



32  
201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

V N A M

FALLA DE ORIGEN

EL EFECTO DE UNA MEZCLA EFERVESCENTE SOBRE LA LIBERACION A PARTIR DE MATRICES POLIMERICAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

SANDRA LUZ OSORIO CABRERA

DIRECTOR DE TESIS:  
Q.F.B. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR



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

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

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

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

# INDICE

	PAG.
Lista de tablas	I
Lista de figuras	II
Objetivos	1
I. Introducción	2
1. Acción sostenida	2
1.1. Generalidades	2
1.2. Términos usados en la terapia de acción sostenida	3
1.3. Principio activo ideal	3
1.4. Métodos para la liberación sostenida	5
1.4.1. Generalidades	5
1.4.2. Propiedades fisicoquímicas que influyen en el diseño y comportamiento de una forma de dosificación	6
1.4.3. Desventajas de formas farmacéuticas orales de dosificación	8
1.4.4. Modificación de formas farmacéuticas orales convencionales	8
1.4.5. Tipos de matrices	10
1.4.6. Matriz ideal	11
1.4.7. Modelos matemáticos	11
a) Generalidades	11
b) Difusión en polímeros	12
c) Control de disolución en matriz	12
d) Dispositivos matriciales	13
1.5. Factores de accesibilidad en sistemas de entrega de P.A. controlados por difusión	16

	PAG.
2. Efervescencia	19
2.1. Antecedentes y Definición	19
2.2. Características generales	19
2.3. Reacción efervescente	21
2.4. Aplicaciones de mezclas efervescentes	23
3. Planteamiento del problema	24
II. Parte Experimental	25
1.1. Materiales y equipo	25
1.2. Métodos	26
1.2.1. Evaluaciones Previas	26
1.2.2. Manufactura de comprimidos	26
a) Pruebas de Desintegración	
b) Pruebas de Disolución	
1.2.3. Pruebas de Uniformidad de peso	27
1.2.4. Pruebas de desintegración variando el % de mezcla efervescente	27
1.2.5. Pruebas de desintegración para comprimidos	27
1.2.6. Pruebas de disolución a los comprimidos a diferentes pH	27
1.2.7. Pruebas de disolución a comprimidos con diferentes % de mezcla efervescente	28
1.3. Diagrama de flujo de parte experimental	29

	PAG.
<b>III. Resultados</b>	<b>30</b>
1. Pruebas a comprimidos	31
2. Pruebas de desintegración para comprimidos con todos los % de ME	34
3. Pruebas de desintegración	35
4. Pruebas de disolución a comprimidos a pH alcalino	36
5. Pruebas de disolución a comprimidos a pH ácido	37
6. Pruebas de disolución a comprimidos de CMC con diferente % de mezcla efervescente	39
7. Pruebas de disolución a comprimidos de Elvanol con diferente % de mezcla efervescente	39
8. Constante de liberación a partir de comprimidos de CMC	50
9. Constante de liberación a partir de comprimidos de Elvanol	50
10. Datos comparativos a diferentes rpm de CMC	51
11. Datos comparativos a diferentes rpm de Elvanol	51
<b>IV. Discusión</b>	<b>52</b>
<b>V. Conclusiones</b>	<b>56</b>
<b>VI. APENDICES</b>	<b>57</b>
1. Características de Materiales	57
2. Perfiles de disolución	59
<b>VII. Bibliografía</b>	<b>65</b>

## LISTA DE TABLAS

1. Pruebas de comprimidos para CMC, Elvanol y Cera	31
2. Datos de desintegración de comprimidos con todos los porcentajes de mezcla efervescente para CMC, Elvanol y Cera	32
3. Datos de desintegración de comprimidos con 4 porcentajes de mezcla efervescente para CMC, Elvanol y Cera	34
4. Datos de disolución de comprimidos de CMC y Elvanol a pH alcalino	36
5. Datos de disolución de comprimidos de CMC y Elvanol a pH ácido	37
6. Datos de disolución de comprimidos de CMC con 4 diferentes porcentajes de mezcla efervescente	40
7. Datos de disolución de comprimidos de CMC con 4 diferentes porcentajes de mezcla efervescente	42
8. Datos de disolución de comprimidos de Elvanol con 4 diferentes porcentajes de mezcla efervescente	44
9. Datos de disolución de comprimidos de Elvanol con 2 diferentes porcentajes de mezcla efervescente	46
10. Datos de disolución de comprimidos de Elvanol con 2 diferentes porcentajes de mezcla efervescente	48
11. Constante de liberación a partir de comprimidos de CMC	50
12. Constante de liberación a partir de comprimidos de Elvanol	50
13. Datos comparativos a diferentes rpm de comprimidos de CMC	51
14. Datos comparativos a diferentes rpm de comprimidos de Elvanol	51

## LISTA DE FIGURAS

1. Perfiles comparativos de nivel sanguíneo de P.A. con diferentes formas farmacéuticas	4
2. Modelo de Matriz Embebida	9
3. Modelo de Barrera	9
4. Figura: log de coeficiente de difusión vs. log del grosor de la forma planar	17
5. Figura: log coeficiente de difusión vs. log del radio de la forma esférica	18
6. Gráficos de desintegración con todos los porcentajes de mezcla efervescente para: CMC, Elvanol y Cera	33
7. Gráfica de desintegración con 4 porcentajes de mezcla efervescente para: CMC, Elvanol y Cera	35
8. Perfiles de disolución a diferentes pH para comprimidos de CMC	38
9. Perfiles de disolución a diferentes pH para comprimidos de Elvanol	39
10. Perfiles de disolución con 4 porcentajes de mezcla efervescente para comprimidos de CMC	41
11. Gráfica: $\ln F$ vs. $\ln t$ para comprimidos de CMC con 4 porcentajes de mezcla efervescente	43
12. Perfiles de disolución con 4 porcentajes de mezcla efervescente para comprimidos de Elvanol	45
13. Gráfica: $\ln F$ vs. $\ln t$ para comprimidos de Elvanol con 2 porcentajes de mezcla efervescente	47
14. Gráfica: $Q$ vs. $t^{1/2}$ para comprimidos de Elvanol con 2 porcentajes de mezcla efervescente	49

## **OBJETIVO:**

1. Determinar el efecto de una mezcla efervescente sobre la liberación de un principio activo a partir de matrices poliméricas.
2. Conocer la forma en que afecta la naturaleza química del polímero al proceso de liberación a partir de la matriz.
3. Establecer las ventajas y desventajas de usar agentes efervescentes para el control de la liberación de un principio activo.

## I. INTRODUCCION.

### I. Acción Sostenida.

#### I.1. Generalidades.

Afines de los años 40's y principios de los 50's, aparecieron los productos de acción sostenida, como un producto farmacéutico en el cual, el diseño intentaba modificar y mejorar la acción del principio activo (P.A.), aumentando la duración de su efecto y disminuyendo la frecuencia de dosificación requerida. A mediados y fines de los años 60's, el término entrega controlada de P.A. se empezó a usar para describir conceptos nuevos de diseño de formas de dosificación, que también involucraba el control y retraso de la disolución del P.A. desde su forma de dosificación, pero con objetivos adicionales a los de la acción sostenida (mejorar seguridad, aumentar biodisponibilidad y eficiencia).

Recientemente, en los años 70's, apareció un nuevo término y concepto en el diseño de productos farmacéuticos y su administración: el sistema terapéutico. El objetivo del sistema terapéutico es el optimizar la terapia en base al P.A., con el diseño de un producto que incorpora un punto de vista avanzado en ingeniería de sistemas controlados.

Se han propuesto tres tipos de sistemas terapéuticos, el primero de los cuales ya está en uso: (1) el sistema terapéutico "pasivo programado" que contiene un "elemento lógico" controlador como una membrana o una serie de laminados plásticos, que se programa al tiempo de fabricación o ensamble con un patrón de entrega predeterminado - generalmente de liberación de orden "cero" - que es idealmente independiente de todos los procesos físicos, químicos y biológicos "in vivo"; (2) el sistema terapéutico "activo controlado o programado externamente", donde el elemento lógico es capaz de recibir y transformar una señal "electromagnética" enviada de una fuente externa al cuerpo para controlar y modular propiamente la liberación del P.A. de su dispositivo; y (3) el sistema terapéutico "activo-auto-programado" que contiene un elemento sensible que responde al ambiente biológico (como el nivel sanguíneo del azúcar) que modula la entrega de fármaco en respuesta a la información captada.

Antes de los conceptos de acción sostenida de los años 40's y 50's no habían aparecido

nuevos conceptos para la liberación oral en los 75 años que los precedían [1]. Han pasado 50 años de investigación y desarrollo de liberación controlada de fármacos, desde los primeros intentos de estrategias para prolongar el nivel de P.A. en el organismo.

Los sistemas de liberación controlada incluyen desde los "pallets" y tabletas sencillas de disolución lenta hasta los sistemas de liberación sostenida (sistemas terapéuticos) tecnológicamente sofisticados de la actualidad. El fin de todos estos sistemas es el mismo: extender la duración de nivel de P.A. en el organismo, pero el método llegar al fin común y la función clínica de estos varía considerablemente.

La fabricación exitosa de productos de acción sostenida es difícil e involucra la consideración de las propiedades fisicoquímicas del P.A.; su farmacocinética, ruta de administración, enfermedad a tratar y la colocación del P.A. en una forma de dosificación que proporcione el patrón de liberación deseado para el principio activo.

Algunas de las ventajas que ofrecen los productos de acción sostenida son:

1. Evita problemas de administración continua al paciente.
2. Uso de menor cantidad total del P.A.
  - 2.1. Minimiza o elimina efectos colaterales locales.
  - 2.2. Minimiza o elimina efectos colaterales sistemáticos.
  - 2.3. Menor potenciación o reducción de actividad con uso crónico.
  - 2.4. Minimiza acumulación de P.A. con dosificación crónica.
3. Mejora la eficiencia del tratamiento.
  - 3.1. Controla o cura la enfermedad en menor tiempo.
  - 3.2. Mejora el control de la condición: menos fluctuación de nivel de P.A.
4. Costo. [2]

## 1.2. Términos usados en la terapia de acción sostenida.

Un objetivo básico en el diseño de formas de dosificación es el de optimizar la entrega del P.A. de manera tal que se obtenga una medida de control del efecto terapéutico en el seno

de las fluctuaciones inciertas en un ambiente "in vivo", en donde la liberación tiene lugar.

Liberación sostenida, acción sostenida, acción prolongada, liberación controlada, acción controlada y depósito, son algunos de los términos usados para identificar a los sistemas de liberación del P.A. Están diseñados para prolongar el efecto terapéutico a través de una liberación continua por periodo de tiempo extendido después de una sola administración.

El término "liberación controlada" se ha asociado con los sistemas de los cuales los agentes terapéuticos pueden ser liberados automáticamente a intervalos predefinidos por un periodo largo de tiempo. Los productos de este tipo han sido formulados para uso oral, parental, tópico y también transdérmicos. [3]

### 1.3. Liberación ideal de un P.A.

Si uno pudiera exponer el concepto de entrega o liberación de P.A. ideal, dos prerequisites sugirían inmediatamente. Primero debe de entregar el P.A. a una velocidad dictada por las necesidades corporales durante todo el periodo del tratamiento. Esto puede requerir entrega del fármaco a una velocidad constante ya que puede existir relación entre el estado constante de niveles plasmáticos del activo y la respuesta terapéutica resultante. Una velocidad variable necesita una serie de máximos y mínimos que actúan por ritmo. Segundo, debe canalizar la cantidad activa de P.A. sólo al sitio de acción.

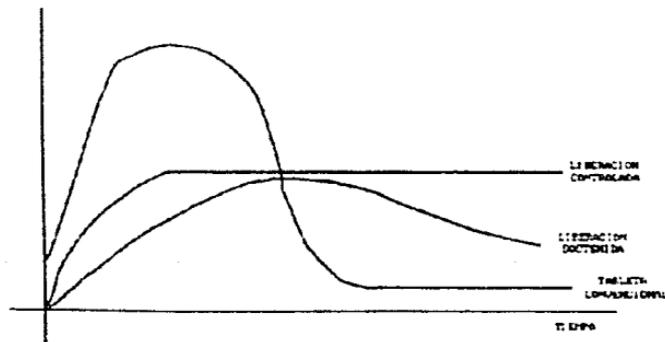


Figura 1. Perfiles comparativos de nivel sanguíneo de P.A. obtenido a partir de formas de dosificación oral convencional, controlada y sostenida.

La tableta o cápsula convencional solo provee de un sencillo y transitorio máximo de P.A. Mientras la cantidad de fármaco esta por arriba de la concentración mínima efectiva, se observa una respuesta farmacológica. Los problemas se dan cuando el margen terapéutico es muy estrecho o cuando el máximo es mayor que el límite superior de este margen, [4].

Uno de los principales propósitos de la liberación controlada es mejorar la seguridad y minimizar los efectos colaterales del P.A. reduciendo las fluctuaciones en el nivel del mismo.

Las formas de dosificación de liberación prolongada reducen las fluctuaciones plasmáticas del fármaco. En muchos casos, esto se obtiene liberando intermitentemente una pequeña cantidad de activo por un periodo de tiempo prolongado. [4]

Ya que el objetivo de preparar una forma de dosificación de liberación sostenida es el de proveer un patrón de nivel sanguíneo similar hasta de doce horas después de la administración del P.A., el futuro de las formulaciones de liberación sostenida parece recaer en el desarrollo de nuevos sistemas de entrega similares a la bomba osmótica.

Idealmente todas las formas de dosificación farmacéutica deben de ser de liberación controlada con un intervalo específico y una biodisponibilidad asegurada por el diseño de entrega del P.A.

La diferencia entre liberación sostenida y una liberación inmediata está en la velocidad de liberación específica, ya sea instantánea, o bien, de un valor infinito. [3]

## **1.4. Métodos para la liberación sostenida.**

### **1.4.1. Generalidades.**

Se han generado dos métodos generales para el desarrollo de formas de dosificación de liberación sostenida: (1) métodos basados en la modificación de las propiedades físicas y/o químicas de los fármacos, y (2) métodos basados en la modificación de las características de la velocidad de liberación del P.A. que afectan la biodisponibilidad. Las propiedades fisicoquímicas de un P.A. adsorbato o síntesis de un profármaco. Estas técnicas son posibles funcionales apropiados.

La principal ventaja de este punto de vista sobre la liberación sostenida es que independientemente del diseño de la forma de dosificación de P.A. modificados de esta manera pueden ser formulados como suspensiones, capsulas o tabletas. La dosis de carga del P.A. no modificado o sin modificar, sin retraso significativo. [3]

#### 1.4.2. Influencia de las propiedades fisicoquímicas en el diseño y comportamiento de una forma de dosificación.

El comportamiento de un P.A. en su patrón de liberación de una forma de dosificación así como dentro del cuerpo mismo es una función de sus propiedades. Estas propiedades pueden a veces prohibir o restringir la ruta de administración del P.A. en una forma de liberación sostenida o controlada, restringirla ruta de administración del P.A. y modificar significativamente su acción por una razón u otra. La mayoría de las veces estas propiedades son restrictivas más que prohibitivas, causando que el diseño de formas de dosificación de liberación controlada o sostenida más difícil. Algunas de estas propiedades son:

- a) Hidrosolubilidad: Dado que los P.A. deben de estar en solución antes de que puedan ser absorbidos. Los compuestos con baja hidrosolubilidad, generalmente sufren problemas de biodisponibilidad oral por el tiempo de tránsito gastrointestinal (GI) limitado de las partículas no disueltas de P.A. y una solubilidad limitada en el sitio de absorción. El límite aceptado más bajo de solubilidad es de  $0.1 \text{ mg/ml}$  [1]. La solubilidad dependiente del pH y por lo tanto de disolución. La elección de un mecanismo de liberación controlada o sostenida está limitada por la hidrosolubilidad del P.A.
- b) Coeficiente de partición: El coeficiente de partición no solo influencia la permeación del P.A. a través de membranas biológicas sino también su difusión a través de una matriz. Después de la administración, el P.A. debe atravesar una serie de membranas para llegar al sitio blanco. Los P.A. con coeficiente de partición muy alto (liposolubles) penetran muy bien en las membranas pero no pueden proseguir, mientras que P.A. con alta hidrosolubilidad (coeficiente de partición aceite/agua bajo) no pueden penetrar las membranas. Se necesita un balance en el coeficiente de

partición para tener flujo óptimo para la permeación a través de membranas biológicas y matrices.

- c) **Tamaño molecular:** También afecta a la difusión de P.A. a través de membranas biológicas y matrices. La habilidad de un P.A. para difundir a través de una membrana se llama difusividad y está relacionada con el peso molecular. Para P.A. de peso molecular intermedio (150-400) las difusividades a través de los polímeros flexibles son del orden de  $10^{-8}$  cm<sup>2</sup>/seg. Moléculas grandes son difíciles de usar en sistemas de acción sostenida, ya que tienen baja difusividad. Los P.A. con un peso molecular de hasta 700 no presentan dificultades.
- d) **Estabilidad del P.A.:** La estabilidad del P.A. en el ambiente al que es expuesto es otro de los factores fisicoquímicos que deben considerarse en el diseño de sistemas de liberación controlada o sostenida. Las formas orales liberan a lo largo del tracto GI. P.A. que son inestables en el estómago pueden ajustarse a una forma de solubilidad lenta, o bien, retardar su liberación, hasta que se encuentre en el intestino. Para obtener mejor biodisponibilidad y liberación controlada o sostenida de P.A. que son inestables en el intestino, se debe elegir otra ruta de administración.
- e) **Dosis:** Si una forma oral para acción sostenida requiere un a dosis mayor a 0.5g, no es buen candidato para la liberación sostenida ya que al agregar la dosis de mantenimiento y los excipientes, se genera un volumen de producto oral poco práctico.
- f) **Unión a proteínas:** Es bien conocido que muchos P.A. se unen a proteínas plasmáticas con influencia concomitante en la duración de la acción de P.A. Ya que la mayoría de las proteínas sanguíneas son recirculadas y no eliminadas, la unión proteína-P.A., puede servir como un depósito para producir un perfil de liberación prolongada del P.A. especialmente si hay un alto grado de unión proteína-P.A.

### 1.4.3 Desventajas de algunas formas farmacéuticas orales convencionales.

Algunas formas farmacéuticas orales convencionales ofrecen desventajas:

- a) Liberan muy lentamente el P.A., especialmente al inicio.
- b) Si la forma farmacéutica ha viajado considerablemente por el intestino antes de empezar la liberación, las primeras regiones del intestino ya no pueden absorber P.A.
- c) Si el P.A. no es liberado a lo largo del intestino, se corre el peligro de que el adivo sea absorbido de forma incompleta y deficiente. [1]

### 1.4.4. Modificación de la forma de dosificación.

Algunos puntos de vista basados en la modificación del P.A. son sensibles a condiciones "in vivo", por lo que un objetivo importante de la formulación de liberación sostenida es minimizar los efectos de las variables "in vivo" sobre la liberación de P.A.. Al respecto existe un punto de vista alternativo, usando por Banker, que involucra la preparación de dispersiones de P.A. en acarreadores de materiales adecuados que pueden actuar retardando la liberación.

El control sobre la liberación se logra variando la naturaleza del material acarreador, la dosis de carga de P.A. y el tamaño de partícula del producto. Se tiene la ventaja de permitir a la formulación diferentes formas de dosificación y con la selección adecuada de acarreador, estar menos influenciado por las variables "in vivo".

Dos principios generales se involucran en la liberación retardada de P.A. en casi todas las formulaciones de liberación sostenida que incluyen la modificación de la forma de dosificación. Estas son:

- a) Matriz embebida
- b) Concepto de barrera

que se esquematizan en las siguientes figuras:

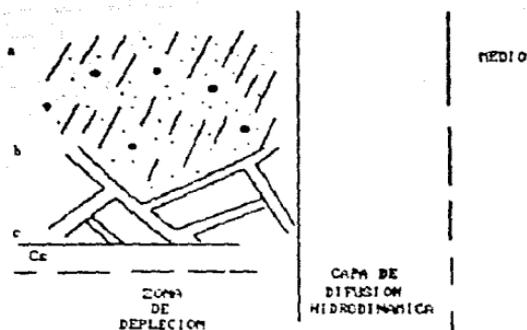


Figura 2. El concepto de matriz embebida, como un mecanismo de control de liberación en una forma de dosificación de acción sostenida. Modelo de red (a) P.A. insoluble en materia retardante. Modelo de dispersión (b): P.A. soluble en materia retardante. Coeficiente de difusión (c): caracteriza la liberación de P.A. en una matriz. [2]

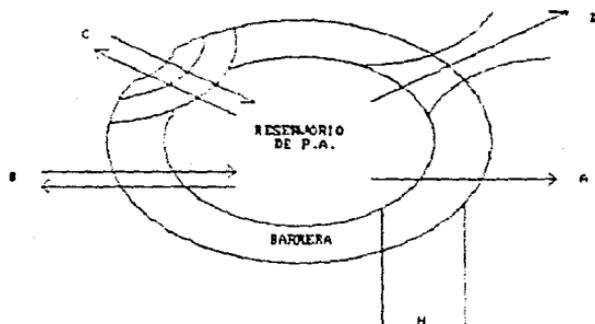


Figura 3. Modelos de barrera para diseños de forma de dosificación de liberación sostenida:

- A. El P.A. difunde por barrera
- B. Permeación de la barrera por fluido de solución seguido de difusión del P.A.
- C. Erosión de la barrera, liberando P.A.
- D. Ruptura de barrera como resultado de la permeación de fluido de elución. [2]

En el primero de los casos (Fig. 2), el P.A. está disperso (embebido) en una matriz de material retardante, que puede ser encapsulada en una forma particular o ser comprimido

en tabletas. La liberación se controla por la combinación de varios procesos físicos. Estos incluyen: la permeación de la matriz y la erosión del material de la matriz. Alternativamente el P.A. puede ser disuelto en la matriz y ser liberado por difusión a través de la matriz y particionada entre la matriz y el líquido extractante.

En el segundo de los casos (Fig.3), el concepto de liberación controlado por barrera implica que hay una liberación de P.A. a través de una barrera, permeación de la barrera por humedad y la erosión de la barrera. Además de la composición de la barrera y sus propiedades fisicoquímicas, el grosor y la integridad de la barrera son variables importantes en el control de la liberación del P.A.. [2]

#### 1.4.5 Tipos de Matrices.

Uno de los acercamientos menos complicados a la manufactura de formas de dosificación de liberación sostenida incluye la compresión directa de mezclas de P.A., material retardante, y aditivos para formar una tableta, en donde el P.A. es embebido en una matriz de material retardante.

Existen tres clases de material retardante usados para formular tabletas matriciales, cada una muestra un punto de vista diferente respecto al concepto de matriz. La primera clase consiste en retardantes que forman matrices o "esqueletos" insolubles, la segunda clase consiste en matrices no hidrosolubles que son potencialmente erosionables, y la tercera clase consiste en polímeros que forman matrices hidrosolubles.

a) Los polímeros inertes insolubles como el polietileno, cloruro de polivinilo y copolímeros de acrilato han sido usados como la base de las formulaciones en el mercado actual. Las tabletas preparadas con éstos materiales están diseñadas para eliminarse intactas y no se desintegran en el tracto GI. Las tabletas pueden ser hechas por compresión directa de las mezclas P.A.-polímero. El paso limitante en el control de liberación de éstas formulaciones es la penetración de líquido a la matriz, a menos que se incluyan agentes humectantes para promover la permeación del polímero con agua, y permitir la disolución y difusión del P.A. a través de los canales creados en la matriz. Las formulaciones deben ser diseñadas para que el paso limitante de la liberación sea la difusión a través de los poros.

La liberación de P.A. hidrosolubles, no debe verse afectada por la cantidad de líquido, pH, contenido enzimático, y otras propiedades físicas de los fluidos digestivos, a menos que el P.A. esté en forma de sal, y que precipite en los poros de la matriz al ser penetrados por medio ácido o básico.

b) Las ceras, lípidos y materiales relacionados forman matrices que controlan la liberación por difusión por poros y por erosión. Las características de liberación son, por lo tanto, más sensibles a la composición del fluido digestivo, que las matrices poliméricas totalmente insolubles. La liberación total de P.A. a partir de matrices cerolípidas no es posible, ya que cierta fracción de la dosis está cubierta con películas de cera impermeables. La liberación se controla más efectivamente con la adición de surfactantes en la forma de polímeros hidrofílicos que promueven la penetración de agua y la subsecuente erosión de la matriz.

c) El tercer grupo de formadores de matrices representa materiales no digeribles que forman geles "in situ". La liberación del P.A. es controlada por la penetración de agua a través de la capa de gel producida por la hidratación del polímero y la difusión del P.A. a través de la matriz hidratada, aunada a la erosión de la capa de gel. Para saber hasta que punto la liberación es controlada por difusión o por erosión se necesita conocer el polímero seleccionado para la formulación y también la razón P.A.-polímero. [2]

#### 1.4.6 Matriz Ideal.

La matriz ideal debe ser inerte, insoluble, permanecer intacta a su paso por el organismo, debe dar una acción sostenida por periodo de tiempo largo, todo esto con el objeto de que se pueda caracterizar únicamente la liberación de P.A., sin tener que tomar en cuenta la erosión de la matriz. Por las razones anteriores, las matrices plásticas ofrecen más ventajas que las ceras y las grasas, ya que además éstas últimas pueden sufrir descomposición. [2]

#### 1.4.7 Modelos Matemáticos.

##### a) Generalidades.

Se ha demostrado anteriormente que la liberación de orden cero en un sistema de acción sostenida es ideal para obtener un nivel constante de P.A. en el organismo, sin embargo,

muchos de los perfiles de liberación encontrados experimentalmente son de cinética de primer orden, o siguen la ley de la raíz cuadrada de Higuchi; en ambos casos la velocidad de liberación disminuye con el tiempo, siendo en el caso del primer orden dependiente de la concentración.

#### b) Difusión en Polímeros.

El transporte de soluto a través del polímero se lleva a cabo principalmente por dos procesos: difusión molecular y transferencia convectiva, ésta última ocurre raramente. La difusión molecular puede definirse como la transferencia de moléculas individuales a través de un medio mediante movimientos al azar de éstas, la transferencia convectiva implicaría la agitación del medio por medios mecánicos.

Existen dos tipos de difusión que pueden encontrarse cuando una molécula se difunde por un polímero, dependiendo de que se cumpla o no la Ley de Fick de la difusión; cuando no se cumple se dice que es difusión no fickiana o anómala. Por un soluto 1 que pasa a través de un polímero P, la primera Ley de Fick será:

$$J = -D_{1P} \frac{dC}{dx} \dots\dots\dots(1)$$

donde:

J = Flujo del componente en la dirección x causada por la difusión molecular en mg/seg cm<sup>2</sup>

D<sub>1P</sub> = Difusividad molecular de la molécula 1 en el polímero P en cm<sup>2</sup>/seg.

C = Concentración de 1 en mg/cm<sup>3</sup>.

x = Distancia de difusión en cm.

La ecuación es válida en condiciones de "estado estacionario" donde la velocidad de entrada del soluto al polímero es igual a la salida y la concentración dentro del polímero tiende a cero y no depende del tiempo. [7]

#### c) Control de la disolución en una matriz.

Se ha dicho que la solubilidad limitada de un P.A. y su tamaño de partícula grande pueden

modificar su velocidad de disponibilidad. Sin embargo, estos acercamientos solos o combinados, son limitados en su utilidad. Hay una restricción superior en el tamaño de partícula que uno puede emplear para la ruta oral, mientras la baja solubilidad produce un cambio en el ritmo de disolución conforme el área para la disolución disminuye.

Una proposición alterna es comprimir el P.A. con un acarreador de disolución lenta. Aquí la velocidad de disponibilidad del P.A. se controla por la velocidad de penetración del fluido de disolución en la matriz. Esto puede ser controlado por la porosidad de la matriz, la presencia de aditivos hidrofóbicos, el tamaño de partícula y la humectabilidad de la matriz.

La porosidad de la matriz puede ser alterada en una tableta por la fuerza de compresión, la adhesión entre partículas adyacentes, así como por el tamaño y forma de las partículas. Pueden agregarse excipientes hidrofóbicos para disminuir la porosidad efectiva limitando el número de poros que pueden ser penetrados por el fluido de elución.

Una desventaja de los sistemas matriciales es que la velocidad de liberación de P.A. disminuye constantemente con el tiempo. Esto es disminución en el área de penetración en el frente del solvente. Consecuentemente, para obtener una liberación de orden cero para matrices, será necesario seleccionar una geometría que compense el aumento en la distancia de difusión con un aumento en el área de disolución correspondiente. [4]

#### d) Dispositivos Matriciales.

Higuchi ha ofrecido las bases teóricas para definir la liberación de un P.A. a través de matrices poliméricas inertes. La ecuación que describe la liberación del P.A. de superficies planas de una matriz insolubles es:

$$Q = [DE/T (2A - EC_s) C_s t]^{1/2} \dots\dots\dots(2)$$

donde:

Q = Cantidad de P.A. liberado por unidad de superficie

t = tiempo

D = Coeficiente de difusión del P.A. en el medio de elución

T = Tortuosidad de la matriz

E = Porosidad de la matriz.

$C_s$  = Solubilidad del P.A. en el medio de elución.

A = Dosis de carga inicial de P.A. en la matriz.

Esta expresión se derivó de un supuesto de gradiente de difusión lineal. La liberación del P.A. se inicia por la penetración de medio de elución a la matriz disolviendo el P.A., creando canales a través de los cuales se da la difusión. Gradualmente la zona de depleación se extiende hasta el seno de la matriz. Una alta tortuosidad significaría que el canal de difusión efectiva es grande. El término de porosidad toma en cuenta el espacio disponible para la disolución del P.A. Con alta porosidad hay una gran liberación. La tortuosidad y la porosidad son función de la cantidad de P.A. disperso, las propiedades fisicoquímicas de la matriz y las características de dispersión del P.A. en la matriz.

Si el P.A. es muy soluble en el medio de elución ( $C_s > A$ ) tanto que la disolución es rápida, se usa la ecuación siguiente que describe la liberación de P.A. de una solución atrapada en una matriz insoluble:

$$Q = 2A (Dt / T)^{1/2} \dots\dots\dots(3)$$

donde:

T = Tortuosidad de la matriz

t = tiempo

Donde la velocidad de liberación es proporcional a la cantidad de P.A. disperso, "A"; y es proporcional a "A" para fármacos insolubles si  $2A = C_s$ .

Esta expresión predice gráficas de Q vs.  $t^{1/2}$  de tipo lineal. Esta teoría se ha extendido para definir la liberación controlada para pellets esféricos cilíndricos y compactos biconvexos. Si el P.A. tiene baja solubilidad en el medio de elución, domina el control por partición y la liberación es de orden cero:

$$Q = KDC_s t/h \dots\dots\dots(4)$$

donde:

K = Coeficiente de partición ( $K = C_s / C_p$ )

$C_p$  = Solubilidad en la fase matricial

h = Grosor de la capa de difusión hidrodinámica

Las expresiones anteriores se han aplicado exitosamente a la interpretación de liberación de P.A. de matrices poliméricas insolubles, así como para materiales potencialmente erosionables como compuestos cerolipídicos y polímeros hidrofílicos. En estos últimos la hidratación del polímero forma un gel, que controla las etapas iniciales de la liberación de P.A.

La velocidad de liberación de P.A. a partir de matrices embebidas es susceptible de ajuste por medio de la manipulación de los parámetros definidos en las ecuaciones anteriores. Las características de liberación de una formulación base pueden definirse por las pendientes de los gráficos de liberación acumulada de P.A. vs.  $t^{1/2}$ . [3]

Los supuestos de la ecuación (1) son los siguientes:

1. Se mantiene un estado pseudoestable durante la liberación.
2.  $A \gg C_s$ , por lo tanto, hay un exceso de soluto.
3.  $c = 0$  en solución siempre (sink perfecto)
4. Las partículas de P.A. son mucho menores en tamaño a las de la matriz.
5. El coeficiente de difusión se mantiene constante.
6. No hay interacción P.A.-matriz.

Así, reorganizando (1):

$$Q = kt^{1/2} \dots\dots\dots(5)$$

Por lo que un gráfico de cantidad de P.A. liberado por unidad de superficie contra  $t^{1/2}$

debe ser lineal si la liberación de P.A. a través de la matriz está controlada por difusión. Siendo así, se puede controlar la liberación de P.A. a partir de una matriz homogénea variando los parámetros siguientes:

1. Concentración inicial de P.A. en la matriz.
2. Solubilidad de P.A.
3. Composición del fluido de elución.
4. Sistema polimérico que compone la matriz.
5. Tortuosidad.
6. Porosidad. [7]

### 1.5 Factores de accesibilidad en sistemas de entrega de P.A. controlados por difusión.

Es importante examinar la relación entre las características del soluto, la geometría del sistema de liberación y el tiempo deseado de liberación. esta relación se puede entender en términos de diagramas de difusión generalizados y los factores de accesibilidad. Estos factores son tres parámetros: tres pares de máximos y mínimos que definen regiones de difusión, geometría y tiempo durante los cuales la liberación por difusión es posible, deseable, y aceptable.

Se asume que la difusión generalmente ocurre por difusión fickiana. Se consideran dos dispositivos geométricos básicos: esfera y película. La liberación por difusión para éstos dos casos está dada por las ecuaciones (1) y (2) para película y esfera respectivamente:

$$M_t/M_\infty = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \frac{\exp[-D(2n+1)^2 \pi^2 t]}{\sigma^2} \dots(6)$$

$$M_t/M_\infty = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{6}{n^2 \pi^2} \frac{\exp[-D n^2 \pi^2 t]}{r^2} \dots(7)$$

donde  $M_t$  es el peso del P.A. liberado al tiempo  $t$ ,  $M_\infty$  es la cantidad total de P.A. liberado del dispositivo.  $D$  es el coeficiente de difusión del P.A.,  $\delta$  es el grosor de la forma planar de dosificación y  $r$  es el radio del dispositivo esférico.

Para la geometría planar y para la esférica las regiones de accesibilidad dimensional,  $A_d$ , se pueden establecer por las ecuaciones (6) y (7).

Dentro de las características del soluto se debe considerar el peso molecular. Los coeficientes de difusión de los sólidos en los polímeros se relacionan con el peso molecular y el tamaño del polímero y tamaño de soluto para establecer la región de accesibilidad difusiva,  $A_f$ .

Se han establecido tiempos de liberación característicos para éstos sistemas, estableciendo la accesibilidad crónica,  $A_c$ .

Los máximos y mínimos de los tres factores  $A_d$ ,  $A_f$  y  $A_c$  se muestran a continuación:

Factor de accesibilidad	Disp. Planar	Disp. Esférico
Dimensional (cm)	$10^{-4} < A_d < 5 \times 10^{-1}$	$10^{-6} < A_d < 10^{-1}$
Difusional ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )	$10^{-10} < A_f < 10^{-4}$	
Crónico (s)	$3.6 \times 10^3 < A_c < 6.3 \times 10^7$	

Los máximos y mínimos de  $A_d$ ,  $A_f$  y  $A_c$  dan la región de desempeño aceptable para dispositivos de liberación controlada.

La región sombreada de las figuras siguientes son las regiones de accesibilidad local, dentro de éstas la liberación controlada es posible.

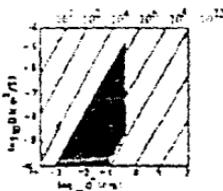


Figura 4. Gráfica:  $\log D$  ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) vs  $\log t$  (min) para dispositivos planares con liberación total ( $M_t/M_\infty = 1.00$ ). De izquierda a derecha las líneas diagonales son pares de tiempos totales de liberación:  $10^2$ ,  $10^3$ ,  $10^4$ ,  $10^5$ ,  $10^6$ ,  $10^7$ ,  $10^8$ ,  $10^9$ . El área oscura indica las únicas combinaciones posibles de  $t$  y  $D$  para la liberación. [8].

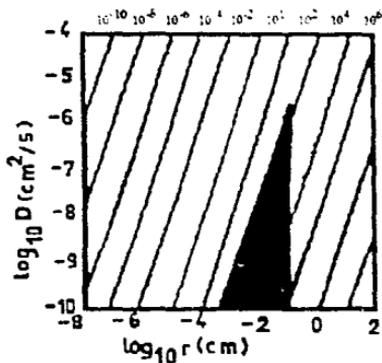


Figura 5. Gráfica:  $\log_{10} D$  ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ) vs.  $\log_{10} r$  (cm) para dispositivos esféricos con liberación total  $M_t/M_\infty = 1.00$ . De izquierda a derecha las líneas diagonales son pares de tiempo totales de liberación:  $10^{10}$ ,  $10^9$ ,  $10^8$ ,  $10^7$ ,  $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$ ,  $10^3$ ,  $10^2$ ,  $10^1$ ,  $10^0$ ,  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-10}$  s. El área oscura indica la única combinación posible para  $r$  y  $D$  para la liberación. [8]

Por analogía a un parámetro adimensional los factores de accesibilidad para  $M_t/M_\infty = 1.00$ :

$$Af \quad Ac/Ad^2 = 1$$

Por lo tanto, el máximo y mínimo de uno de los factores puede calcularse conociendo los otros dos

Con esto, se muestra que solo hay ciertas combinaciones específicas de P.A. y polímeros que crean dispositivos de difusión controlada tipo matriz que son adecuados para administración oral.

## 2. Efervescencia

### 2.1. Definición y Antecedentes.

La efervescencia se define como la evolución de burbujas de gas a partir de un líquido como resultado de una reacción química. [2]

Las mezclas efervescentes (M.E.) han sido conocidas y utilizadas para fines médicos por muchos años. En el siglo XVIII los polvos efervescentes se usaban como sales catárticas y fueron subsecuentemente nombradas en el compendio oficial como polvos Seidlitz. Las mezclas efervescentes han sido moderadamente populares a través de los años, ya que además de su valor medicinal en una preparación particular, ofrecen al público una forma de dosificación única. Además daban un sabor agradable a la formulación debido a la carbonatación que ayuda a enmascarar el sabor desagradable de algunos medicamentos. Cuando se desarrolló el equipo para tabletear, estos materiales granulares empezaron a ser comprimidos a tabletas, que ofrecían ventajas sobre la forma de dosificación en polvo. Eran más convenientes, fáciles de usar, además de que eran formas de dosificación previamente medidas, por lo cual la dosificación era más precisa. [2]

### 2.2. Características Generales.

La mezcla efervescente se compone de dos ingredientes: una fuente ácida y una fuente carbonatada. La acidez necesaria para la reacción efervescente puede derivarse de tres fuentes principales: ácidos de los alimentos, anhidridos ácidos, y sales ácidas. Los ácidos de los alimentos son los más usados. Estos se dan en la naturaleza y se utilizan como aditivos alimenticios, además de que son ingeribles.

#### 1. Ácidos de alimentos:

- a) Ácido Cítrico: barato, hidrosoluble, alta fuerza ácida.
- b) Ácido Tartárico: alta fuerza ácida, caro, más soluble que el cítrico.
- c) Ácido Maleico: menor fuerza ácida, hidrosoluble, menor sabor ácido.
- d) Ácido Fumárico: buena fuerza ácida, insoluble en agua, barato.

c) Acido Adipico y Succinico: caros, solubles en agua, etanol, éter.

## 2. Anhidridos Acidos:

a) Fosfatos monosódico: soluble en agua.

b) Pirofosfatos ácido de sodio: soluble en agua

c) Busulfito de sodio: No es ingerible, usado para desinfectantes.

Como las fuentes carbonatadas y bicarbonatos, siendo el último el más reactivo y el más comunmente usado.

a) Bicarbonato de sodio: soluble en agua, no higroscópico, barato, abundancia, ingerible, da un 52 % de dióxido de carbono, con un pH en solución de 8.3 al 0.35 %.

b) Carbonato de sodio: buena fuente carbonatada, pH de 11.5 % al 1 %, absorbe humedad, estabilizador en tabletas.

c) Carbonato y bicarbonato de potasio: caros, y menos solubles que las sales sódicas.

d) Sesquicarbonato de sodio: soluble en agua, usado en industrias (carbonato de sodio en proporción equimolar).

e) Carbonato de sodio y glicina: soluble en agua, termoestables, caro, menos alcalino.

## Otras fuentes efervescentes:

El gas producido por una reacción efervescente no siempre es dióxido de carbono, puede ser oxígeno también. Hay efervescencia de la reacción de un compuesto peróxido al mezclarse con agua: perborato sódico monohidratado, percarbonato de sodio, o un compuesto clorado que libera hipoclorito al contacto con el agua, dicloroisocianato de sodio, hipoclorito cálcico. La reacción ocurre mejor y sucede al descomponerse el peróxido con el compuesto clorado.

En algunos aspectos los principios aplicados a la producción de tabletas convencionales no efervescentes se aplica a la producción de tabletas efervescentes. Mucho del equipo y

procesos para tabletear es el mismo, así como las propiedades requeridas en un granulado para obtener una buena tableta, por ejemplo: tamaño y forma de partícula, uniformidad de distribución para obtener buen flujo del granulado.

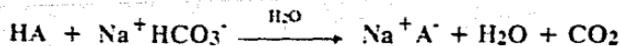
Una propiedad muy importante de las materias primas usadas para las tabletas efervescentes, es el contenido de humedad. La reacción más usada para desintegrar una tableta efervescente es aquella entre una fuente ácida soluble y álcali metálico carbonatado para producir dióxido de carbono y éste último sirve como desintegrante. La reacción procede espontáneamente cuando el ácido y el carbonato se mezclan en el agua. La reacción se da también en menor grado, con la presencia de pequeñas cantidades de agua que se encuentran absorbidas en las materias primas usadas para la formulación. Si ésta reacción se da cuando la tableta ya que está preparada y empaquetada se tiene que cuidar que los sistemas estén en condiciones herméticas ya que el bicarbonato se descompone en forma diferente en un sistema abierto que en uno cerrado [13] y causaría que el producto fuera físicamente inestable y que se descompusiera. Una vez iniciada la reacción procederá más rápidamente ya que un producto adicional de ésa es agua. Por éstas razones se prefieren materias primas en estado anhidro o con muy poca agua absorbida, o con moléculas de agua enlazadas a un hidrato estable. [2]

### 2.3. Reacción Efervescente.

Las formas de dosificación efervescente son importantes por tres atributos:

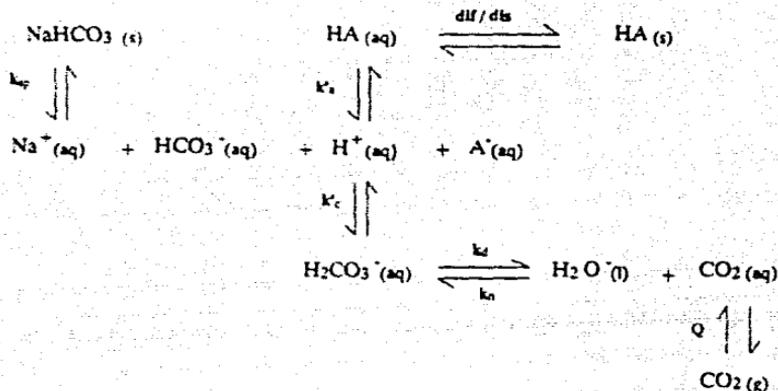
- los sistemas efervescentes desintegran en agua rápidamente.
- La reacción entre el ácido y el ión bicarbonato produce una base débil que actúa como buffer.
- La carbonatación del agua da un sabor agradable.

La estequiometría de la reacción efervescente es la siguiente:



donde HA es la especie ácida y A<sup>-</sup> es su base conjugada.

El esquema siguiente es una representación de la interacción de un ácido orgánico sólido con un bicarbonato sódico sólido en presencia de humedad:



donde:

$k_{sp}$  = producto de solubilidad del carbonato de sodio.

$k_d$  = constante de disolución de ácido benzoico.

$k_c$  = constante de disociación del ácido carbónico.

$k_d$  = constante de deshidratación de primer orden.

$k_h$  = constante de hidratación de pseudo primer orden.

$Q$  = constante de solubilidad de dióxido de carbono.

El primer paso de la interacción es la disociación del ácido y el bicarbonato de sodio en la capa de humedad alrededor de cada partícula. Sigue la disociación y transporte de protones, llevando a la formación de ácido carbónico y la sal sódica del ácido interaccionante en la capa acuosa. El paso limitante de la reacción es la deshidratación del ácido carbónico para formar dióxido de carbono en el agua a la atmósfera. Hay cuatro fases presentes en el

proceso: bicarbonato sólido, ácido orgánico sólido, película acuosa, dióxido de carbono (gas) y vapor de agua. El transporte de dióxido de carbono a través del agua no es el paso limitante ya que su coeficiente de difusión es mucho mayor que el HA o el bicarbonato de sodio.

El efecto del agua es el de aumentar la película acuosa y por lo tanto la velocidad de interacción. Entre mayor sea la constante de disociación del ácido orgánico, mayor será la velocidad de reacción, debido al equilibrio protónico de ácido carbónico-ión bicarbonato. [9]

#### 2.4. Aplicaciones de mezclas efervescentes.

a) Algunas tabletas intestinales ofrecen desventajas como: (1) desintegración lenta en el intestino, por lo que el medicamento se libera con retraso. Así, ya que la tableta desintegra lentamente, los ingredientes se liberan en proporciones avanzadas del intestino, y las primeras partes del mismo, no pueden absorber P.A., (2) debido a que los ingredientes se comprimieron a presiones altas ( $5000 \text{ kg/cm}^2$ ) la masa de la tableta rara vez llega a ser polvo fino. Por lo tanto, si no se disuelve en el medio intestinal, es posible que no se absorba completamente en las vellosidades intestinales. Debido a lo anterior, se decidió probar tabletas con un centro que contenía el P.A. y la mezcla efervescente, y luego se les aplicó un recubrimiento entérico. Pruebas hechas a individuos con tabletas convencionales y tabletas entéricas efervescentes, muestran una mejor absorción de P.A. en los individuos que tomaron las tabletas entéricas efervescentes. [12]

b) En los comprimidos tipo matriz se incluyen además del polímero y los P.A., coadyuvantes especiales, denominados acanalantes o canalizadores, que son sustancias muy solubles en agua que al disolverse aumentan la porosidad de la matriz, permitiendo el ingreso de los líquidos que realizan la extracción del P.A. desde el interior de ella. [14]

c) Se ha dicho que las dispersiones sólidas pueden mejorar la disolución y biodisponibilidad de algunos P.A. poco hidrosolubles como Prendisona, Griseofulvina y Primidona entre otros. Dispersiones con ciertos acarreadores pueden superar la liberación del P.A. a una solución. El ácido tartárico, succínico y cítrico reaccionan con el bicarbonato de sodio para dar una mezcla efervescente, y combinando P.A. poco solubles con ácidos

orgánicos se obtiene una dispersión sólida efervescentes que puede aumentar las velocidades de disolución y absorción de éste tipo de P.A. [15]

### 3. Planteamiento del Problema.

Mucho se ha investigado sobre el tema de formas de dosificación sostenida, y aún cuando se han obtenido muchos logros, éstos sistemas se ven restringidos en varios aspectos, por ejemplo; los límites fijados por los factores de accesibilidad, dentro de los cuales se da la liberación sostenida de manera adecuada, uno de éstos factores es el dimensional que se relaciona con el peso molecular del P.A., al cual nos hemos enfocado.

Uno de los objetivos del presente trabajo es el de observar si la mezcla efervescente usada altera de alguna manera el factor arriba mencionado. Dado que la liberación de un P.A. a partir de una matriz polimérica está regida entre otros factores por la porosidad y la tortuosidad de la matriz, una variación en éstos parámetros, modificaría también la liberación de P.A. Puesto que se genera dióxido de carbono, las mezclas efervescentes aumentan la porosidad del sistema, y esto pudiera permitir que P.A. de mayor peso molecular pudieran difundir a través del polímero.

Con esto pudierese justificar el uso de agentes efervescentes en formas de dosificación de acción sostenida.

Otro de los aspectos importantes del trabajo es observar si la mezcla efervescente altera de alguna forma la liberación de P.A. de la matriz polimérica, es decir, ver si la presencia del agente efervescente promueve u obstaculiza la liberación de P.A. Con el fin de lograr un estudio más completo, se pretende hacer un cuadro comparativo de lo anterior usando tres materiales poliméricos diferentes en la elaboración de las matrices: carboximetilcelulosa (CMC), alcohol polivinílico (Elvanol) y Cera de abeja.

Se pretende formar el mecanismo de liberación de cada material polimérico y estudiar las posibles causas de las diferencias entre ellos si es que las hay.

## II. PARTE EXPERIMENTAL.

### 1.1 Materiales y Equipo.

a) Rojo No. 3 F.D. 7C. (Aceites y Esencias S.A.)

B) Cera de abeja.

c) Alcohol Polivinílico (Elvanol 7130).

d) Carboximetilcelulosa (CMC).

e) Acido Cítrico (GR).

f) Bicarbonato de Sodio (GR).

g) Agua destilada

h) Fosfato Dibásico de Potasio (GR).

i) Hidróxido de Sodio (GR).

j) Acido Clorhídrico (GR).

k) Cloruro de Potasio (GR).

Equipo de evaluaciones.

a) Aparato de disolución de 6 vasos USP. (tipo II) Ap. de Lab. B.G.

b) Aparato para disolución de 1 vaso USP. (tipo II) Erweka.

c) Espectrofotómetro Spectronic 20 Bausde lomb.

d) Aparato de desintegración Kinet.

e) Prtenciómetro Corning modelo 7.

f) Aparato para punto de fusión Fisher-Jones melting apparatus.

Material de vidrio:

tubos de ensaye

espátula

vasos de pp. 250 ml.

vasos de pp. 1000 ml.

matraces vol. 10 mL

celda para espectrofotómetro (1 cm).

pipetas vol.: 1, 2, 4, 5, 10, 15.

20 ml.

matraces vol. 1000 mL

matraces vol. 25 ml.

## 1.2. Métodos.

### 1.2.1 Evaluaciones Previas.

- a) Determinación de pureza de agentes que componen la mezcla efervescente en base a la técnica de la USP.
- b) Punto de fusión: con el aparato para punto de fusión de Fisher-Jones.
- c) Barridos espectrofotométricos a rojo No. 3.
- d) Curvas de calibración para Rojo No. 3.

### 1.2.2 Elaboración de Comprimidos.

a) Las matrices se elaboraron usando diferentes porcentajes de mezcla efervescente y polímero, el Efvanol y la CMC se pasaron por mallas 100. Se pesaron los materiales para las matrices, se mezcló en una bolsa de plástico durante 10 minutos y se comprimió directamente cada matriz con un peso aproximado de 300 mg. cada uni. Basados en éstos resultados, se elejieron los porcentajes de la prueba siguiente.

b) Las matrices se elaboraron usando los porcentajes de 0, 1, 5, y 15% de mezcla efervescente para cada material polimérico: CMC, Efvanol y Cera de abeja. Con éstos comprimidos se llebaron a cabo las pruebas de disolución en agua. Los materiales se pesaron,

se mezclaron en bolsa de plástico por 10 minutos y se comprimieron directamente, llevando una carga de 50 mg. cada uno y con un peso aproximado de 300 mg.

c) Para conocer la liberación de los comprimidos en los diferentes pH's a lo largo del tracto gastrointestinal, se comprimieron matrices usando 0 y 1% de mezcla efervescente para cada material: CMC, Eanol, y Cera de abeja. La prueba de disolución se llevó a cabo en pH ácido (1.2) y pH básico (8). Los comprimidos tenían un peso aproximado de 300 mg.

### 1.2.3 Pruebas de Uniformidad de Peso.

Se pesaron los comprimidos de cada lote y se sacó un promedio, de acuerdo a la USP., tomando en cuenta que dos tabletas no se pueden desviar más del 5%.

### 1.2.4. Pruebas de Desintegración.

Se llevaron a cabo con el aparato USP., a 37° C y los comprimidos sometidos a ésta prueba llevaban los siguientes porcentajes:

%ME/% P.s.: 20, 80, 40/(0, 60) 40, 80/20.

### 1.2.5 Pruebas de Desintegración a comprimidos con 0, 1, 5, 15% de mezcla efervescente.

Se llevaron a cabo con el aparato USP., a 37° C.

### 1.2.6 Pruebas de disolución a diferentes pH de las matrices.

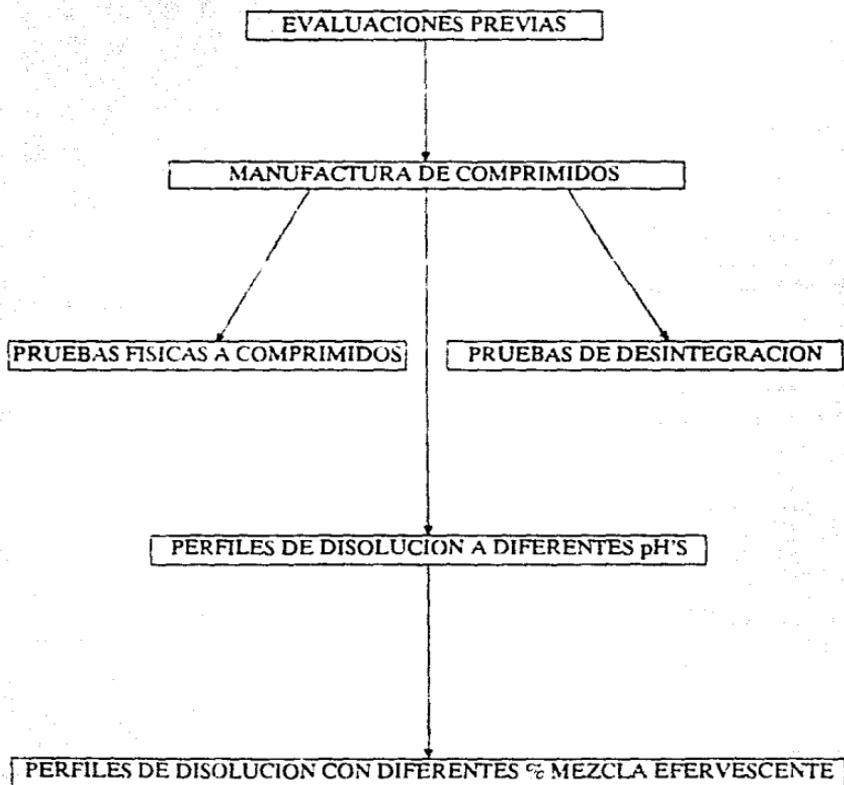
Se colocaron las matrices en el aparato de disolución, en 200 ml. de disolución buffer, la rotación del aparato se mantuvo a 100 rpm, aproximadamente. Para medio alcalino se usó una solución buffer de fosfatos y para medio ácido se usó una solución buffer de ácido clorhídrico y cloruro de potasio. El tiempo que duró la prueba de disolución fué de 24 horas para las matrices con ambos porcentajes de mezcla efervescente, tomando muestras cada hora. Las alícuotas fueron de 1 ml. y se diluyeron a 25 ml. para cuantificarlas en el espectrómetro. Se repuso el volumen tomado con 1 ml. de buffer fresco. Se leyó a una longitud de onda de 525 nm. aproximadamente y se interpoló en la curva de calibración.

### 1.2.7 Prueba de disolución de matrices con 0, 1, 5, y 15% de mezcla efervescente.

Se colocaron las matrices en el aparato de disolución a una temperatura de  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , en 500 ml. de agua destilada como medio de disolución. La rotación del aparato se mantuvo constante a 100 rpm. para todos los porcentajes y se cambió a 50 rpm. para una prueba adicional usando solo el 15% de mezcla efervescente para los tres materiales. El tiempo de disolución fué de 7 horas, para las matrices de CMC; para las matrices de Elvanol y Cera se continuó la prueba hasta las 24 horas, tomando muestras cada hora hasta las 7 horas y luego a las 10 y 24 horas aproximadamente. Las alícuotas fueron de 1 ml. cada vez. Se reposó el volumen con 1 ml. de medio fresco. Las muestras se diluyeron a 5 ml. para cuantificarlas en el espectrómetro a una longitud de onda de 525 nm., y luego se interpolaron en la curva de calibración.

Para ver si existía diferencias en la velocidad o mecanismo de liberación de las matrices a diferentes rpm. se llevó a cabo la prueba de disolución a 50 rpm. para cada material bajo las mismas condiciones de la prueba a 100 rpm.

## 1.3 DIAGRAMA DE FLUJO DE PARTE EXPERIMENTAL



### III. R E S U L T A D O S

**Tabla 1 PRUEBAS DE COMPRIMIDOS**

Carboximetilcelulosa				
% ME	Uniformidad de contenido (mg)	Peso (mg)	Diámetro (cm)	Espesor (cm)
0	49.2307	0.2882	1.0	0.39
1	48.1118	0.2875	1.0	0.39
5	49.2307	0.2884	1.0	0.39
15	48.3915	0.2880	1.0	0.39
Elvanol				
0	48.3915	0.2782	1.0	0.35
1	49.5104	0.2787	1.0	0.35
5	48.1118	0.2780	1.0	0.35
15	49.7902	0.2780	1.0	0.35
Cera				
0	6.7132	0.1616	1.0	0.2265
1	10.0698	0.2772	1.0	0.49
5	11.0489	0.2772	1.0	0.49
15	7.9719	0.2764	1.0	0.49
Nota: Las pruebas anteriores se hicieron de acuerdo a la U S P				

**Tabla 2. Pruebas de desintegración: tiempos de desintegración a diferentes % de mezcla efervescente para comprimidos.**

<b>Carboximetilcelulosa</b>	
<b>% ME / % P</b>	<b>tiempo</b>
20 / 80	78"
40 / 60	30' 15"
60 / 40	33"
80 / 20	10"
<b>Elvanol</b>	
<b>% ME / % P</b>	<b>tiempo</b>
< 70 / 30	> 4 horas
80 / 20	65"
10 / 90	33"
<b>Cera</b>	
<b>% ME / % P</b>	<b>tiempo</b>
< 40 / 60	> 4 horas
60 / 40	17"
80 / 20	75"

Estos resultados se muestran en la figura 6

## Pruebas de desintegración

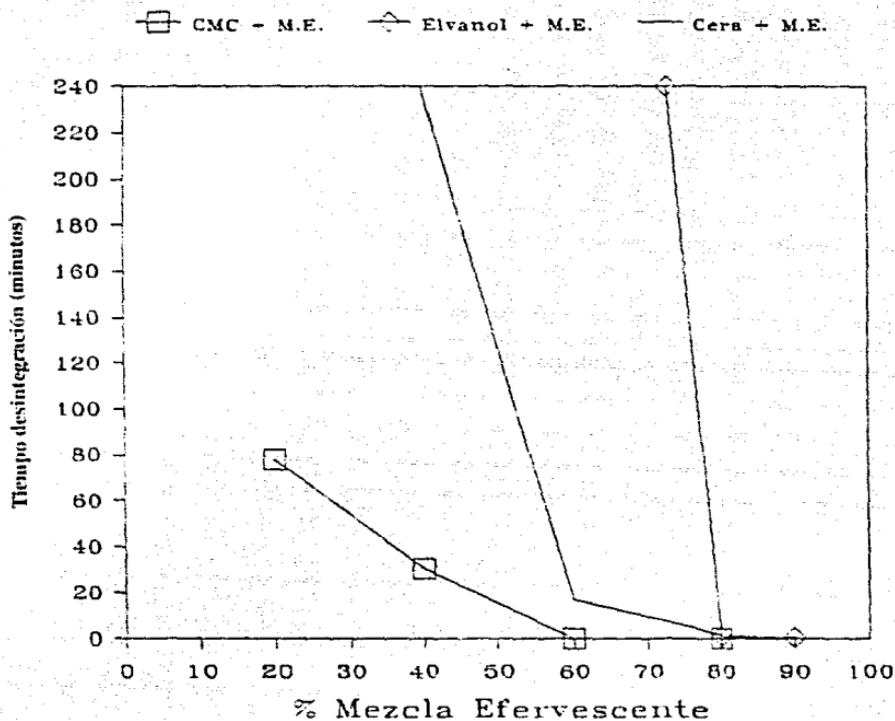


Figura 6. Grafica de desintegración con todos los porcentajes de mezcla efervescentes para: CMC, Etanol y Cera. Cada punto es promedio de 3 determinaciones.

Tabla 3. Pruebas de desintegración a diferentes % de mezcla efervescente para comprimidos.

Carboximetilcelulosa	
% ME	tiempo
0	130'
1	92'
5	87'
15	80'
Elvanol	
% ME	tiempo
0	> 4 horas
1	> 4 horas
5	> 4 horas
15	> 4 horas
Cera	
% ME	tiempo
0	> 4 horas
1	> 4 horas
5	> 4 horas
15	> 4 horas

Nota: Las pruebas anteriores se hicieron de acuerdo a la U.S.P.

Estos resultados se muestran en la figura 7

## Pruebas de desintegración

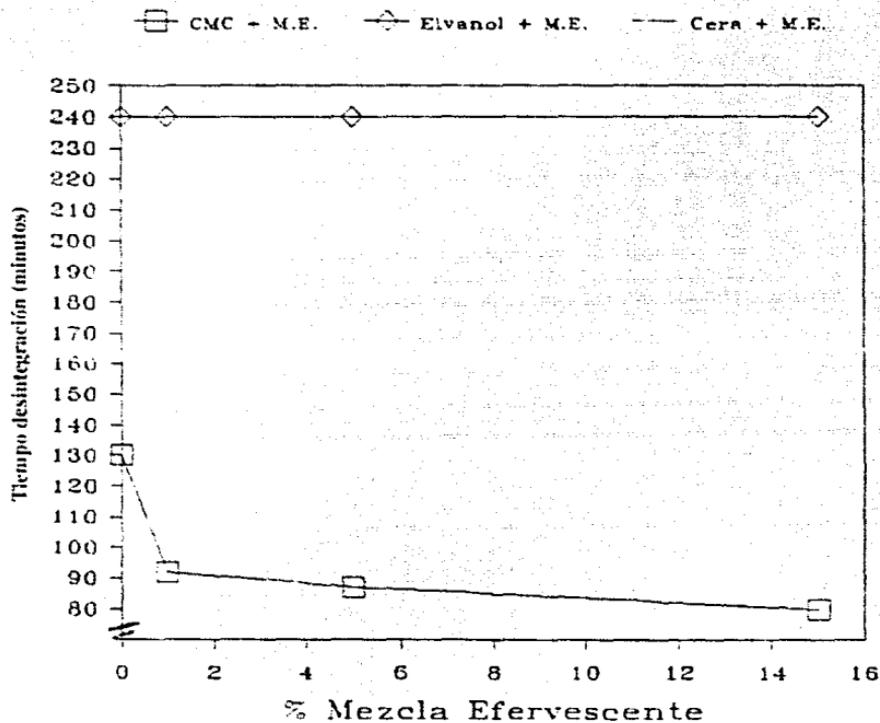


Figura 7. Gráfica de desintegración con 4 porcentajes (0, 1, 5 y 15%) de mezcla efervescentes para: CMC, Etanol y Cera. Cada punto es promedio de 3 determinaciones.

Tabla 4. Pruebas de disolución para comprimidos en pH alcalino (8).

Carboximetilcelulosa				
t	s / ME		1% ME	
	F	ln F	F	ln F
0	0		0	
1	0.2452	-1.4054	0.3514	-1.0457
2	0.5757	-0.5520	0.7029	-0.3524
3	0.8164	-0.2028	0.9321	-0.0703
4	0.9850	-0.0150	0.9380	-0.0640
5	1	0	0.9587	-0.0421
6			0.9587	-0.0421
7			1	0
		$r = 0.9115$		$r = 0.9773$
		$r^2 = 0.8308$		$r^2 = 0.9551$
		$m = 0.5030$		$m = 0.9016$
		$b = -0.8435$		$b = -1.2983$
Elvanol				
t	s / ME		1% ME	
	F	ln F	F	ln F
0	0		0	
1	0.1945	-1.6373	0.3988	-0.9192
2	0.5502	-0.5974	0.9323	-0.0700
3	0.7150	-0.3354	0.9729	-0.0703
4	0.8389	-0.1756	1	-0.0274
5	0.8992	-0.1062		0
6	0.9395	-0.0624		
24	1	0		
		$r = 0.8044$		$r = 0.9098$
		$r^2 = 0.6470$		$r^2 = 0.8278$
		$m = 0.4659$		$m = 0.6724$
		$b = -1.0658$		$b = -0.7584$
s / ME = sin mezcla efervescente; F = fracción liberada; ln F = logaritmo natural de fracción liberada				
Estos resultados se muestran en la figura 8 y 9				

Tabla 5. Pruebas de disolución a comprimidos en pH ácido (1,2).

Carboximetilcelulosa				
t	s / ME		1% ME	
	F	ln F	F	ln F
0	0		0	
1	0.0748	-2.5920	0.1820	-1.6986
2	0.4104	-0.8904	0.6241	-0.4713
3	0.7714	-0.2595	0.9199	-0.0834
4	1	0	0.9528	-0.0483
5			1	0
		$r = 0.9847$ $r^2 = 0.9697$ $m = 1.9606$ $b = -2.4529$	$r = 0.9326$ $r^2 = 0.8800$ $m = 1.0077$ $b = -1.4786$	
Elvanol				
t	s / ME		1% ME	
	F	ln F	F	ln F
0	0		0	
1	0		0	
2	0.0927	-2.3784	0.4169	-0.8749
3	0.2460	-1.4022	0.5845	-0.5369
4	0.3330	-1.0994	0.7688	-0.2629
5	0.4304	-0.8430	0.8143	-0.2053
6	0.4661	-0.7632	0.8143	-0.2053
24	1	0	1	0
		$r = 0.9237$ $r^2 = 0.8533$ $m = 0.5539$ $b = -2.4697$	$r = 0.8541$ $r^2 = 0.7294$ $m = 0.3106$ $b = -0.8229$	
s / ME = sin mezcla efervescente; F = fracción liberada; ln F = logaritmo natural de fracción liberada				
Estos resultados se muestran en la figura 8 y 9				

## Pruebas de disolución

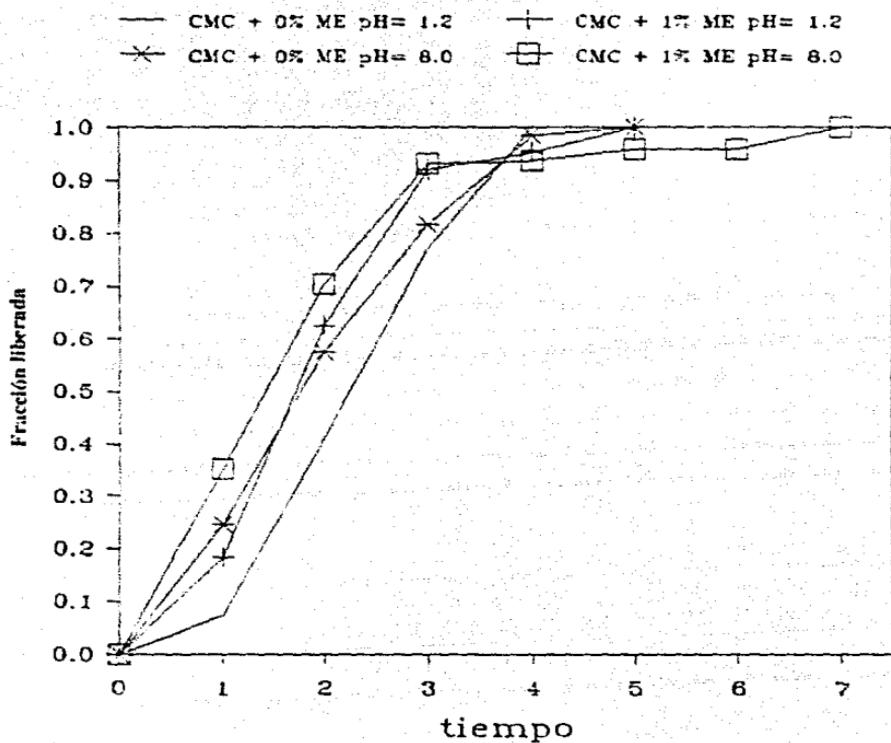


Figura 5. Perfiles de disolución a diferentes pH para comprimidos de CMC. Cada punto es promedio de 3 determinaciones

## Pruebas de disolución con diferentes pH.

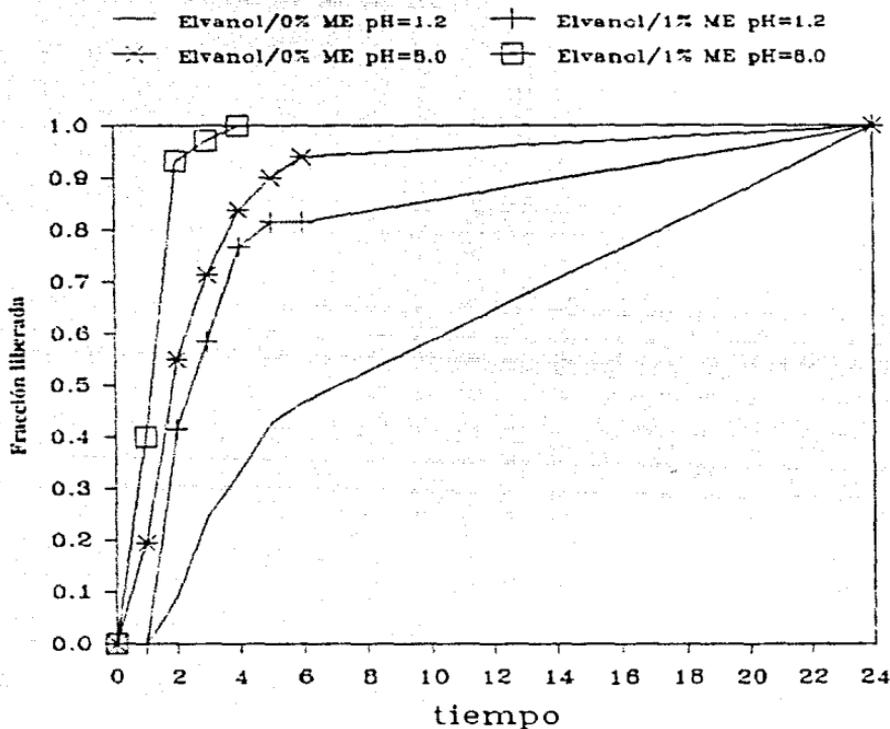


Figura 9. Perfiles de disolución a diferentes pH para comprimidos de Elvanol. Cada punto es promedio de 3 determinaciones

Tabla 6. Pruebas de disolución de comprimidos de CMC con diferentes % ME.

t	Carboximetilcelulosa			
	% mezcla efervescente			
	0	1	5	15
	F	F	F	F
0	0	0	0	0
0.5	0.1149	0.0845	0.1258	0.1130
1	0.2366	0.2319	0.2983	0.2306
1.5		0.3625	0.4195	0.3779
2	0.4795	0.4665	0.5496	0.5058
2.5		0.5756	0.6518	0.6276
3	0.6305	0.6612	0.7388	0.7198
3.5		0.7436	0.8259	0.8279
4	0.8636	0.8013	0.8573	0.8971
4.5		0.9255	0.8888	0.9716
5	0.9166	0.9551	0.9036	0.9858
5.5		0.9863	0.9351	1
6	0.9370	0.9863	0.9883	
6.5		1	1	
7	1			

Estos resultados se muestran en la figura 10

## Pruebas de disolución.

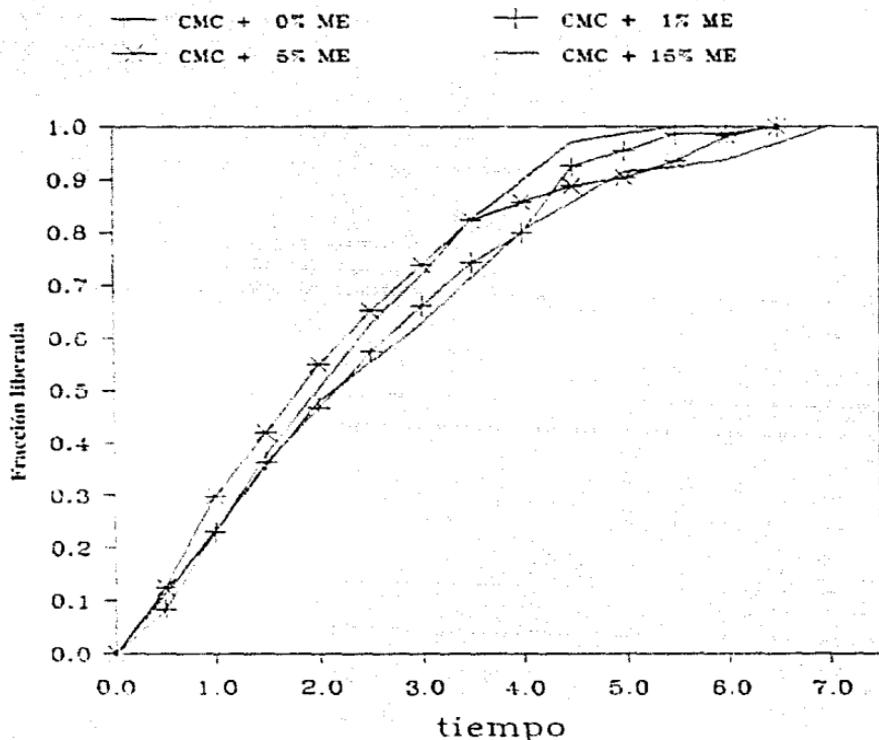


Figura 10 Perfiles de disolución con 4 porcentajes (0, 1, 5, 15 %) de mezcla efervescente para comprimidos de CMC. Cada punto es promedio de 3 determinaciones

Tabla 7. Pruebas de disolución a comprimidos de CMC con diferentes % de mezcla efervescente.

Carboximetilcelulosa				
t	% mezcla efervescente			
	0	1	5	15
	ln F	ln F	ln F	ln F
0		0	0	0
0.5	-2.1722	-2.4951	-2.0750	-2.1804
1	-1.4573	-1.4620	-1.2109	-1.4681
1.5		-1.0152	-1.8687	-0.9760
2	-0.7729	-0.7635	-0.5987	-0.6825
2.5		-0.5537	-0.4283	-0.4661
3	-0.4360	-0.4142	-0.3040	-0.3293
3.5		-0.2973	-0.1915	-0.1893
4	-0.2232	-0.2223	-0.1548	-0.1096
4.5		-0.0782	-0.1181	-0.029
5	-0.0892	-0.0466	-0.0901	-0.0145
5.5		-0.0139	-0.0832	0
6	-0.0661	-0.0139	-0.0330	
6.5		0	0	
7	0			
	$r = 0.9900$ $r^2 = 0.9802$ $m = 0.8265$ $b = -1.4710$	$r = 0.9679$ $r^2 = 0.9619$ $m = 0.9369$ $b = -1.5433$	$r = 0.9396$ $r^2 = 0.9287$ $m = 0.9274$ $b = -1.4652$	$r = 0.9913$ $r^2 = 0.9828$ $m = 0.9339$ $b = -1.4244$

Estos resultados se muestran en la figura 11

## Pruebas de disolución

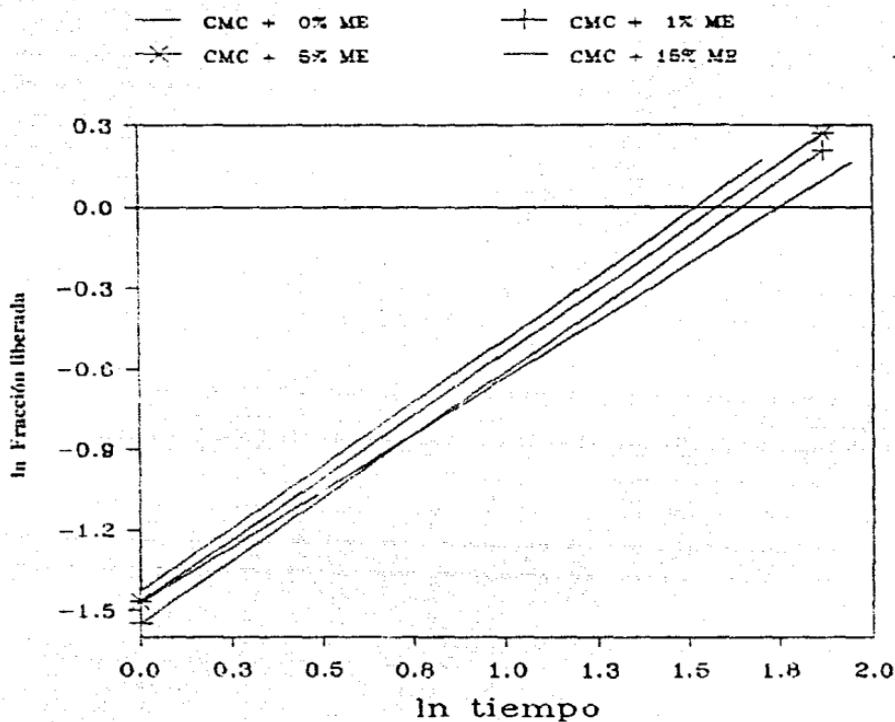


Figura 11. Gráfica:  $\ln F$  vs.  $\ln t$  para comprimidos de CMC con 4 porcentajes de mezcla efervescente. Cada punto es promedio de 3 determinaciones.

Tabla 8. Pruebas de disolución a comprimidos de Elvanol con diferentes % de mezcla efervescente

t	Elvanol			
	% mezcla efervescente			
	0	1	5	15
	F	F	F	F
0	0	0	0	0
0.5		0.115	0.0589	0.0496
1	0.0099	0.2143	0.1224	0.0995
1.5		0.3023	0.1457	0.1331
2	0.1738	0.3487	0.1733	0.1562
2.5		0.3916	0.1949	0.1909
3	0.2393	0.4144	0.2057	0.2314
3.5		0.4573	0.2263	0.2516
4	0.2888	0.4863	0.2991	0.2941
4.5		0.4994	0.3733	0.3440
5	0.3450	0.5122	0.4312	0.3757
5.5		0.5258	0.4662	0.3846
6	0.4196	0.5752	0.4934	0.4022
10			0.6883	
10.5	0.7073			0.9119
11		1		
24	1		1	1

Estos resultados se muestran en la figura 12

## Pruebas de disolución

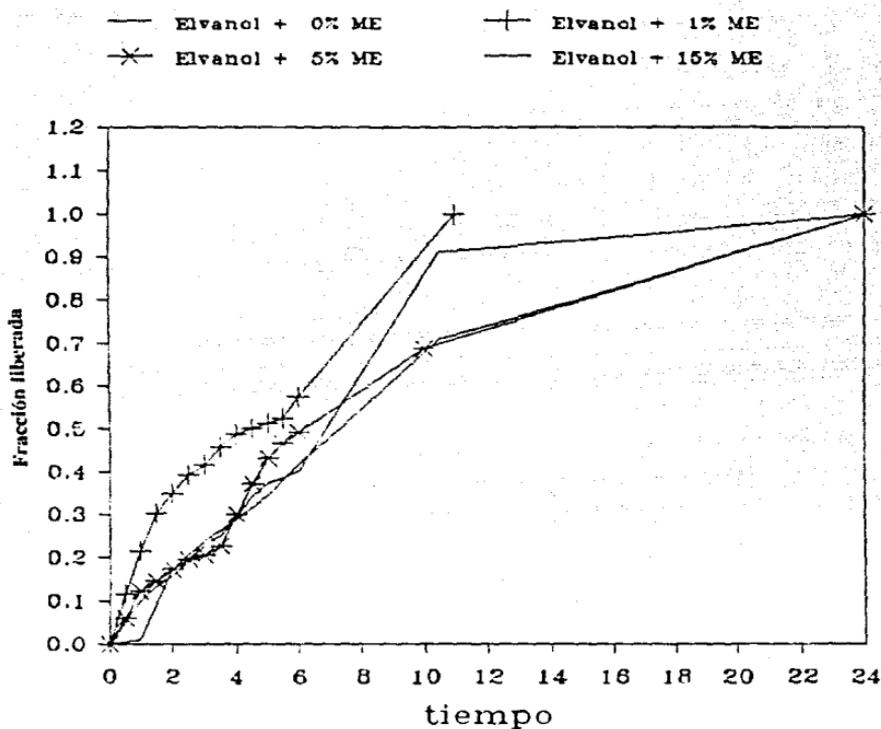


Figura 12. Perfiles de disolución con 4 porcentajes (0, 1, 5 y 15 %) de mezcla efervescente para comprimidos de Elvanol. Cada punto es promedio de 3 determinaciones.

Tabla 9. Pruebas de disolución para comprimidos de Elvanol con diferentes % de mezcla efervescente.

t	% mezcla efervescente			
	0 ln F	1 ln F	5 ln F	15 ln F
0				
0.5		-2.1660	-2.9751	-3.7962
1	-2.3611	-1.5416	-2.2019	-2.4350
1.5		-1.1977	-2.0705	-2.0946
2	-1.7683	-1.0556	-1.8649	-1.9400
2.5		-0.9440	-1.7273	-1.7373
3	-1.4402	-0.8836	-1.6657	-1.5508
3.5		-0.7839	-1.5859	-1.4673
4	-1.2492	-0.7217	-1.2577	-1.2493
4.5		-0.6946	-1.0205	-1.0745
5	-1.0653	-0.6700	-0.8712	-0.9853
5.5		-0.6430	-0.7914	-0.9641
6	-0.8708	-0.5542	-0.7319	-0.9185
10			-0.3859	
10.5	-0.3481			-0.0974
11		0		
24	0		0	0
	$r = 0.9939$ $r^2 = 0.9879$ $m = 0.7666$ $b = -2.2982$	$r = 0.9849$ $r^2 = 0.9701$ $m = 0.6329$ $b = -1.5860$	$r = 0.9806$ $r^2 = 0.9616$ $m = 0.8116$ $b = -2.3620$	$r = 0.9630$ $r^2 = 0.9271$ $m = 0.8510$ $b = -2.4428$
Estos resultados se muestran en la figura 13				

## Pruebas de disolución

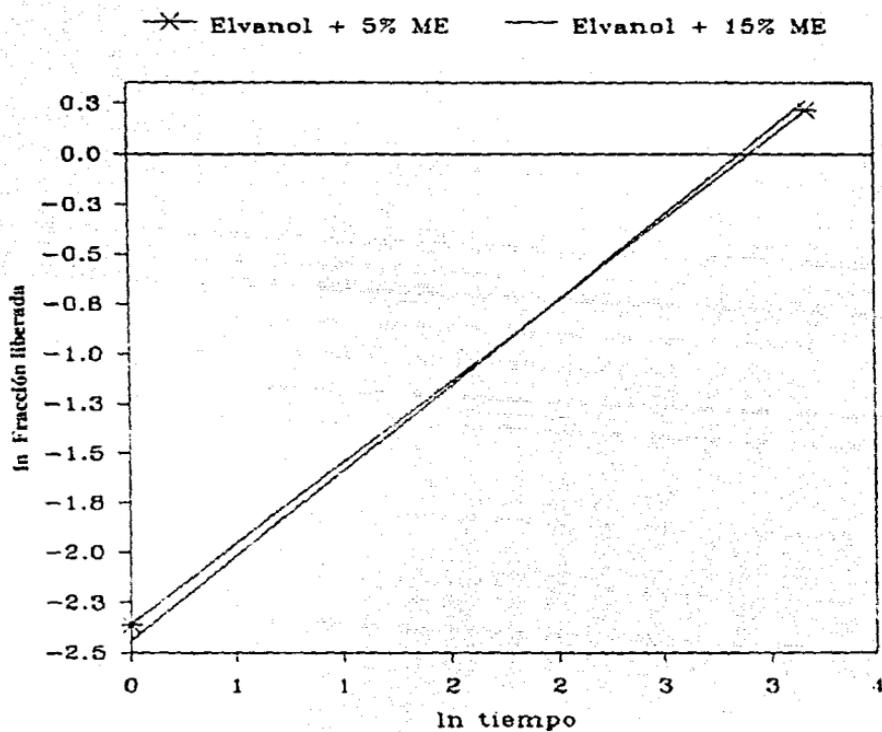


Figura 13. Gráfica:  $\ln F$  vs.  $\ln t$  para comprimidos de Elvanol con 2 porcentajes de mezcla efervescente. Cada punto es promedio de 3 determinaciones.

Tabla 10. Pruebas de disolución para comprimidos de Elvanol con diferentes % de mezcla efervescente.

Elvanol	% mezcla efervescente	
	0	1
	Q (mg/cm <sup>2</sup> )	Q (mg/cm <sup>2</sup> )
0		
0.5		6.4993
1	1.0683	12.1088
1.5		17.0950
2	1.8697	19.6771
2.5		22.0811
3	2.9820	23.4199
3.5		25.8207
4	3.1161	27.4234
4.5		28.1356
5	3.7211	28.8479
5.5		29.6389
6	4.5407	32.4087
10.5	7.6571	
11		56.3408
24	10.8010	56.3408

Estos resultados se muestran en la figura 14

## Pruebas de disolución

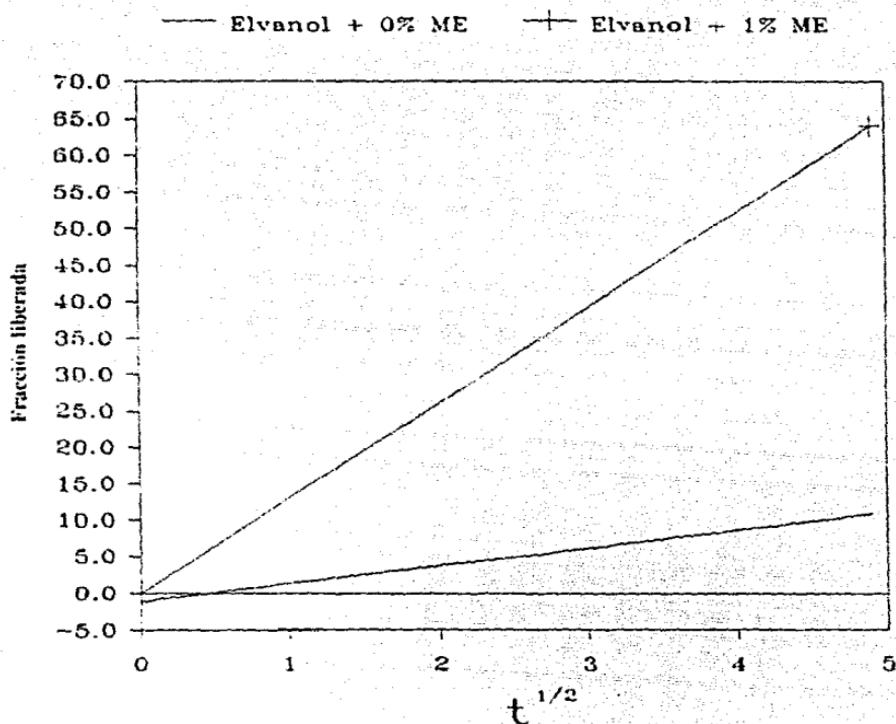


Figura 14. Gráfica  $Q$  vs.  $t^{1/2}$  para comprimidos de Elvanol con 2 porcentajes de mezcla efervescente. Cada punto es promedio de 3 determinaciones.

Tabla 11. Constantes de liberación a partir de comprimidos de CMC

Carboximetilcelulosa				
% ME	n	k		t dis
0	0.8365	0.2296		7
1	0.9369	0.2137		6.5
5	0.9274	0.2310		6.5
15	0.9339	0.2406		5.5

Tabla 12. Constantes de liberación a partir de comprimidos de Eranol

Eranol				
% ME	n	k	kH	t dis
0	0.7660	0.1004	2.3892	24
1	0.6229	0.2047	12.9168	24
5	0.8116	0.0942		24
15	0.8519	0.0869		24

Tabla 13. Datos Comparativos de liberación a diferentes rpm de CMC

CMC + 15 % M E			
rpm	$r^2$	n	k
50	0.9341	1.1031	0.1630
100	0.9828	0.9339	0.2406

Tabla 14. Datos Comparativos de liberación a diferentes rpm de Eivanol

Evanol + 15 % M E			
rpm	$r^2$	n	k
50	0.9938	0.9041	0.6074
100	0.9631	0.8519	0.0869

## IV. DISCUSION

### 1. Pruebas de desintegración:

1.1. Se hizo un análisis de cada polímero primero y después se hizo un análisis comparativo.

a) Con la CMC, al aumentar el porcentaje de mezcla efervescente en los comprimidos, disminuye el tiempo de desintegración, como lo indica la figura 6.

b) El Elvanol también tuvo un tiempo de desintegración menor al aumentar el porcentaje de mezcla efervescente, pero solamente con porcentajes extremos (80 y 90 %). Ver figura 6.

c) En la Cera de abeja, el aumento de mezcla efervescente solo influyó el tiempo de desintegración en porcentajes muy altos (80 y 90 %). Ver figura 6.

Los resultados obtenidos en éstas pruebas fueron los esperados, ya que al haber un mayor porcentaje de agente promotor de porosidad [10] (mezcla efervescente), hay mayor contacto del comprimido con el medio, provocando la desintegración en un tiempo menor.

La mezcla efervescente es promotor de porosidad (poros originados con la producción de dióxido de carbono a partir de la reacción efervescente), pero existe cierto porcentaje a partir del cual actúa como agente desintegrante y éste es característico de cada polímero. Ver figura 6.

Las velocidades de desintegración de los comprimidos no variaron de acuerdo a las características hidrofílicas de los diferentes materiales. La matriz de cera desintegró más rápido que la matriz de Elvanol (con concentración de mezcla efervescente constante), pudiendo deberse a la diferencia en el tamaño de partícula. Ver figura 6.

1.2. Pruebas de Desintegración con porcentajes definidos de mezcla efervescente: 0, 1, 5 y 15%.

a) En la CMC se observa que a mayor porcentaje de mezcla efervescente en el comprimido se obtuvo un menor tiempo de desintegración, siendo tiempos que permiten al comprimido un tránsito por el estómago, manteniendo su integridad. Los cambios en el tiempo de

desintegración se pueden apreciar aún con porcentajes bajos de mezcla efervescente, por las características hidrofílicas del material. Ver figura 7.

b) Los comprimidos de Elvanol y Cera mostraron buena integridad, ya que los tiempos de desintegración fueron mayores a cuatro horas, y no hubo cambio en éstos tiempos, probablemente por ser menos hidrofílicos que la CMC. Ver figura 7.

Los resultados anteriores indican que con los porcentajes elegidos, la mezcla efervescentes actúa promoviendo la porosidad y aumentando la actividad de las cadenas de polímero aportando energía química de relajación, más que como un desintegrante.

## 2. Pruebas de disolución a diferentes pH.

a) Con la CMC: Las diferencias de liberación de P.A. entre los porcentajes de mezcla efervescente no son grandes. Esto pudiera deberse a la naturaleza hidrofílica de la CMC, dándose un mojado más rápido del comprimido, disminuyendo el efecto de la mezcla efervescente y resaltando el del polímero. La liberación fue más rápida en medio ácido que en medio alcalino. Como se observa en la figura 8.

b) En el Elvanol, aumentó la velocidad de liberación al colocar 1% de mezcla efervescente tanto en medio ácido como en medio alcalino, siendo más rápida en éste último.

La liberación es semejante en los comprimidos con y sin mezcla efervescentes y hay un efecto más uniforme de la mezcla efervescente que puede deberse a la menor hidrofílicidad del Elvanol comparado con la CMC, dándose un mojado más lento y aumentándose la velocidad de liberación. Ver figura 9.

c) En la cera de abeja la liberación de P.A. era muy lenta y las concentraciones fueron muy bajas por lo que no se detectaron en el espectrofotómetro, aún a las 24 horas de iniciada la prueba.

A éstos tiempos la degradación del colorante es importante [21]. Por lo que no se continuo con la disolución, pero podría usarse para fertilizantes, aromatizantes, siempre que el P.A. sea más estable. [15]

## 3. Pruebas de disolución de comprimidos con: 0, 1, 5 y 15% de mezcla efervescente.

a) CMC: Se esperaba que al introducir un agente promotor de porosidad (mezcla efervescente), la velocidad de liberación aumentara, pero del 0 al 1% hubo una disminución en la constante de liberación que pudiera deberse a que a cierta concentración de mezcla efervescente, el gas producido por la reacción actúa como barrera al transporte [10], conforme aumenta la porosidad inicial aumenta también el contenido inicial de aire disminuyendo la constante de liberación.

Al aumentar el porcentaje de mezcla efervescente (5 y 15 %) se observa nuevamente un aumento en la constante de velocidad de liberación, podría explicarse con el hecho de que el aire generado por la reacción crea una presión mayor que la del líquido penetrante y esto permite mayor liberación. [10]

En las pendientes de los cuatro porcentajes utilizados el mecanismo tiende al orden cero.

En estos estudios realizados con tabletas comprimidas a diferentes presiones, se observó que la velocidad de liberación varía en razón inversa a la porosidad de la tableta. Siendo que se esperaba el efecto contrario, se infiere que la liberación no está regida por un proceso tradicional de difusión a través de poros. Una posible explicación a esto, es que al aire atrapado en las tabletas actúa como barrera al transporte. Consecuentemente, la porosidad inicial de la tableta aumenta, el contenido inicial de aire también aumenta llevando a una disminución en la velocidad de liberación del P.A. [10]

Se observó que el gas escapaba de la tableta durante todo el proceso de liberación del P.A., sin embargo existe un punto en donde probablemente la presión del aire atrapado iguala la presión hidrostática de entrada penetrante. Entonces el aire escapa gradualmente por los poros de la tableta, ayudado por el reblandecimiento del polímero conforme absorbe agua. [10]

En contraste, cuando a las tabletas se les evacua el aire que contienen previamente a la introducción al agua ésta última penetra en los poros más rápidamente ayudada por la presión atmosférica y la liberación se da únicamente por un proceso de difusión. [10]

Para una matriz con mezcla efervescente, Korsemeyer et al. [10] observaron que el aire atrapado parece mejorar el perfil de liberación del cloruro de potasio a partir de matrices

poliméricas hidrofílicas. Usando menos del 5% de mezcla efervescente, se buscó no desintegrar la matriz durante la liberación, sin embargo se observó erosión. Se encontró que la persistencia de liberación de orden cero dependía del contenido de mezcla efervescente. Niveles mayores al 1 % ofrecían matrices con comportamiento tradicional de dependencia con la raíz cuadrada del tiempo. Kosemeyer sugiere también que el aire atrapado actúa como barrera al transporte en la liberación del P.A. a partir de una matriz.

b) En el Elvanol la liberación del 0 y 1 % se ajusta al modelo de Higuchi, esto pudiera ser porque el polímero disuelve lentamente en agua, la cantidad de agente efervescente no favorece la liberación lo suficiente como para hacerla de orden cero. Ver figura 11.

Hay un aumento en la constante de liberación del 0 al 1 %. En los otros dos porcentajes usados (5 y 15 %), no es tan grande la diferencia en las constantes de liberación, una posible causa es que los porcentajes de mezcla efervescentes altos y la naturaleza hidrofílica del material generan una laminación continua de la matriz. Ver figura 12.

En estos dos últimos porcentajes la liberación tiende al orden cero.

c) En la cera, las cantidades liberadas de las matrices fueron tan bajas que no se detectaron en el espectrofotómetro, pero para fines comparativos, tiene una liberación pobre en contraste con la CMC y el Elvanol. Existen otras alternativas para el uso de la cera [16].

En éstas pruebas de disolución, la CMC se disolvió totalmente, los comprimidos de Elvanol se laminaron y los de cera permanecieron intactos.

#### 4. Pruebas a diferentes revoluciones por minuto.

Se llevaron a cabo pruebas de disolución comparativas para ver si las revoluciones por minuto (rpm) en las pruebas de disolución afectaban la velocidad de liberación de los comprimidos.

La diferencia en la constante de liberación usando 50 y 100 rpm no es grande para ninguno de los dos polímeros usados (CMC y Elvanol) como se ve en las tablas 13 y 14.

Podría decirse que las velocidades de liberación se ven modificadas por el cambio en las rpm pero el mecanismo de liberación no cambia por dicho factor.

## V. CONCLUSIONES

1 a) La mezcla efervescente funciona como desintegrante a partir de cierto porcentaje para cada material polimérico (Cera, CMC y Elvanol).

b) En disoluciones de los comprimidos a diferentes pH, las velocidades de liberación se ven alternadas. La liberación se ve más favorecida en pH alcalino.

2 a) La modificación en el mecanismo y la velocidad de liberación no sólo se debe a la ausencia o presencia de mezcla efervescente sino a las características de hidrofiliidad del material polimérico.

b) En materiales como la cera de abeja se requiere mayor porcentaje de mezcla efervescente para poder observar una liberación cuantificante. Otra opción es cambiar la forma farmacéutica.

3 a) El efecto de las concentraciones de mezcla efervescente utilizadas pueden variar según el porcentaje empleado, en algunos casos promueve la liberación al crear poros con el gas producido, y en otros disminuye la velocidad de liberación porque el gas producido actúa como barrera al transporte.

b) La mezcla de efervescente se puede manejar en función de la presión de dióxido de carbono generado en el seno de la matriz.

c) La liberación para CMC es de orden 0 y para Elvanol, al aumentar el porcentaje de mezcla efervescente pasa de una liberación de tipo Higuchi a una liberación de orden 0.

## VI. APENDICES

### 1. Características de Materiales

#### Materiales

**Acido crítico:** Polvo blanco, sabor ácido. Hidrosoluble, soluble también en alcohol. Punto de fusión: 100°C (monohidratado). Incompatible con tartrato potásico, carbonatos y bicarbonatos alcalinos, acetatos y sulfitos. Usos: agente secuestrante, antioxidante, buffer, agente acidificante y saborizante.

**Bicarbonato de sodio:** Polvo blanco muy fino, higroscópico, produce un 52 % de dióxido de carbono; punto de fusión (85 °F HR): 270°C. 20 partes de bicarbonato se neutralizan con 16.7 partes de ácido cítrico o 17.9 partes de ácido tartárico. Solubilidad: en agua 1 parte en 11 (20°C); 1 parte en 4 de agua (100°C). Incompatibilidad: reacciona con ácidos, sales ácidas, sales alcalinas dando dióxido de carbono. Usos: Solución de infusión, fuente carbonatada para efervescencia, buffer para ácidos débiles, para solubilizar la sal sódica en inyecciones.

**Alcohol Polivinílico (PVA):** Es una resina sintética en forma de polvo blanco, que se fabrica por la hidrólisis del acetato polivinílico. Son polímeros hidrosolubles sintéticos con buenas propiedades adhesivas, emulsificantes y buena resistencia a aceites, grasas y solventes. Propiedades físicas: Es un polvo granular blanco, soluble en agua que es su único solvente práctico. Se oscurece a 100°C y se descompone a 200°C. Fotoestable. Se disuelve en ácidos fuertes, débiles, álcalis débiles y resiste solventes orgánicos. Usos: Recubridor en película, para la manufactura de elásticos, esponjas, plásticos, vidrios y cosméticos.

**Carboximetilcelulosa (CMC):** La CMC sódica es un polímero lineal aniónico hidrosoluble. La sal sódica purificada es un polvo blanco, inodoro, incoloro, con buenas propiedades de flujo. Su utilidad va desde detergente hasta suspensión de diagnóstico de sulfato de bario. Es una sal de ácido carboxílico de la misma fuerza ácida que el ácido acético. Se oscurece a 277°C y se quema a 282°C. pH en solución al 2 % = 7.0. Solubilidad: el solvente más común es el agua. Usos: sus usos incluyen lociones, ungentos, laxantes y otros sistemas que requieren el control de humedad.

Rojo No. 3: También llamado Eritrosina. PM = 879.92. Preparación: la fluoresceína es

iodinada en solución acuosa o alcohólica y el producto es convertido a la sal; disódica. Descripción: polvo cobrizo o rojo cobrizo. Máximo de absorción = 524 nm.; en etanol al 95% a 531 nm. Color de la solución acuosa: rojo cereza, adicionando HCl se causa un precipitado amarillo rojizo. Solubilidad: en agua 90 g/l a 2°C; 90 g/l a 25°C; 170 g/l a 60°C. Compatibilidad: compatible con solución acuosa de sacarosa al 10 %, solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, gelatina. Incompatible. con soluciones acuosas que tengan pH menor a 4, por ejemplo: ácido cítrico, ascórbico, glucosa al 10 %.

**Estabilidad:**

calor	luz	pH	ox.	red.	color
G	PaG	(≥7)G;(≤6)	P P	VP	1 día

**Medidas sobre formas de dosificación sólida tabletas convencionales.**

A = aceptable

C = buena

VG = muy buena

P = mala

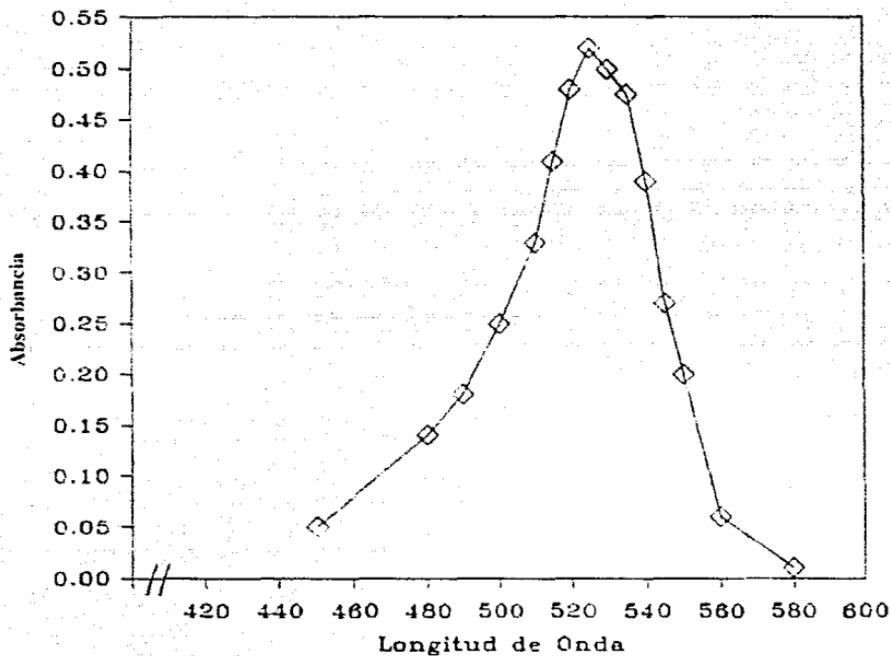
VP = muy mala

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## 2. A P E N D I C E

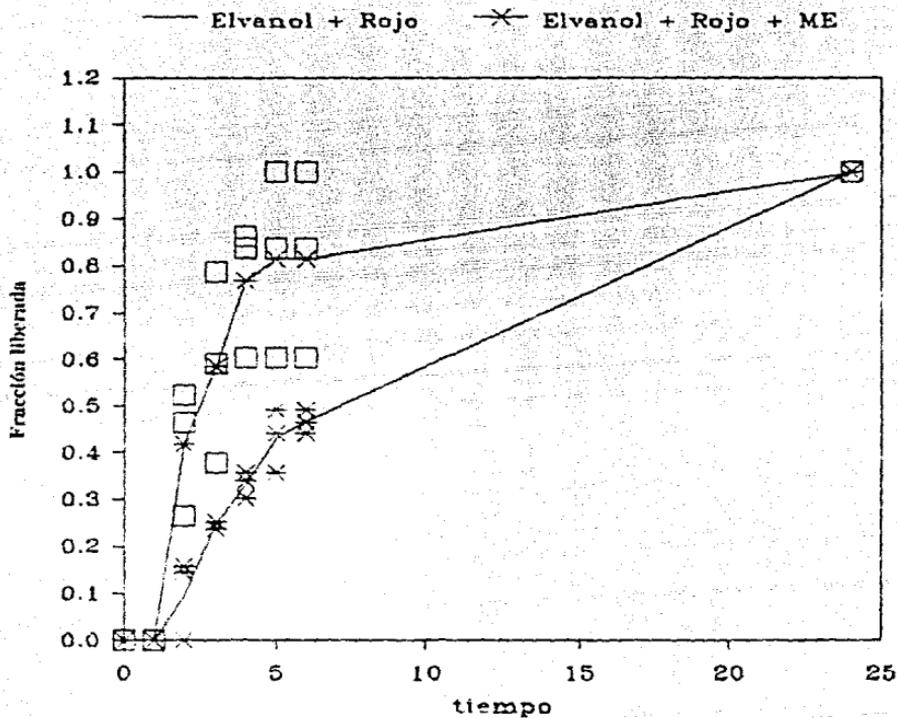
## Espectro de Absorción

—◇— Rojo No. 3

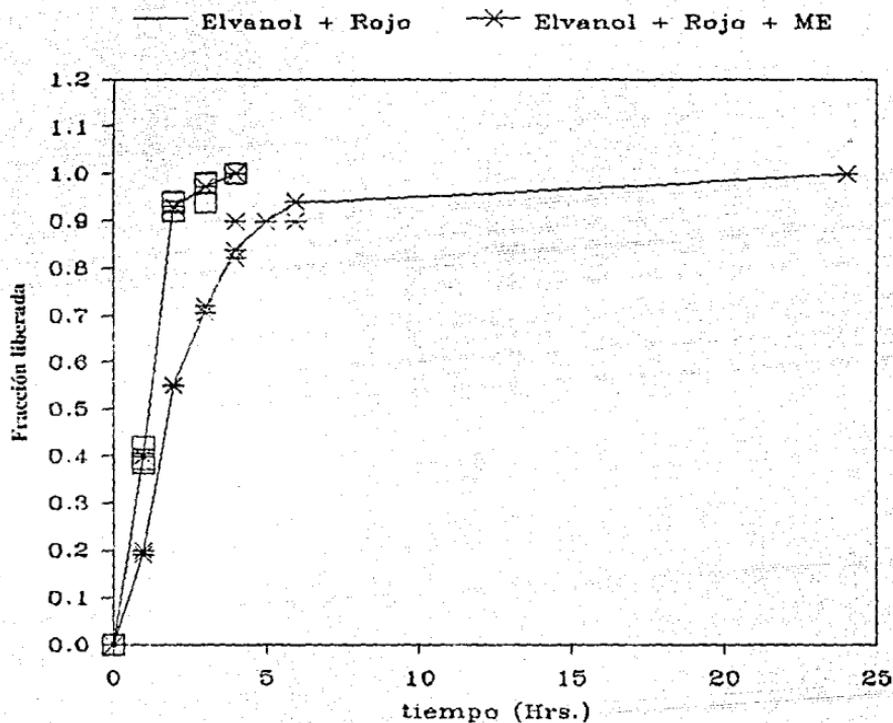


Barrido espectrofotométrico de Rojo No. 3

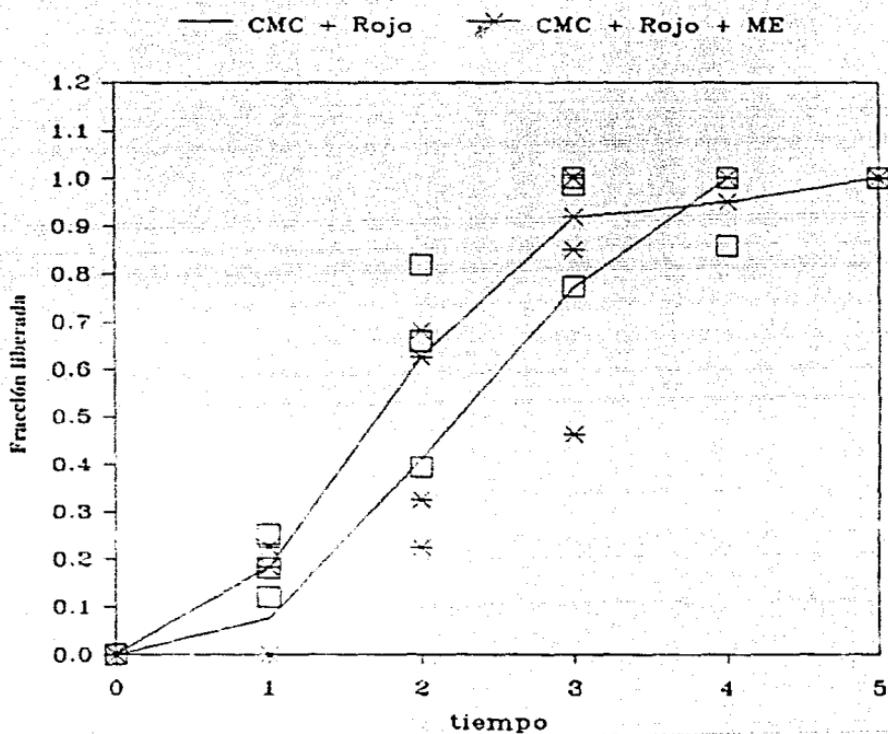
## Pruebas de disolución a pH = 1.2



Perfiles de disolución promedio con desviaciones estándar de Elvanol a pH = 1.2

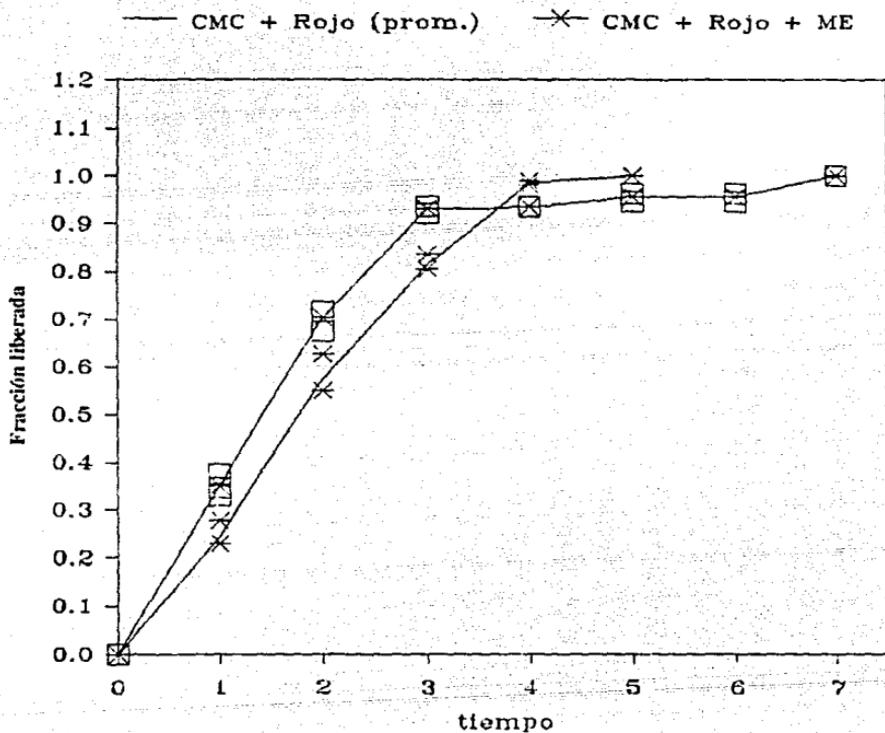
Pruebas de disolución a  $\text{pH} = 8$ .Perfiles de disolución promedio con desviaciones estándar de Elvanol a  $\text{pH} = 8.0$

Pruebas de disolución a pH = 1.2



Perfiles de disolución promedio con desviaciones estándar de CMC a pH = 1.2.

## Pruebas de disolución a pH = 8



Perfiles de disolución promedio con desviaciones estándar de CMC a pH = 8.0.

## VII. BIBLIOGRAFIA

1. S. Banker, T. Rhodes, "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker Inc., U.S.A., 1979.
2. Lieberman, Lachman, "Pharmaceutical Dosage Forma: Tablets", Marcel Dekker Inc., U.S.A., 1980.
3. Lachman, "Sutained Released Dosage Forms", Lea & Febiger, U.S.A., 1976.
4. L. Robinson, "Controlled Drug Delivery", Marcel Dekker Inc., U.S.A., 1980.
5. "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publ. Co., U.S.A., 1984.
6. D. Quintanar y L. Estrada, "Diseño y caracterización de sistemas terapéuticos de acción sostenida de Furosemida", Tesis de licenciatura., U.N.A.M., México, 1987.
7. R Harland y N. Pepas, J. Pharm. Sci., 78, 146 (1989).
8. J. L. Wright y J. T. Carstensen, J. Pharm. Sci., 75, 546 (1986).
9. R. W. Korsemyer, R. Gurny y E. Doelker, J. Pharm. Sci., 72, 189 (1983).
10. H. Hashim y Li Wan Po, Inter. J. Pharm., 35, 201 (1987).
11. Colbert, "Controlled Action Drug Forms", Noyes Data Corp., U.S.A. (1974).
12. Sui Fo y J. T. Carstensen, J. Pharm. Sci., 74, 1293 (1985).
13. M. H. Gross y F. J. Kirchemeyer, Safybi, 2, 262 (1961).
14. S. R. Desai, L. V. Allen y R. B. Greenwood, Drug Dev. Ind. Pharm., 15, 5 (1989).
15. E. L. Parrot, Drug Dev. Ind. Pharm., 14, 1003 (1988).
16. "Handbook of Pharmaceutical Excipients", American Pharmaceutical Association, U.S.A., 1986.
17. "The Merk Index", Merck & Co. Inc., U.S.A, 1983.
18. "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas", México, 1986.
19. "U.S. Pharmacopeia National Formulary", U.S. Pharmacopeial Convention Inc., U.S.A., 1985.
20. "British Pharmacopeia", London Her Majesty's Stationery Office, England, 1988.