



40
201

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"**

FALLA DE ORIGEN

DISEÑO DE UN SISTEMA DE ACCION SOSTENIDA
PARA TABLETAS DE INDOMETACINA
CONTROLANDO EL AREA EXPUESTA Y LA
VELOCIDAD DE AGITACION

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
MIGUEL PONCIANO SORIA BUENDIA

DIRECTOR DE TESIS: O.F.I. CRISTINA REYES GONZALEZ



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

Página

	LISTA DE FIGURAS	vii
	LISTA DE TABLAS	vii
	LISTA DE GRAFICAS	ix
I.	OBJETIVOS	1
II.	INTRODUCCION	2
II.1	Generalidades	2
II.2	Modelos matematicos para describir la liberacion de la Indometacina	9
II.3	Indometacina	10
II.3.a	Propiedades fisicoquimicas de la Indometacina	10
III.	PARTE EXPERIMENTAL	12
III.1	Materiales y Equipo	12
III.1.a.	Equipo de manufactura y evaluacion	12
III.1.b	Materias primas y principio activo	12
III.2	Métodos para evaluaciones previas	13
III.2.a.	Determinación de pureza de la Indometacina	13
III.2.b	Determinación del tamaño de partícula de la Indometacina	14
III.2.c	Curva de calibración para la determi- nación de la Indometacina	14
III.2.d	Elección de las velocidades de agita- ción para los ensayos de disolución	15
III.3	Preparación de los granulados para las tabletas A (recubierta con Cera de Carnauba) y B (recubierta con Ce- ra de Carnauba y Etilcelulosa	16

III.3.a.	Procedimiento de manufactura de la tableta A	19
III.3.b.	Procedimiento de manufactura de la tableta B	20
IV	RESULTADOS	25
IV.1	Determinación de pureza de la Indo- metacina	25
IV.2	Determinación del tamaño de partícula usando el método de Carstensen	25
IV.3	Tablas	27
IV.4	Gráficas	39
V	DISCUSION	49
V.1	A las formulaciones ensayadas de acuerdo a su método de manufactura	49
V.2	A la velocidad de agitación	51
V.3	Al modelo matemático que describe la liberación de la Indometacina	53
VI	CONCLUSIONES	58
VII	BIBLIOGRAFIA	58

LISTA DE GRAFICAS

Página

Graf. 1	Curva de calibración para la Indometacina en buffer de fosfatos pH = 7.2 - Agua (1:4)	40
Graf. 2	Cantidad de fármaco liberado Q' vs tiempo a diferentes velocidades de agitación. Tableta A	41
Graf. 3	Cantidad de fármaco liberado Q' vs tiempo a diferentes velocidades de agitación. Tableta B	42
Graf. 4	Cantidad de fármaco liberado por unidad de área Q vs tiempo a diferentes velocidades de agitación. Tableta A.	43
Graf. 5	Cantidad de fármaco liberado por unidad de área Q vs tiempo a diferentes velocidades de agitación. Tableta B.	44
Graf. 6	Log Q vs log t a diferentes velocidades de agitación. Tableta A.	45
Graf. 7	Log Q vs log t a diferentes velocidades de agitación. Tableta B.	46
Graf. 8	Constante K de Higuchi vs velocidad de agitación. Tableta A.	47
Graf. 9	Constante K de Higuchi vs velocidad de agitación Tableta B.	48

LISTA DE FIGURAS

		Página
Fig. 1	Estructura química de la Indometacina	11
Fig. 2	Diagrama de proceso para la manufactura de la tableta A (recubierta con Cera de Carnauba)	17
Fig. 3	Diagrama de proceso para la manufactura de la tableta B (recubierta con Cera de Carnauba y Etilcelulosa)	18
Fig. 4	Esquema que muestra la segunda compresión en Prensa Hidráulica para la tableta B	22
Fig. 5	Estructura de las tabletas A y B indicando el área que contiene Indometacina	30

LISTA DE TABLAS

Tab. I	Composición de las formulaciones para las tabletas A y B	16
Tab. II	Resultado de las partículas contadas usando el método microscópico de Carstensen para la Indometacina	23
Tab III	Análisis de la distribución en juego de tamices para las formulaciones de las tabletas A y B	24
Tab IV.	Cantidad de fármaco liberado $Q'(mg)$ al tiempo t a diferentes velocidades de agitación en rpm para la tableta A	31
Tab V	Cantidad de fármaco liberado $Q'(mg)$ al tiempo t a diferentes velocidades de agitación en rpm para la tableta B	32
Tab VI	Cantidad de fármaco liberado por unidad de área $Q (mg/cm^2)$ vs el tiempo t a diferentes velocidades de agitación para la tableta A	33
Tab VII	Cantidad de fármaco liberado por unidad de área $Q (mg/cm^2)$ vs el tiempo t a diferentes velocidades de agitación para la tableta B	34

Tab VIII	Parámetros de regresión lineal para las gráficas de Q vs $t^{1/2}$ de acuerdo con el modelo de difusión para las tabletas A y B a diferentes velocidades de agitación	35
Tab IX	Resultados obtenidos para el log del tiempo t en horas y el log de Q a diferentes velocidades de agitación para la tableta A	36
Tab X	Resultados obtenidos para el log del tiempo t en horas y el log de Q a diferentes velocidades de agitación para la tableta B	37
Tab XI	Parámetros de regresión lineal para las gráficas del log de Q vs log t para las tabletas A y B a diferentes velocidades de agitación	38

I. - OBJETIVOS.

- I.1 Establecer la formulación y condiciones de manufactura para un núcleo de Indometacina con matriz polimérica soluble.
- I.2 Recubrir el núcleo con materiales insolubles para dejar un área expuesta constante.
- I.3 Determinar la cinética de disolución a diferentes velocidades de agitación.
- I.4 Evaluar el efecto de la velocidad de agitación sobre la liberación.

II. INTRODUCCION.

En la actualidad ha tomado interés especial la elaboración de formas farmacéuticas de acción sostenida en las que se emplean matrices que impiden la liberación rápida del fármaco y/o tratar de explicar cuál es el verdadero comportamiento de la liberación y los factores que influyen.

Un sistema de acción sostenida es aquella forma de dosificación cuyas propiedades quedan definidas por la duración y la velocidad de liberación del fármaco que contienen.

II.1 GENERALIDADES.

La prueba de disolución ha adquirido gran importancia en los últimos años y en la actualidad se aplica como un control de calidad a las formas farmacéuticas sólidas orales. Sin embargo, esta prueba puede ser también utilizada para predecir problemas potenciales de absorción de fármacos, principalmente en las etapas de desarrollo de un medicamento.

La metodología utilizada para evaluar la disolución de una forma farmacéutica oral es diferente a la disolución de un fármaco puro. En la primera se determina la velocidad de disolución aparente; en esta el tamaño de partícula disminuye a través del tiempo. En el segundo caso se estudia la disolución intrínseca del fármaco y la superficie del sólido de disolución se mantiene constante durante el experimento. Así los estudios de disolución intrínseca permiten

evaluar la disolución del fármaco pero en forma de tableta no desintegrable y proporcionan información acerca de posibles problemas de absorción en el organismo.

En un estudio de disolución intrínseca se deben tomar en cuenta los siguientes factores: compresión del fármaco, selección del medio de disolución y velocidad de agitación¹.

Recientemente Kipcha y Lordi² evaluaron lípidos como agentes retardantes en formulaciones de tabletas de acción sostenida utilizando acetaminofen como principio activo. En este estudio monitorearon la friabilidad, dureza, disolución y el perfil de compresión. Observaron que al incrementar la cantidad de lípido en un rango determinado, la friabilidad y la dureza también aumentaban, la disolución mostró una relación inversa entre el nivel del lípido y la velocidad de liberación, es decir, al aumentar el porcentaje del lípido la cantidad de fármaco liberado disminuye con el tiempo. Los perfiles de compresión demostraron buena transmisión cuando emplearon cera de castor.

En un trabajo realizado por Shangrav³ se reporta una tabla donde se enlistan las sustancias utilizadas en formulaciones de teofilina en forma de tableta. En esa tabla también se menciona el mecanismo mediante el cual las sustancias llevan a cabo la liberación del fármaco. Encontrándose que para la cera de carnauba (lípido) lo efectúa por hidrólisis de los ésteres de glicerilo, la etilcelulosa (polímero insoluble) lo lleva a cabo por difusión y diálisis y la Hidroxipropilmetilcelulosa (polímero soluble) lo realiza por disolución gradual e hinchamiento, además puede ser

empleado para modificar la permeabilidad de polimeros insolubles. Desai "et al"⁴ investigaron los factores que influyen en la liberación de fármacos dispersos en matrices inertes. Emplearon como matrices: PVC, polietileno y plaskon-3200, para estudiar su efecto. El efecto del fármaco fue estudiado variando la concentración de salicilato de sodio en tabletas conteniendo 5, 10 y 20% en polietileno. Con objeto de estudiar la influencia de la solubilidad utilizaron diferentes fármacos en tabletas que contenían 20% w/v de salicilato de sodio, cafeína, ácido benzoico y benzocaina. En todos ellos se empleó el mismo solvente usando salicilato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, lactosa y lactosa spray-dried, controlando el tamaño de partícula en 37 micras. El efecto de los aditivos sobre la velocidad de liberación se realizó en tabletas conteniendo: A) 5% w/v de salicilato de sodio y 15% w/v de cloruro de potasio, B) 5% w/v de salicilato de sodio y C) 5% w/v de salicilato de sodio y 15% w/v de cloruro de sodio. El efecto de los surfactantes se estudio con lauril sulfato de sodio y el efecto del pH también fue estudiado debido a las características que presenta el salicilato de sodio en su estructura química.

Los resultados de sus experimentos mostraron que la velocidad de liberación de una matriz plástica puede ser descrito por la ecuación de Higuchi, concluyendo que estaba significativamente aumentada si: diferentes plásticos son empleados como matrices, la cantidad de fármaco en la matriz es cambiada, la solubilidad, aditivos y diferentes solventes son usadas.

Otro trabajo que estudia la influencia de los surfactantes en la liberación de fármacos en tabletas con matrices inertes, es el realizado por Intiaz y Becker³ en el que investigaron el patrón de disolución de algunos productos de spray congelado de sulfaetiltiadiazol-cera en forma de tableta. La velocidad de liberación de las tabletas fue evaluada en medio ácido con pepsina y en medio alcalino con pancreatina usando el método de la canasta rotatoria, obteniendo como resultado que existía una disminución gradual en la cantidad de sulfaetiltiadiazol liberado de las tabletas conforme aumentaba la concentración de sorbitan monooleato en la formulación usando medio ácido con pepsina y en medio alcalino observaron que aumentaba la cantidad de sulfaetiltiadiazol conforme aumentaba la concentración del surfactante. El mecanismo de liberación parece ser debido a erosión, solubilización y lixiviación del fármaco en la tableta. La ecuación de Higuchi parece describir el patrón de liberación solamente en las primeras horas cuando aparentemente las variables, o de otra manera, la cantidad de fármaco liberado y el tiempo permanecían esencialmente constantes. Empleando la ecuación de Higuchi para la liberación de un fármaco de una matriz inerte, Shvartz "et al"⁴ trabajaron un sistema de aceite de castor hidrogenado-monoestearato de propilenglicol-sulfanilamida, en el cual la conducta de liberación del fármaco es relativamente compleja. Los resultados los condujeron a observar que al trabajar sobre un intervalo de composición fármaco-cera la velocidad parece ser de

difusión controlada a través de poros acuosos, y que al trabajar altas concentraciones de fármaco el mecanismo de liberación no es como el anterior, teniendo en el primer caso la tortuosidad extremadamente alta.

La fusión y energía, características de varias combinaciones fármaco-cera, fueron investigadas por Schroeder "et al"⁷ utilizando la calorimetría de barrido diferencial (DSC).

En este estudio los diagramas de fase de mezclas binarias de clorhidrato de tripeleminina y clorhidrato de tolazolina con cera de carnauba y cera de castor, no mostraron formación eutéctica y no dieron indicación de que una interacción significativa estaba involucrada. Una gráfica de punto de fusión contra concentración de cada compuesto mostró cambios insignificantes en el punto de fusión y que una interacción no ocurría.

Los diagramas de fase sugieren que las combinaciones son estrictamente físicas, y que estas características pueden ser la dureza, la composición del núcleo y el tamaño de partícula del fármaco y que estos factores influyen la liberación o disolución del fármaco en una matriz inerte.

T. Higuchi⁸ realizó un trabajo donde analiza teóricamente la liberación de fármacos sólidos dispersos en matrices sólidas obteniendo relaciones matemáticas para casos: a) donde las partículas de fármaco son dispersas en una matriz uniforme que actúa como un medio difusional y b) donde las partículas de fármaco son incorporadas en una matriz esencialmente granular y liberada por lixiviación.

En el primer caso la geometría se considera la de una superficie planar simple y la extracción del medicamento se realiza mediante un proceso de difusión a través de la matriz homogénea.

En el segundo caso la geometría se considera la de un pellet esférico y el mecanismo de liberación se efectúa por lixiviación del solvente el cual es capaz de entrar a la matriz a través de poros y espacios intergranulares. Concluyendo de sus resultados para las diferentes soluciones a la conducta de liberación de los sistemas empleados que los modelos matemáticos que establece pueden ser exactos.

Continuando con el estudio de la influencia de los factores que incluyen en la liberación de fármacos en formulación de tabletas de acción sostenida empleando matrices inertes Dakkuri "et al"^o evaluaron la influencia de varios surfactantes, la liberación "in vitro" de clorhidrato de triptelenamina. Dispersaron el fármaco y el surfactante en una mezcla líquida de cera de carnauba y alcohol estearílico, después congelaron la masa, la trituraron y después llevaron a cabo la compresión. Controlaron el tamaño de partícula, mediante distribución, la dureza de la tableta y el peso.

La disolución se llevó a cabo usando como solvente fluido intestinal simulado y empleando el método de la canasta rotatoria. sus resultados los condujeron a encontrar el efecto surfactante a una concentración de 2.5% w/w en la velocidad de liberación, la trietanolamina y el dioctilsuccinato de sodio la aumentan mientras que el polietilén-23-lauriléter la incrementó con mayor

intensidad, lo que puede ser atribuido a su mayor solubilidad en agua y su mayor carácter hidrofóbico.

Por otro lado observaron que al no estar presente en la formulación, el surfactante, sólo el 38% del fármaco se libera en 8 horas mientras que en el mismo periodo de tiempo sólo para el polioxietilen-23-lauriléter más del 50% es liberado.

Dakkuri "et al"¹⁰ investigó la influencia de los aditivos en tabletas de acción sostenida utilizando povidona en formulaciones que contienen 0,5, 10 y 20% de concentración, se empleó como agente canalizante.

La cantidad de fármaco en cada formulación fue constante junto con la cera de carnauba y estearato de magnesio, el alcohol estearílico en cada formulación fue variado en su concentración para mantener constante el contenido de fármaco.

El efecto resultante en los ensayos con respecto a la formulación libre de povidona, que se usó como control, la formulación que contenía el 20%, aumento la liberación en un 55%, la que contenía el 5% la aumentó un 37% en un lapso de 8 horas. En este ensayo no se encontró evidencia de complejación entre el fármaco y la povidona.

La composición de las tabletas elaboradas y ensayadas en esta tesis están basadas en un diseño y preparación de tabletas de acción sostenida y matriz inerte realizado por Seta Y. "et al"¹¹ y se trató de lograr la misma estructura para la tableta B.

11.2 MODELOS MATEMATICOS PARA DESCRIBIR LA LIBERACION DE INDOMETACINA.

Teóricamente el tratamiento matemático que describe la liberación del fármaco de una matriz inerte está descrito por la ecuación de T. Higuchi^{1,2} si el proceso se lleva a cabo por difusión, la ecuación es la siguiente:

$$Q = \left[\frac{e}{\tau} D C_2 A' - e s \right] s t \quad (1)$$

Donde e corresponde a la porosidad, τ la tortuosidad, D coeficiente de difusión del fármaco en el medio de disolución A' concentración inicial del fármaco en la tableta, s es la solubilidad del fármaco en el medio de disolución, Q corresponde a la cantidad de fármaco liberado por unidad de área y t el tiempo. En el presente estudio los parámetros e , τ , D , s y A' se mantuvieron constantes por lo que la ecuación (1) se simplifica para dar origen a la ecuación (2):

$$Q = K t^{1/2} = \frac{Q'}{S} \quad (2)$$

Donde K es la constante de proporcionalidad de Higuchi y es igual

$$a: \quad \left[\frac{e}{\tau} D C_2 A' - e s \right] s \quad (1/2)$$

Q' = Cantidad de fármaco liberado al tiempo t .

S = Area de superficie expuesta al medio de disolución.

La ecuación (2) es la que principalmente utilizamos para explicar la conducta de liberación del fármaco para la tableta A (recubierta con cera de carnauba) y la tableta B (recubierta con EC y cera carnauba). La misma ecuación (2) es utilizada por Shwartz J. "et al"¹³ para explicar la liberación del fármaco.

11.3 INDOMETACINA

11.3.a. Propiedades fisicoquímicas de la Indometacina.

Es un polvo blanco finamente cristalizado. Se ha formulado en cápsulas que contienen 25 o 50 mg. de fármaco¹⁴ y también en forma de supositorios.

En la actualidad se estudian formulaciones con Indometacina en forma de tabletas de acción sostenida, como lo reporta el trabajo realizado por Buckton G. y Efentakis M.¹⁵ en el cual estudian los parámetros de activación termodinámica para describir y caracterizar los mecanismos de liberación.

El polvo es casi insoluble en agua, los cristales exhiben polimorfismo, una forma funde a 155°C y la otra cerca de 162°C.¹⁶ Exhibe una máxima absorción en el espectro ultravioleta en solución etanólica a 230, 250 y 319 nm. y presenta un coeficiente de extinción de 20800, 16200 y 5290.

Tiene un pKa de 4.5¹⁷ y su estructura química es la que aparece en la figura 1.

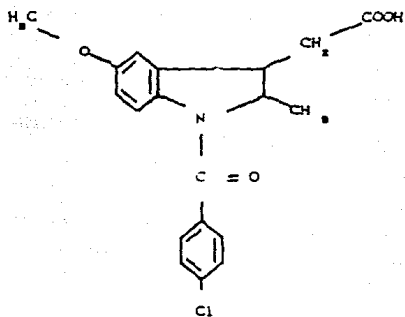


Fig. 1. Estructura química de la Indometacina.

III. PARTE EXPERIMENTAL

Como se menciona anteriormente las formulaciones contienen excipientes y aditivos que son empleados en un trabajo desarrollado por Y. Seta "et al"¹¹ y que presentan facilidad de manejo así como facilidad de adquisición.

III.1 Materiales y equipo.

III.1.a. Equipo de manufactura y evaluación.

- A) Granulador para húmedos ERWEKA tipo FGS
- B) Vibrador con tamiz ERWEKA tipo VT/VS
- C) Tableteadora Chuang Yung Co LTD (11 punzones)
- D) Prensa Hidráulica de laboratorio (ENCB. IPN)
- E) Durómetro Chatillon (C. Keyerson)
- F) Disolutor Hanson (C. Keyerson)
- G) Espectrofotometro Spectronic 2000 (C. Keyerson)
- H) Tamices Mont-Inox
- I) Microscopio Optico Mod. Rosbach

III.1.b. Materias Primas y Principio Activo

- A) Indometacina
- B) Etilcelulosa (EC)
- C) Microspropilmetilcelulosa (HPMC)

- D) Lactosa (USP)
- E) Fosfato Monobásico de Potasio
- F) Cera de Carnauba
- G) Hidróxido de Sodio
- H) Estearato de Magnesio

- A: Cortesía de Merck Sharp & Dohme
- B, D, E, F y H: Droguería Cosmopolita
- C: Cortesía de Dow Chemical Co.
- G: J. T. Baker Chemical Co.

III.2. METODOS PARA EVALUACIONES PREVIAS.

III.2.a. Determinación de pureza de la Indometacina.

El ensayo se llevó a cabo en medio no acuoso¹⁸, preparando soluciones reactivo e indicador. Se preparó solución de Metóxido de Sodio 0.1 N, se estandarizó pesando exactamente 100 mg de ácido benzoico en un matraz Erlenmeyer, se añadió 25 ml de NN Dimetilformamida (DMF) y 2 gotas de azul de timol y valorando con el Metóxido de Sodio, hasta el cambio de color azul, llevando valoración en blanco con el mismo volumen de DMF y de indicador. Se sustrajo el volumen del blanco al volumen de la muestra y se calculó la Normalidad del Metóxido de Sodio

III.2.b. Determinación del tamaño de partícula de la Indometacina¹⁰

El método para determinar el tamaño de partícula de la Indometacina fue el de Microscopia Óptica¹⁰. Se colocan de 3 a 5 gotas de aceite mineral en un vidrio de reloj y se homogeniza con la ayuda de un agitador de vidrio. una vez homogenizada esta solución diluida, unas gotas se transfieren a un hemocitometro y se tapa con un cubre objetos.

Con la ayuda de un microscopio optico con el objetivo 10X y 43X se visualiza la muestra, primero con el objetivo de 10X se cuentan las particulas en un rango de 50 a 200 μ , despues con el objetivo 43X se cuentan las menores a 50 μ . El conteo se efectuó en 10 cuadros elegidos al azar.

III.2.c. Curva de calibración para la determinación de la Indometacina.

Para construir la curva de calibración, se empleó como medio de disolución el que se señala para capsulas de Indometacina¹⁰ y está constituido por solución buffer de pH = 7.2 y Agua, en proporción 1:4. La solución buffer también se prepara como indica la USP XXII.¹⁰

Una vez preparados los sistemas se leen en el espectrofotometro Spectronic 2000 a una longitud de onda de 318 nm.

III.2.d. Elección de las velocidades de agitación para los ensayos de disolución.

El método que se empleó para investigar el comportamiento de liberación de Indometacina, es el que se reporta en la USP XX II¹⁰, (Aparato 2), utilizamos el equipo Hansen para disolución de tabletas, el cual, cuenta con 6 vasos para realizar simultáneamente 6 ensayos, el aparato emplea propelas. Para estudiar la disolución de la tableta B, la cual mantiene un área expuesta constante que contiene al fármaco, fue necesario colocar una malla sobre la misma para evitar que con la agitación pudiera voltearse. La tableta A fue ensayada sin hacer adaptaciones al sistema.

Se utilizaron 750 ml como volumen de medio de disolución para cada ensayo. Las velocidades de rotación a las que se efectuaron los ensayos fueron de 89, 120 y 150 rpm., con objeto de estudiar su liberación a diferentes velocidades de agitación, realizando cada ensayo por triplicado.

Cada ensayo se realizó por espacio de 9 h. manteniendo la velocidad en un intervalo de ± 3 rpm y $\pm 3^{\circ}\text{C}$.

Los tiempos de muestreo fueron los siguientes: cada 15 min. durante la primera hora, cada 30 min. las siguientes dos horas y cada hora las siguientes, por un espacio de 8 h.

El volumen que se tomó como muestra a cada tiempo fue de 5 ml y recuperado con el mismo volumen de medio de disolución en cada muestreo.

III.3 Preparación de los granulados A y B

TABLA I. Composición de las formulaciones para las tabletas A y B

		mg/tableta	
		A	B
	Indometacina	25.00	25.00
Núcleo de	HPMC	5.00	95.00
la	EC ^a	125.00	
tableta	Lactosa	55.00	74.00
	<u>Estearato de magnesio</u>	<u>-----</u>	<u>5.00</u>
	Suma del núcleo/tab.	220.00	200.00
capa	EC		270.00
insoluble	<u>Cera de Carnauba</u>	<u>250.00</u>	<u>30.00</u>
	Total	500.00	500.00

(a) La EC fue incluida en el núcleo de la tableta A

DIAGRAMA DE PROCESO

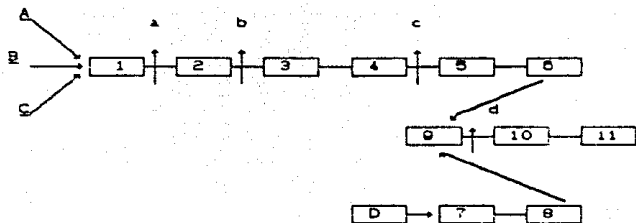


Fig. 2. Representación esquemática del método de manufactura de la tableta A.

SUSTANCIAS

A) Indometacina

B) EC

C) Lactosa

D) Cera de carnauba

OPERACION

1.- Bolsa de nylon para mezclar A, B y C.

2.- Charola de acero inoxidable

3.- Granulación húmeda

4.- Horno / 60 min. 65 C 1 h

5.- Cerrido por granulador con malla 10

6.- Tamizado malla 10, 20, 30, 40, 50
distribución de tamaño de partícula

a) Mezclar 10 min.

7.- Trituración de Cera de Carnauba en mortero

b) Adicionar solución

de HPMC al 5%

8.- Tamizado malla 20 y 30

c) Secado

- d) Tableteado 9. - Bolsa de nylon para mezclar
 e) Evaluación de peso granulado (6) y D ambos malla 30.
 dureza y dimensiones 10. - Compresión
 11. - Evaluaciones

DIAGRAMA DE PROCESO

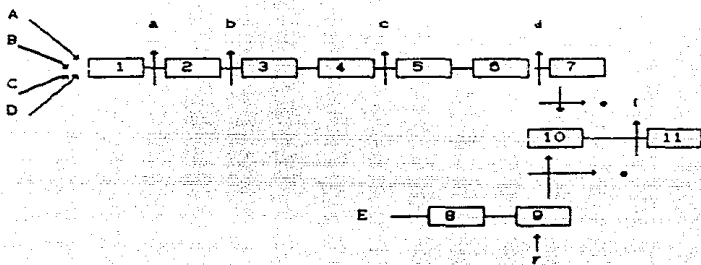


Fig. 3. Representación esquemática del método de manufactura de la tableta B.

SUSTANCIAS

A Indometacina

B Lactosa

C HPMC

D Estearato de Magnesio

E Cera de Carnauba

F EC

OPERACIONES

1. - Bolsa de nylon para mezclar A,

B, C y D

2. - Mezcla de A, B, C y D

en charola de acero inoxidable

3. - Granulación húmeda

4. - Horno/60 min. 65°C 1 h.

5. - Cernido por granulador con

malla 10

6. - Tamizado malla 10, 20, 30, 40, 50 distribución tamaño de partícula

PROCESO

a) Mezclar 10 min.

Adicionar solución de HPMC

c) Secado

d) Compresión en tableteadora

e) Compresión en Prensa H.

f) Evaluación de peso, dureza y dimensiones.

7. - Compresión

8. - Triturar Cera de Carnauba en b) mortero y tamizar por malla 20 y 30

9. - Bolsa de nylon para mezclar E (malla 30) y F

10. - Compresión

11. - Evaluación

III.3.a. Procedimiento de manufactura de la tableta A.

1) Mezclar Indometacina, etilcelulosa y lactosa durante 10 minutos (a) 2) Colocar la mezcla en una charola de acero inoxidable (b) y adicionar la dispersión de Hidroxipropilmetilcelulosa al 5% 3) Hasta obtener la granulación húmeda extender el granulado 4) Meterlo al horno de secado hasta obtener una humedad del 2% (a) la cual se consigue a 65°C durante 60 min. 5) Una vez secado, pasar el granulado por el granulador para húmedos empleando malla 10. 6) Medir la distribución de los gránulos mediante el uso del juego de tamices. 7) Triturar cera de carnauba en un mortero 8) Utilizando los tamices malla 20 y 30, tamizar la cera. 9) Preparar una mezcla con el granulado que

contiene Indometacina y cera de carnauba, ambos tomados de las fracciones retenidas por malla 30, la mezcla presenta por cada 500 mg. 280 mg. de cera de carnauba y 220 mg. del granulado de Indometacina. 10) Comprimir en tableteadora Chuang Yung 14 pesos de 500 mg de mezcla, en matrices que emplean punzones de 10.00 mm de diámetro y 11) Conseguir una dureza de 18.5 Kg./cm^2

III.3.b. Procedimiento de manufactura de la tableta B

1) Mezclar Indometacina, lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio durante (a) 10 min. (b) agregar una dispersion de Hidroxipropilmetilcelulosa al 5% 3) hasta obtener la granulacion húmeda 2) utilizando una charola de acero inoxidable extender el granulado y 4) meterlo al horno de secado hasta obtener una humedad de 2%. (c) la cual se consigue a 65°C durante 60 min. 5) posteriormente pasarlo por el granulador para húmedos usando malla 10 y 6) medir la distribución del tamaño de las partículas del granulado empleando el juego de tamices. 7) Comprimir pesos de 200 mg. de granulado retenido por malla 30 en la tableteadora Chuang Yung, operándola manualmente hasta obtener una dureza de 18.5 Kg./cm^2 en matrices que emplean punzones de 10 mm. de diámetro. 8) Triturar cera de carnauba en un mortero y usando tamices malla 20 y 30 realizar tamizado. De la fracción que se retenga por malla 30, 9) preparar una mezcla que contenga por cada 300 mg., 270 mg. de etilcelulosa y 30 mg. de cera de carnauba.

10) Cada núcleo obtenido en tableteadora Chuang Yung se comprime nuevamente (e) en Prensa hidráulica para dar forma final a tableta B de la siguiente manera: El núcleo de Indometacina se coloca dentro de la matriz, de tal manera que una de sus caras descansa sobre el punzón inferior y cuyo diámetro es de 12.8 mm y es mayor al diámetro del núcleo de indometacina, procurando centrarlo sobre el punzón inferior para cubrirlo. Posteriormente, con 300 mg. de mezcla de cera de carnauba y etilcelulosa, se efectúa la compresión hasta obtener una dureza de 18.5 Kg. 11).

La tableta resultante presenta la exposición de una cara del núcleo de Indometacina con lo que se consigue mantener un área constante como se indica en la Fig. 4.

En la tabla III se muestran los resultados de la distribución en peso de cada una de las formulaciones después de efectuar el tamizado.

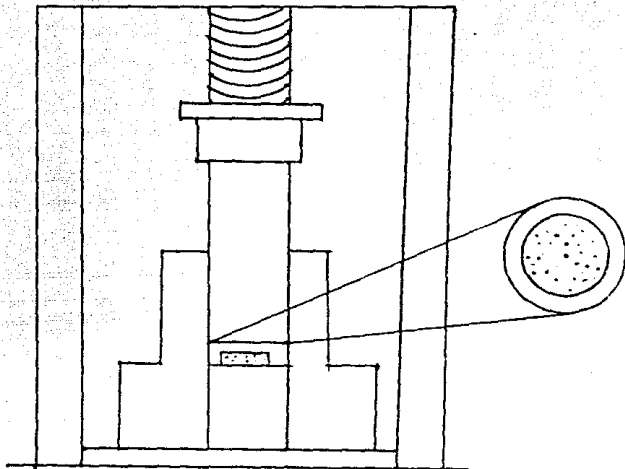


Fig. 4 Esquema que muestra la segunda compresión en Prensa Hidráulica para lograr la forma final de la tableta B. Observese cómo el núcleo de Indometacina queda centrado sobre el punzón inferior y dejando una de sus caras sin recubrir.

TABLA II

Resultados obtenidos en el conteo de partículas de Indometacina así como los diámetros, presentando las entidades usadas en los cálculos diámetros para el volumen, superficie y aritmético.

tamaño (μm)	(n_i) numero de partículas	(d_i) diámetro	$n_i d_i$ (μm)	$n_i d_i^2$ (μm^2)	$n_i d_i^3$ (μm^3)
	1-5	35	3.0	105	315.0
5-25	7	15.0	105	1575.0	23625.0
25-50	2	37.5	75	2812.5	105458.75
50-100	0	75.0	0	0.0	0.0
Suma total	44		285.0	4702.5	130038.75

(μm) = micrómetros.

TABLA III

Análisis de la distribución de las partículas de los granulados de Indometacina para las formulaciones A y B empleando el juego de tamices.

Número de malla	FORMULACION A ^a peso en g	FORMULACION B ^b peso en g
10	2.6294	14.4765
20	74.6374	28.6747
30	71.4484	11.0335
40	43.1347	3.6072
50	8.2118	2.2748
Base	4.605	8.079
TOTAL	204.122 g	68.1495 g

^a Cada fracción contiene granulado con Indometacina sin considerar la cera de carnauba.

^b Cada fracción contiene granulado con Indometacina sin considerar la cera de carnauba y la etil celulosa.

g = gramos.

IV. RESULTADOS.

IV.1. Determinación de pureza de la Indometacina.

Los cálculos para la determinación de pureza de la Indometacina se efectuaron siguiendo el análisis matemático, de acuerdo a las cantidades empleadas durante el análisis químico.

Aplicando la fórmula:

$$\frac{N \times v \times 357.8}{w} \times 100 \quad (3)$$

Donde:

N = Normalidad del Metóxido de Sodio

v = Volumen de Metóxido de Sodio consumido en la valoración de la indometacina.

w = Peso de la muestra de Indometacina

357.8 = Factor correspondiente a mg/meq de Indometacina

Sustituyendo los datos para N v y w en la ecuación (4) se calcula la pureza de la Indometacina la cual resulta ser igual a 99.28%.

Las especificaciones de la USP XXII se dan en un intervalo de 98.0 y 101.0%, con lo que se considera aceptable su pureza.

IV.2. Determinación del tamaño de la partícula usando el método de Carstensen.

En la Tabla II aparecen los datos para el número de partículas de

Indometacina, contados en el microscopio optico, asi como las entidades empleadas en los calculos de los diámetros medio aritmético d_n , volumen medio d_v , y medio de superficie d_s a partir de las siguientes ecuaciones:

$$d_n = \frac{\sum_{i=1}^N n_i d_i}{\sum_{i=1}^N n_i} \quad (4)$$

$$d_v = \frac{\sum_{i=1}^N n_i d_i^3}{\left(\sum_{i=1}^N n_i \right)^{1/3}} \quad (5)$$

$$d_s = \frac{\sum_{i=1}^N n_i d_i^2}{\left(\sum_{i=1}^N n_i \right)^{1/2}} \quad (6)$$

Resultando:

$$d_n = 285/44 = 6.47 \text{ micras}$$

$$d_v = 130038.75^{1/3}/44 = 14.35 \text{ micras}$$

$$d_s = 4702.5^{1/2}/44 = 10.33 \text{ micras}$$

IV.3 Tablas.

En la Tabla I se señalan las cantidades de excipientes y la cantidad de fármaco que componen cada una de las formulaciones utilizadas en la manufactura de las tablas A y B.

En la Tabla II se indican los resultados obtenidos en la cuenta de partículas de Indometacina en el microscopio óptico.

La Tabla IV y V representan la cantidad de fármaco liberado Q (mg) al tiempo t (horas) para las tabletas A y B respectivamente.

Las dimensiones de las tabletas A y B se determinaron en un promedio de 15 unidades, resultando que para la tableta A el peso promedio fue de 500 mg., su espesor de 6.7 mm. y su diámetro de 10.00 mm. Para la tableta B el peso promedio también fue de 500 mg. y su espesor de 3.95 mm., el diámetro fue de 12.8 mm. Las dimensiones citadas para la tableta B corresponden a la tableta obtenida en la Prensa Hidráulica.

El diámetro fue medido con el calibrador Vernier marca Mitutoyo, la dureza se midió usando el durómetro marca Chatillon y tiene como unidades $1 U = 0.25 \text{ kg/cm}^2$.

Los valores de las áreas para las tabletas A y B son calculados de la siguiente manera:

Para la tableta A se consideró como un pequeño cilindro y por lo

tanto se calculó el área usando la fórmula para el área de un cilindro:

$$\text{Area} = 2\pi r h + 2\pi r^2 \quad (7)$$

Donde:

r = radio de la base circular

h = altura (espesor de la tableta)

Para la tableta B, debido a que presenta un área constante que contiene el granulado de Indometacina y que durante los ensayos se mantiene en contacto con el medio de disolución, se usó para el cálculo del área la fórmula del área de un círculo:

$$\text{Area} = \pi r^2 \quad (8)$$

Donde:

r = radio del núcleo de Indometacina

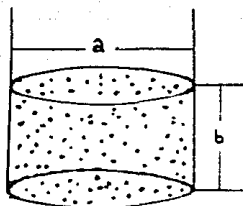
Las tablas VI y VII muestran la cantidad de fármaco liberado por unidad de área Q (mg/cm²) para las tabletas A y B respectivamente. En la tabla VIII aparecen los parámetros de regresión lineal para las gráficas de Q vs t^{1/2} de acuerdo con el modelo de difusión para las tabletas A y B.

La tabla IX presenta los valores para Q y para el tiempo en horas expresados en forma logarítmica para la tableta A, la tabla X correspondiente a la tableta B, representa también en forma

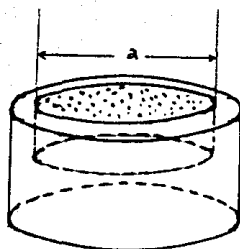
logarítmica los valores de Q y el tiempo en horas.

En la tabla XI aparecen los parámetros de regresión lineal para las gráficas de log de Q y el log del tiempo de acuerdo al perfil de liberación que presentaron las tabletas A y B.

En la figura 5 se esquematiza la estructura de las tabletas A y B indicando el área de superficie que contiene la Indometacina.



TABLETA A



TABLETA B

Fig. 5. Estructura de las tabletas A y B indicando el área de superficie que contiene al fármaco.

TABLETA A

$$a = 10.00 \text{ mm}$$

$$b = 6.69 \text{ mm}$$

$$\text{AREA} = 3.672 \text{ cm}^2$$

TABLETA B

$$a = 10.00 \text{ mm}$$

$$\text{AREA} = 0.785 \text{ cm}^2$$

TABLA IV

Cantidad de fármaco liberado Q^a (mg) al tiempo t en horas a diferentes velocidades de agitación en rpm para la tableta A.

Tiempo (h)	88 rpm		120 rpm		150 rpm	
	^b 37 C		^b 37 C		^b 37 C	
	Q^c (mg)		Q^c (mg)		Q^c (mg)	
0.0	0.00		0.00		0.00	
0.25	1.45	(0.21)	1.84	(0.13)	1.39	(0.12)
0.50	1.90	(0.19)	2.42	(0.35)	1.86	(0.18)
0.75	2.34	(0.21)	3.43	(0.44)	2.28	(0.17)
1.00	2.49	(0.22)	3.52	(0.57)	2.81	(0.27)
1.50	3.15	(0.17)	4.91	(0.33)	3.47	(0.08)
2.00	3.74	(0.28)	5.96	(0.25)	4.00	(0.14)
2.50	4.17	(0.42)	6.37	(0.53)	4.81	(0.02)
3.00	4.58	(0.58)	6.85	(0.58)	5.19	(0.09)
4.00	5.42	(0.63)	7.90	(0.70)	5.87	(0.02)
5.00	5.69	(0.53)	8.79	(0.68)	6.74	(0.08)
6.00	5.34	(0.67)	9.47	(1.67)	7.27	(0.09)
7.00	6.95	(0.59)	9.54	(0.74)		
8.00			10.88	(1.80)		

a Promedio de tres determinaciones b $\pm 1^\circ\text{C}$

c ± 3 rpm

(d) \pm desviación estándar

TABLA V

Cantidad de fármaco liberado Q^a (mg) al tiempo t en horas a diferentes velocidades de agitación en rpm para la tableta B.

Tiempo (h)	88rpm ^c		120 rpm ^c		150 rpm ^c	
	Q^b (mg)	(%)	Q^b (mg)	(%)	Q^b (mg)	(%)
0.00	0.00		0.00		0.00	
0.25	2.82	(0.10)	4.74	(0.72)	9.99	(0.58)
0.50	4.77	(0.47)	8.09	(1.13)	10.12	(1.22)
0.75	7.80	(0.72)	12.08	(0.11)	13.56	(3.82)
1.00	9.10	(1.00)	15.39	(0.45)	20.13	(2.10)
1.50	17.70	(1.83)				

a Promedio de tres determinaciones

b ± 1 °C

c \pm rpm

(%) ± 1 desviación estándar

TABLA VI

Cantidad de fármaco liberado por unidad de área Q (mg/cm^2) con respecto al tiempo t en horas a diferentes velocidades de agitación para la tableta A.

Tiempo (h)	^c 88 rpm	^c 120 rpm	^c 150 rpm
	^b 37 C	^b 37 C	^b 37 C
	Q (mg/cm^2)	Q (mg/cm^2)	Q (mg/cm^2)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.39	0.49	0.37
0.50	0.51	0.55	0.50
0.75	0.53	0.62	0.61
1.00	0.57	0.65	0.75
1.50	0.85	1.32	0.93
2.00	1.01	1.61	1.08
2.50	1.12	1.72	1.30
3.00	1.24	1.85	1.40
4.00	1.46	2.13	1.59
5.00	1.54	2.38	1.82
6.00	1.71	2.55	1.95
7.00	1.88	2.58	
8.00		2.88	

a Promedio de tres determinaciones

b ± 1 °C

c ± 3 rpm

TABLA VII

Cantidad de fármaco liberado por unidad de área Q (mg/cm^2)^a con respecto al tiempo a diferentes velocidades de agitación para la tableta B.

Tiempo	88 rpm ^c	120 rpm ^c	150 rpm ^c
	37°C ^b	37°C ^b	37°C ^b
37 C	Q (mg/cm^2)	Q (mg/cm^2)	Q (mg/cm^2)
0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	3.59	6.03	7.63
0.50	6.07	10.30	12.89
0.75	9.93	15.38	17.27
1.00	11.59	19.65	25.64
1.5	22.54		

a Promedio de 3 determinaciones

b $\pm 1^\circ\text{C}$

c ± 3 r.p.m.

TABLA VIII

Parámetros de regresión lineal para las gráficas Q vs $t^{1/2}$ de acuerdo al modelo de difusión para las tabletas A y B, a diferentes velocidades de agitación.

Velocidad de Disolución	TABLETA A	TABLETA B
88 RPM	$r^2 = 0.998$ $r = 0.999$ $m = 0.702$ $b = 0.011$	$r^2 = 0.831$ $r = 0.911$ $m = 16.779$ $b = -3.016$
120 rpm	$r^2 = 0.991$ $r = 0.995$ $m = 1.033$ $b = 0.137$	$r^2 = 0.942$ $r = 0.970$ $m = 19.350$ $b = -1.534$
150 rpm	$r^2 = 0.997$ $r = 0.998$ $m = 0.826$ $b = -0.053$	$r^2 = 0.924$ $r = 0.961$ $m = 23.910$ $b = -1.947$

TABLA IX

Resultados obtenidos para log del tiempo t en horas y el log de Q a diferentes velocidades de agitación para la tableta A.

log t	88 rpm	120 rpm	150 rpm
-0.60	- 0.42	-0.30	- 0.43
-0.30	-00.29	-0.18	-00.30
-0.12	- 0.20	-0.03	- 0.21
0.00	- 0.17	-0.02	- 0.11
0.17	- 0.07	0.12	- -.02
0.30	0.00	0.20	0.03
0.39	0.04	0.23	0.11
0.47	0.08	0.26	0.14
0.50	0.15	0.32	0.20
0.59	0.18	0.37	0.25
0.77	0.23	0.40	0.29
0.84	0.27	0.41	
0.90		0.45	

TABLA X

Resultados obtenidos para el log del tiempo t (horas) y el log de Q a diferentes velocidades de agitación para la tableta B.

log t	88 rpm	120 rpm	150 rpm
-0.80	0.55	0.78	0.88
-0.30	0.78	1.01	1.11
-0.12	0.99	1.18	1.23
0.00	1.06	1.29	1.40
0.17	1.35		

TABLA XI

Parámetros de regresión lineal para las gráficas del log de Q vs. log de t para las tabletas A y B, a diferentes velocidades de agitación.

Velocidad de Disolución	TABLETA A	TABLETA B
88 rpm	$r^2 = 0.997$ $r = 0.998$ $m = 0.483$ $b = -0.014$	$r^2 = 0.973$ $r = 0.986$ $m = 1.005$ $b = -1.116$
120 rpm	$r^2 = 0.990$ $r = 0.995$ $m = 0.511$ $b = 0.009$	$r^2 = 0.997$ $r = 0.998$ $m = 0.850$ $b = 1.281$
150 rpm	$r^2 = 0.996$ $r = 0.998$ $m = 0.543$ $b = -0.120$	$r^2 = 0.981$ $r = 0.990$ $m = 0.829$ $b = 1.306$

IV. 4 GRAFICAS.

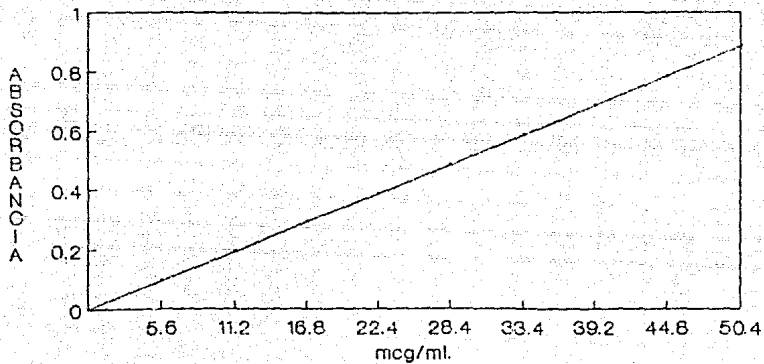
La gráfica 1 muestra la curva de calibración para la Indometacina, empleando como medio de disolución Buffer pH = 7.2 Agua Destilada (1:4).

Las gráficas 2 y 3 muestran los resultados de liberación del fármaco para las tabletas A y B respectivamente, a diferentes velocidades de disolución, Q'mg.

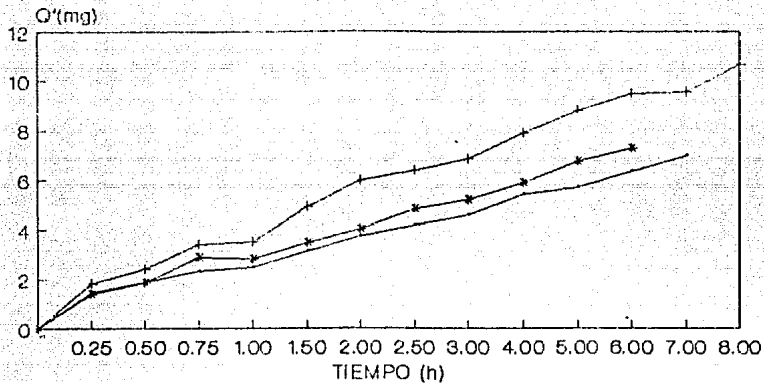
Con la finalidad de explicar el comportamiento de liberación se empleó el modelo matemático de Higuchi, así la gráfica 4 para la tableta A y la gráfica 5 para la tableta B, muestran la cantidad de fármaco liberado por unidad de área vs la raíz cuadrada del tiempo t a diferentes velocidades de agitación.

Las gráficas 6 y 7, para las tabletas A y B respectivamente, muestran los resultados de acuerdo al modelo de difusión pero utilizando logaritmos de base 10.

Las gráficas 8 y 9, muestran las constantes de liberación K' vs la velocidad de agitación (rpm) para las tabletas A y B respectivamente.

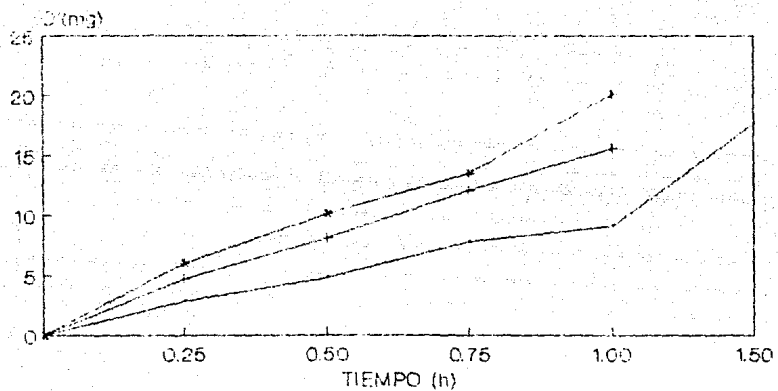


GRAFICA 1. CURVA DE CALIBRACION PARA LA
INDOMETACINA EN BUFFER DE FOSFATOS
pH=7.2-AGUA (1:4)



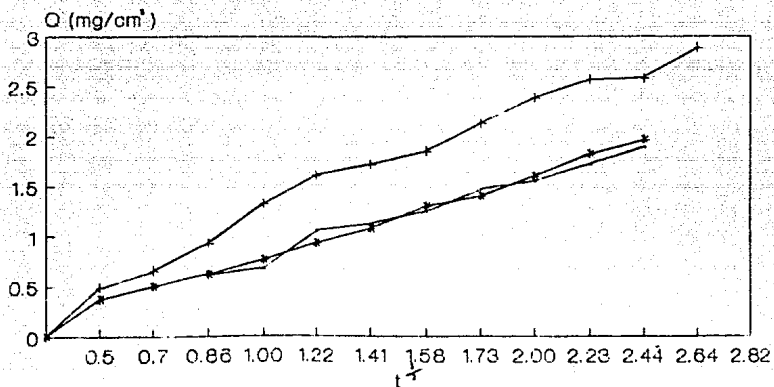
—○— 88 rpm —+— 120 rpm —*— 150 rpm

GRAFICA 2. CANTIDAD DE FARMACO LIBERADO Q' vs TIEMPO A DIFERENTES VELOCIDADES DE AGITACION. TABLETA A.



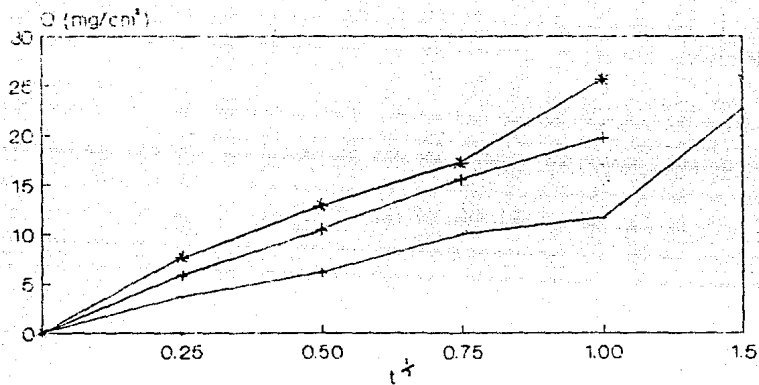
—○— 88 rpm - - -□- - - 120 rpm ·····△····· 150 rpm

GRAFICA 2. CANTIDAD DE FARMACO LIBERADO Q vs TIEMPO A DIFERENTES VELOCIDADES DE AGITACION. TABLETA B.



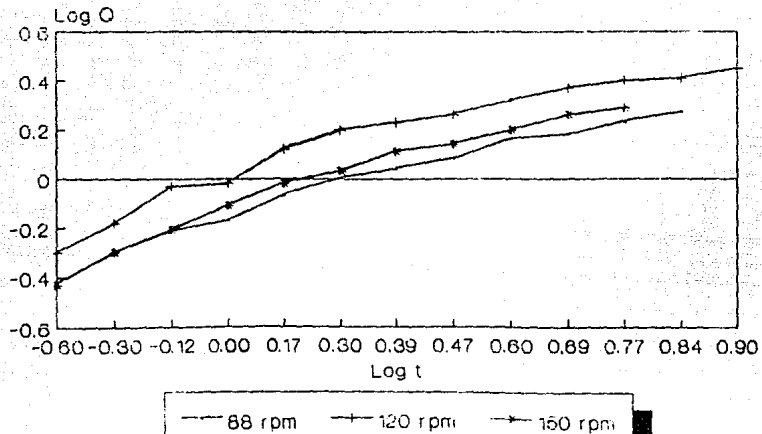
— 88 rpm + 120 rpm → 150 rpm

GRAFICA 4. CANTIDAD DE FARMACO LIBERADO POR UNIDAD DE AREA Q vs TIEMPO t A DIFERENTES VEL. DE AGITACION. TABLETA A.

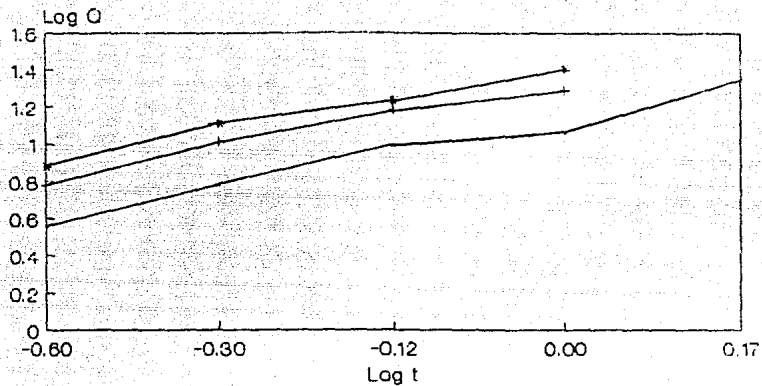


— 88 rpm + 120 rpm * 150 rpm

GRAFICA 5. CANTIDAD DE FARMACO LIBERADO POR UNIDAD DE AREA Q vs TIEMPO t A DIFERENTES VEL. DE AGITACION. TABLETA B

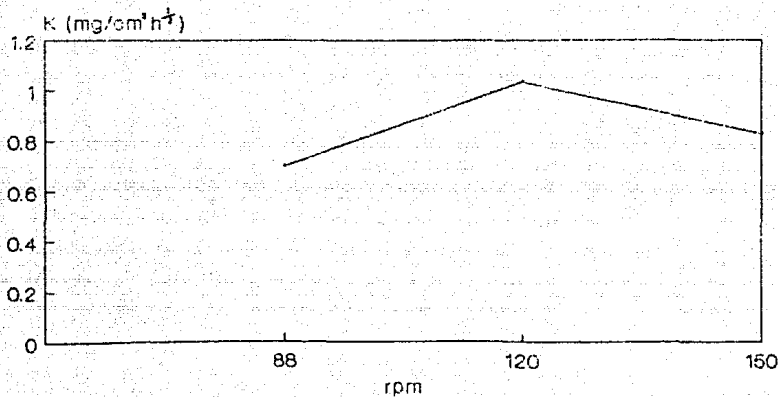


GRAFICA 6
Log Q vs Log t A DIFERENTES VELOCIDADES
DE AGITACION. TABLETA A.

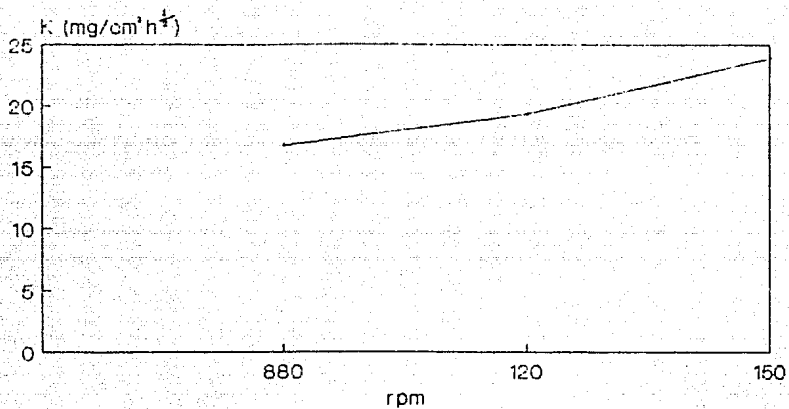


— 88 rpm —+ 120 rpm —+ 150 rpm

GRAFICA 7.
Log Q vs Log t A DIFERENTES VELOCIDADES
DE AGITACION. TABLETA B.



GRAFICA 8.
CONSTANTE K DE HIGUCHI vs VELOCIDAD DE
AGITACION. TABLETA A.



GRAFICA 9. CONSTANTE K DE HIGUCHI
vs. VELOCIDAD DE AGITACION.
TABLETA B.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

V. DISCUSION.

V.1. A las formulaciones ensayadas de acuerdo asu método de manufactura.

Como podemos observar en el presente trabajo, la cera de carnauba incluida en las formulaciones se empleó sin fundirla previamente, a diferencia de los trabajos realizados por Lechuga, Alvarez²⁰, Santiago A.²¹ y Grijseels "et all"²² en los que si la emplearon fundida.

En nuestro estudio del empleo de polímeros, como matrices, encontramos que para la tableta A (recubierta con cera de Carnauba) se encuentran presentes en la matriz la HPMC y EC siendo la proporción 1:25 v/w y para la tableta B (recubierta con cera de Carnauba y EC) encontramos que en la matriz solamente incluimos HPMC pero en mucho mayor proporción que en el caso de la tableta A, es decir, mientras que en la tableta A hay en la matriz 5 mg por tableta, en la tableta B hay 95 mg, otro punto de interes es que mientras en la tableta A hay un área de exposición mayor que en el de la tableta B, los gránulos de Indometacina en la tableta A expuestos al medio de disolución, se encuentran tanto en la superficie, como dentro de la tableta y los gránulos de Indometacina en la tableta B se encuentran juntos todos ellos, formando parte de una de las caras de la tableta en un área constante expuesta al medio de disolución, lo que probablemente ayudó en gran medida a la liberación más rápida del fármaco. Las anteriores características permiten diferenciar y comparar la

liberación del fármaco en los ensayos de disolución.

Los polímeros han sido utilizados ampliamente y se ha encontrado muy buena liberación a partir de ellos. Borodkin y Tucker²³ compararon la velocidad de liberación de fármacos mediante el empleo de 2 polímeros HPMC y acetato de polivinilo.

Similarmente otro trabajo desarrollado por Malamataris y Argierinos A.²⁴ estudiaron el empleo de polímeros en microesferas de acción sostenida con Indometacina y su mecanismo de liberación.

Las formulaciones para la manufactura de la Tableta A (tabla I) y la Tableta B y sus condiciones de trabajo, se consideraron adecuadas para lograr los núcleos de Indometacina con matriz polimérica soluble. En el caso de la tableta A fundamentalmente tratamos de establecer la influencia en el recubrimiento final después de la granulación, con la cera de carnauba. Tratando inicialmente de formar una matriz con los dos polímeros, uno soluble y el otro insoluble. En el caso de la tableta B, la idea es recubrir la Indometacina haciendo un núcleo empleando como matriz la hidroxipropilmetilcelulosa, posteriormente cubrir en seco el núcleo con una mezcla de etilcelulosa y cera de carnauba, siendo la relación 1:9 respectivamente. Es importante establecer que el tamaño de partícula del granulado fue controlado y se trabajó a 590 micras, (malla 30).

Es indudable que con este tipo de matrices la fuerza de compresión tanto de la tableta final, como la del núcleo, influyen directamente en la velocidad de liberación del fármaco por lo que este parámetro se mantuvo constante, tanto para la tableta A como

para la tableta B, teniendo un valor de 18.5 kg/cm^2 .

V.2. A la velocidad de agitación que influye en la velocidad de liberación del fármaco.

Desde el punto de vista de liberación del fármaco la velocidad de agitación puede influir en la misma, por lo que decidimos trabajar a tres diferentes velocidades (88, 120 y 150 rpm). De acuerdo a la preparación antes descrita para la tableta A, se puede ver que la formación de la matriz, ^{2.3.6.9.11} la fuerza de compresión ^{2.9} y la forma de la tableta, influyen en su liberación ya que como puede observarse en la tabla IV y la grafica II las liberaciones representan aproximadamente en 25% en un tiempo aproximado de 7 horas a 88 y 150 rpm y de 43% aproximadamente, a 120 rpm.

Aquí es importante enfatizar, de acuerdo a los trabajos realizados por Amidon en función de la influencia de la turbulencia creada en el seno de la solución.

Para nuestro caso, 120 rpm representan la mejor velocidad para este tipo de matrices, por lo que como una primera conclusión se puede establecer que para matrices poliméricas de este tipo no siguen una linealidad en función de la velocidad de agitación, en otras palabras, teóricamente se espera que a mayor velocidad de agitación exista mayor velocidad de liberación o mayor cantidad de fármaco liberado.

Otro aspecto importante de esta liberación es que estamos en la primera fase de la liberación, es decir, el sistema presenta hasta aproximadamente 9 horas una afinidad adecuada entre la

matriz-fármaco-medio de disolución-velocidad de agitación (120 rpm). Un estudio posterior nos pudiera llevar a establecer una relación entre la cantidad de polímero y la fuerza de compresión para obtener una tableta de acción sostenida adecuada para un periodo máximo de 10 horas considerando los resultados del presente estudio.

Para el caso de la tableta B, aparentemente la velocidad de liberación del fármaco es mayor además de cumplirse la linealidad en función de la velocidad de agitación; es decir, a mayor agitación mayor velocidad de liberación.

Se esperaba que la matriz formada por la hidroxipropilmetilcelulosa, de acuerdo a los trabajos realizados por R. Laacco y S. Eerikainen²⁵, nos proporcionara una liberación gradual y lo que nosotros tratábamos de establecer era la influencia del área expuesta en esa velocidad de liberación, sin embargo, no se obtiene una liberación con carácter de acción sostenida, ya que en aproximadamente una hora se tiene aproximadamente el 80% liberado.

Otra variable controlada en el presente trabajo, fue el aparato de disolución empleado ya que todos los ensayos fueron realizados en el mismo aparato, caso contrario lo demuestra un estudio realizado por Timko J. y Lordi N.²⁶ en el que evalúan las diferencias en disolución con distintos aparatos de disolución, usando pellets de acción sostenida conteniendo clorhidrato de papaverina.

Cabe señalar que el método usado en la determinación de la velocidad de agitación, descrita en el punto III.2.d., es adecuado

considerando que el carácter insoluble de la cera de canauba y la etilcelulosa permiten mantener constante el área de exposición de la tableta B, en donde se localiza el fármaco. Lo anterior se comprueba debido a que si se consiguieron definir los perfiles de disolución.

Al graficar la cantidad de fármaco liberado Q_t , con respecto al tiempo para cada tableta (gráficas 2 y 3), se pueden obtener pendientes que nos indican la velocidad de liberación del fármaco que estadísticamente proporcionan un intervalo de confianza del 95%.

V.3 Al modelo matemático que describe la liberación.

De acuerdo a la información con que se cuenta actualmente, acerca del mecanismo de liberación en tabletas de acción sostenida, empleando matrices inertes, la liberación para las tabletas A, ensayados en el presente trabajo, se observa que siguen el comportamiento descrito mediante el modelo de la raíz cuadrada de Takero Higuchi.

Los resultados obtenidos se analizaron principalmente enfocándolos hacia el modelo de difusión y sólo para este mecanismo de liberación se hace mención a lo largo de las actividades desarrolladas durante el análisis de los resultados.

Una vez establecido el modelo matemático que describe la liberación del fármaco para las tabletas A y B, se realizó un tratamiento matemático a la ecuación de Higuchi para obtener

ecuaciones que lleven a confirmar que la elección del modelo es la adecuada.

Si nosotros trabajamos el modelo como un modelo de liberación fickiana y haciendo el tratamiento log aritmético a la ecuación (2), obtenemos la ecuación (3).¹⁸

$$\log Q = \log K + 1/2 \log t \quad (9)$$

La ecuación (9) indica que al graficar $\log Q$ vs $\log t$, las pendientes de cada una de las rectas deberá ser igual a 0.5 para cada velocidad de agitación.

Con el empleo de la ecuación (2) observamos que este mecanismo sólo cumple para la tableta A (ver Tabla XI) donde además es importante enfatizar que el mismo mecanismo de liberación es independiente de la velocidad de agitación en la disolución, aspecto que no cumple para la tableta B cuya pendiente es mayor que 1.

Si observamos las gráficas 4 y 5, de la cantidad liberada en función de la raíz cuadrada del tiempo, existe una mayor linealidad para la tableta A y obtenemos una mayor correlación, lo que implica una menor dispersión de los resultados, trabajando el sistema para la tableta A a 150 rpm y para la tableta B a 120 rpm estableciendo nuevamente que la turbulencia creada en función de la velocidad de agitación, influye en el mecanismo de liberación del fármaco.

VI. CONCLUSIONES.

1. Las formulaciones ensayadas en el presente trabajo, pueden ser consideradas adecuadas para la obtención de núcleos con matriz polimérica soluble y que proporcionen liberación sostenida, estableciendo que la velocidad de liberación de Indometacina es función de la relación de polímeros HPMC-EC.

2. Con el método de manufactura empleado en esta investigación se puede lograr recubrir un núcleo de Indometacina con materiales insolubles, para dejar un área expuesta constante como es el caso de la Tableta B.

3. La cinética de disolución a diferentes velocidades de agitación, se describe mediante el modelo de difusión descrito por la ecuación de Higuchi para la Tableta A.

4. La cinética de disolución a diferentes velocidades de agitación para el caso de la Tableta B, no puede ser descrito mediante la ecuación de Higuchi.

5. El polímero usado como matriz soluble (HPMC) es adecuado porque permite comparar la conducta de liberación del fármaco, cuando en el núcleo se le une a otro polímero insoluble (EC) y cuando está en el núcleo únicamente él.

6. Las diferencias observadas en la cantidad liberada de fármaco están influenciadas por la velocidad de agitación del medio de disolución y por su proceso de manufactura.

7. El presente trabajo puede ser empleado en lo sucesivo, para la continuación en las investigaciones referentes al estudio de las variables que influyen en la liberación de fármaco embebido en matrices solubles.

VII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jung H. Espinoza C., Abundis O. Rev. Mex. Cienc. Farm. 20 (5); 18-21 (1990).
- 2.- KoPcha M. Lordi N G. Drug Dev Ind. Pharm. 14 (10); 1399-1427 (1988).
- 3.- Shangraw R. F., Drug Dev Ind Pharm. 14 (2-3); 319-335 (1988).
- 4.- Desai S. J., Simonelli A P., Higuchi W. I. J. Pharm Sci. 54 (10); 1459-1464 (1965).
- 5.- Intiaz S. H., Becker H. CH. J. Pharm Sci. 59 (4); 511-513 (1970).
- 6.- Shuartz J.B., Simonelli A.P., Higuchi W.I., J. Pharm Sci. 57 (2); 278-292 (1968).
- 7.- Shroeder H. G., Dakkuri A., De Luca P.P., J. Pharm Sci. 67 (3); 350-353. (1978).
- 8.- Higuchi T. J. Pharm Sci. 52 (12); 1145-1149 (1963).
- 9.- Dakkuri A., Shroeder H. G., De Luca P.P., J. Pharm Sci. 67 (3); 354-357. (1978).
- 10.- Dakkuri A., Butler D. L., De Luca P.P., J. Pharm Sci. 67 (3); 357-350. (1978).
- 11.- Seta Y., Higuchi F., Kawahara Y., Nishimura K., Okada R., Inter J. Pharm 41; 245-254. (1988).
- 12.- Higuchi T., J. Pharm Sci. 50 (10); 874-875 (1961).
- 13.- Schwartz J.B., Simoneul A. P., Higuchi W.I., J. Pharm Sci. 57 (2); 274-277. (1988).

- 14.- Goodman Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapeutica p.p.275-276. 4a. Ed. (1970).
- 15.- Bucktar G., Efentakis M. Inter. J. Pharm. 62: 157-163 (1990).
- 16.- The United States Pharmacopeia. The National Formulary USP XXII PP. 689-692. 1784-1785, 1578-1580.
- 17.- The Index Merk & Co. Inc. 9th Ed. p. 4840.
- 18.- Curso de Análisis Farmaceutico p.p. 70-71, Kenett Connors.
- 19.- Carstensen J. T. "Solid & Solid of Desage Farms". p. 939. Ed. John Willey & Sons., New York (1960).
- 20.- Lechuga D., Alvarez F., "Efecto de los surfactantes hidrofílicos sobre la liberación de clorhidrato de papaverina de una matriz de cera inerte" Tesis FES-C U.N.A.M. (1985).
- 21.- Santiago A., "Influencia de la solubilidad de tres farmacos en su velocidad de liberación de una matriz cerosa 'in vitro'". Tesis. FES-C U.N.A.M. (1987).
- 22.- Grijseels H. "et all". Intern J. Pharm. 14; 305 (1988) (1983).
- 23.- Borodkin S., Tuckert F. J. Pharm Sci. 63; 1362 (1974).
- 24.- Malamataris S. y Argerinos A., Inter J. Pharm 62; 105-111 (1990).
- 25.- R. Laakso and S. Garikainen. Inter J. Pharm. 67; 78-88. (1991).
- 26.- Tinko R. J., Lordi N. G., J. Pharm Sci. 67 (4); 496-500 (1978).
- 27.- Reyes C. P., Bioestadística Aplicada. p.p. 163-170; Cap.7 (1987). Ed. Trillas.