

56 2e1



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**" CARACTERIZACION DE LA VELOCIDAD DE ENTREGA DE  
INDOMETACINA EN FORMULACIONES HINCHABLES "  
USO DE EL DISEÑO PARAMETRICO DE TAGUCHI PARA LA  
DETERMINACION DE LA INFLUENCIA DE ALGUNOS  
FACTORES SOBRE LA VELOCIDAD DE ENTREGA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A N :**

**BEATRIZ DIAZ ESPARZA  
MARTHA ALEJANDRA MURILLO PAZARAN**

**DIRECTOR DE TESIS**

**M.C.. FERNANDO A. ALVAREZ NUÑEZ**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. MEX. ENERO DE 1990**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **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.

INTRODUCCION

I.1.CONCEPTOS GENERALES	1
I.1.2.Propiedades del fármaco y parámetros que influyen el diseño de un sistema terapéutico de acción sostenida.	3
I.1.3.Métodos para obtener un sistema de acción sostenida.	5
I.1.4.Ventajas que reportan los sistemas de acción sostenida.	6
I.2.POLIMEROS	
I.2.1.Generalidades.	8
I.2.2.Clasificación.	9
I.2.3.Propiedades generales.	10
I.2.4.Polímeros hinchables.	13
I.3.MODELOS MATEMATICOS	
I.3.1.Generalidades.	15
I.3.2.Modelos matemáticos para sistemas poliméricos hinchables.	17
I.4.DISEÑO PARAMETRICO DE TAGUCHI	
I.4.1.Conceptos generales.	19
I.4.2.Arreglos ortogonales.	22
I.4.3.Gráficas lineales y gráficas de respuesta.	25

<b>I.5. CARACTERISTICAS DE LA INDOMETACINA</b>	
<b>I.5.1. Generalidades.</b>	27
<b>I.5.2. Posibilidad de la Indometacina en sistemas terapéuticos de acción sostenida.</b>	28
<b>I.6. OBJETIVOS</b>	30
<b>I.7. CRITERIOS PARA ELEGIR EL SISTEMA OPTIMO</b>	30

## MATERIALES Y METODOS

<b>II.1. MATERIALES</b>	
<b>II.1.1. Lista de reactivos.</b>	31
<b>II.2. EQUIPO</b>	
<b>II.2.1. Equipo de manufactura del granulado.</b>	32
<b>II.2.2. Equipo de manufactura de comprimidos.</b>	32
<b>II.2.3. Equipo de evaluaciones.</b>	32
<b>II.3. METODOS</b>	
<b>II.3.1. Desarrollo experimental.</b>	33
<b>II.3.2. Evaluaciones previas.</b>	34
<b>II.3.2.1. Ensayo de Indometacina.</b>	34
<b>II.3.2.2. Solubilidad de la Indometacina.</b>	34
<b>II.3.2.3. Barridos de soluciones de Indometacina en los diferentes medios de disolución.</b>	34
<b>II.3.2.4. Curvas patrón.</b>	35
<b>II.3.3. Formulaciones empleadas.</b>	35
<b>II.3.4. Manufactura del granulado de Indometacina.</b>	35
<b>II.3.4.1. Ensayo de principio activo en el granulado.</b>	36
<b>II.3.5. Manufactura de los comprimidos.</b>	36

II.3.6. Disoluciones.	37
-----------------------	----

## RESULTADOS

III.1. EVALUACIONES PREVIAS	
III.1.1. Ensayo de pureza.	39
III.1.2. Solubilidad de la Indometacina en los medios de disolución.	39
III.2. CURVAS PATRON	40
III.3. CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO EN EL GRANULADO	44
III.4. DISOLUCIONES	
III.4.1. Prueba de disolución a pH=5.0.	45
III.4.2. Prueba de disolución a pH=7.2.	46
III.4.3. Prueba de disolución a pH=9.0.	47
III.5. DISEÑO PARAMETRICO DE TAGUCHI	
III.5.1. Gráficas de respuesta.	51
III.5.2. Tabla de ANOVA.	54

## DISCUSION

IV.1. GENERALIDADES	56
IV.2. EMPLEO DEL DISEÑO PARAMETRICO DE TAGUCHI	57
IV.3. INFLUENCIA DEL PH EN LA LIBERACION DE INDOMETACINA	59
IV.4. INFLUENCIA DE LA CARGA DE PRINCIPIO ACTIVO EN LA FORMULACION	60

IV.5. INFLUENCIA DE LOS POLIMEROS EMPLEADOS SOBRE LA LIBERACION DE INDOMETACINA	60
IV.6. INFLUENCIA DE LA FUERZA DE COMPRESION EN LA LIBERACION DE INDOMETACINA	61
<u>CONCLUSIONES</u>	63
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	65
<u>APENDICES</u>	
APENDICE A	73
APENDICE B	75
APENDICE C	78

**LISTA DE FIGURAS****PAGINAS**

1. Mecanismo farmacocinético para formas farmacéuticas orales.	4
2. Varios tipos de polímeros.	8
3. Diseño de experimentos. Método Taguchi.	21
4. Estructura de la Indometacina.	27
5. Diagrama de proceso.	33
6. Diagrama de flujo para la manufactura de comprimidos.	36
7. Gráfica del barrido en la región de U.V. para Indometacina.	41
8. Gráfica de la curva patrón para la Indometacina en los diferentes medios de disolución.	43
9. Gráfica de la fracción liberada vs tiempo.	50
10. Gráfica de $\ln F_t$ vs $\ln$ tiempo.	52
11. Gráficas de respuesta.	53

## LISTA DE TABLAS

## PAGINAS

1. Representación de un arreglo ortogonal L <sub>p</sub> (3 <sup>4</sup> ).	24
2. Pruebas de disolución a elaborarse de acuerdo al DPT.	37
3. Solubilidad de la Indometacina en los diferente medios de disolución.	39
4. Barridos en la región U.V. para Indometacina en los diferentes medios de disolución.	40
5. Curva patrón de Indometacina a los diferentes pH's.	42
6. Homogeneidad de principio activo en el granulado.	44
7. Prueba de disolución para las formulaciones I, VI y VIII.	45
8. Prueba de disolución para las formulaciones III, V y VII.	46
9. Prueba de disolución para las formulaciones II, IV y IX.	47
10. Valores de fracción liberada vs tiempo.	49
11. Resultados de la regresión lineal ln F <sub>t</sub> vs ln t.	51
12. Datos para la construcción de las gráficas de respuesta.	51
13. Tabla suplementaria. Total de niveles.	54
14. Tabla de ANOVA.	55



## INTRODUCCION

### I.1. CONCEPTOS GENERALES

Actualmente la investigación en el área farmacéutica es muy amplia, se continúa sobre líneas ya trazadas por otros investigadores tratando de completar estudios sobre algún principio activo, nuevos sistemas de liberación, factores que influyen en el diseño de medicamentos, etc.; además de dejar caminos abiertos en el campo de estudio farmacéutico con el fin de lograr cada vez más y mejores oportunidades de avance en tecnología mexicana. (1)

Recientemente los estudios para el diseño de sistemas terapéuticos de acción sostenida han alcanzado grandes magnitudes, buscando siempre, mejorar los sistemas convencionales. Un sistema terapéutico en general, se define como aquella forma de dosificación que libera una o más sustancias activas en un periodo determinado de tiempo, para satisfacer una necesidad terapéutica específica. Estos sistemas de acuerdo a la vía de administración que se emplee, pueden ser divididos en dos grupos (2):

- a) Sistemas externos: los cuales son aplicados en la piel, ojos, cavidad vaginal, etc. y que pueden ser removidos cuando sea necesario.
- b) Sistemas internos: por lo general se administran por vía

oral y no pueden ser removidos una vez que se encuentran en el tracto gastrointestinal (TGI).

Por otra parte, un sistema terapéutico de acción sostenida es aquel que suministra el fármaco a una velocidad necesaria y suficiente para alcanzar y mantener un nivel en sangre, similar al que se obtiene por una infusión intravenosa continua; donde el fármaco es administrado al paciente a una velocidad constante. Esto constituye un nuevo paso en la elaboración de formas de dosificación, capaces de liberar el principio activo bajo condiciones controladas. (3)

Los sistemas terapéuticos consisten físicamente de (4):

- a) El fármaco
- b) El módulo de entrega del fármaco
- c) La plataforma que alberga al resto del sistema y lo acopla al sitio corporal seleccionado.

El módulo o reservorio donde se encuentra el fármaco se subdivide a su vez en:

- 1.- Depósito de fármaco
- 2.- Mecanismo controlador de la velocidad de administración del fármaco (polímeros por ejemplo).
- 3.- La fuente de energía, necesaria para que se lleve a cabo la liberación

del fármaco.

- 4.- El portal de entrega, donde el fármaco sale del sistema para ser absorbido.

I.1.2. Propiedades del fármaco y parámetros que influyen el diseño de un sistema terapéutico de acción sostenida.

El diseño de productos de acción sostenida es normalmente difícil debido a las interacciones de las propiedades físicas, químicas y biológicas del fármaco; interacciones paciente-enfermedad y las limitaciones tecnológicas en la fabricación de la forma de dosificación final.

Dependiendo del fármaco, enfermedad, vía de administración y otros, las interacciones pueden considerarse más o menos importantes, pero a fin de cuenta deben ser consideradas para la elaboración de la forma de dosis final, ya que todas juegan un papel importante en el diseño de productos de liberación sostenida. (5,6)

A. Período de liberación y dosis.

Un producto de liberación sostenida ideal es aquel donde el período de liberación del fármaco se da de acuerdo a las necesidades requeridas bajo ciertas condiciones.

Para el diseño de un sistema terapéutico de acción sostenida es necesario calcular la velocidad con la que el fármaco debe ser liberado. En una primera aproximación, la liberación a partir de un sistema de este tipo, debería seguir una cinética de orden cero, es decir; que la velocidad de liberación del fármaco debe ser independiente de la cantidad de fármaco que se encuentra en la forma farmacéutica y constante sobre un periodo de tiempo determinado. (5)

En aquellos productos administrados por vía oral o parenteral, el fármaco se libera a un "pozo de absorción" como el TGI o el tejido muscular, respectivamente; de donde tiene que absorberse para llegar a la sangre (FIG. 1a); si  $K_r$  es menor que  $K_a$  entonces la liberación del fármaco del sistema terapéutico se convierte en el paso limitante del proceso. (FIG. 1b).

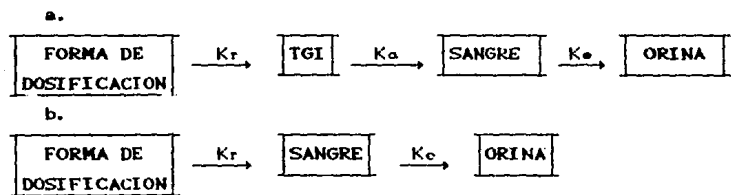


FIG. 1. Mecanismo farmacocinético para formas farmacéuticas orales. a. Formas convencionales; b. Formas de acción sostenida.

## B. Propiedades del fármaco.

Hay un número de propiedades fisicoquímicas y biológicas del fármaco, que pueden impedir que sea colocado en un sistema de liberación controlada o producir serios problemas en el diseño y comportamiento de un producto. Casi todas las propiedades representan factores restrictivos, haciendo más difícil la formulación de sistemas de acción sostenida, pero no imposible. Así al cambiar el tipo de mecanismo para el mantenimiento de la dosis o la vía de administración puede obtenerse una forma farmacéutica de acción sostenida.

Frecuentemente alguna propiedad indeseable de los principios activos (inestabilidad, por ejemplo) o formas de dosis, puede ser superada o minimizada al colocar el fármaco en un sistema de liberación controlada o sostenida. (3,5,6)

Entre las propiedades del fármaco que afectan el diseño de una forma farmacéutica de acción sostenida se pueden mencionar: solubilidad acuosa, tamaño de dosis, tamaño molecular y otras propiedades. (7-18)

### I.1.3. Métodos fisicoquímicos para obtener un sistema de acción sostenida.

Para la obtención de sistemas terapéuticos de acción sostenida existen diversos mecanismos (14) por mencionar: cápsula de

material polimérico, dispersión heterogénea de partículas en una matriz sólida y recubrimiento con película de material biodegradable o no biodegradable.

De los métodos anteriores cabe destacar las dispersiones heterogéneas en matrices poliméricas hinchables, a cerca de las que se han realizado estudios en diferentes Instituciones Educativas de México (UNAM, ITESM) (4,20,59) y es con base en estos trabajos que se pretende diseñar una forma farmacéutica de acción sostenida para la Indometacina, lo que forma parte de un amplio estudio necesario para la existencia de una nueva forma de dosificación. El presente estudio dará información a cerca del comportamiento que el sistema terapéutico pueda presentar en el organismo; sin embargo para ello hace falta la realización de estudios "in vivo".

#### I.1.4. Ventajas que reportan los sistemas de acción sostenida

El avance en el diseño y desarrollo de sistemas terapéuticos de acción sostenida ha sido de gran interés en los últimos años; debido a los beneficios que representan dichos sistemas terapéuticos sobre las formas farmacéuticas convencionales.

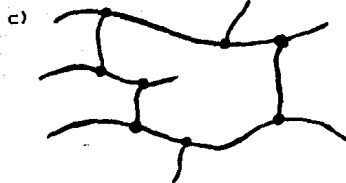
Entre las ventajas que debe ofrecer la forma de dosificación de acción sostenida ideal, podemos mencionar (6,14,20):

- a) Reducción en la frecuencia de dosificación
- b) Reducida fluctuación en los niveles de fármaco circulante
- c) Comodidad del paciente
- d) Evita dosificación durante la noche
- e) Mayor uniformidad del efecto terapéutico
- f) Disminución de la irritación del TGI, así como los otros efectos relacionados con la dosis
- g) Existe baja potenciación o reducción en la actividad, así como mínima acumulación del fármaco en los tratamientos crónicos
- h) Los efectos secundarios locales o sistémicos se ven reducidos en forma notable
- i) Los fármacos de vida media corta pueden ser protegidos de la degradación
- j) Puede mejorarse la eficacia de aquellos fármacos que sufren un elevado "efecto del primer paso"
- k) Todas las ventajas anteriores justifican otra, que es la reducción de costos

## I.2. POLIMEROS

### I.2.1. Conceptos generales

Los polímeros son macromoléculas formadas por un proceso de polimerización; consisten de pequeñas unidades moleculares llamadas monómeros (14), las que se unen entre sí de diferentes modos, formando polímeros lineales, ramificados o entrecruzados (FIG. 2). (21-23)



$x =$  grado de polimerización

$A' A'' =$  grupos terminales

FIG. 2 Varios tipos de polímeros: a) lineal, b) ramificado y c) entrecruzado.

La introducción de los polímeros a la vida contemporánea tuvo éxito cuando se desarrollaron comercialmente, moléculas para



sustituir al hule obtenido de los árboles y la fibra del gusano de seda;tales fibras fueron sustituidas por el poli-isopreno y el nylon respectivamente.A raiz de estos resutados surgió el sector de la Industria Química que se dedicó a la producción, aplicación y comercialización de materiales como plásticos, revestimientos y adhesivos; con el propósito de fabricar polímeros que pudieran emplearse con diferentes fines. (22)

### I.2.2. Clasificación

Usualmente los polímeros se clasifican de acuerdo al método de polimerización (14,21) por el que son obtenidos, teniendo así: los polímeros por adición y los polímeros por condensación. En los polímeros por adición la fórmula molecular del monómero es la misma a lo largo del polímero y cada uno se prepara por la polimerización de monómeros que contienen uno o más dobles o triples enlaces o por la ruptura de alguna estructura cíclica.

Los polímeros por condensación se forman por reacciones sucesivas de grupos funcionales y se producen formas moleculares pequeñas, la unidad repetitiva del polímero tiene menos átomos que los monómeros.

Una clasificación más común es la que considera los mecanismos de polimerización (14); así los polímeros pueden ser divididos en:

- a) los que se forman por una polimerización en cadena
- b) los que se forman por una etapa de crecimiento en la polimerización

Incluyendo las polimerizaciones por adición y condensación en los incisos a y b respectivamente.

### I.2.3. Propiedades generales

#### A. Peso molecular y distribución del peso molecular.

La polimerización es un proceso al azar, las moléculas con una masa polimérica dada pueden tener diferentes pesos moleculares y por esta razón los pesos moleculares de los polímeros son descritos en términos de pesos moleculares promedio. (14,21)

El peso molecular y su distribución son importantes, porque a través de ellos se conocen las propiedades del polímero, esto es, los pesos moleculares pequeños indican propiedades mecánicas no útiles, pero al aumentar el peso molecular aumenta también la magnitud de las propiedades mecánicas.

Los efectos del peso molecular sobre los fenómenos de liberación han sido estudiados (63). En general las cadenas poliméricas de alto peso molecular son muy enredadas; así las

reticulaciones semipermeables o físicas juegan un papel muy importante como barrera de difusión para el fármaco.

#### B. Hidrofobicidad del polímero.

Cuando se coloca un polímero en medio acuoso, éste absorberá agua gradualmente y la cantidad absorbida será determinada por la estructura polimérica. Por lo tanto la interacción agua-polímero deberá ser observada de manera importante al establecer un sistema polimérico de liberación controlada.

(14,21)

De acuerdo a la naturaleza de las interacciones agua-polímero, éstos últimos pueden ser clasificados en:

1. Polímero hidrofóbico: son impermeables al agua y colocados en medio acuoso absorberán muy poca agua, por debajo de 5% en peso.
2. Polímero hidrofílico: absorben más del 5% en peso de agua, entre las características que pueden variar de manera considerable este porcentaje, se encuentran: flexibilidad de la cadena, ausencia de cristalinidad y la presencia de ciertos grupos funcionales (amino, carboxílico, hidroxilo, etc.).
3. Polímero soluble en agua: existen algunos polímeros muy solubles en agua, a pesar de presentar altos pesos moleculares; por ejemplo: polivinilpirrolidona, polivinilalcohol y poliacrilamida.

4. Hidrogeles: son altamente hidrofílicos o solubles en agua, ya que sus uniones son covalentes.

#### C. Temperatura de transición cristalina.

A bajas temperaturas todos los polímeros amorfos pueden existir en estado cristalino, y todos los polímeros cristalinos se caracterizan por su dureza, fragilidad y consistencia. Al aumentar la temperatura, los polímeros experimentan una transición, conocida como la temperatura de transición cristalina ( $T_g$ ) donde el polímero cambia de cristalino a un plástico elástico y flexible.

Como consecuencia de esta transición, el polímero sufre cambios bruscos en propiedades como el coeficiente de expansión, permeabilidad, contenido calórico, índice de refracción y dureza; por lo que al diseñar un sistema de acción sostenida debe considerarse una temperatura mayor o menor que  $T_g$ . (21)

#### D. Cristalinidad.

Los polímeros que tienen estructuras regulares están listos para formar un empaque regular de cadenas poliméricas y cristalizar; en este caso aumentan las fuerzas intermoleculares.

La cristalinidad afecta de manera significativa las propiedades del polímero, ya que al ser más fuertes las uniones

el polímero es más rígido y duro, reduciéndose el hinchamiento en disolventes. Además de ser impermeable a la difusión de moléculas, al aumentar la cristalinidad disminuye la permeabilidad; los polímeros cristalinos son impermeables también al agua, por lo que su hidrólisis es muy reducida. (14,21,22,64)

#### I.2.4. Polímeros hinchables

Hoy en día es importante el desarrollo de nuevos y sofisticados sistemas terapéuticos, haciendo uso de nuevos polímeros, diferentes sistemas de recubrimiento y vías de administración alternas; todo esto con el fin de lograr un sistema de liberación con cinética de orden cero. Es decir, un sistema que sea capaz de liberar una cantidad constante de fármaco durante un período de tiempo determinado. (20,24-26)

Sin embargo se sabe que un nivel de liberación constante no puede ser alcanzado con sistemas tipo matriz. Aunque recientemente se han reportado trabajos de investigación en los que sistemas de tipo matriz presentan cinética de liberación de orden cero bajo condiciones experimentales específicas; los más empleados son (27,28):

- modificación de la geometría de los dispositivos
- uso de polímeros porosos
- uso de sistemas poliméricos hinchables

Los sistemas hinchables de liberación controlada son un nuevo mecanismo para acción sostenida y presentan un alto potencial para su aplicación en tecnología farmacéutica.

La liberación de agentes bioactivos controlada por mecanismos de hinchamiento está relacionada con la difusión de un soluto (fármaco) a través de un polímero (cristalino en el inicio) bajo una contracorriente de difusión de agua o de fluido biológico hacia el polímero. (25)

### I.3. MODELOS MATEMATICOS

#### I.3.1. Generalidades

Un análisis matemático completo de la liberación de un fármaco de un sistema polimérico hinchable, inicialmente cristalino, no se tiene disponible aún, entre las razones por las cuales no existe todavía se encuentran:

- a) Los problemas relacionados con este modelo, son de difusión simple o múltiple con movimiento de las fronteras, es decir; las interfases no están completamente definidas.
- b) Los coeficientes de difusión están acoplados y dependen de la concentración.
- c) La relajación continua de las cadenas poliméricas a lo largo de la difusión, debe ser expresada por medio de ecuaciones apropiadas.

Este tipo de problemas se conocen como "problemas de Stephan" (36) o de "movimiento de las fronteras". Siendo la principal característica, precisamente el movimiento de las superficies que indican una separación de las fases del material; la posición de las interfases, no puede ser conocida "a priori". A raíz de esto se han presentado excelentes trabajos, que han sido de gran aplicación, de los que se puede mencionar los realizados recientemente por Peppas y Korsmeyer (37,38) para los sistemas poliméricos hinchables; quienes describieron un modelo de "estado pseudoestable" para la difusión de un fármaco en polímeros hinchables que presentan un volumen de

expansión considerable, pero con coeficientes de difusión constantes.

Good (39) muestra un modelo matemático en el que el coeficiente de difusión del fármaco es dependiente del tiempo en un sistema de hinchamiento y volumen constante.

Otros investigadores han dado aproximaciones y ecuaciones simplificadas para los polímeros hinchables con aumento de volumen, entre ellos se mencionan a Puisieux y Carstensen. (40) Lee presentó un modelo (41) que soluciona ciertos problemas de movimiento de fronteras durante la liberación difusional de un fármaco de la matriz polimérica y presentó soluciones analíticas aproximadas y exactas hasta donde es posible, poniendo especial interés en el movimiento de la interfase de hinchamiento estableciendo condiciones de liberación de orden cero; otro aspecto importante del trabajo de Lee, es que describe sistemas hinchables erosionables y para ambos emplea las mismas ecuaciones de difusión y condiciones de las fronteras.

Existen otros modelos relevantes que se han obtenido de los modelos ya publicados en otras áreas de la ciencia de los polímeros, siendo siempre las características importantes, partir de un polímero cristalino en su inicio y puesto en contacto en el medio de disolución para observar su posterior hinchamiento. (27)



### I.3.2. Modelos matemáticos para sistemas poliméricos hinchables

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 la presencia de difusión del fármaco, pueden ser analizados por el modelo matemático de Peppas. (20,25,42)

$$F_t = M_0 / M_\infty = K t^n \quad \text{----- (1)}$$

donde:

$F_t = M_0 / M_n$  = fracción de fármaco liberada a tiempo  $t$

$M_0$  = cantidad inicial de fármaco

$M_\infty$  = cantidad remanente de fármaco a  $t \rightarrow \infty$

$K, n$  = constantes características del sistema, que se obtienen al usar la forma logarítmica de la ecuación 1

$$\ln F_t = \ln K + n \ln t \quad \text{----- (2)}$$

A través del valor de  $n$  (20) podrá definirse el mecanismo de liberación del fármaco.

El modelo matemático propuesto por Peppas y descrito anteriormente es el que puede explicar de manera más simplificada, el mecanismo por el cual se libera un fármaco de un sistema polimérico. Sin embargo existen otros modelos matemáticos con los que podemos llegar a la misma conclusión, tales modelos se mencionaron anteriormente.

Por otra parte se considera que el modelo de Lee explica de manera más acertada el comportamiento de los sistemas hinchables. Es difícil establecer una ecuación que exprese la liberación del fármaco de sistemas poliméricos hinchables; debido a la existencia de diversas interfases en movimiento, dos coeficientes de difusión (para el estado cristalino y el elástico) y la relajación continua de las cadenas poliméricas.

De otros modelos se puede decir que el de Korsmeyer es una aproximación al estado estacionario; el de Carstensen hace comparaciones con otros modelos matemáticos de liberación, utilizando para ello una cinética de orden cero; mientras que el de Peterlin es una aproximación teórica del comportamiento de sistemas hinchables y así se pueden seguir describiendo modelos mientras el auge de la investigación farmacéutica en el área de sistemas terapéuticos que liberen el fármaco bajo un comportamiento cinético de orden cero siga adelante, con el afán de conseguir un sistema terapéutico de acción sostenida ideal. (36-41)

## I.4. DISEÑO PARAMÉTRICO DE TAGUCHI

### I.4.1. Conceptos generales

Las contribuciones a la Calidad realizadas por el Dr. Taguchi, han permitido la optimización de productos y procesos de manufactura creando diseños al mínimo costo posible. (45)

Sus métodos son una combinación de herramientas de ingeniería y estadística, representando uno de los mayores avances en la historia de la Industria Manufacturera.

La Ingeniería de Calidad es una metodología desarrollada por el Dr. Genichi Taguchi que involucra el empleo de arreglos ortogonales, la función de pérdida y otras técnicas analíticas para la optimización del diseño durante el desarrollo del producto. El objetivo principal es la reducción de los costos de ingeniería, manufactura y servicios a través de la optimización del diseño creando así, productos más competitivos. El beneficio de este sistema se ve reflejado en ciclos más cortos en el desarrollo del producto, calidad mejorada y reducción de costos. (45-48)

El Dr. Taguchi usa la relación Señal-A-Ruido ( $s/N$ ) como la forma operacional de la incorporación de la función de pérdida dentro del Diseño Experimental. La  $s/N$  es usada para asegurar que los diseños y procesos den las respuestas deseadas por

encima de las diferentes condiciones de los factores de "ruido" no controlables. (46)

Existen algunas diferencias entre la estadística clásica y el método Taguchi, aunque hay algunas diferencias operacionales, la diferencia más grande se debe al enfoque filosófico, esto es: la estadística clásica enfatiza el riesgo del productor; mientras que Taguchi usa una contribución porcentual como una norma para evaluar los resultados de la prueba desde un punto de vista de riesgos del consumidor. (45,46)

Como se mencionó anteriormente el Dr. Genichi Taguchi usa arreglos ortogonales, formulados como un "recetario" relativamente fácil de aprender y aplicar. La estadística clásica, tiene algunas maneras diferentes de diseñar experimentos que incluyen arreglos ortogonales, sin embargo, la aplicación de dichos métodos son complejos y generalmente olvidada por los estadísticos.

El Dr. Taguchi enfatiza el desarrollo de un diseño "general" a través de los niveles de factores de ruido. Lo anterior significa que el diseño se efectuará en o cerca de la meta, sin importar lo que está pasando con los factores no controlables. La estadística clásica busca eliminar los factores de ruido mediante la consideración del bloqueo de los mismos. (46)

En conclusión, el método Taguchi requiere menos pruebas, los resultados que se obtienen son reproducibles y se puede observar la influencia que tienen varios factores sobre un parámetro determinado.

El diseño de experimentos (DOE) es un medio para poder realizar eficientemente planes y estructuras de un programa investigador de pruebas. Aunque el DOE es frecuentemente percibido como una herramienta para la solución del problema, su mayor beneficio es el de servir como una herramienta de prevención de los mismos. (46)

La siguiente Figura ilustra los pasos necesarios para un diseño de experimentos por el Método Taguchi.

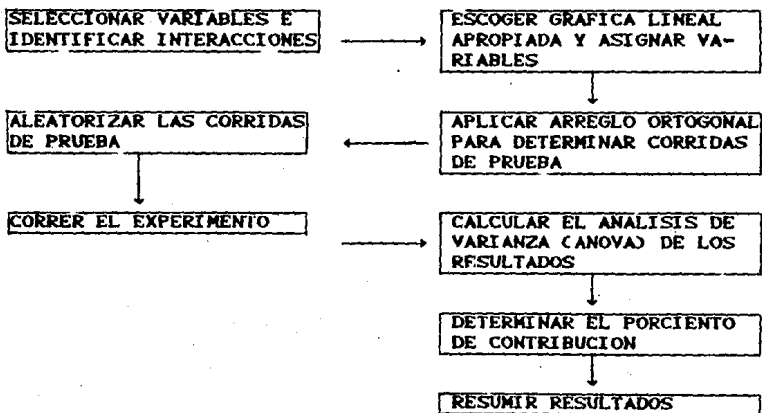


FIG.3 Diseño de experimentos. Método Taguchi.

Las ventajas al ocupar el Diseño Paramétrico de Taguchi (DPT) en lugar del Diseño Clásico en el presente trabajo son:

- a) Disminuye el número de experimentos consiguiendo con ello un bajo costo de manufactura y disminución del tiempo de experimentación.
- b) Se puede observar el efecto de varios factores a la vez, sobre un parámetro determinado.
- c) Los resultados obtenidos son reproducibles; haciendo uso de distintas "herramientas" empleadas en el DPT se puede obtener el mejor sistema.

#### I.4.2. Arreglos ortogonales

En un arreglo ortogonal, el número de renglones corresponde al número de pruebas a ser corridas y de hecho, cada renglón describe la disposición de la prueba.

Los factores a ser investigados son asignados a una columna del arreglo. El valor que aparece en esa columna para una prueba en particular (renglón) indica a que nivel ese factor debe ser puesto para determinada prueba. (46,47)

Podemos representar simbólicamente los arreglos ortogonales como:

$L_4 (2^3)$

----- (3)

donde:

L = arreglo lineal

a = número de experimentos corridos

b = número de niveles de cada factor

c = número de columnas del arreglo ortogonal

Entre las propiedades que poseen los arreglos ortogonales podemos mencionar:

- a) La suma de los grados de libertad requeridos para cada columna es igual a la suma de los grados de libertad disponibles en la preparación.
- b) La ortogonalidad es mantenida entre las columnas, pudiendo comprobar la ortogonalidad de dos ecuaciones siempre y cuando la suma de los productos de los coeficientes sea cero.

Como se mencionó, el DPT es relativamente nuevo, emplea arreglos ortogonales, los cuales permitirán en este trabajo observar al mismo tiempo algunos parámetros que influyen la velocidad de entrega de un principio activo así como la interacción que pueda existir entre ellos.

El arreglo ortogonal empleado es  $L_9(3^4)$  el cual se representa en la Tabla 1.

Tabla 1. Representación de un arreglo ortogonal  $L_9(3^4)$ .

REGLON	COLUMNA			
	A	B	C	D
1	1	1	1	1
2	1	2	2	2
3	1	3	3	3
4	2	1	2	3
5	2	2	3	1
6	2	3	1	2
7	3	1	3	2
8	3	2	1	3
9	3	3	2	1

donde:

A = fuerza de compresión

B = medio de disolución

C = mg de carga de Indometacina

D = combinación de los polímeros

Los números 1, 2 y 3 de cada columna representan los niveles de cada factor.

Para ejemplificar lo anterior, se considera que los niveles para cada factor son los siguientes:



FACTOR	NIVEL 1	NIVEL 2	NIVEL 3
A	50 Kg/cm <sup>2</sup>	150 Kg/cm <sup>2</sup>	200 Kg/cm <sup>2</sup>
B	5.0	7.2	9.0
C	50 mg	75 mg	100 mg
D	I	II	III

Para el renglón 7, se tiene una fuerza de compresión de 200 Kg/cm<sup>2</sup> en un medio de disolución a un pH = 5.0 empleando 100 mg de carga de Indometacina con la formulación II de la combinación de polímeros.

#### I.4.3. Gráficas lineales y gráficas de respuesta

Las gráficas lineales son figuras de líneas y puntos, que representan los factores que pueden ser asignados a los arreglos ortogonales (los puntos) y la posible interacción de los dos puntos (líneas). Los números próximos a los puntos y líneas corresponden a los números de columna en el arreglo ortogonal. (46)

La interrelación de las columnas son tales que existen muchas formas de escribir las gráficas lineales.

El análisis gráfico (gráficas de respuesta) es una técnica válida y poderosa la cual es especialmente útil en las siguientes situaciones:

1. Cuando los programas de análisis de computadora no están disponibles.
2. Cuando se desea una ilustración rápida de los resultados experimentales.
3. Ayuda visual en conjunto con el análisis de computadora.

Una vez que el experimento ha sido proyectado correctamente, el análisis gráfico se usa fácilmente y puede señalar el camino para el mejoramiento y evaluación de los factores estudiados.

(46)

La construcción de las gráficas de respuesta es sencilla, en un plano cartesiano se grafican los niveles de factor (eje de las abscisas) y el promedio de las respuestas del parámetro estudiado en el eje de las ordenadas. (45-47)

## I.5. CARACTERISTICAS DE LA INDOMETACINA

### I.5.1. Generalidades

La Indometacina es un fármaco sintético derivado del indol, cuya estructura se muestra en la Fig.4 .Su nombre químico es: Acido 1-(*p*-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil indol-3-acético. Posee una notable actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. (49)

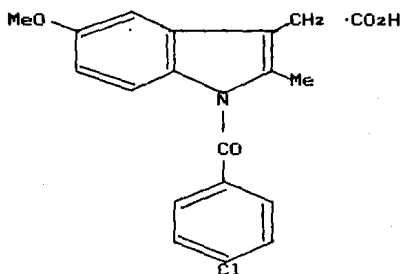


Fig.4 Estructura de la Indometacina.

Se presenta como un polvo cristalino de color blanco; insoluble en agua, soluble en alcohol, éter, cloroformo, acetona y soluciones alcalinas en las cuales sufre descomposición. Su punto de fusión está reportado del 58°-162°C (51). Se debe proteger de la luz. (50)

La mayoría de sus efectos se atribuyen a la capacidad que tiene para inhibir la síntesis de prostaglandinas, también inhibe la biosíntesis de mucopolisacáridos. (52-54)

La Indometacina es aproximadamente veinte veces más potente que el ácido acetilsalicílico para inhibir la síntesis de las prostaglandinas, potencia que es proporcional a su actividad como analgésico y antiinflamatorio. (53)

Al igual que la aspirina, desacopla la fosforilación oxidativa, estabiliza la membrana de los liposomas, inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado, así mismo prolonga el tiempo de embarazo y la duración del parto. (52-54)

#### I.5.2. Posibilidad de la Indometacina en sistemas terapéuticos de acción sostenida.

Como se mencionó a lo largo del trabajo, el desarrollo actual en el área del diseño y la tecnología de nuevos sistemas terapéuticos de acción sostenida ha tomado gran interés; ya que se busca una forma farmacéutica que libere una cantidad constante de principio activo durante un período de tiempo determinado.

Se ha encontrado que los sistemas poliméricos hinchables ofrecen dicha característica, por lo que su estudio se ha visto fortalecido en diversas Universidades, siendo una de ellas la F.E.S. Cuautitlán UNAM (4,20), que realiza estudios permitiendo tener mayor información a cerca de los fenómenos presentados

por dichos sistemas.

Por otra parte, el principio activo elegido para llevarlo a un sistema polimérico es la Indometacina. (55,56), ya que es un fármaco que presenta características farmacocinéticas adecuadas para formular sistemas terapéuticos de acción sostenida (52-54), además de ser un principio activo de fácil detección. (49)

Al obtener una forma farmacéutica de acción sostenida se logra una medicación regular, suscitando menos efectos secundarios (53,54) debido a que la liberación de la Indometacina se hace gradual, constante y sostenida.

## **I.6. OBJETIVOS**

Los objetivos que se han planteado para el desarrollo del trabajo son los siguientes:

1. Caracterizar el mecanismo de entrega de Indometacina a partir de algunos sistemas poliméricos.
2. Evaluar la influencia de diversos factores sobre el mecanismo de entrega de Indometacina a partir de algunos sistemas poliméricos hinchables.
3. Aplicar el Diseño Paramétrico de Taguchi para determinar la influencia de los factores anteriores, sobre la velocidad de entrega.

## **I.7. CRITERIOS PARA ELEGIR EL MEJOR SISTEMA DE LIBERACION**

Los criterios que se tomaron para elegir los sistemas terapéuticos óptimos son:

1. Cinética de liberación de orden cero.
2. Liberación del principio activo mayor al 80% (en 8 horas)

## MATERIALES Y METODOS

### II.1. MATERIALES

#### II.1.1. Lista de reactivos

- a) Indometacina (Químicamente puro)
- b) Acetato ftalato de celulosa
- c) Carbopol
- d) Carboximetilcelulosa
- e) Metilcelulosa
- f) Solución reguladora de biftalato de potasio pH = 5.0  
(Químicamente puro)
- g) Solución reguladora de fosfatos pH = 7.2 (Químicamente puro)
- h) Solución reguladora de fosfatos pH = 9.0 (Químicamente puro)
- i) Hidróxido de sodio (Grado reactivo)
- j) Metanol (Grado reactivo)
- k) Fenoftaleína
- l) Agua bidestilada

## **II.2. EQUIPO**

### **II.2.1. Equipo de manufactura del granulado**

- a) Mezclador de cubo (ERWEKA)

### **II.2.2. Equipo de manufactura de comprimidos**

- a) Prensa hidráulica con manómetro integrado (OSYMA)

### **II.2.3. Equipo de evaluaciones**

- a) Balanza analítica (SAUTER)
- b) Espectrofotómetro (SPECTRONIC 700 Bausch & Lomb)
- c) Disolutor de diez canastillas de paletas con baño integrado  
(Fabricado en la Sección Farmacia F.E.S. Cuautitlán)



## II.3. METODOS

### II.3.1. Desarrollo experimental.

En la Fig. 5 se resumen las etapas seguidas para cumplir los objetivos propuestos. Cada punto se explica con mayor detalle en los incisos posteriores.

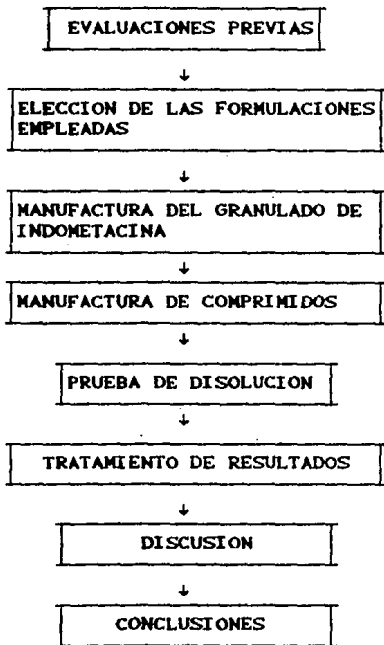


Fig.5 Diagrama de proceso.

#### II.3.2.4. Curvas patrón

Partiendo de una solución de Indometacina de 100 mcg/ml, se hicieron las diluciones adecuadas para obtener concentraciones en un intervalo de 10 a 50 mcg/ml de Indometacina y se determinó la absorbancia de cada solución a la máxima longitud de onda obtenida en el barrido (318nm). Se realizó la misma operación para los diferentes medios de disolución, se hizo cada curva por triplicado.

#### II.3.3. Formulaciones empleadas

Las formulaciones empleadas se obtuvieron a partir de un Diseño Simplex Cúbico (57,58) de un trabajo experimental previamente realizado.

#### II.3.4. Manufactura del granulado de Indometacina

El granulado se preparó por vía seca.

- a) Pesar los reactivos necesarios para cada formulación
- b) Mezclar el tiempo necesario (5 min.)

#### II.3.4.1. Ensayo de principio activo en el granulado

La prueba de contenido de principio activo en el granulado se llevó a cabo de acuerdo a la USP XXI y las determinaciones se hicieron por triplicado.

#### II.3.5. Manufactura de comprimidos

Se pesaron  $300\text{mg} \pm 0.5\%$  del granulado y se aplicó la fuerza de compresión requerida; por un período de 10 seg. Las fuerzas de compresión empleadas fueron: 50, 150 y  $220 \text{ kg/cm}^2$

La siguiente Figura muestra los pasos a seguir en la manufactura de los comprimidos.

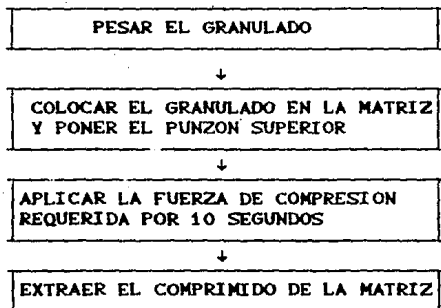


Fig.6 Diagrama de flujo para la manufactura de comprimido.

### II.3.6. Disoluciones

Los estudios de disolución se realizaron empleando tres medios de disolución (pH 5.0, 7.2 y 9.0).

El aparato empleado para la disolución es el que se muestra en la *Fotografía 1* (APENDICE A)

La disolución se llevará a cabo en 500ml del medio de disolución a una temperatura de  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  durante 8 horas.

A intervalos de 60 min., se extraerán muestras de 5ml, con un sistema de succión móvil reponiendo el volumen extraído.

Leer a una longitud de onda de 318nm.

La *Tabla 2* muestra los experimentos a realizar de acuerdo al *Diseño Paramétrico de Taguchi*.

*Tabla 2* Experimentos a realizar de acuerdo al DPT.

No. Exp.	A	B	C	D	Formulación
1	50	5.0	50	CAP 30 CAR 70	I
2	50	7.2	75	CMC 30 CAR 70	V
3	50	9.0	100	CMC 33 MC 33 CAR 33	IX
4	150	5.0	75	CMC 33 MC 33 CAR 33	VI

5	150	7.2	100	CAP 30 CAR 70	VII
6	150	9.0	50	CMC 30 CAR 70	II
7	220	5.0	100	CMC 30 CAR 70	VIII
8	220	7.2	50	CMC 33 MC 33 CAR 33	III
9	220	9.0	75	CAP 30 CAR 70	IV

Donde:

- A = Fuerza de compresión ( $kg/cm^2$ )
- B = Medio de disolución (pH)
- C = Carga de Indometacina (mg)
- D = Combinación de polimeros (%)
- CAR = Carbopol
- CAP = Acetato ftalato de celulosa
- CMC = Carboximetilcelulosa
- MC = Metilcelulosa

## RESULTADOS

### III.1.EVALUACIONES PREVIAS

#### III.1.1.Ensayo de pureza

La pureza de la Indometacina fue de 100.81% .Según USP XXI la Indometacina contiene no menos del 98% y no más del 101% de  $C_{19}H_{15}ClNO_4$  .

#### III.1.2.Solubilidad de la Indometacina en los medios de disolución.

La solubilidad de la Indometacina en los diferentes medios de disolución se muestran en la *Tabla 3*.

*Tabla 3* Solubilidad de la Indometacina en los diferentes medios de disolución.

MEDIO DE DISOLUCION	INDOMETACINA (mg/ml)
pH = 5.0	5.04
pH = 7.2	44.01
pH = 9.0	40.87

### III.2. CURVAS PATRON

#### III.2.1. Barridos de soluciones de Indometacina en los diferentes medios de disolución

Los barridos para una solución de Indometacina de 30mcg/ml de concentración en cada medio de disolución se muestran en la Tabla 4.

Mediante la Fig.7 se puede observar que la longitud de máxima absorbancia para la Indometacina es de 318nm.

Tabla 4 Barridos en la región de U.V. para Indometacina en los diferentes medios de disolución.

Longitud de onda (nm)	pH=5.0 A	pH=7.2 A	pH=9.0 A
310	0.87	0.85	0.88
312	0.89	0.87	0.90
314	0.91	0.90	0.91
316	0.93	0.92	0.93
318	0.94	0.93	0.94
320	0.94	0.93	0.93
322	0.93	0.92	0.92
324	0.91	0.90	0.91
326	0.89	0.88	0.89
328	0.87	0.86	0.86

donde A = absorbancia

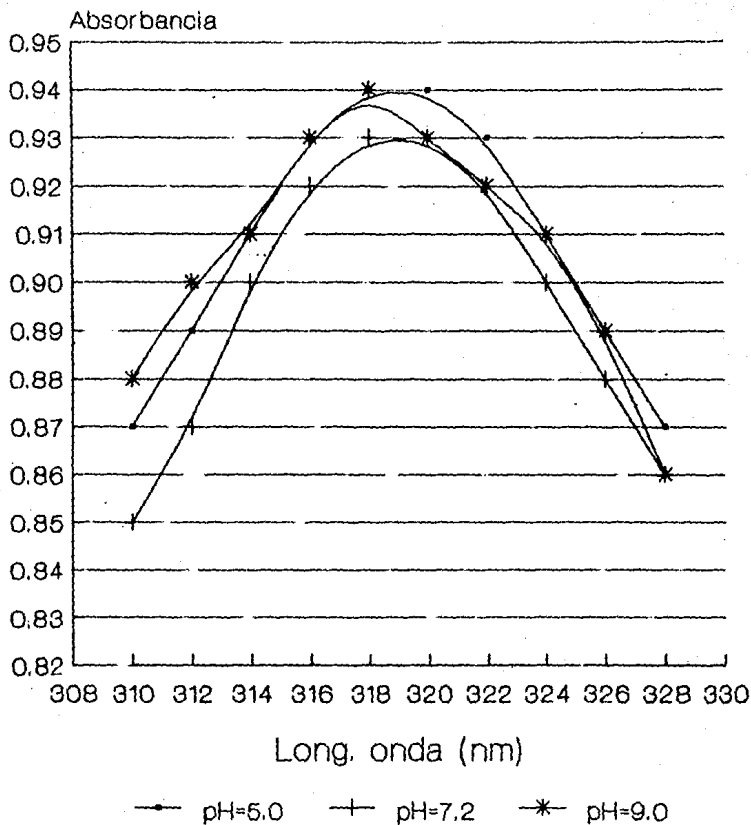


FIG. 7 Gráfica del barrido en la región de U.V. para Indometacina



### III.2.2. Curvas patrón

En la Tabla 5 se reportan las absorbancias obtenidas para la curva patrón de Indometacina en los diferentes pH's al leer a 318nm.

Tabla 5. Curva patrón de Indometacina en los diferentes pH's.

Conc. Indo. (mcg/ml)	pH=5.0 A	pH=7.2 A	pH=9.0 A
10	0.20	0.18	0.22
20	0.39	0.38	0.40
30	0.58	0.57	0.58
40	0.76	0.76	0.74
50	0.94	0.94	0.93
r <sup>2</sup>	0.9996	0.9997	0.9984
m	0.0187	0.0187	0.0179
b	0.0094	0.0011	0.0202

Los datos son promedio de tres determinaciones de las absorbancias obtenidas para cada medio de disolución, se sometieron a tratamiento estadístico, obteniendo la gráfica que se muestra en la Fig. 8.

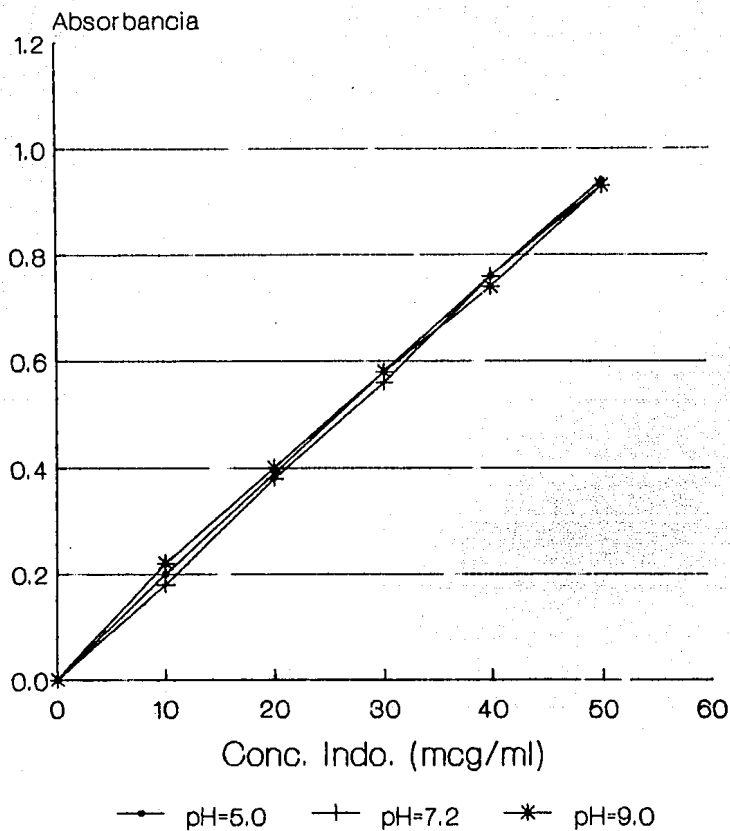


FIG.8 Grafica de la curva patron para Indometacina a diferentes pHs.

### III.3. RESULTADOS DE CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO EN EL GRANULADO.

La Tabla 6 muestra los resultados obtenidos en el ensayo de contenido de principio activo en el granulado.

Tabla 6. Homogeneidad de principio activo en el granulado.

FORMULACION	mg PAT	mg PAR	$\sigma$	CV	% PA
I	50	49.6	.002	3.9	99.21
II	50	49.6	.002	3.5	99.21
III	50	50.7	.000	0.0	101.50
IV	75	74.4	.000	0.0	99.21
V	75	75.5	.002	2.6	100.70
VI	75	75.5	.002	2.6	100.70
VII	100	100.3	.002	1.9	100.30
VIII	100	100.3	.002	1.9	100.30
IX	100	99.8	.002	1.8	99.80

Donde: PAT = mg de principio activo teóricos

PAR = mg de principio activo reales

La cantidad de principio activo real es el promedio de tres determinaciones.

### III.4. DISOLUCIONES

#### III.4.1. Prueba de disolución a pH=5.0

Los resultados obtenidos en la prueba de disolución a pH=5.0, para las formulaciones I, VI y VIII; se muestran en la Tabla 7.

En dicha Tabla se obtienen datos estadísticos, así como los mg liberados en cada formulación.

Tabla 7. Prueba de disolución para las formulaciones I, VI y VIII.

TIEMPO (h)	FORM I			FORM VI			FORM VIII		
	A	Des.Std	mg	A	Des.Std	mg	A	Des.Std	mg
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	0.000	0.000	0.000	0.030	0.000	0.551	0.530	0.006	1.175
2	0.010	0.000	0.000	0.053	0.006	1.175	0.076	0.006	1.798
3	0.010	0.000	0.000	0.103	0.015	2.511	0.113	0.015	2.778
4	0.023	0.006	0.373	0.336	0.071	8.745	0.180	0.020	4.559
5	0.043	0.006	0.908	0.433	0.023	11.327	0.223	0.023	5.717
6	0.046	0.012	0.997	0.453	0.049	11.862	0.296	0.012	7.676
7	0.063	0.015	1.442	0.490	0.052	12.841	0.396	0.006	10.348
8	0.090	0.027	2.154	0.560	0.078	14.712	0.606	0.070	15.958
r			0.922			0.932			0.898
m			0.249			2.098			1.769
b			-0.267			-1.313			-1.518

### III.4.2.Prueba de disolución a pH=7.2

Los resultados obtenidos en la prueba de disolución a pH=7.2, para las formulaciones III, V y VII se muestran en la Tabla 8.

En dicha Tabla se obtienen datos estadísticos; así como los mg liberados de principio activo en cada formulación.

Tabla 8. Prueba de disolución para las formulaciones III, V y VII.

TIEMPO (h)	FORM III			FORM V			FORM VII		
	A	Des.Std	mg	A	Des.Std	mg	A	Des.Std	mg
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	0.056	0.006	1.483	0.076	0.015	2.017	0.053	0.006	1.394
2	0.103	0.012	2.728	0.133	0.023	3.529	0.090	0.000	2.372
3	0.150	0.017	3.974	0.200	0.017	5.308	0.143	0.006	3.796
4	0.203	0.021	5.397	0.313	0.032	8.333	0.176	0.016	4.686
5	0.273	0.015	7.266	0.480	0.027	12.782	0.200	0.027	5.308
6	0.383	0.035	10.202	0.666	0.015	17.764	0.273	0.016	7.266
7	0.523	0.038	13.938	0.863	0.055	23.013	0.323	0.023	8.600
8	0.696	0.061	18.565	1.083	0.072	28.885	0.413	0.006	11.002
r			0.932			0.947			0.980
m			2.164			3.575			1.282
b			-1.596			-3.006			-0.193

### III.4.3. Prueba de disolución a pH=9.0

Los resultados obtenidos en la prueba de disolución a pH=9.0 para las formulaciones II, IV y IX se muestran en la Tabla 9. En dicha Tabla se obtienen datos estadísticos, así como los mg liberados de cada formulación.

Tabla 9. Prueba de disolución para las formulaciones II, IV y IX.

TIEMPO (h)	FORM II			FORM IV			FORM IX		
	A	Des.Std	mg	A	Des.Std	mg	A	Des.Std	mg
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1	0.050	0.000	0.830	0.050	0.000	0.083	0.545	0.021	14.594
2	0.073	0.005	1.479	0.093	0.012	2.035	1.200	0.028	32.808
3	0.100	0.010	2.220	0.116	0.006	2.684	0.345	0.007	45.164
4	0.106	0.015	2.406	0.146	0.006	3.518	0.425	0.007	56.287
5	0.140	0.010	3.332	0.160	0.010	3.889	0.475	0.007	63.239
6	0.180	0.017	4.445	0.186	0.006	4.630	0.535	0.021	71.581
7	0.226	0.011	5.742	0.200	0.000	5.000	0.580	0.014	77.838
8	0.296	0.011	7.689	0.220	0.000	5.557	0.600	0.014	80.618
r			0.940			0.957			0.953
m			0.934			0.723			10.130
b			-0.443			0.152			8.604

Para la formulación IX, a partir de la 3a hora se hizo dilución 1:5.

Para el cálculo de la fracción liberada de estos sistemas se hizo la siguiente consideración (20);partiendo de:

$$F_t = M_t / M_{\infty} \quad \text{----- (4)}$$

$$F_t = 1 - M_r / M_o \quad \text{----- (5)}$$

$$M_r = M_o - M_t \quad \text{----- (6)}$$

donde:

$F_t$  = fracción liberada de fármaco

$M_t$  = cantidad liberada a tiempo  $t$

$M_{\infty}$  = cantidad liberada a tiempo infinito

$M_r$  = cantidad remanente a tiempo  $t$

$M_o$  = cantidad inicial de fármaco en la matriz

Al desconocer el valor de  $M_{\infty}$  se hizo la siguiente consideración:

Igualando la ecuación 4 con la 5:

$$M_t / M_{\infty} = 1 - M_r / M_o$$

$$M_t / M_{\infty} = M_o / M_o - M_r / M_o \quad \text{----- (7)}$$

Sustituyendo la ecuación 6 en 7:

$$M_t / M_{\infty} = M_o / M_o - [M_o - M_t / M_o]$$

Reacomodando:

$$M_t / M_{\infty} = M_o / M_o - M_o / M_o + M_t / M_o$$

Eliminando términos:

$$M_t / M_{\infty} = M_t / M_o \quad \text{----- (8)}$$

Por lo anterior se puede considerar a  $M_o = M_{\infty}$  y de esta manera obtener la fracción liberada y aplicar la ecuación del modelo de Peppas (25).Esta consideración se hace al comprobar que la cantidad de principio activo en los comprimidos es muy cercana

al valor teórico (Tabla 6).

En la Tabla 10, se calculó la fracción liberada para los comprimidos y se muestra la regresión lineal de  $F_t$  contra tiempo representada en la Fig. 9.

Aplicando logaritmo natural ( $\ln$ ) al modelo de Peppas y posteriormente el método de regresión lineal por mínimos cuadrados a los valores obtenidos en la Tabla 10 se genera la Tabla 11 representada en la Fig. 10.

De la Tabla 11 el valor más importante es la pendiente ( $m$ ) que representa el mecanismo de liberación de la Indometacina.

Tabla 10. Valores de fracción liberada ( $F_t$ ) contra tiempo.

TIEMPO (h)	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
1	0.000	0.000	0.030	0.000	0.030	0.000	0.010	0.010	0.140
2	0.000	0.010	0.050	0.030	0.050	0.020	0.020	0.020	0.330
3	0.000	0.020	0.080	0.040	0.070	0.030	0.040	0.030	0.450
4	0.000	0.020	0.110	0.050	0.110	0.120	0.050	0.050	0.560
5	0.020	0.030	0.150	0.050	0.170	0.150	0.050	0.060	0.630
6	0.020	0.040	0.200	0.060	0.240	0.160	0.070	0.080	0.720
7	0.030	0.060	0.300	0.070	0.310	0.170	0.090	0.100	0.780
8	0.040	0.080	0.380	0.070	0.400	0.200	0.110	0.160	0.810
$r$	0.909	0.948	0.932	0.957	0.947	0.932	0.980	0.904	0.954
$m$	0.006	0.018	0.043	0.010	0.047	0.030	0.013	0.021	0.101
$b$	-0.013	-0.008	-0.032	0.002	-0.040	-0.018	-0.002	-0.029	0.086



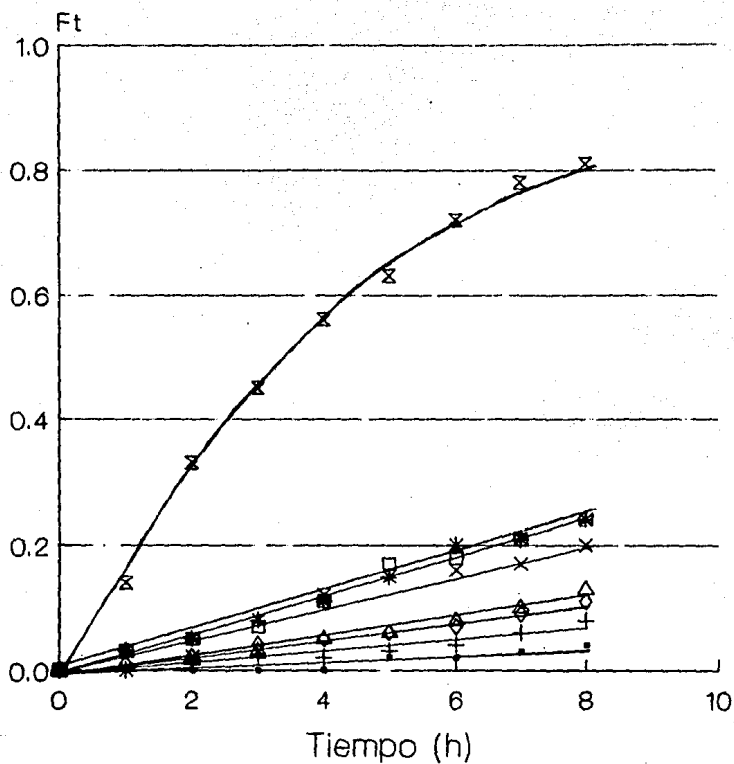


FIG.9 Fracción Liberada vs Tiempo

Tabla 11. Resultados de la regresión lineal de  $\ln F_t$  vs.  $\ln t$

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
r	0.948	0.962	0.987	0.895	0.968	0.946	0.984	0.949	0.973
m	2.317	1.019	1.116	1.760	1.318	1.751	0.965	1.229	0.807
b	-7.989	-4.218	-3.642	-5.815	-3.885	-5.039	-4.351	-4.713	-1.779

### III.5. DISEÑO PARAMETRICO DE TAGUCHI

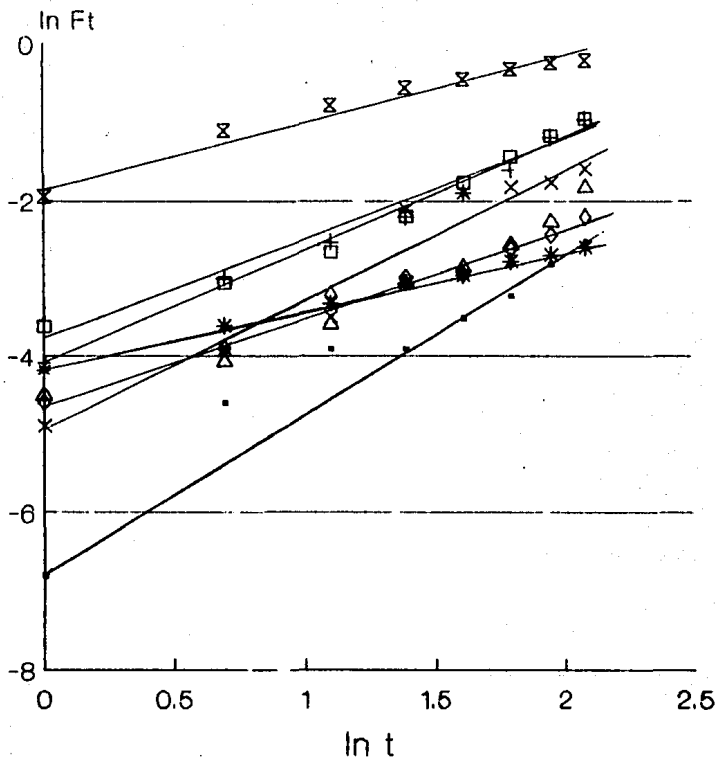
#### III.5.1. Gráficas de respuesta

La gráfica de respuesta promedio de cada nivel de los factores se muestra en la Fig. 11.

La Tabla 12 agrupa los datos para la elaboración de la gráfica de respuesta. (46)

Tabla 12. Datos para la construcción de las gráficas de respuesta.

FACTOR	NIVELES		
	1	2	3
A	1.4813	1.2460	1.3688
B	1.7660	1.1340	1.1960
C	1.6991	1.6100	1.0011
D	1.6813	1.1892	1.2251



- |           |            |             |           |
|-----------|------------|-------------|-----------|
| ▪ form II | + form III | * form IV   | □ form V  |
| × form VI | ◇ form VII | △ form VIII | ⊗ form IX |

FIG.10  $\ln Ft$  vs  $\ln t$

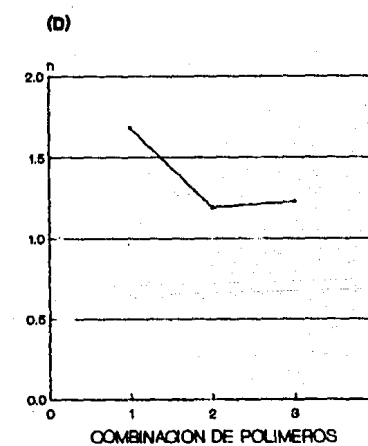
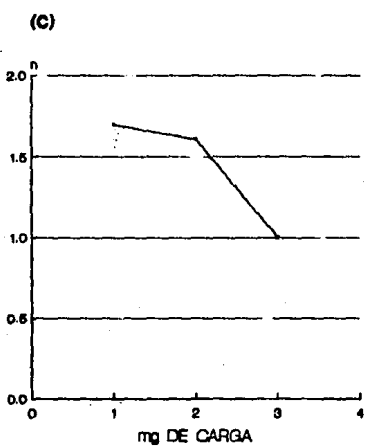
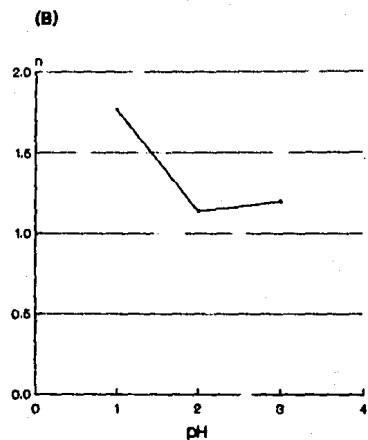
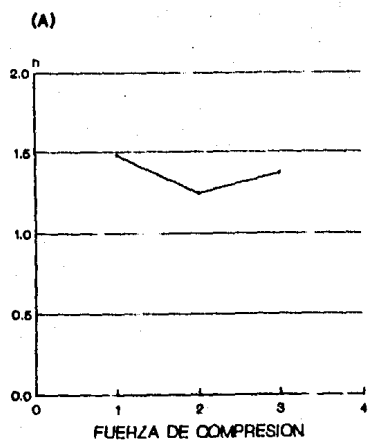


Fig.11 Gráfica de respuesta en función del exponente n del modelo de Peppas.

### III.5.2. Tabla de ANOVA

Primeramente se calculó el factor de corrección dando un valor de 16.77. (45-48)

La suma total cuadrática  $S_t = 1.89$  (45-48)

La Tabla 13 muestra los datos suplementarios para la obtención de las desviaciones de los factores, para la construcción de la Tabla de ANOVA.

Tabla 13. Tabla suplementaria. Total de niveles.

NIVELES	A	B	C	D
1°	4.4438	5.2982	4.4534	5.0437
2°	3.7368	3.4009	4.8302	3.5678
3°	4.1064	3.5878	3.0034	3.6754
TOTAL	12.2870	12.2870	12.2870	12.2870

Donde:    A = Fuerza de compresión  
          B = Medio de disolución  
          C = Carga de Indometacina  
          D = Combinación de polímeros

Tabla 14. Tabla de ANOVA.

T	8	1.9013	-	-	1.9013	-
NIVEL	f	S	V	F	S'	%
A	2	0.0879	0.0440	-	-	-
B	2	0.7331	0.3670	8.3504	0.6452	33.9400
C	2	0.6247	0.3124	7.1080	0.5368	28.2400
D	2	0.4556	0.2278	5.6832	0.3677	19.3400
e	0	-	-	-	-	-
error acum	2	0.0879	0.0440	-	0.3516	18.5000
T	8	1.9013	-	-	1.9013	-

donde: f = grados de libertad      T = total del error  
 S = desviación estandar      e = error  
 V = varianza (S/f)      A = fza.compresión  
 F = razón de F (V/Verror)      B = medio de disln.  
 S' = S - [f\* Verror acum.]      C = mg de carga  
 % = porciento de contribución de cada factor      D = combinación de polimeros

## DISCUSION

### IV.1.GENERALIDADES

Para caracterizar el tipo de liberación presentada por el sistema terapéutico de acción sostenida diseñado para la Indometacina, se partió del modelo matemático de Peppas por medio del cual se conoce si el sistema de liberación presenta un comportamiento Fickiano o anómalo (no Fickiano), lo anterior en base al exponente  $n$ , valor obtenido de acuerdo a la ecuación 2.

Como se observa en la Tabla 11, el valor de la pendiente ( $m$ ) representa al exponente  $n$  del modelo matemático de Peppas y a través de él puede conocerse el mecanismo de liberación que tiene el sistema. (25)

Al recurrir al tratamiento estadístico de las pendientes con un nivel de confianza de 95% para conocer que tan alejadas se encuentran del valor teórico de  $n$  se tiene que las formulaciones I y VI presentan un mecanismo de liberación parecido al Super Caso II de transporte descrito por Peppas, mientras que las formulaciones II, III, IV, V, VII, VIII y IX presentan un mecanismo de liberación conocido como Caso II (cinética de orden cero).

Recurriendo a la Tabla 10 se observa que el principio activo en la Formulación I es detectable después de 4 horas de

mantenerlo en condiciones de disolución, lo que puede explicarse en función del pH del medio de disolución y la combinación de polímeros presentes en la formulación.

Al observar los resultados obtenidos en las Tablas 10 y 11 se considera que la Formulación IX presenta la mejor liberación para la Indometacina (valor de exponente  $n$  muy cercano a 1) y al mismo tiempo libera un porcentaje de fármaco superior al 80% en un periodo de 8 horas.

#### IV.2. EMPLEO DEL DISEÑO PARAMETRICO DE TAGUCHI

El método DPT se empleó en esta investigación para detectar las variables o parámetros que tenían importancia en el proceso.

Las gráficas de respuesta son útiles y permiten analizar los efectos producidos por determinados factores a sus respectivos niveles; por lo que si se observa en la Fig. 11 y se considera que el mecanismo de liberación sigue una cinética de orden cero: para el factor A (fuerza de compresión) se observa que el mejor nivel es el 2 ( $150\text{kg}/\text{cm}^2$ ); para el factor B (medio de disolución) los niveles 2 y 3 (pH 7.2 y 9.0) son los que nos reportan un exponente  $n$  cercano a 1; para el factor C (mg de carga de Indometacina) el nivel 3 (100mg) es el que reporta una cinética de orden cero y por último para el factor D (combinación de polímeros) el nivel 2 (CMC 30% - CAR 70%)



tienen una respuesta cercana a 1; sin existir interacción entre los factores. (59)

Para elegir el nivel óptimo para un factor (en caso de ser dos o más) se tienen que considerar parámetros como: el costo de los reactivos empleados, el tiempo de manufactura del comprimido y otros, para así obtener el nivel óptimo.

Los resultados anteriores ayudan a encontrar una formulación que presente mecanismo de liberación de orden cero y el porcentaje de liberación de Indometacina mayor o igual al 80%, tal formulación será: Comprimido de 300mg con 100mg de Indometacina y una combinación de polímeros de 30% de CMC y 70% de CAR; bajo condiciones de una fuerza de compresión de 150kg/cm<sup>2</sup> en un medio de disolución de pH=7.2.

Los resultados obtenidos de los experimentos (por triplicado) del arreglo ortogonal L<sub>9</sub> (3<sup>4</sup>), se analizaron aplicando ANOVA detectándose que los factores más significativos son B y C (medio de disolución y mg de carga de Indometacina, respectivamente) contabilizando el 61.18% de la varianza experimental; teniendo un error experimental de 18.50% que puede ser atribuido a factores como: error al pesar los materiales, llámense materias primas o granulados para elaborar los comprimidos; variaciones en el número de revoluciones dadas por el disolutor a lo largo de la prueba de disolución por calentamiento del motor, error en las determinaciones espectrofotométricas o variaciones aunque pequeñas en la temperatura.

#### IV.3. INFLUENCIA DEL PH EN LA LIBERACION DE LA INDOMETACINA

Como se sabe la solubilidad depende del pH y así mismo influye para que exista o no una fácil incorporación del principio activo al mecanismo de liberación. (7)

Al observar la *Tabla 3* se comprueba que la Indometacina es poco soluble a pH's bajos (medios de disolución ácidos), provocando bajas lecturas de absorbancia que indican cantidades pequeñas de principio activo liberadas, esto se explica porque al existir baja solubilidad la Indometacina no es entregada fácilmente al seno de la solución. (60,61) Por otra parte, se observa que a un pH=7.2, se tiene una buena solubilidad de la Indometacina, lo que origina que al entrar el medio de disolución a la matriz polimérica gran cantidad de la Indometacina se solubilice en el medio.

El pH=9.0 ofrece también una buena solubilidad de la Indometacina, pero si se consideran las características del principio activo (I.5.), éste es un medio de disolución en el que la Indometacina puede sufrir descomposición. (60,61)

Por lo anterior y recurriendo a las gráficas de respuesta, el mejor medio de disolución para estudios de liberación de formas farmacéuticas de acción sostenida en polímeros hinchables para la Indometacina es aquel que tiene un pH fisiológico, en este caso solución reguladora de fosfatos pH=7.2.

#### IV.4. INFLUENCIA DE LA CARGA DE PRINCIPIO ACTIVO EN LA FORMULACION

En la preparación de una forma farmacéutica para un principio activo, la dosis depende de la duración del tratamiento.

Los resultados de amplios estudios indican que al incorporar una gran carga de dosis de el agente terapéutico en un sistema polimérico de tipo matriz, no prolonga la duración de la acción terapéutica sino que influye de manera importante en el perfil de liberación del principio activo; además de afectar el tiempo de transición del fármaco (proceso controlado por el coeficiente de partición) para llevar a cabo su liberación.

(11)

En la Fig. 11c se puede observar que el mejor nivel es el 3 (100mg), reporta un exponente  $n$  cercano a 1 dando una cinética de liberación de orden cero.

#### IV.5. INFLUENCIA DE POLIMEROS EMPLEADOS

Los sistemas poliméricos hinchables se eligieron en base a los resultados del Diseño Simplex Cúbico de un estudio previamente realizado. (59)

Los sistemas están formados por polímeros que poseen diferentes características, influyendo de manera importante en

el perfil de liberación de un fármaco en una matriz polimérica. (14,35,63-66)

Al observar la Fig.11d se obtiene que la mejor combinación de polímeros es la que se encuentra en el segundo nivel (CMC 30% y CAR 70%) dicha combinación es la mezcla de un polímero de hinchamiento controlado (CAR) y un polímero soluble en agua, lo que facilita de gran manera la difusión del fármaco a través de la matriz polimérica y presenta una cinética de liberación de orden cero. Se observa que la combinación de tres polímeros (CMC, MC y CAR) también presenta una cinética de liberación de orden cero, que puede ser empleada para conseguir una forma farmacéutica de liberación constante; no se presenta así para la combinación de CAR y CAP; en cuyo caso se trata de polímeros que de una u otra forma controlan el hinchamiento, lo que origina que el fármaco quede atrapado en la red polimérica.

#### IV.6. INFLUENCIA DE LA FUERZA DE COMPRESION

Como se mencionó anteriormente (IV.2.) para analizar los efectos producidos por determinados factores, a sus respectivos niveles se emplean las gráficas de respuesta.

Se puede verificar en la gráfica de respuesta (Fig. 11a) dada para el factor A (fuerza de compresión) que el nivel 2 reporta un valor de exponente  $n$  cercano a 1, lo que indica un comportamiento de liberación con cinética de orden cero

de acuerdo al modelo matemático de Peppas.

La Tabla 14 muestra que el factor A no es significativo en el porcentaje de contribución de la varianza en el diseño de un sistema terapéutico de acción sostenida para la Indometacina. Por lo que se puede considerar que la fuerza de compresión no es un factor determinante en el mecanismo de liberación del principio activo.

Por otro lado, se puede observar en la misma Tabla 14 el porcentaje con el que contribuyen cada uno de los factores estudiados, indicando que el medio de disolución es el que reporta una mayor influencia en el perfil de liberación de Indometacina de matrices poliméricas, los mg de carga de principio activo en cada formulación es el segundo factor con significancia en la velocidad de liberación de Indometacina, siguiendo en importancia la combinación de polímeros y la fuerza de compresión.

## CONCLUSIONES

1. Se caracterizó el mecanismo de entrega de Indometacina en base al modelo matemático de Peppas.
2. Los mecanismos de entrega de Indometacina en los sistemas estudiados de acuerdo al exponente  $n$  pueden resumirse en cinética de orden cero (Caso II) y Super Caso II.
3. El orden de influencia de los factores en el mecanismo de entrega de Indometacina a partir de algunos sistemas poliméricos hinchables puede resumirse de mayor a menor contribución como sigue:
  - medio de disolución
  - mg de carga de Indometacina
  - combinación de polímeros
  - fuerza de compresión.
4. De acuerdo al Diseño Paramétrico de Taguchi para la combinación de polímeros el mejor nivel es el segundo (CMC-CAR 30:70) y el tercer nivel (100mg) para la carga de principio activo.
5. Para el estudio de sistemas poliméricos hinchables con Indometacina las mejores condiciones son: Fuerza de compresión de  $150\text{kg/cm}^2$  y un medio de disolución de  $\text{pH}=7.2$

6. El método de Taguchi de diseño de parámetros minimiza las limitantes del diseño experimental clásico, obteniéndose con menos experimentos resultados confiables. Detectando las variables con mayor importancia en el proceso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Skelly, J.P. "Issues and controversies involving controlled-release drug product studies." *Pharmacy International* Nov ; 280 (1986)
2. Hirtz, J. "Problems of bioavailability with new drugs delivery systems." *Pharmacy International* January ; 21 (1986)
3. Chandrasekaran, S.K.; Benson, H. y Ugruhart, J. "Methods to achieve controlled drug delivery. Sustained and controlled release drug delivery systems." *Drug and Pharmaceutical Science* 359 (1978)
4. Quintanar, D. y Estrada, L. "Diseño y caracterización de sistemas terapéuticos de acción sostenida de furosemina." TESIS FESC UNAM (1987)
5. Longer, M.A. y Robinson, J.R. "Remington's Pharmaceutical Science. Cap. 92 :1644 Editado por Gennaro, A.R. Mack Publishing Company 17a. edición (1985).
6. Conrad, J.M. y Robinson, J.R. "Pharmaceutical dosage forms: Tablets." Cap. 4 :149 Editado por Lieberman, H.A. y Lachman, L. Marcel Dekker Inc. U.S.A. (1982).
7. Lee, V.H. y Robinson, J.R. "Controlled Drug Delivery. Fundamentals and Applications" Cap. 1 :3 Editado por Robinson, J.R. y Lee, V.H. Marcel Dekker Inc. U.S.A. (1987)
8. Hansch, C. y Dunn, W.J. "Linear relationships between lipophilic character and biological activity of drugs." *J. Pharm. Sci.* 61 ; 1 (1972)



9. Fujita, T.; Iwasa, J. y Hansch, C. "A new substituent constant derived from partition coefficients." *J. Am. Chem. Soc.* 86 ; 5175 (1964)
10. Beerman, B.; Hellstrom, K. y Rosen, A. "Metabolism of propantheline in man." *Clin. Pharmacol. Ther.* 13 ; 212 (1972)
11. Chien, W.Y. "Novel drug delivery systems." Vol. 14 Cap. 9:465 Editado por Chien, W.Y. Marcel Dekker Inc. U.S.A. (1983)
12. Nelson, E. "Pharmaceuticals form prolonged action." *Clin. Pharmacol. Ther.* 14 ; 283 (1963)
13. Niebergall, P.J.; Sugita, E.T. y Schnaare, R.L. "Potential dangers of common drug dosing regimen." *Am. J. Hosp. Pharm.* 31 ; 53 (1974)
14. Robinson, R.J. y Lee, L.H. "Controlled drug delivery fundamentals and applications." Cap. 9 :373 Marcel Dekker Inc. U.S.A. (1982)
15. Martin, B.K. "Kinetics of elimination of drugs possessing high affinity for the plasma proteins." *Nature* 207 ; 959 (1965)
16. Park, K.; Cooper, S.L. y Robinson, J.R. "Bioadhesive hydrogels. In hydrogels in medicine and pharmacy." 2 CRC Press.
17. Davis, S.S.; Hardy, J.C. y Taylor, M.J. "The effect of food on the gastrointestinal transit of pellets and osmotic device." *Int. J. Pharm.* 21 ; 331 (1984)

18. Martin, A. *Physical Pharmacy*. 3a edición Ed. Lea & Febiger U.S.A. (1983)
19. Fara, J. y Ugruhart, J. "De value of infusion and injection regimens in assessing efficacy and toxicity of drugs." *Trends Pharmacol. Sci.* 5 ; 21 (1984)
20. Hernández, E. "Caracterización de la velocidad de entrega de furosemida a partir de algunos sistemas poliméricos hinchables." TESIS FESC UNAM (1988)
21. Rodríguez Ballesteros, E. "Principios de sistemas poliméricos." Ed. El Manual Moderno México (1980)
22. Chiou, J.S. y Paul, R.D. "Effects of CO<sub>2</sub> exposure on gas transport properties of glassy polymers." *J. of Membrane Science* 32 ; 195 (1987)
23. Rangel Nafaile, C.E. "Los plásticos: materiales del Siglo XX." Ed. Ciencia México (1986)
24. Peppas, A.N. y Lucht, M.L. "Macromolecular structure of coals: Thermodynamic interaction parameters for solvents and coals networks." *Polymers Bulletin* 16 ; 375 (1988)
25. Korsmeyer, R.W. y Peppas, N.A. "In controlled release delivery systems." Cap. 4 :77 Editado por Roseman, T.J. y Mansdorf, S.Z. Marcel Dekker Inc. U.S.A. (1983)
26. Heller, J. "Controlled Drug Delivery. Fundamentals and Applications." Editado por Robinson, J.R. y Lee, V.H. Marcel Dekker Inc. (1987).
27. Roseman, J.T. y Mansdorf, S.Z. "Controlled release delivery systems." Marcel Dekker Inc. U.S.A. (1983)

28. Bindschoedler, C. y Guany, R. "Thermodynamics of swelling of polymers latex particles by a water-soluble solvents." *J. of Colloid and Interfases Science* 108 ; 1 (1985)
29. Langer, R. "Polymeric delivery systems for controlled drug release." *Invited Review Chem. Eng. Commun.* 6:1 (1980)
30. Milkos, G. y Nikolaos, A. "Flory interaction parameter X for hydrophilic copolymers with water." *Biomaterials* 9 ; 410 (1988)
31. Fassishi, A.R. y Parker, M.S. "Controlled drug release from a compressed heterogeneous polymeric matrix : kinetics of release." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 12 ; 1649 (1986)
32. Vrentas, J.S.; Jarzebski, C.M. y Duda, J.L. *J. Polym. Sci. Polym. Phys.* 15 ; 441 (1977)
33. Venter, J.C. y Vernander, M.S. "In polymeric delivery systems." *Cordon & Breach New York* (1978)
34. Harland, R.S. y Peppas, N.A. "Drug/polymer matrix swelling and dissolution." *Pharmaceutical Research* 5 ; 488 (1988)
35. Peppas, N.A. y Gurny, R. *Pharm. Acta Helv.* 58 ; 2 (1983)
36. Rubinstein, L.I. "The Stephan problem." *American Mathematical Society New York* (1971)
37. Peppas, N.A. y Korsmeyer, R.W. *Polym. News* 6 ; 149 (1980)
38. Peppas, N.A. *Polym. News* 6 ; 221 (1980)
39. Good, W.R. "In polymeric delivery systems." *Gordon & Breach New York* (1976)

40. Bamba, M.; Puisieux, F. y Carstensen, J.T.  
*Proc. Int. Congr. Pharmaceut. Technol.* 2 ; 127 (1980)
41. Lee, P.I. *J. Membr. Sci.* 7 ; 255 (1980)
42. Ritger, L. y Peppas, N.A. "A simple equation for description of solute release. Fickian and anomalous release from swellable devices." *J. of Controlled Release* 5 ; 37 (1987)
43. Carmella, C. y Ferrari, F. "A new computer-aided apparatus for simultaneous measurements of water uptake and swelling force in tablets." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 14 ; 2167 (1988)
44. Hopfenberg, H.B. y Apicella, A. *J. Membr. Sci.* 8 ; 273 (1981)
45. III Congreso de Metrología y Control de Calidad Mitutoyo México (1987)
46. Pardave, M.A. y Mendoza, A. "Introducción a la Ingeniería de Calidad." *Prog. de Ed. Permanente y Desarrollo Profesional UPIICSA México* (1989)
47. Taguchi, G. "Introduction to Quality Engineering." *American Suptler Institute Inc. New York* (1986)
48. Wu, Y. y Moore, H.W. "Quality Engineering Products and Process desing optimization." *American Supplies Institute Inc.* (1986)
49. The United States Pharmacopeia U.S.P. Convention U.S.A. (1980) pp.399
50. The British Pharmacopoeia Printed in England for Her Majesty 's Stationery Office by University Printing House

Cambridge (1973) pp.239

51. The National Formulary XIV *American Pharmaceutical Association* Washington, D.C. (1975) pp.352

52. Goodman, L.S. y Gilman, A. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica." 6a edición Ed. Panamericana México (1982) pp.696,1662

53. Rodríguez Carranza, R. "Vademecum Académico de Medicamentos." Tomo 2 Programa del Libro Universitario México (1984) pp.419

54. Litter, M. "Farmacología Experimental y Clínica." Ed. El Ateneo Buenos Aires, Arg. (1980) pp.1366t,1396

55. Metha, A.M. "Factors in the development of oral controlled release dosage forms." *Pharmaceutical Manufacturing* Jan (1986)

56. Metha, A.M. "Evaluation of controlled release dosage forms by scanning electron microscopy." *Presented at 12 th International Symposium on controlled release of bioactive materials.* Geneva, Switzerland July (1985)

57. Gorman, J.W. y Hirman, J.E. *Technometrics* 4 ; 4 (1962)

58. Wilmington, D.E. "Strategy of experimentation." E.I. du Pont Neumovous of Co. (Inc.) (1988)

59. Alvarez Nuffez, Fernando, A. "Caracterización cinético-térmica de algunos sistemas poliméricos hinchables." TESIS MAESTRIA ITESM Campus Monterrey (1989).

60. Koutl, H. y Amidon, L. "pH-Dependent swelling and soluto diffusion characteristics of poly (hydroxyethyl

- methacrylate-CO-methacrylic Acid.) hydrogels." *Pharmaceutical Research* 5 ; 9 (1988)
61. Conte, P. y Colombo, A. "Swelling-activated drug delivery systems." *Biomaterials* 9 ; 489 (1988)
62. Stannett, V.T. y Paul, D.R. Recent advances in membrane science and technology.
63. Buri, P. y Doelker, E. *Pharm. Acta Helv.* 55 ; 189 (1980)
64. Kormsmeier, R.W. y Peppas, N.A. *J. Membr. Sci.* 9 ; 211 (1981)
65. Peppas, N.A. y Franson, N.M. *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed. (a paraître)*
66. Peppas, N.A. *Org. Coat. Appl. Polym. Sci. Proc.* 46 ; 615 (1982)

Las microfotografías y fotografías de los siguientes APENDICES fueron tomadas y procesadas por el Sr. Rodolfo Robles Gómez de la Sección de Microscopía Electrónica del Departamento de Posgrado de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

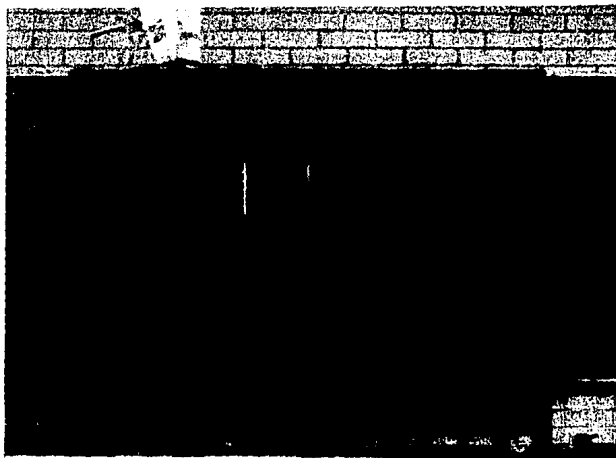
APENDICE A Contiene la fotografía del decadisolutor USP II con baño integrado. (Fabricado en la Sección Farmacia FES-C)

APENDICE B Contiene microfotografías de la formulación VIII las cuales fueron tomadas en un microscopio electrónico de barrido. Se eligió la formulación VIII; ya que mostró un mejor hinchamiento.

APENDICE C Contiene fotografías del comprimido de la formulación VIII, a tiempo cero (inicial) a las 4 y 8 horas después de ser sometidos a disolución.

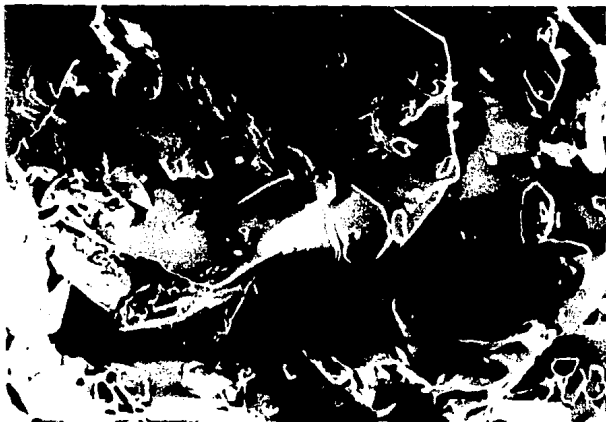
**APENDICE A**



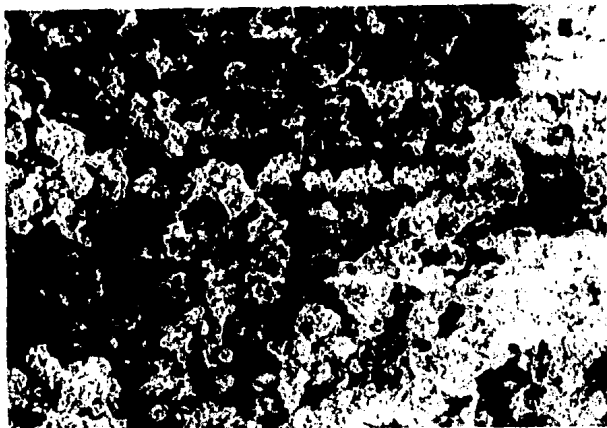


*Fotografía 1. Decadisolutor con baño integrado.*

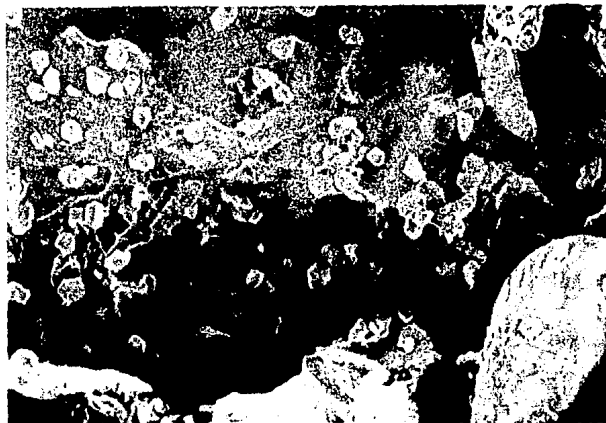
## **APENDICE B**



*Microfotografía 1. Cristales de Indometacina [1500x]*

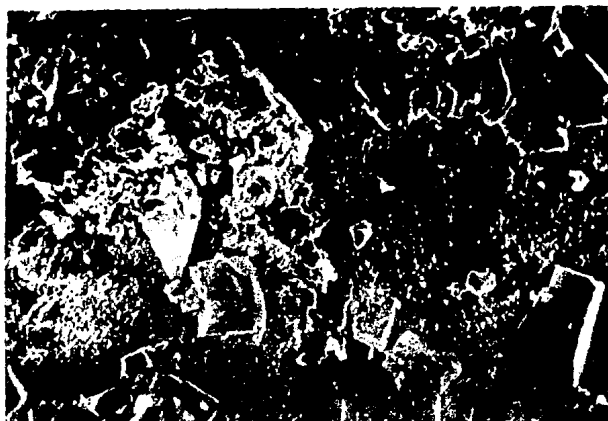


*Microfotografía 2. Red polimérica de carbopol 941. [1500x]*



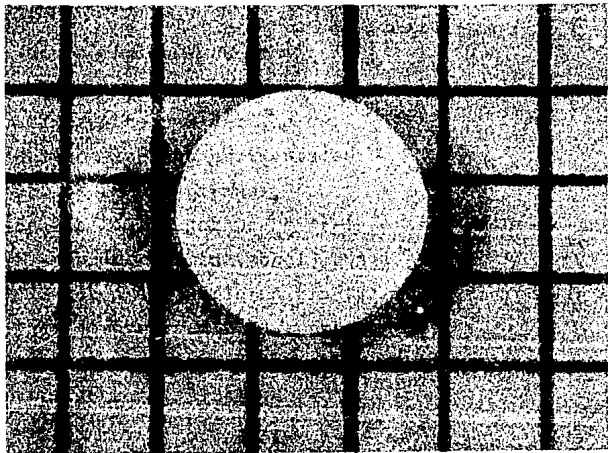
Microfotografía 3.Red polimérica de carboximetilcelulosa

[1500x]

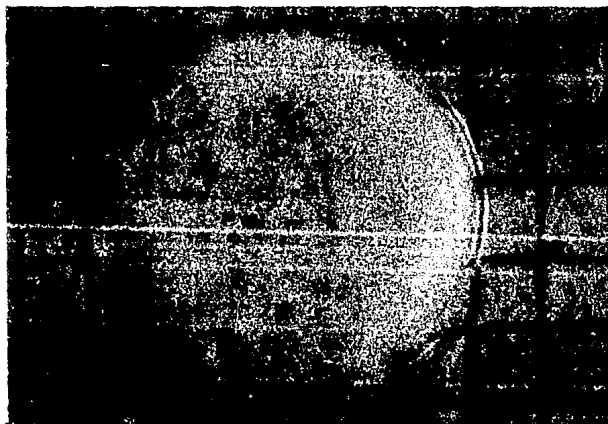


Microfotografía 4.Superficie del comprimido de la Formulación VIII, identificando los componentes por medio de las microfotografías anteriores.

**APENDICE C**

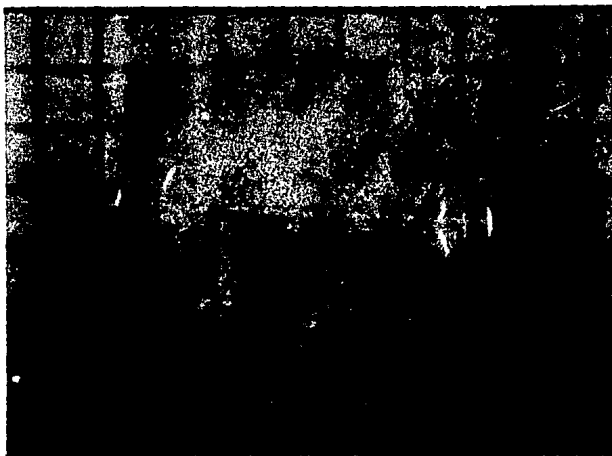


Fotografía 2. Comprimido Formulación VIII a tiempo cero.



Fotografía 3. Comprimido Formulación VIII después de 4 horas de disolución.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA



Fotografía 4. Comprimido Formulación VIII después de 8 horas de disolución.