este mecanismo se presenta cuando las microesferas son formadas con materiales céricos en los cuales el fármaco está embebido, o bien presentan una película de recubrimiento con este tipo de sustancias; como pueden ser mezclas de ceras, alcoholes y ácidos grasos también como sus esteres, aceites hidrogenados o gliceridos sintéticos.

Tras la ingestión, las microesferas se van erosionando lentamente, a consecuencia de la hidrólisis enzimática de los constituyentes grasos. El pH gastrointestinal y las enzimas digestivas tienen una gran influencia en la hidrólisis, la cual depende del tipo de sustancia cérica utilizada.

El fármaco se libera de forma continua mediante un doble mecanismo:

- a. Erosión ininterrumpida de la superficie de la microesfera, y disolución del fármaco.
- b. Difusión lenta del fármaco hacia el medio exterior.

Como la microesfera sufre una erosión, se observa una disminución continua de la cantidad de fármaco liberado por unidad de tiempo, mientras que la superficie disminuye progresivamente.

La liberación a partir de este mecanismo está controlada por la naturaleza y proporción de sustancia cérica, el tamaño de las microesferas, y la solubilidad del fármaco. Está totalmente influida por el pH del sistema gastrointestinal y enzimático, y debido a ello, es susceptible de variaciones individuales.

B. ANTECEDENTES SOBRE ESTUDIOS CON MODELOS MATEMATICOS APLICADOS A MICROESFERAS DE LIBERACION CONTROLADA.

Un modelo es la representación de un fenómeno para el análisis de un sistema y/o la comprobación de una teoría, este debe ser de tipo general, lo más riguroso posible, además de claro y al mismo tiempo tener solución.

Las matemáticas han provisto a la ciencia de la herramienta necesaria para describir las relaciones entre los diferentes aspectos de los fenómenos; esta descripción se logra empleando modelos matemáticos, que son métodos exactos capaces de representar las propiedades individuales de un sistema y sus diferentes relaciones.

Los modelos matemáticos pueden diferenciarse en dos tipos:

1. Determinísticos.
2. Estadísticos, empíricos o estocásticos.

Los modelos determinísticos son la comprobación de una teoría que debe ser de tipo general, lo más riguroso posible, además de claro y al mismo tiempo debe tener solución. Se definen como aquellos en los que cada variable y parámetro puede asignarse a un número fijo definido, o una serie de números fijos, para una serie dada de condiciones. Finalmente se menciona que también son aquellos sistemas descritos por ecuaciones.

Los modelos matemáticos que tomen en cuenta los fenómenos aleatorios, son conocidos como modelos estadísticos o estocásticos y toman en cuenta la fuente de error.

Las aplicaciones de los modelos son muy extensas y podemos dividirlas en tres etapas:

1. Investigación y desarrollo. Determinación de los mecanismos de cinética química y otros parámetros a partir de datos de laboratorio o de planta piloto, explorando los efectos de diferentes condiciones de operación para estudios de optimización.

2. Diseño. Exploración del tamaño y arreglo de los equipos de proceso, el estudio de las interacciones de varias partes del proceso, la evaluación de estrategias alternativas de control.

3. Operaciones de las plantas. Problemas de control y proceso.

Los modelos se utilizan en todos los campos: farmacia, fisiología, ingeniería, química, bioquímica, física y economía. Cuando un científico desea construir un modelo matemático de un proceso real, puede preparar tres tipos de modelos que son muy generales. Estos son:

1. Modelos de fenómenos de transporte.
2. Modelos del balance de población.
3. Modelos empíricos.

Antes de continuar, cabe aclarar que los dos primeros caen dentro de los modelos determinísticos, y el tercero dentro de los estocásticos.

Los modelos de fenómenos de transporte, utilizan los principios físico-químicos, y algunos ejemplos son las ecuaciones fenomenológicas de variación, es decir, las ecuaciones que describen la conservación de materias, cantidad de movimiento y energía.

Los estudios realizados sobre modelos matemáticos aplicados a microesferas de liberación controlada, se engloban dentro de este tipo de modelos.

Higuchi¹² (1963) obtuvo relaciones matemáticas para dos casos: a) donde el fármaco es dispersado en una matriz homogénea y uniforme, la cual actúa como el medio difusional; y b) donde el fármaco es incorporado en una matriz granular y liberado por la acción de penetración del medio. Los dos sistemas geométricos son considerados: planar y esférico. En este caso, los modelos que tienen mayor interés son los esféricos, los cuales se muestran en la siguiente figura:

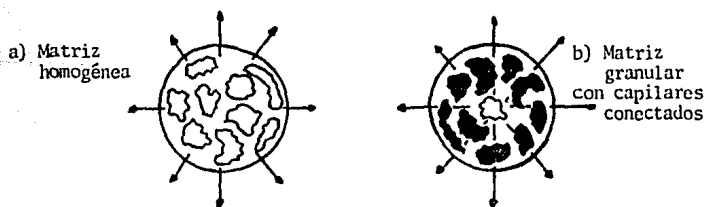


FIGURA 1. Métodos de liberación de fármaco a partir de:

- a) Matriz homogénea y b) Matriz granular con capilares conectados.

Para el planteamiento de los modelos asume la existencia de un estado pseudoestático, y además plantea el siguiente esquema, que se muestra a continuación donde: a_0 = el radio completo de la microesfera; a' = el radio de la parte todavía no liberada; y a = el radio polar de alguna región bajo consideración.

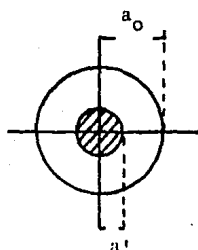


FIGURA No. 2 Diagrama esquemático de distribución de fármaco.

La cantidad total de fármaco (SdQ) liberada por unidad de tiempo dt , está dada por la Ley de Fick:

$$\frac{SdQ}{dt} = - 4 \pi a^2 D \frac{dC}{da} \text{ ----- Ec. 5}$$

donde:

S = superficie de difusión.

$4 \pi a^2$ = área de la esfera.

D = coeficiente de difusión.

La ecuación anterior se integra y poniendola en función de los radios que es posible conocer queda la siguiente ecuación:

$$a_0^3 - 3a'^2 a_0 + 2a' = \frac{6a_0}{A} DC_s t \text{ ----- Ec. 6}$$

donde:

a_0 = el radio completo de la microesfera.

a' = el radio de la parte todavía no extraída.

A = la cantidad total de fármaco presente en la microesfera por unidad de volumen.

D = coeficiente de difusión.

C_s = la solubilidad del fármaco en el fluido.

Esta ecuación representa una solución general al problema, ya que permite la determinación de a' como función del tiempo t , si las constantes del sistema a_0 , A , C_s , y D son conocidas.

Una solución general a la ecuación anterior se obtuvo de manera implícita dando la siguiente relación:

$$1 - 3 \left(\frac{a'}{a_0} \right)^2 + 2 \left(\frac{a'}{a_0} \right)^3 = \frac{6DC_s}{\Lambda a_0^2} t = Bt \text{ ----- Ec. 7}$$

Finalmente establece la fracción residual de fármaco en la microesfera para después calcular la velocidad de liberación, y dicha fracción está representada por la siguiente relación:

$$\text{Fracción residual de fármaco en la microesfera} = \left(\frac{a'}{a_0} \right)^3 \text{ ----- Ec. 8}$$

La ecuación No. 7 es la establecida para una matriz de tipo homogéneo. En lo que se refiere a una matriz de tipo granular, sigue el mismo desarrollo solo que se introduce el factor de tortuosidad del sistema capilar τ , y K = volumen específico del fármaco, dando como resultado la ecuación No. 9:

$$1 - 3 \left(\frac{a'}{a_0} \right)^2 + 2 \left(\frac{a'}{a_0} \right)^3 = \frac{6DKC_s t}{\tau a_0^2} \text{ ----- Ec. 9}$$

donde:

- a_0 = el radio completo de la microesfera.
- a' = el radio de la parte todavía no extraída.
- D = coeficiente de difusión.
- K = volumen específico del fármaco.
- C_s = la solubilidad del fármaco en el fluido.
- t = tiempo.
- τ = factor de tortuosidad del sistema capilar.

Aquí también, la fracción residual está dada por la ecuación No. 8.

Partiendo del modelo descrito por Higuchi, otros investigadores han descrito en microesferas de liberación controlada, modelos matemáticos con sus consideraciones pertinentes. Así Rhine, Satyanarayana (1980) y Finn Norring²⁴ (1982) proponen modelos matemáticos aplicados para predecir velocidades de liberación de fármacos contenidos en microesferas.

Continuando con los tipos de modelos, los que se refieren a los de balance de población se basan en las distribuciones de tiempo de residencia y otras distribuciones temporales.

Debido a que muchos procesos no pueden ser satisfactoriamente representados por los primeros dos tipos de modelos, debido a una falta de comprensión acerca del proceso, o debido a la complejidad del mismo, los modelos empíricos actúan como sustitutos apropiados. En estos modelos se introduce el principio de incertidumbre. Las variables o parámetros utilizados para describir las relaciones entrada salida, y la estructura de los elementos (y las restricciones) no son conocidas con precisión.

Un ejemplo típico es el ajuste de una función polinomial o similar a datos experimentales, en orden para predecir el proceso res

ponsable como una función de una o más variables independientes.

Los modelos empíricos utilizados para representar un proceso, tienen valores limitados cuando el investigador quiere verificar una teoría o hacer predicciones más allá del rango de las variables, de las cuales los datos empíricos fueron recolectados durante el desarrollo del modelo.

Por todo lo expuesto anteriormente, este trabajo de tesis está encaminado al establecimiento de modelos matemáticos del tipo empírico que correlacionen la concentración de material de recubrimiento con el porcentaje de fármaco liberado.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el campo farmacéutico de nuestro país, la tecnología disponible para la fabricación de microesferas de liberación controlada es muy escasa, y en las pocas industrias donde éstas se fabrican, el principal problema al que se enfrenta el farmacéutico durante el desarrollo y la producción de microesferas de liberación controlada, radica en la determinación de la concentración que resulte adecuada para obtener un perfil de liberación específico "in vitro". Esto generalmente, realiza de manera empírica, para lo cual se recurre a las pruebas de ensayo y error, originando con esto, consumo de tiempo, reactivos y materias primas. (5)

Por todo lo anterior, se plantea el desarrollo de un estudio, por medio del cual y de manera sencilla se establezcan modelos predictivos, asociando la concentración de sustancia de recubrimiento con algún parámetro relacionado a la velocidad de liberación "in vitro", de dos sustancias dosificadas en microesferas, con distintas características de solubilidad.

De esta forma, cuando se requiera desarrollar un fármaco en microesferas de liberación controlada, se podría en función de sus características de solubilidad, situarlo en uno de los modelos y de esta manera establecer la concentración y el tipo de sustancia de recubrimiento a emplear, lo cual nos permita observar el perfil de liberación deseado.

Las sustancias dosificadas en microesferas para el estudio, serán dos colorantes con estructuras químicas semejantes, pero con distinta solubilidad en medio acuoso (soluble y poco soluble), y que además posean buenas características de estabilidad, fácil y económico ensayo químico.

Las sustancias de recubrimiento seleccionadas para este estudio son las siguientes: Eudragit S, Goma Laca, Eudragit RS y Etilcelulosa, las cuales son las más utilizadas en nuestro país.

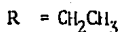
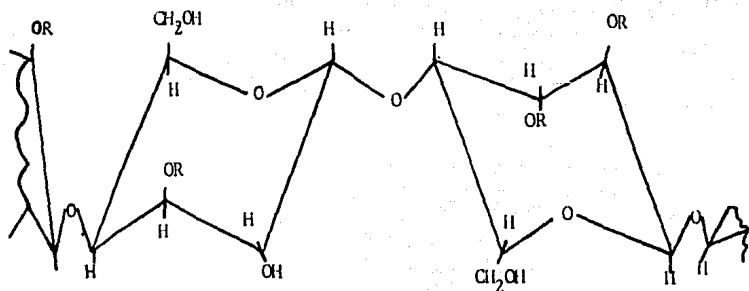
A. CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS SUSTANCIAS DE RECUBRIMIENTO.

1. ETILCELULOSA: Es un éter orgánico-soluble de la celulosa, sólido granular, blanco e inoloro.

La etilcelulosa con un DS* de 2.4-2.6, se disuelve completamente con todos los solventes orgánicos, excepto en hidrocarburos alifáticos puros, alcoholes polihídricos y unos pocos éteres. La etilcelulosa con rangos menores de DS 2-2.3, produce una solución clara en relativamente pocos solventes puros. Sin embargo, se disuelven fácilmente en mezclas de hidrocarburos aromáticos, etanol o butanol.

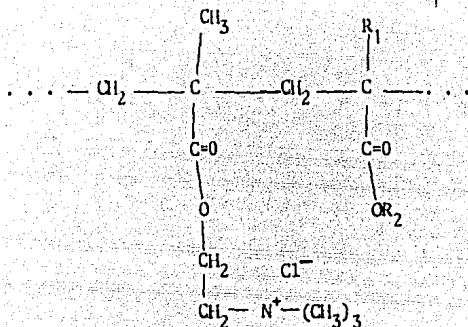
* DS es el grado de sustitución, el cual define el número de sitios de anillos sustituidos.

Tiene la característica de ser insoluble en agua, y permeable a ella.



2. GOMA LACA: Es una resina amorfa que tiene la característica de formar películas resistentes al agua, químicamente es una mezcla de resinas constituidas por un número variado de ácidos polihidroxiarífáticos, presentes en forma de ésteres y lactonas. Tiene la característica de disolverse a pH superior a 7.

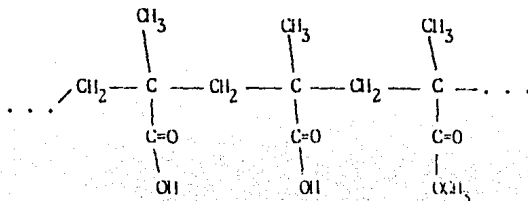
3. EUNDRAGIT[®] RS: Es un copolimerizado a base de acrilatos y metacrilatos con un contenido bajo de grupos amonio cuaternario. La relación molar de estos grupos amonio frente a los restantes metacrilatos acrilatos neutros es de 1:40. Su peso molecular medio es de 150,000. Esta resina es insoluble en agua, poco hinchable y permeable a ella.



$R_1 = \text{H}, \text{CH}_3$

$R_2 = \text{Cl}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_3$

4. EUDRAGIT S: Es una resina acrílica de un copolimerizado de carácter aniónico a base de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. La relación molar de los grupos carboxílicos libres con los grupos ésteres es de 1:2. El peso molecular medio es de 135, 000, su índice de acidez es de 190 mg de KOH de laca seca y su pH de disolución es de 7.5.



B. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS COLORANTES UTILIZADOS.

Es conveniente aclarar que los colorantes utilizados deben cumplir con las especificaciones que marca la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, y por ello están clasificados como Amarillo No. 6 AM y C, y Amarillo No. 5 AM y C respectivamente. Las siglas AM y C indican que son permitidos en alimentos, medicamentos y Cosméticos.

1. AMARILLO No. 6. Se le conoce como Amarillo crepúsculo y su nombre es: sal disódica del ácido 6-sulfónico-1-p-sulfofenil-azo-2-naftol.

Solubilidad: 1 g en 15.2 ml de agua a 26°C.

2. AMARILLO No. 5. Se le conoce como tartrazina y su nombre químico es: sal trisódica del 3-carboxi-5-hidroxi-1-p-sulfofenil-4-p-sulfofenilazo-pirazol.

Solubilidad: 1 g en 29.4 ml de agua a 26°C.

III. OBJETIVOS

A. Establecer modelos matemáticos, que correlacionen la concentración de la sustancia de recubrimiento de las microesferas con el porcentaje de liberación "in vitro", con el objeto de realizar predicciones que permitan determinar la concentración de la película que resulte adecuada para obtener un perfil de liberación previamente establecido.

B. Analizar las variables que modifican la liberación de colorantes dosificados en microesferas.

IV. HIPOTESIS

El porcentaje de liberación de una sustancia dosificada en microesferas de liberación controlada, será modificado por la concentración de la sustancia de recubrimiento. Es de esperarse entonces, que el establecimiento de una relación de tipo matemático, entre la concentración de la sustancia de recubrimiento y el perfil de liberación podrá predecir el porcentaje de concentración necesario para obtener el perfil de liberación deseado.

V. MATERIAL Y EQUIPO

A. MATERIALES.

Microesferas inertes de almidón malla 24

Amarillo No. 6 AM y C

Amarillo No. 5 AM y C

Acetona J.T. Baker

Acido clorhídrico J.T. Baker

Alcohol etílico FNEUM

Alcohol isopropílico NF

Cloruro de sodio J.T. Baker

Fosfato de potasio monobásico J.T. Baker

Hidróxido de sodio J.T. Baker

Solución amortiguadora pH 4.01

Solución amortiguadora pH 7

Talco FNEUM

B. MATERIALES DE RECUBRIMIENTO

Dietilftalato calidad alimenticia

Etilcelulosa gránulo N-22

Eudragit RS gránulo, Helm de México, S.A.

Eudragit S 12.5 P líquido, Helm de México, S.A.

Goma laca blanqueada USP

C. EQUIPO DE FABRICACION.

Bombo de grageado ERWEKA con 1 kg de capacidad

Bombo de grageado MONTANO con 10 kg de capacidad

Horno de calor seco

Tamices malla 20 y 24

Vasos de acero inoxidable de 50 ml.

D. INSTRUMENTOS DE CONTROL DE CALIDAD.

Aparato de liberación tipo NF XIV.

Balanza analítica METTLER H35 AR

Embudos de filtración rápida de vidrio PYREX

Espectrofotómetro SPECTRONIC 20 Bausch & Lomb.

Matraces volumétricos de 50, 100, 500 y 1000 ml PYREX

Pipetas graduadas de 5 y 10 ml PYREX

Pipetas volumétricas de 2, 5 y 25 ml PYREX

Potenciómetro CONDUCTRONIC pH 20

Probetas de 50 y 100 ml PYREX

Termómetro de -10 a 150°C.

Tubos de liberación de 17 cm de largo y 3.2 cm de diámetro

Vasos de precipitados de 50, 100, 250 y 600 ml PYREX

VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL

A. DIAGRAMA DE FLUJO.

En el siguiente diagrama de flujo se sintetiza el desarrollo experimental que siguió el presente trabajo.

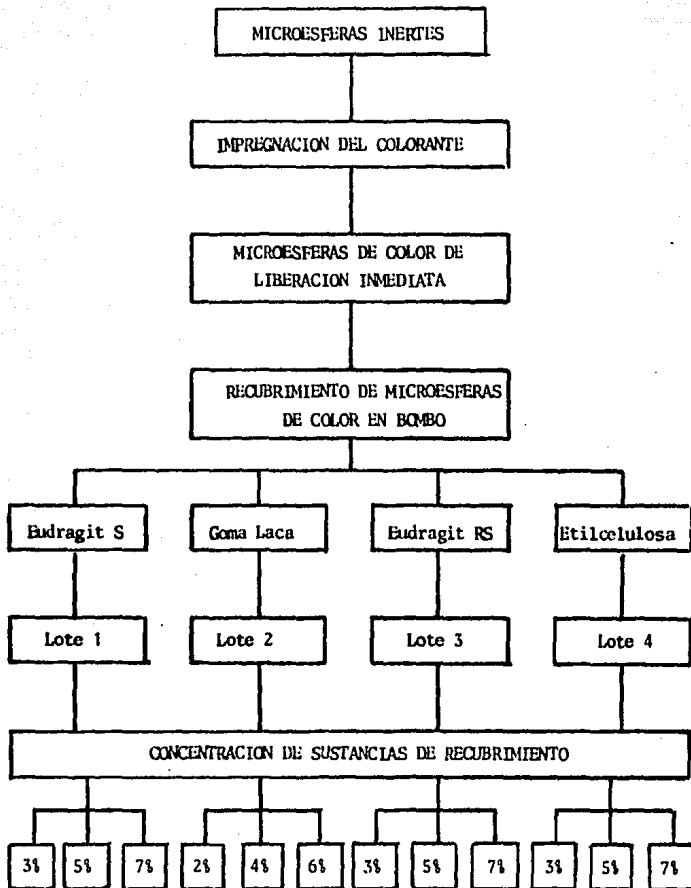


DIAGRAMA DE FLUJO DEL DESARROLLO
EXPERIMENTAL

B. METODO DE FABRICACION DE MICROESFERAS DE AMARILLO No. 6 Y AMARILLO No. 5 DE LIBERACION INMEDIATA.

1. PROCEDIMIENTO DE IMPREGNACION DEL COLORANTE AMARILLO No. 6 EN-MICROESFERAS INERTES.

a. Materiales.

Microesferas inertes de almidón malla 24 (7 kg).

Solución de impregnación:

Amarillo No. 6	53.56 g
Agua destilada	200.00 ml
Jarabe simple	350.00 ml

Disolver el colorante en agua caliente (50°C) con agitación. - Adicionar el jarabe simple previamente calentado, y continuar agitando hasta obtener una solución homogénea.

b. Equipo.

Bombo de acero inoxidable con capacidad de 10 kg, ángulo de inclinación 33°, provisto de 6 deflectores en posición radial, 28 rpm.

c. Procedimiento.

Colocar las microesferas inertes en el bombo. Girar éste y aplicar mediante chorro fino, un volumen inicial de 70 ml de la solución de impregnación previamente calentada a 50°C, sobre la incidencia de la cascada originada por el movimiento de las microesferas. Para obtener una mejor distribución del colorante, homogenizar las microesferas mediante movimientos con la mano, y secarlas con aire a 40-45°C durante 10-15 min. Es importante realizar lo anterior entre cada aplicación. Secar las microesferas al término del proceso en un horno a 40-45°C durante 12 horas.

d. Control de proceso.

Es necesario mantener la solución a 50°C durante su aplicación, temperaturas más bajas originan una mala distribución del colorante.

Después de la primera aplicación, es necesario modificar el volumen de aplicación a una relación de 0.8 ml/ 100 g de microesferas, hasta agotar el volumen de solución de impregnación.

No se debe de realizar otra aplicación, hasta que las microesferas giren libremente en el bombo (completamente secas), para evitar una mala distribución del colorante y la formación de grumos.

2. PROCEDIMIENTO DE IMPREGNACION DEL COLORANTE AMARILLO No. 5 EN MICROESFERAS INERTES.

a. Materiales.

Microesferas inertes de almidón malla 24 (7 kg).

Solución de impregnación:

Amarillo No. 5	54.00 g
Agua destilada	400.00 ml
Jarabe simple	350.00 ml

Disolver el colorante en agua caliente (50°C) con agitación. Adicionar el jarabe simple previamente calentado, y continuar agitando hasta obtener una solución homogénea.

b. Equipo.

Bombo de acero inoxidable con capacidad de 10 kg, ángulo de inclinación 33°, provisto con 6 deflectores en posición radial, 28 rpm.

c. Procedimiento.

Colocar las microesferas inertes en el bombo. Girar éste y aplicar mediante chorro fino, un volumen inicial de 70 ml de la solución de impregnación previamente calentada a 50°C, sobre la incidencia de la cascada originada por el movimiento de las microesferas. Para obtener una mejor distribución del colorante, homogenizar las microesferas mediante movimientos con la mano, y secarlas con aire a 40-45°C durante 10-15 min. Es importante realizar lo anterior entre cada aplicación. Secar las microesferas al término del proceso en un horno a 40-45°C durante 12 horas.

d. Control de proceso.

Es necesario mantener la solución a 50°C durante su aplicación, temperaturas más bajas originan una mala distribución del colorante.

Después de la primera aplicación, es necesario modificar el volumen de aplicación a una relación de 0.8 ml/100 g de microesferas, hasta agotar el volumen de solución de impregnación.

No se debe de realizar otra aplicación, hasta que las microesferas giren libremente en el bombo (completamente secas), para evitar una mala distribución del colorante y la formación de grumos.

C. METODO DE RECUBRIMIENTO DE MICROESFERAS DE AMARILLO No. 6 Y
AMARILLO No. 5.

1. FORMULACION DE LAS SUSTANCIAS DE RECUBRIMIENTO.

Solución de Eudragit S 12.5P:

Eudragit S 12.5P líquido 100 g

Solución de Goma Laca:

Goma laca blanqueada (30%) 41.66 g

Alcohol etílico 57.09 g

Dietil ftalato 1.25 g

Solución de Eudragit RS 12.5P:

Eudragit RS gránulo 12.50 g

Isopropanol 51.25 g

Acetona 35.00 g

Dietil ftalato 1.25 g

Solución de Etilcelulosa:

Etilcelulosa N-22 7.50 g

Alcohol etílico 91.75 g

Dietil ftalato 0.75 g

2. PROCEDIMIENTO DE RECUBRIMIENTO DE MICROESFERAS DE AMARILLO
No. 6.

a. Materiales.

Microesferas de Amarillo No. 6 (700 g.)

Soluciones de recubrimiento.

b. Equipo.

Bombo de acero inoxidable con capacidad de 1 kg, ángulo de inclinación 30°, provisto de 5 deflectores en posición radial, 40 rpm.

c. Procedimiento.

Colocar las microesferas en el bombo. Girar éste y aplicar la solución de recubrimiento con un vaso de precipitado en chorro fino, sobre la cascada originada por el movimiento de las microesferas. Para asegurar una distribución homogénea de la solución de recubrimiento, mezclar las microesferas con la mano, y secarlas después de cada aplicación con aire frío durante 10 min. Es importante realizar lo anterior entre cada aplicación.

El procedimiento anterior se realiza para las cuatro sustancias de recubrimiento utilizadas, y por cada concentración deseada. El volumen de aplicación empleado depende del tipo de sustancia de recubrimiento.

d. Control de proceso.

De cada lote de microesferas recubierto, retirar 20 g de muestra para la evaluación analítica de contenido y liberación de colorante Amarillo No. 6, de acuerdo al siguiente esquema:

‡ DE SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO

Número de Muestra	Eudragit S	Goma Laca	Eudragit RS	Étilcelulosa
1	2	2	3	2
2	4	4	5	5
3	7	6	7	7

Es necesario tomar en cuenta la cantidad de microesferas muestreadas, para mantener la misma relación de gramos de microesferas - volumen de solución de recubrimiento empleado para calcular éste en la siguiente etapa de recubrimiento.

Cada muestra se somete a secado durante 10 horas a 35-40°C, antes de realizar su control analítico, excepto las microesferas recubiertas con goma laca, que deben secarse a temperatura ambiente durante 48 horas.

3. PROCEDIMIENTO DE RECUBRIMIENTO DE MICROESFERAS DE AMARILLO No. 5.

a. Materiales.

Microesferas de Amarillo No. 5 (700 g).

Soluciones de recubrimiento.

b. Equipo.

Bombo de acero inoxidable con capacidad de 1 kg, ángulo de inclinación 30°, provisto de 5 deflectores en posición radial, 40 rpm.

c. Procedimiento.

Colocar las microesferas en el bombo. Girar éste y aplicar la solución de recubrimiento con un vaso de precipitado en chorro fino, sobre la cascada originada por el movimiento de las microesferas. Para asegurar una distribución homogénea de la solución de recubrimiento, mezclar las microesferas con la mano, y secarlas después de cada aplicación con aire frío durante 10 min. Es importante realizar lo anterior entre cada aplicación.

El procedimiento anterior se realiza para las cuatro sustancias de recubrimiento utilizadas, y por cada concentración deseada. El volumen de aplicación empleado depende del tipo de sustancia de recubrimiento.

d. Control de proceso.

De cada lote de microesferas recubierto, retirar 20 g de muestra para la evaluación analítica de contenido y liberación de colorante Amarillo No. 5, de acuerdo al siguiente esquema:

Número de Muestra	% DE SUSTANCIAS DE RECUBRIMIENTO			
	Eudragit S	Goma Laca	Eudragit RS	Etilcelulosa
1	5	2	3	3
2	5	4	5	5
3	7	6	7.5	7.5

Es necesario tomar en cuenta la cantidad de microesferas muestreadas, para mantener la misma relación de gramos de microesferas-volumen de solución de recubrimiento empleado para calcular éste en la siguiente etapa de recubrimiento.

Cada muestra se somete a secado durante 10 horas a 35-40°C, - antes de realizar su control analítico, excepto las microesferas recubiertas con goma laca, que deben secarse a temperatura ambiente durante 48 horas.

D. METODOS DE CONTROL ANALITICO.

1. VALORACION DE CONTENIDO TOTAL DE COLORANTE AMARILLO No. 6.

a. Preparación de la solución problema.

Pulverizar finamente 5 g de microesferas de colorante Amarillo No. 6, pesar con exactitud una cantidad equivalente a 30 mg del colorante (aproximadamente 3.9 g), y colocarlo en un vaso de precipitado de 100 ml. Adicionar 40 ml de agua destilada y agitar durante 30 min. Llevar a un baño maría con temperatura de 55°C por 5 min, hasta disolución completa.

Pasar cuantitativamente a un matraz aforado de 100 ml y aforar con agua. Agitar y filtrar, desechando los primeros 20 ml del filtrado. Tomar una alícuota de 25 ml y llevarla a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con agua y mezclar (concentración 150 mcg/ml).

b. Preparación de la solución de referencia.

Pesar cuantitativamente 30 mg del colorante Amarillo No. 6 sus tancia de referencia, y pasar a un matraz aforado de 100 ml. Disolver y aforar con agua. Tomar una alícuota de 25 ml y llevarla a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con agua y mezclar (concentración 150 - mcg/ml).

Determinar las absorbancias de las soluciones en el espectrofotómetro, a una longitud de onda de 430 nm, usando agua como blanco.

2. VALORACION DE CONTENIDO TOTAL DE COLORANTE AMARILLO No. 5.

a. Preparación de la solución problema.

Pulverizar finamente 5 g de microesferas de colorante Amarillo No. 5, pesar con exactitud una cantidad equivalente a 30 mg del colorante (aproximadamente 3.9 g), y colocarlo en un vaso de precipitado de 100 ml. Adicionar 40 ml de agua destilada y agitar durante 30 min. Llevar a un baño maría con temperatura de 55°C por 5 min, hasta disolución completa.

Pesar cuantitativamente a un matraz aforado de 100 ml y aforar con agua. Agitar y filtrar, desechando los primeros 20 ml de filtrada. Tomar una alícuota de 2 ml y llevarla a un matraz volumétrico de 50 ml, aforar con agua y mezclar (concentración 12 mcg/ml).

b. Preparación de la solución de referencia.

Pesar cuantitativamente 30 mg del colorante Amarillo No. 5 sustancia de referencia, y pasar a un matraz aforado de 100 ml. Disolver y aforar con agua. Tomar una alícuota de 2 ml y llevarla a un matraz volumétrico de 50 ml aforar con agua y mezclar (concentración 12 mcg / ml).

Determinar las *absorbancias* de las soluciones en el espectrofotómetro, a una longitud de onda de 425 nm, usando agua como blanco.

3. METODO DE VALORACION DE LA CANTIDAD DE COLORANTE LIBERADO-POR LAS MICROESFERAS DE LIBERACION CONTROLADA.

a. Aparato:

Consiste en un baño de agua contenido en una cuba con dos caras de vidrio transparente y dos opacas, de 54 cm de largo, 28 cm de ancho y 30 cm de alto, adaptado con un calefactor y un termoregulador-que aseguran una temperatura constante de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$.

Tiene un eje longitudinal de acero inoxidable con 20 soportes-de acero, para colocar tubos de vidrio de 90 ml de capacidad. La distancia entre el eje longitudinal y el eje de los tubos cilíndricos es-de 35 mm, y está acoplado a un motor eléctrico que le imprime una velocidad de rotación de 30 rpm. tipo (NF XIV).

b. Preparación de las soluciones de extracción:

Jugo gástrico simulado (modificado sin enzimas). Disolver 2 g de cloruro de sodio en 200 ml de agua destilada, agregar 7 ml de ácido clorhídrico concentrado, diluir con agua destilada hasta aproximadamente 900 ml. Ajustar el pH a 1.2 y llevar a un volumen de 1000 ml con - agua destilada.

Jugo intestinal simulado (modificado sin enzimas). Disolver 6.8 g de fosfato de potasio monobásico en 250 ml de agua destilada, agregar 190 ml de hidróxido de sodio 0.2N, diluir con agua destilada hasta aproximadamente 900 ml. Ajustar el pH a 7.5 con hidróxido de sodio 0.2N y llevar a volumen de 1 000 ml con agua destilada.

Preparar las otras soluciones de extracción mediante mezclas de las dos anteriores, empleando las siguientes proporciones:

pH	Jugo gástrico	Jugo intestinal
2.5	46.0 ml	54.0 ml
4.5	39.0 ml	61.0 ml
7.0	17.5 ml	82.5 ml

Ajustar (cuando se requiera) estas soluciones de extracción al pH deseado, empleando hidróxido de sodio 0.2N ó ácido clorhídrico 0.1N.

c. Procedimiento.

Colocar 2 g de microesferas en un tubo de liberación, agregarle 60 ml de jugo gástrico simulado (modificado sin enzimas) de pH 1.2- precalentado a 37°C. Cerrar el tubo, sujetarlo dentro del soporte del

aparato de liberación y dejarlo rotar a 30 rpm durante 1 hora. Las microesferas deberán estar sujetas a este continuo movimiento durante ciertos períodos de tiempos en los jugos indicados. La secuencia y duración de los períodos de rotación en los distintos jugos digestivos es la siguiente:

Tiempo (horas)	Jugo	Volumen muestra	pH
1	gástrico	60 ml	1.2
1	gástrico	60 ml	2.5
1.5	intestinal	60 ml	4.5
1.5	intestinal	60 ml	7.0
2	intestinal	60 ml	7.5

Al finalizar cada período de rotación, extraer el tubo del aparato y separar cuantitativamente la solución por filtración, a través de un embudo adaptado con un tamiz de malla No. 40, que retenga las microesferas que aún no se han desintegrado (debe tenerse cuidado de que las partículas en suspensión desintegradas, pasen a través del tamiz). Lavar las microesferas con 3 porciones de 5 ml de agua destilada y reunir los líquidos del lavado para analizar el contenido de colorante liberado.

Colocar las microesferas lavadas, cuantitativamente en otro tubo, agregar la siguiente solución de extracción y colocarlo en el

aparato de liberación, en donde permanecerá rotando por el siguiente período de tiempo. Las soluciones separadas, que contienen el colorante liberado son valoradas de la siguiente manera:

Microesferas de Amarillo No. 6. Diluir la solución con agua hasta obtener una concentración de 150 mcg/ml. Preparar una solución de referencia a la misma concentración, y leer ambas en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 430 nm, utilizando como blanco agua destilada.

Microesferas de Amarillo No. 5. Diluir la solución con agua hasta obtener una concentración final de 12 mcg/ml. Preparar una solución de referencia a la misma concentración, y leer ambas en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 425 nm, utilizando como blanco agua destilada.

VII. RESULTADOS

Los porcentos de liberación obtenidos de las microesferas de Amarillo No. 6, para cada tipo de sustancia de recubrimiento en las diferentes concentraciones empleadas se muestran en las tablas I-IV; y los perfiles de liberación en las figuras 3-6.

Los porcentos de liberación obtenidos de las microesferas de Amarillo No. 5, para cada tipo de sustancia de recubrimiento en las diferentes concentraciones empleadas se muestran en las tablas V - VIII; y los perfiles de liberación en las figuras 7-10.

PORCIENTO DE COLORANTE ACUMULADO POR HORA			
Tiempo/horas	Porciento de material de recubrimiento		
	2	4	7
1	92.76	80.44	65.19
2	95.20	85.30	73.82
3.5	96.97	88.15	78.73
5	100	93.96	82.73
7	100	100	100

TABLA No. I
Porcientos de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 6, en microesferas recubiertas con Eudragit S.

PORCIENTO DE COLORANTE ACUMULADO POR HORA			
Tiempo/horas	Porciento de material de recubrimiento		
	2	4	6
1	97.10	88.91	68.48
2	99.85	94.50	77.00
3.5	99.85	96.82	82.89
5	100	99.49	96.26
7	100	100	100

TABLA No. II
Porcientos de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 6, en microesferas recubiertas con Goma Laca.

PORCIENTO DE COLORANTE ACUMULADO POR HORA			
Tiempo/horas	Porciento de material de recubrimiento		
	3	5	7
1	92.68	77.40	77.06
2	94.16	82.85	80.30
3.5	94.42	86.33	81.70
5	94.96	88.36	82.50
7	95.14	89.05	82.70

TABLA No. III

Porcientos de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 6, en microesferas recubiertas con Eudragit RS.

PORCIENTO DE COLORANTE ACUMULADO POR HORA			
Tiempo/horas	Porciento de material de recubrimiento		
	2	5	7
1	95.42	92.12	85.68
2	97.09	95.27	91.47
3.5	98.50	97.02	94.22
5	99.42	98.19	96.12
7	99.75	99.73	99.35

TABLA No. IV

Porcientos de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 6, en microesferas recubiertas con Etilcelulosa.

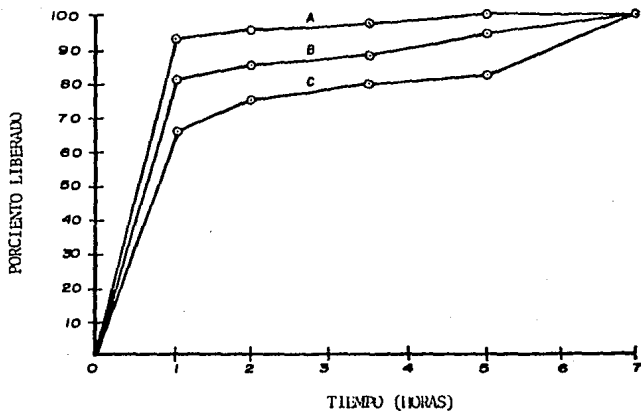


FIGURA No. 3
Porcentos de liberación del colorante Amarillo No. 6, en microesferas recubiertas con Eudragit S (A: 2%; B: 4%; C: 7%).

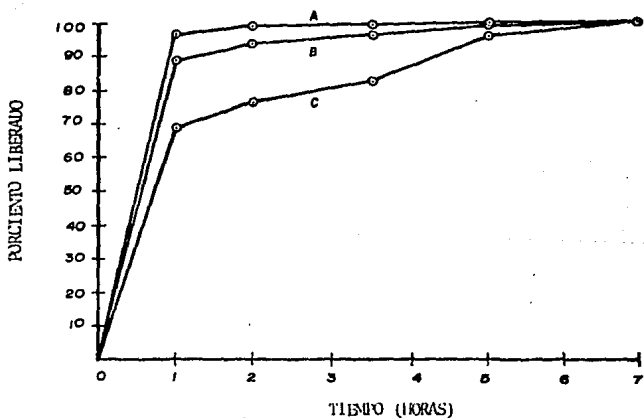


FIGURA No. 4.
Porcentos de liberación del colorante Amarillo No. 6, en microesferas recubiertas con Goma Laca (A: 2%; B: 4%; C: 6%).

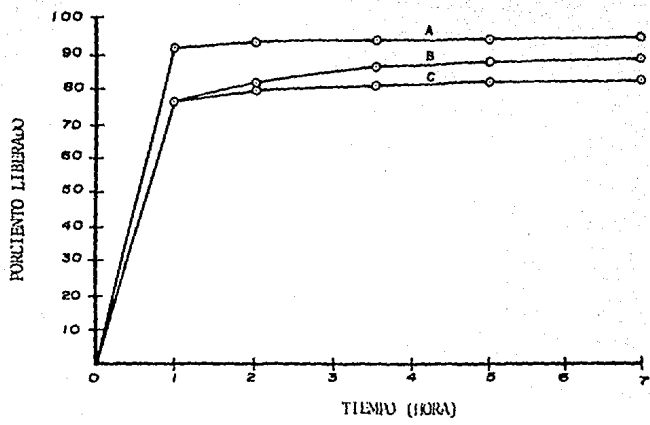


FIGURA No. 5
Porcentos de liberación del colorante Amarillo No. 6, en microsferas recubiertas con Hidragit RS (A: 3%; B: 5%; C: 7%).

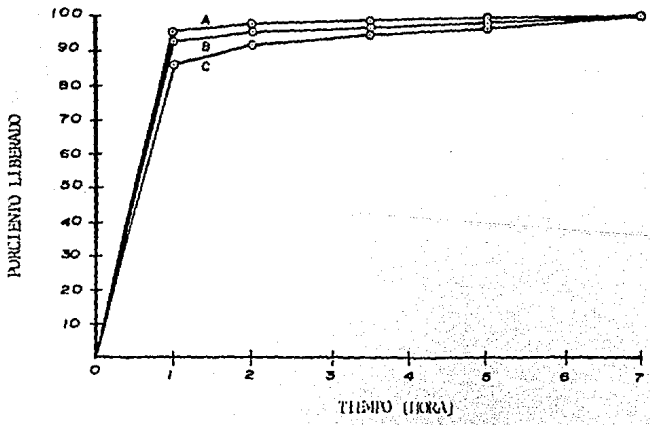


FIGURA No. 6
Porcentos de liberación del colorante Amarillo No. 6, en microsferas recubiertas con Etilcelulosa (A: 2%; B: 5%; C: 7%).

PORCIENTO DE COLORANTE ACUMULADO POR HORA			
Tiempo/horas	Porciento de material de recubrimiento		
	3	5	7
1	70.19	44.86	36.02
2	72.82	47.67	41.11
3.5	74.86	50.49	44.34
5	84.61	59.96	56.89
7	100	100	100

TABLA No. V
Porcientos de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 5, en microesferas recubiertas con Eudragit S.

PORCIENTO DE COLORANTE ACUMULADO POR HORA			
Tiempo/horas	Porciento de material de recubrimiento		
	2	4	6
1	86.41	51.95	39.03
2	86.41	54.24	40.79
3.5	86.41	61.43	48.40
5	86.41	71.10	69.73
7	100	100	100

TABLA No. VI
Porcientos de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 5, en microesferas recubiertas con Goma Laca.

PORCIENTO DE COLORANTE ACUMULADO POR HORA			
Tiempo/horas	Porciento de material de recubrimiento		
	3	5	7.5
1	87.10	74.26	65.40
2	88.59	76.06	69.22
3.5	90.66	78.77	77.70
5	95.52	88.85	87.23
7	97.77	94.42	91.47

TABLA No. VII
Porciento de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 5, en microesferas recubiertas con Badragit RS.

PORCIENTO DE COLORANTE ACUMULADO POR HORA			
Tiempo/hora	Porciento de material de recubrimiento		
	3	5	7.5
1	91.79	86.72	59.91
2	93.79	90.33	61.81
3.5	96.23	92.72	68.58
5	98.11	95.70	73.85
7	98.11	97.31	88.39

TABLA No. VIII
Porciento de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 5, en microesferas recubiertas con Etilcelulosa.

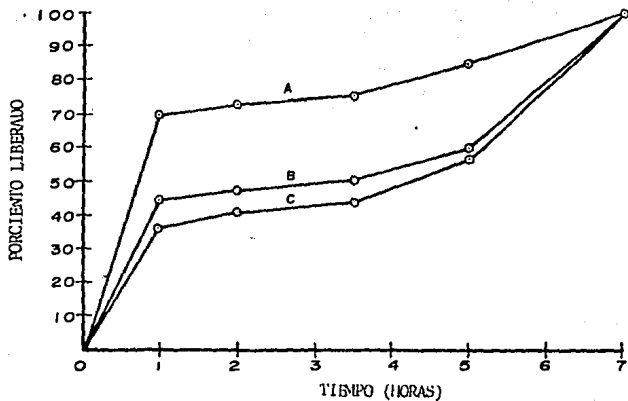


FIGURA No. 7
 Porcentos de liberación del colorante Amarillo No. 5, en microsferas recubiertas con Eudragit S (A: 3%; B: 5%; C: 7%).

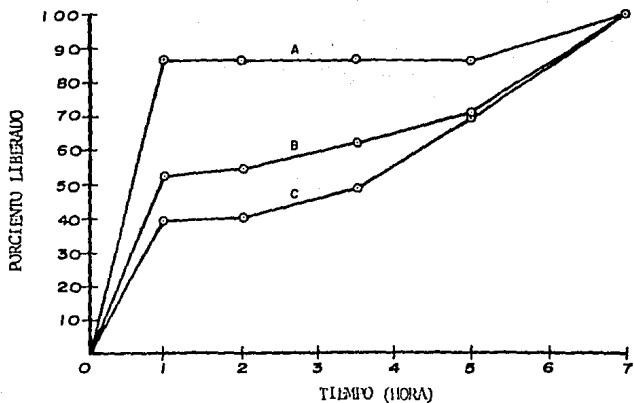


FIGURA No. 8
 Porcentos de liberación del colorante Amarillo No. 5, en microsferas recubiertas con Goma Laca (A: 3%; B: 4%; C: 6%).

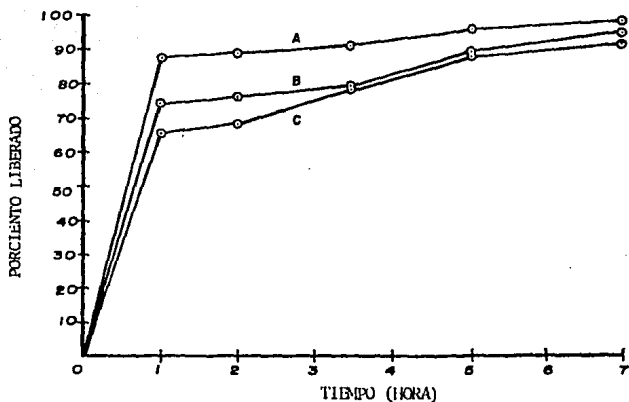


FIGURA No. 9
Porcentos de liberación del colorante Amarillo No. 5, en microsferas recubiertas con Eudragit RS (A: 3%; B: 5%; C: 7.5%).

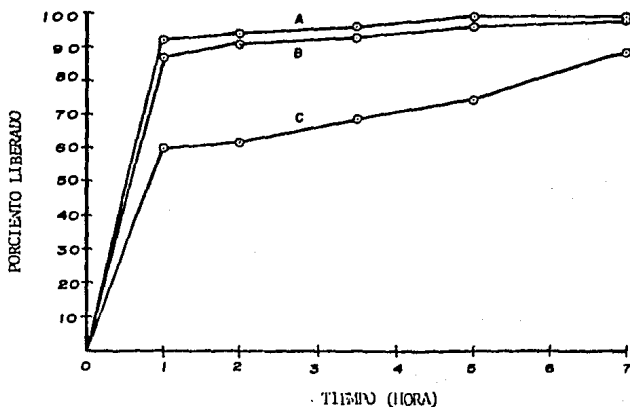


FIGURA No. 10
Porcentos de liberación del colorante Amarillo No. 5, en microsferas recubiertas con Etilcelulosa (A:35%; B:5%; C: 7.5%).

VIII. ANALISIS DE RESULTADOS

A. ANALISIS DE LAS VARIABLES QUE AFECTAN LA LIBERACION DE COLORANTES EN MICROESFERAS.

Con los datos obtenidos, se planteó el siguiente modelo que permitió evaluar los efectos que presentan las variables involucradas en el estudio sobre la liberación del colorante de las microesferas.

$$Y_{ijklm} = U + S_i + T_j + M_k + C_{1(k)} + ST_{ij} + SM_{ik} + SC_{1l(k)} \\ + TM_{jk} + TC_{j1(k)} + STM_{ijk} + STC_{ij1(k)} + E_{ijkl}$$

donde:

Y_{ijkl} = % disuelto de la i ésima unidad experimental, con la i ésima sustancia de liberación, en el j ésimo tiempo, con el k ésimo material de recubrimiento.

U = media general.

S_i = efecto de la i ésima sustancia de liberación $i = 1, 2$.

T_j = efecto del j ésimo tiempo $j = 1..5$

M_k = efecto de la k ésima sustancia de recubrimiento $k = 1..4$.

$C_{1(k)}$ = efecto de la l ésima concentración para la k ésima sustancia de recubrimiento $l = 1..5$.

- ST_{ij} = interacción sustancia de liberación-tiempo.
- SM_{ik} = interacción sustancia de liberación-sustancia de recubrimiento.
- $SC_{il(k)}$ = interacción sustancia de liberación-concentración para la késima sustancia de recubrimiento.
- TM_{jk} = interacción tiempo-sustancia de recubrimiento.
- $TC_{jl(k)}$ = interacción tiempo-concentración de la sustancia de recubrimiento.
- STM_{ijk} = triple interacción sustancia de liberación-tiempo-sustancia de recubrimiento.
- $STC_{ijl(k)}$ = triple interacción sustancia de liberación-tiempo-concentración de la sustancia de recubrimiento.
- E_{ijkl} = error experimental.

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla de análisis de varianza (ANADEVA) No. IX.

B. ESTABLECIMIENTO DE MODELOS MATEMATICOS EMPIRICOS PARA LA PREDICCION DE CONCENTRACION DE MATERIAL DE RECUBRIMIENTO.

En esta etapa del trabajo, se llevó a cabo el establecimiento de modelos matemáticos, que correlacionen la concentración de material de recubrimiento con el porcentaje de colorante liberado, para posteriormente predecir la concentración requerida que permita obtener un perfil de liberación "in vitro" previamente establecido.

Para lograr lo anterior, se realizaron las siguientes etapas:

1. Determinación preliminar de las relaciones entre las variables involucradas.
2. Elección de los modelos matemáticos empíricos.
3. Consideraciones.
4. Cálculo de los estimadores del modelo.
5. Establecimiento de los modelos matemáticos empíricos.
6. Predicción.

A continuación, se describe cada una de estas etapas:

1. DETERMINACION PRELIMINAR DE LAS RELACIONES ENTRE LAS VARIABLES INVOLUCRADAS.

Con los datos obtenidos de la prueba de liberación "in vitro" para cada colorante y cada sustancia de recubrimiento, se efectuó un análisis de tipo gráfico, en donde la concentración de la sustancia de recubrimiento en estudio representó la variable independiente, y el porcentaje de colorante liberado la variable dependiente. Lo anterior permitió determinar el tipo de relación matemática que presentan estas variables manteniendo el tiempo constante.

En las figuras 11-14, se muestran las relaciones obtenidas para el colorante Amarillo No. 6 con cada sustancia de recubrimiento utilizada. Las relaciones obtenidas para el colorante Amarillo No. 5 con cada sustancia de recubrimiento, se muestran en las figuras 15-18.

2. ELECCION DE LOS MODELOS MATEMATICOS EMPIRICOS.

De acuerdo al análisis gráfico obtenido en el paso anterior, se encontró que presentan dos tipos de relaciones: lineal y parabólica.

El modelo matemático que explica el comportamiento lineal, es el siguiente:

$$Y = Ax + B \text{ - - - - - Ec. 10}$$

donde:

Y = porciento liberado a tiempo t

A = pendiente

x = concentración de sustancia de recubrimiento en estudio

B = ordenada al origen

Las sustancias que siguen este tipo de relación matemática son: Eudragit S y Eudragit RS, ambas recubriendo a las microesferas -

impregnadas con Amarillo No. 6.

De la misma manera, el modelo matemático que explica el comportamiento parabólico, está dado por la siguiente ecuación:

$$Y = Ax^2 + Bx + C \text{ - - - - - Ec. 11}$$

donde:

Y = porcentaje liberado a tiempo t

A, B y C = estimadores del modelo

x = concentración de sustancia de recubrimiento en estudio.

Las figuras 12, 14, 15-18 siguen este tipo de relación matemática.

3. CONSIDERACIONES.

Basándonos nuevamente en las figuras obtenidas en la etapa No. 1, figuras 11-18, se observa que cada sustancia de recubrimiento conserva el mismo comportamiento durante las diferentes horas en que se efectúa la prueba de liberación "in vitro". Por lo tanto, se plantea que estableciendo el modelo para la primera hora, se podrá efectuar la predicción de la concentración de sustancia de recubrimiento, para un perfil que involucra todas las horas.

Otra consideración que es conveniente aclarar es que el uso de los modelos queda restringido al rango de concentraciones que se manejaron para cada sustancia de recubrimiento, esto es, se pueden interpolar pero no es válido hacer extrapolaciones, debido a que experimentalmente ese tipo de datos no se manejaron.

4. CALCULO DE LOS ESTIMADORES DEL MODELO.

Establecidas las consideraciones anteriores, se calcularon los valores numéricos de los estimadores del modelo de cada una de las sustancias de recubrimiento para cada colorante.

En el caso del modelo parabólico, se efectuó por un estudio de tipo matricial; y para el modelo lineal, por obtención de la pendiente.

5. ESTABLECIMIENTO DE LOS MODELOS MATEMATICOS EMPIRICOS.

Conociendo los valores numéricos de los estimadores de los modelos establecidos para cada sustancia de recubrimiento por colorante, obtenidos de la etapa anterior, se plantearon las ecuaciones correspondientes.

Los modelos matemáticos empíricos perfectamente establecidos se muestran en la tabla X para el Amarillo No. 6, y para el Amarillo No. 5 en la Tabla XI.

6. PREDICCIÓN.

Para cada sustancia de recubrimiento, se planteó un perfil de liberación teórico que estuviera comprendido en la región de exploración de las concentraciones estudiadas. Para realizar lo anterior, se determinó el valor medio que existe entre el porciento de liberación de la concentración más baja y la más alta para cada material de recubrimiento por cada colorante.

Conociendo el valor teórico del porciento liberado para la primera hora, se sustituyó en su ecuación respectiva y se despejó la incógnita x , que es la que nos indica la concentración de material de recubrimiento necesaria para obtener el perfil previamente establecido.

Los porcentos de liberación teóricos así como los valores de concentración requeridos para cada sustancia de recubrimiento se muestran en las tablas XII-XIII por cada colorante respectivamente.

C. COMPROBACION DE LOS MODELOS MATEMATICOS EMPIRICOS ESTABLECIDOS.

Conociendo las concentraciones necesarias para obtener los perfiles de liberación establecidos, se recubrieron las microsferas con los colorantes impregnados para posteriormente, realizar la prueba de liberación "in vitro".

Los resultados obtenidos se compararon con los teóricos, y se tabularon en las tablas XIV-XVII. Los perfiles de liberación tanto teóricos como experimentales, se muestran en las figuras 19-22 para el Amarillo No. 6; las correspondientes al Amarillo No. 5 se muestran en las figuras 23-26.

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS	F CALCULADA	F DE TABLAS 0.95	F DE TABLAS 0.99
S_i	1	71.328	71.328	1460.82**	3.92	6.83
T_j	4	612.071	153.017	3133.85**	2.45	3.48
M_k	3	137.060	45.686	935.68**	2.68	3.95
$C_{1(k)}$	8	177.796	22.224	455.17**	2.02	2.66
ST_{ij}	4	13.497	3.374	69.11**	2.45	3.48
SM_{ik}	3	19.405	6.468	132.47**	2.68	3.95
$SC_{i1(k)}$	8	16.959	2.119	43.42**	2.02	2.66
TM_{jk}	12	409.562	34.130	699.00**	1.83	2.34
$TC_{j1(k)}$	32	84.207	2.631	53.89**	1.54	1.84
SM_{ijk}	12	20.464	1.705	34.93**	1.83	2.34
$STC_{ij1(k)}$	32	32.322	1.010	20.50**	1.58	1.84
$E_{m(ijkl)}$	120	5.859	0.048			

TABLA No. IX

Tabla de análisis de varianza obtenido a partir del modelo planteado para evaluar el efecto de las variables que modifican la liberación de colorantes en microesferas.

PORCIENTO LIBERADO DE COLORANTE

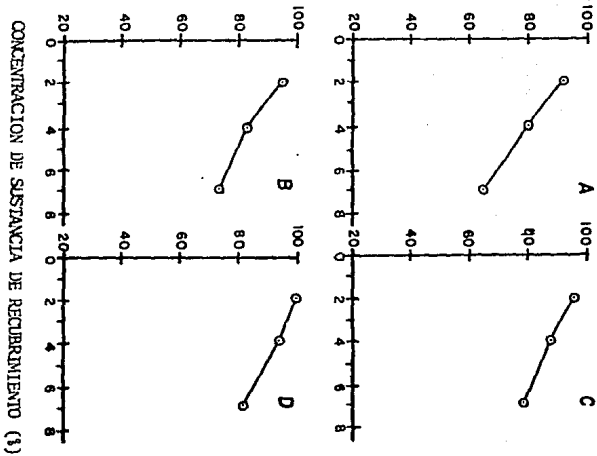


FIGURA No. 11
Gráfica de correlación del porcentaje liberado del colorante Amarillo No. 6 en función de la concentración de Eudragit S (A: 1a hora; B: 2a hora; C: 3.5 horas; D: 5a hora).

PORCIENTO LIBERADO DE COLORANTE

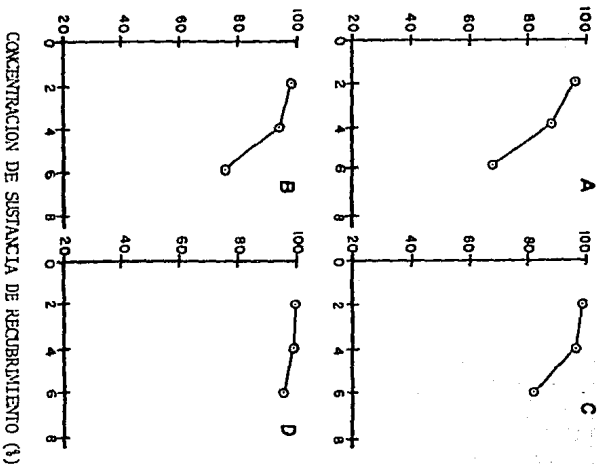


FIGURA No. 12
Gráfica de correlación del porcentaje liberado del colorante Amarillo No. 6 en función de la concentración de Coma Laca (A: 1a hora; B: 2a hora; C: 3.5 horas; D: 5a hora).

PORCIENTO LIBERADO DE COLORANTE

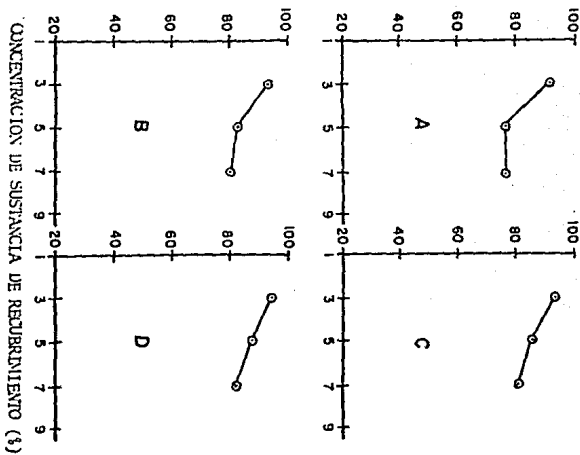


FIGURA No. 13
Gráfica de correlación del porcentaje liberado del colorante Amarillo No. 6 en función de la concentración de Eudragit RS (A: 1a hora; B: 2a hora; C: 3.5 horas; D: 5a hora).

PORCIENTO LIBERADO DE COLORANTE

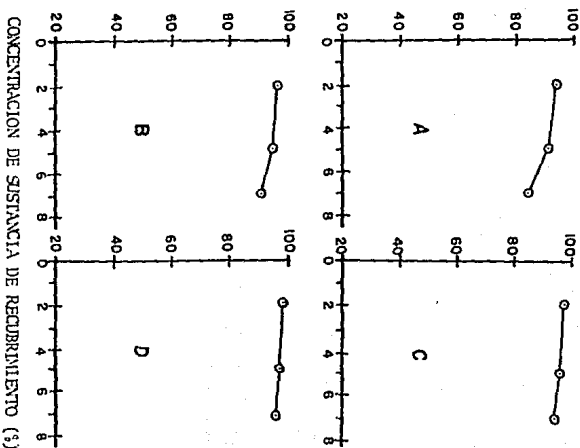


FIGURA No. 14
Gráfica de correlación del porcentaje liberado del colorante Amarillo No. 6 en función de la concentración de Etilcelulosa (A: 1a hora; B: 2a hora; C: 3.5 horas; D: 5a hora).

PORCIENTO LIBERADO DE COLORANTE

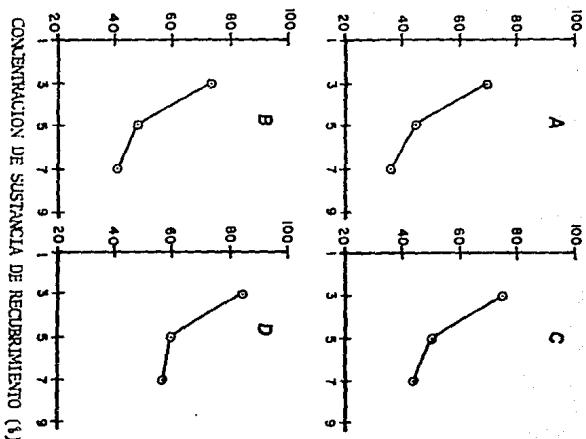


FIGURA No. 15
Gráfica de corrección del porcentaje liberado del colorante Amarillo No. 5 en función de la concentración de Badragit S (A: 1a hora; B: 2a hora; C: 3.5 horas; D: 5a hora).

PORCIENTO LIBERADO DE COLORANTE

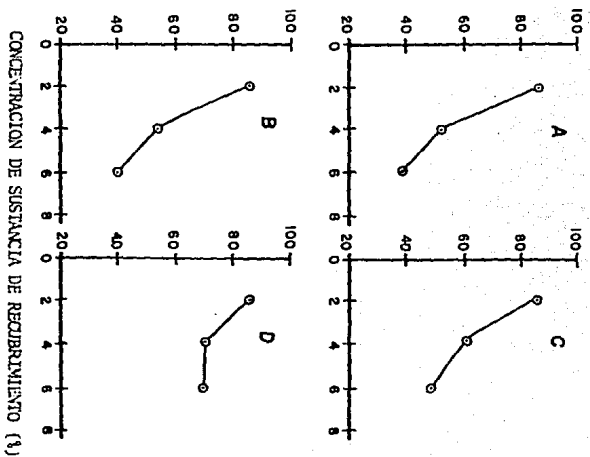


FIGURA No. 16
Gráfica de corrección del porcentaje liberado del colorante Amarillo No. 5 en función de la concentración de Goma Laca (A: 1a hora; B: 2a hora; C: 3.5 horas; D: 5a hora).

PORCIENTO LIBERADO DE COLORANTE

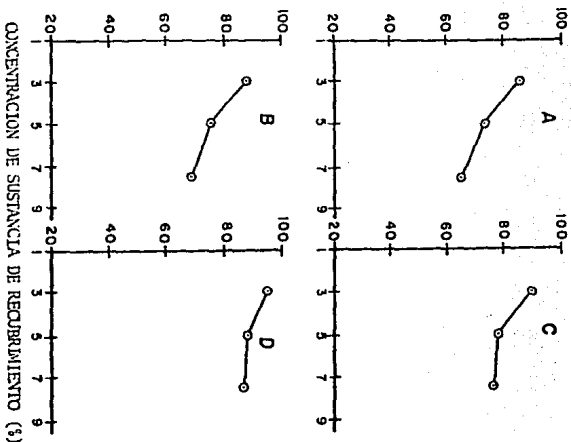


FIGURA No. 17
Gráfica de correlación del porcentaje liberado del colorante Amarillo No. 5 en función de la concentración de Eudragit RS (A: 1a hora; B: 2a hora; C: 3.5 horas; D: 5a hora).

PORCIENTO LIBERADO DE COLORANTE

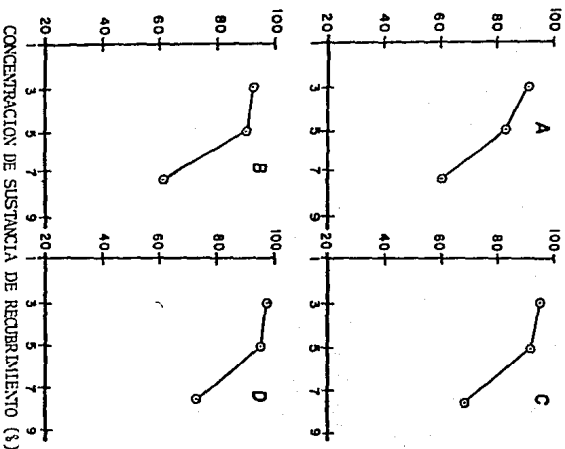


FIGURA No. 18
Gráfica de correlación del porcentaje liberado del colorante Amarillo No. 5 en función de la concentración de Etilcelulosa (A: 1a hora; B: 2a hora; C: 3.5 horas; D: 5a hora).

SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO	M O D E L O	r COEFICIENTE DE CORRELACION
Eudragit S	$Y = - 0.054x + 1.032$	-0.9980
Goma Laca	$Y = - 0.016x^2 + 0.057x + 0.92$	0.9950
Eudragit RS	$Y = 0.04x + 1.04$	-1.0000
Etilcelulosa	$Y = -0.004x^2 + 0.018x + 0.93$	0.9240

TABLA No. X

Modelos matemáticos empíricos establecidos para cada sustancia de recubrimiento utilizadas en las microesferas de Amarillo No. 6.

SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO	M O D E L O	r COEFICIENTE DE CORRELACION
Eudragit S	$Y = 0.02x^2 - 0.285x + 1.37$	0.9939
Goma Laca	$Y = 0.027x^2 - 0.335x + 1.42$	1.0000
Eudragit RS	$Y = 0.006x^2 - 0.116x + 1.16$	0.9909
Etilcelulosa	$Y = -0.019x^2 + 0.122x + 0.753$	0.9988

TABLA No. XI

Modelos matemáticos empíricos establecidos para cada sustancia de recubrimiento utilizadas en las microesferas de Amarillo No. 5.

SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO	% DE LIBERACION TEORICO	% DE CONCENTRACION PREDICHA
Eudragit S	78.98	4,5
Goma Laca	82.8	4.7
Eudragit RS	84.87	4.0
Etilcelulosa	90.55	5.4

TABLA No. XII

Porcentaje de concentración de sustancia de recubrimiento predicha por los modelos en microesferas de colorante Amarillo No. 6

SUSTANCIA DE RECUBRIMIENTO	% DE LIBERACION TEORICO	% DE CONCENTRACION PREDICHA
Eudragit S	53.10	4.2
Goma Laca	65.72	3.2
Eudragit RS	76.25	4.6
Etilcelulosa	75.35	6.4

TABLA No. XIII

Porcentaje de concentración de sustancia de recubrimiento predicha por los modelos en microesferas de colorante Amarillo No. 5.

PORCIENTO DE COLORANTE ACUMULADO POR HORA

TIEMPO/HORAS	AMARILLO No. 6		AMARILLO No. 5	
	DATOS TEORICOS	DATOS EXPERIMENTALES	DATOS TEORICOS	DATOS EXPERIMENTALES
1	78.98	72.10	53.10	53.65
2	84.51	84.46	56.97	56.00
3.5	87.85	89.32	59.60	58.37
5	91.37	93.25	70.75	70.60
7	100	100	100	100

TABLA No. XIV.

Porcientos de liberación teóricos y experimentales, obtenidos de las microesferas de colorante Amarillo No. 6, y de colorante Amarillo No. 5, recubiertas en Eudragit S.

PORCIENTO DE COLORANTE ACUMULADO POR HORA				
TIEMPO/HORAS	AMARILLO No. 6		AMARILLO No. 5	
	DATOS TEORICOS	DATOS EXPERIMENTALES	DATOS TEORICOS	DATOS EXPERIMENTALES
1	82.80	87.46	62.72	62.43
2	88.43	90.76	63.60	65.47
3.5	91.57	93.90	67.41	71.82
5	98.13	97.21	78.07	81.22
7	100	100	100	100

TABLA No. XV.

Porcentos de liberación teórico y experimentales, obtenidos de las microesferas de colorante Amarillo No. 6, y de colorante Amarillo No. 5, recubiertas con Goma Laca.

PORCIENTO DE COLORANTE ACUMULADO POR HORA				
TIEMPO/HORAS	AMARILLO No. 6		AMARILLO No. 5	
	DATOS TEORICOS	DATOS EXPERIMENTALES	DATOS TEORICOS	DATOS EXPERIMENTALES
1	84.87	84.80	76.25	79.17
2	87.23	86.60	78.81	79.17
5.5	88.06	87.90	84.18	89.81
5	88.73	88.72	91.38	94.91
7	88.92	89.21	94.62	94.91

TABLA No. XVI

Porcientos de liberación teórico y experimentales, obtenidos de las microesferas de colorantes Amarillo No. 6, y de colorante Amarillo No. 5, recubiertas con Eudragit RS.

PORCIENTOS DE COLORANTE ACUMULADO POR HORA				
TIEMPO/HORAS	AMARILLO No. 6		AMARILLO No. 5	
	DATOS TEORICOS	DATOS EXPERIMENTALES	DATOS TEORICOS	DATOS EXPERIMENTALES
1	90.55	90.55	75.85	74.33
2	94.28	93.63	77.80	77.27
3.5	96.36	96.10	82.40	85.85
5	97.77	97.74	86.00	88.77
7	99.55	98.97	93.25	94.39

TABLA No. XVII

Porcientos de liberación teórico y experimentales, obtenidos de las microesferas de colorante Amarillo No. 6, y de colorante Amarillo No. 5, recubiertas con Etilcelulosa.

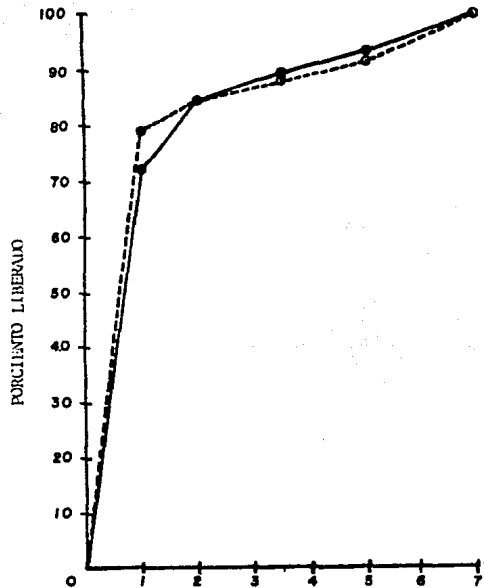


FIGURA No. 19

TIEMPO (HORAS)

Porcientos de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 6 en microsferas recubiertas con Eudragit S (--Perfil teórico; — Perfil obtenido con la concentración predicha por el modelo).

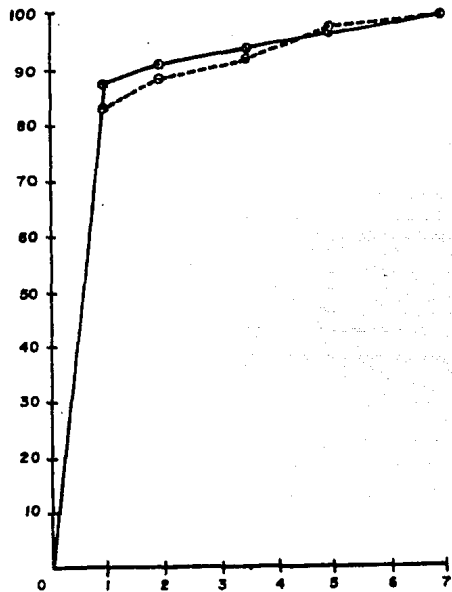


FIGURA No. 20

TIEMPO (HORAS)

Porcientos de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 6 en microsferas recubiertas con Goma Laca (-- Perfil teórico; — Perfil obtenido con la concentración predicha por el modelo).

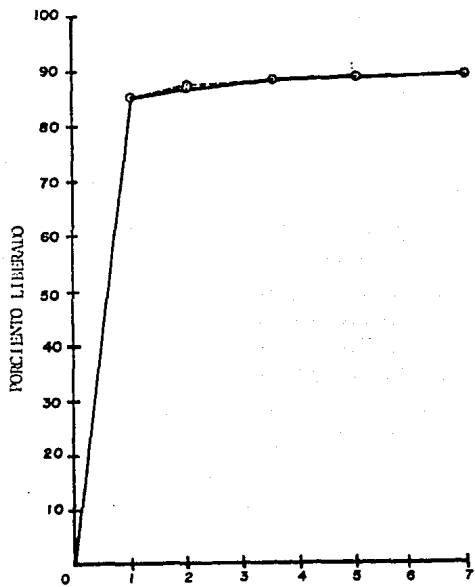


FIGURA No. 21

TIEMPO (HORAS)

Porciento de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 6 en microesferas recubiertas con Bidragit RS (--Perfil teórico; — Perfil obtenido con la concentración predicha por el modelo).

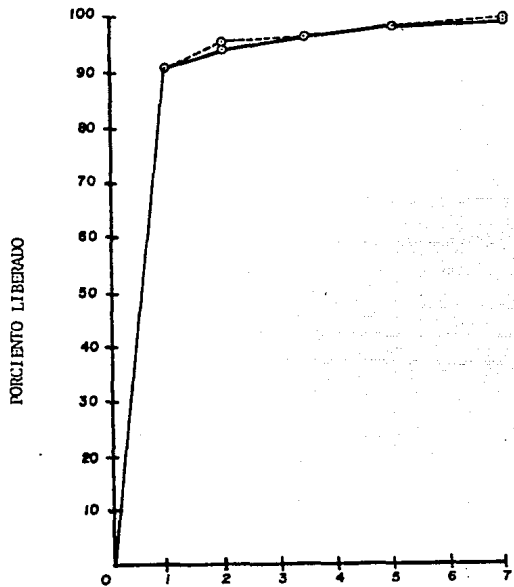


FIGURA No. 22

TIEMPO (HORAS)

Porciento de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 6 en microesferas recubiertas con Etilcelulosa (--Perfil teórico; — Perfil obtenido con la concentración predicha por el modelo).

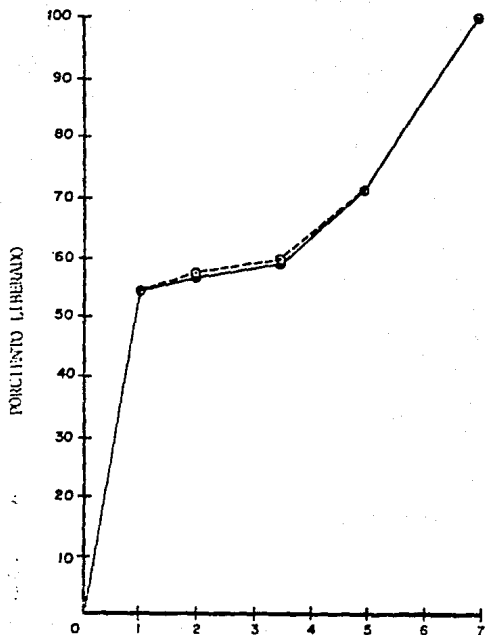


FIGURA No. 23

TIEMPO (HORAS)

Porcentos de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 5 en microsferas recubiertas con Eudragit S (-- Perfil teórico; — Perfil obtenido con la concentración predicha por el modelo).

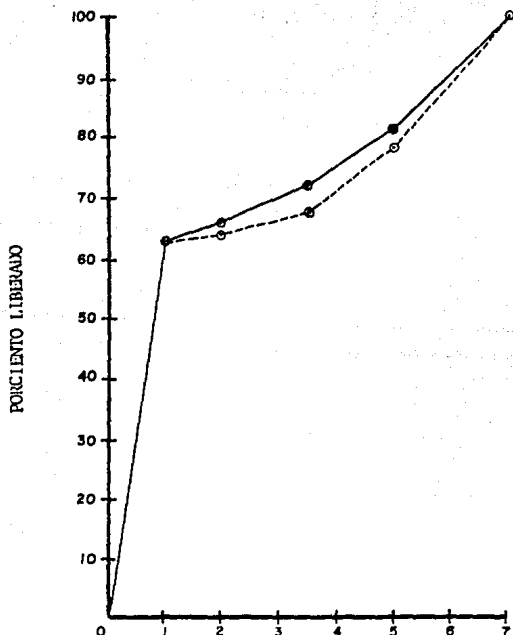


FIGURA No. 24

TIEMPO (HORAS)

Porcentos de liberación "in vitro" de colorantes Amarillo No. 5 en microsferas recubiertas con Goma Laca (-- Perfil teórico; — Perfil obtenido con la concentración predicha por el modelo).

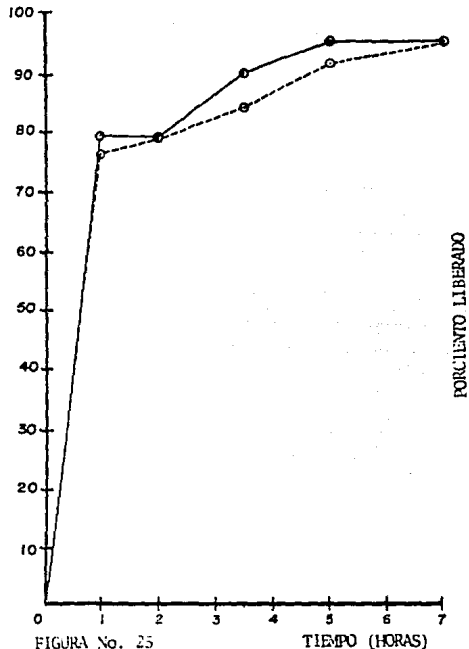


FIGURA No. 25

Porcentos de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 5 en microesferas recubiertas con Eudragit RS (--Perfil teórico; — Perfil obtenido con la concentración predicha por el modelo).

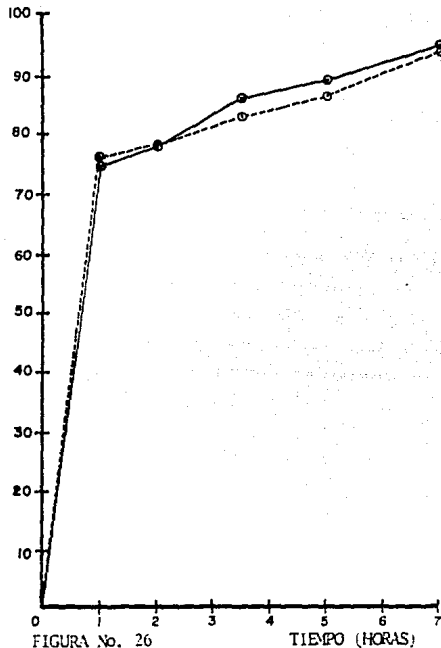


FIGURA No. 26

Porcentos de liberación "in vitro" de colorante Amarillo No. 5 en microesferas recubiertas con Etilcelulosa (-- Perfil teórico; — Perfil obtenido con la concentración predicha por el modelo).

IX. DISCUSION

Al observar los perfiles de liberación "in vitro", obtenidos para los colorantes en cada fase del estudio, se encontró que el Amarillo No. 5 presenta perfiles más bajos con respecto al Amarillo No. 6, esto es, que el Amarillo No. 6 se libera a una velocidad mayor independientemente del tipo de sustancia de recubrimiento utilizada. Lo anterior se corrobora al observar los valores de la F calculada en la tabla de análisis de varianza para la variable sustancia de liberación (S_i), donde muestra un valor más alto que el encontrado para la F de tablas. Esto se debe a que aún cuando los dos colorantes utilizados en el estudio presentan estructuras químicas semejantes, sus propiedades de solubilidad son distintas, y esto representa un factor que modifica de manera significativa la liberación de los mismos.

Analizando el factor tiempo (T_j), se observa una notable diferencia entre la F calculada y la F de tablas, lo que indica que esto es un efecto significativo. Lo anterior se debe a que la difusión de colorantes está expresada en función del tiempo de acuerdo a la ley de Fick, de tal forma que al avanzar el tiempo, se modifican los gradientes de concentración, este efecto se aprecia perfectamente en los perfiles de disolución, ya que ellos mismos se encuentran en función del tiempo transcurrido.

Otro de los efectos que se analizó en dicha tabla, es el tipo de material de recubrimiento (M_k), siendo también éste un efecto altamente significativo. Podemos decir que este efecto era de los esperados, ya que se trabajaron dos tipos de materiales de recubrimiento que son:

- a) solubles en función de pH (Eudragit S y Goma Laca).
- b) insolubles (Eudragit RS y Etilcelulosa).

Aunque en este efecto se consideran además las diferencias en los perfiles de liberación, debidas a las propiedades fisicoquímicas de los materiales de recubrimiento, tales como diferencia estructurales (presencia o ausencia de grupos ácidos), fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, etc.

Uno de los factores que influyen en forma determinante en el perfil de liberación de una sustancia dosificada en microesferas recubiertas, es la concentración del material de recubrimiento, esta aseveración queda demostrada por la diferencia entre la F de tablas y la F calculada en la tabla de análisis de varianza y se corrobora en los perfiles de disolución encontrados (figuras 3-10). Es importante señalar que en este estudio la concentración de material de recubrimiento se fijó en valores que van desde un 3 a un 7.5%, esto basado en que una concentración muy baja de material de recubrimiento prácticamente no tiene efecto en la liberación de la sustancia en cuestión,

así mismo concentraciones muy altas del material de recubrimiento pueden producir una nula liberación.

En la tabla de análisis de varianza se consideran también las interacciones entre los cuatro factores de variación anteriormente mencionados. La primer interacción es la de sustancia de liberación-con el tiempo (ST_{ij}), esto es la forma en la que influye el que la sustancia de liberación se someta a un medio de disolución por un tiempo determinado, se encuentra que el efecto producido por esta interacción es significativo en el porcentaje de liberación, teóricamente esto se explica por la ley de difusión, ya que esta establece que el gradiente de concentración es una función dependiente del tiempo.

La interacción sustancia de liberación-material de recubrimiento (SM_{ik}), no es otra cosa que el efecto que se observa al confrontar una sustancia de liberación y material de recubrimiento sobre la variable de respuesta, es decir, la posible modificación de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia de liberación, debidas a un tipo específico de material de recubrimiento.

Otro de los efectos analizados es el de sustancia de liberación-concentración del material de recubrimiento. Este efecto es sencillo de explicar, ya que indica que la liberación del fármaco se ve afectada notoriamente por la combinación de estas dos fuentes de variación; una particularidad de este efecto, se encuentra en la exis -

tencia de una fracción liberada al primer tiempo de análisis, cuando se utilizan materiales de recubrimiento de tipo soluble a un pH indicado, esta fracción liberada se explica por un mecanismo de difusión en los primeros tiempos, dicho mecanismo se ve influenciado además por la concentración del material de recubrimiento.

En todas las interacciones de tiempo con otra variable (TM_{jk} y $TC_{jl(k)}$), nos indican la influencia de dichas variables en combinación con el tiempo en la liberación de la sustancia en estudio.

El caso de las triples interacciones (SIM_{ijk} y $STC_{ijl(k)}$) no son explicables en forma experimental y sólo son útiles para fines del análisis estadístico de los datos en la tabla de análisis de varianza.

En lo que se refiere al establecimiento de los modelos matemáticos empíricos con fines predictivos, es importante señalar que, no obstante haberlos planteado para la primera hora, se calcularon los valores numéricos de los estimadores para las diferentes horas, y estos no difieren significativamente de los obtenidos para la primera hora.

Nos presenta un comportamiento de tipo parabólico (figura 15-18). En lo que respecta al Amarillo No. 6, el Eudragit presenta un comportamiento de tipo lineal (figura 13), mismo que se planteó para-

el Eudragit RS con el mismo colorante, aunque gráficamente se observa que sigue una relación parabólica, lo cual no es posible, ya que para dos concentraciones diferentes presente el mismo porcentaje de liberación (figura 13).

Es importante señalar que los modelos obtenidos no son complejos, lo cual permite un fácil manejo de ellos sin necesidad de involucrar demasiadas variables. Se trata de polinomios de primero y segundo orden, en donde se involucra una sola variable independiente (concentración de sustancia de recubrimiento) con su respectiva variable dependiente (porcentaje de liberación "in vitro").

X. CONCLUSIONES

1. Los factores que modifican la liberación de un colorante dosificado en microesferas de liberación controlada son:
 - Solubilidad del colorante.
 - Tipo de sustancia de recubrimiento.
 - Características fisicoquímicas de la sustancia de recubrimiento.
 - Concentración de sustancia de recubrimiento.
2. Se establecieron modelos matemáticos empíricos que correlacionan la concentración de la sustancia de recubrimiento con el porcentaje de liberación "in vitro".
3. Se verificó experimentalmente los modelos establecidos para asegurar que estos describen una situación real.
4. Se comprobó la utilidad de los modelos matemáticos empíricos planteados, en la realización de interpolaciones.
5. Los modelos establecidos solo funcionan para el rango de concentración empleado para cada sustancia de recubrimiento.

XI. PROPUESTAS

1. Comprobar la funcionalidad de los modelos matemáticos empíricos en los mismos colorantes, efectuando predicciones de concentraciones de sustancia de recubrimiento fuera de las regiones de exploración utilizadas.
2. Comprobar en forma experimental que un modelo de tipo potencial-representado por la siguiente ecuación:

$$Y = bx^m$$

donde:

- Y = porcentaje de fármaco liberado
x = concentración de sustancia de recubrimiento
b y m = parámetro de modelo

explicará en forma más correcta la relación entre las variables-involucradas en este estudio.

3. Realizar estudios con un fármaco que presente propiedades físico-químicas similares a alguno de los colorantes utilizados en el presente trabajo y verificar con ello la predicción práctica de los modelos.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Aiache, J.M., Devissaguet, J. Ph., Biofarmacia. Ed. El Manual Moderno, México, 1983.
2. Alderman, D.A. "A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled release dosage forms"
Int. J. Pharm. Tech. Pod. Mfg. 5, 1 (1985).
3. Amsel, L.P. "Recent avances in sustained release Technology using ion-exchange polymers".
Pharm. Technol. 8, 28 (1984).
4. Baker, R., Controlled Release of Bioactive Materials. Academic Press, Inc., United States of America (1980).
5. Conrad, J.M., Sustained Drug Release from Tablets and Particules Throug Coating. In Pharmaceutical Dosage forms: Tablets 1. Marcel Kedder Inc., New York, USA (1982).
6. Eskilson, G. "Controlled Release by Microencapsulation"
Mfg. Chem. 56, 33 (1985).

7. Eudragit. Lacas para Grageas. Rhohm Pharma GmbH (Folleto).
8. Eudragit L y S. Empleo en la Fabricación de Medicamentos. Rhohm Pharma GmbH (Folleto).
9. Eudragit RL y RS. Aplicaciones en la Fabricación de Medicamentos. Rhohm Pharma GmbH (Folleto).
10. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos
4a. Edición.
11. Gajdos, B. "Rotary Granulators-Evaluation of Process Technology for Pellet Production Using a Factorial Experimental Design" Drugs made in Germany. 27, 30 (1984).
12. Higuchi, T.J. "Mechanism of sustained Action Medication Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices"
J. Pharm. Sci. 52 , 1145 (1963).
13. Himmelblau, M.D., Process Analysis by Statistical Methods, John Wiley & Sonss. USA 1970.
14. Himmelblau, M.D., y Bischoff, B.K., Análisis y Simulación de Procesos. Ed. Reverté, S.A., España 1976.

15. Huber, H.E. "Utilization of Hydrophilic Gums for the Control of Drug substance release from Tablet Formulations II. Influence of Tablet Hardness and Density on Dissolution Behavior" J. Pharm. Sci. 57, 164 (1968).
16. Kirk-Othmer., Encyclopedia of Chemical Technology. 3rd. Edition. Vol. 5, 6. Wiley-Interscience USA.
17. Lapidus, H., Lordi, N.G. "Drug Release from Compressed Hydrophilic Matrices". J. Pharm. Sci. 57, 1292 (1968).
18. Lehmann, K."Fabricación de Comprimidos recubiertos de Resina Acrílica con liberación programada de la sustancia activa" Pharm. Int. 3 (1971).
19. Lehmann, K."Ejemplo de diferentes barnices de Resina acrílica para Medicamentos con cesión retardada de la sustancia activa" Pharm. Technol. Int. 33 (1979).
20. Madam, P.L. "Prolonged Release: Preformulation" Pharm. Mfg. 2, 25 (1985).
21. Madam, P.L. "Prolonged Release: Technology" Pharm. Mfg. 2, 39 (1985).

22. Madam, P.L. "Prolonged Release: Oral Products"
Pharm. Mfg. 2, 41 (1985).

23. Morales, M.T. Estudio del efecto de la concentración de Sustancias de Recubrimiento sobre la velocidad de liberación de fármacos en microesferas. Licenciatura.
UNAM, ENEP *ZARAGOZA*, México, 1985.

24. Norring, C.F., Yssing H.F. "Mathematical model for In Vitro Drug Release from Controlled Release Dosage Forms Applied to Propoxyphene Hydrochloride Pellets"
J. Pharm. Sci. 71, 694 (1982).

25. Poznansky, J.M. Juliano, L.R. "Biological Approaches to the Controlled Delivery of Drugs: A Critical Review".
Pharm. Reviews. 36, 4 (1984).

26. Sanders, H.J. C & En. 1, 30 (1985).

27. Theeuwes, F. "Oral Dosage Form Design: Status and Goal of Oral Osmotic Systems Technology"
Pharm. Int. 5, 293 (1984).

28. The National Formulary. Fourteenth edition.

29. United States Pharmacopeia. NF XX.