

42

JY



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**FORMULACION DE UN RECUBRIMIENTO
MICROACARREADOR PARA GRISEOFULVINA
MICRONIZADA.**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MA. DE JESUS OSEGUERA GODINEZ**

**U N A M
F E S
ZARAGOZA**



**ASESORES: Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES
Q.F.B. RAMON SOTO VAZQUEZ**

MEXICO, D.F.

JUNIO 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

NOMBRE:

MARÍA DE JESÚS OSEGUERA GODÍNEZ
CLAUDIA CERVANTES RUIZ

ORIENTACIÓN: Farmacia

TÍTULO DEL PROYECTO:

**FORMULACION DE UN RECUBRIMIENTO MICROACARREADOR
PARA GRISEOFULVINA MICRONIZADA.**

ÁREA ESPECÍFICA DEL PROYECTO:

Tecnología Farmacéutica

NOMBRE DEL ASESOR:

Q.F.B. Patricia Parra Cervantes
Q.F.B. Ramón Soto Vázquez

LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL TRABAJO:

Planta Piloto de la Facultad de Estudios Superiores, Zaragoza.



DEDICATORIAS

*No importa mucho lo que se tenga,
ya que realmente lo que importa,
es lo que se da
además de lo que se vive,
así como con quién y qué se comparte.*

*Por ello, comparto este trabajo con Dios,
mis padres, hermanos, seres queridos
y con todos aquellos que de alguna forma
contribuyeron directa o indirectamente con él.*

**“La mayor parte de los FRACASOS nos vienen
por querer adelantar la hora de los ÉXITOS”.**

Amado Nervo.

A DIOS

Señor Padre y Dueño de mi vida. Que guías e iluminas mi camino,
que bajo tu mano, protección, amparo y amor,
me has enseñado a caminar a través de este mundo de rosas y espinas.
No tengo más que agradecerte
por la vida y salud de mis padres, hermanos y seres queridos,
por estar siempre conmigo,
por permitirme construir y seguir mi camino,
por los logros, tropiezos, tristezas, y alegrías,
por cuanto tengo, por cuanto soy, por cuanto me das
y por mucho más. GRACIAS SEÑOR

A MIS PADRES

Fidel O. E. y Rosa G. A., Con gran cariño y admiración,
por su amor y apoyo, por haber guiado mis pasos,
por creer en mi y enseñarme a seguir adelante,
por estar siempre a mi lado compartiendo una vida,
por cuidar y ver siempre por mí. LOS AMO.
Hoy que termino parte de mis estudios y da principio
mi carrera profesional, no tengo más que darles las GRACIAS,
por la mejor de las herencias, y por lo que ha sido mi vida,
por siempre mi AMOR y RESPETO para ustedes,
porque con nada puedo pagar todo lo que me han dado.

GRACIAS A MIS HERMANOS.

Rosa, Fidel, Jaime, Claudia I y Gilberto.
Por el cariño que nos mantiene unidos, por estar conmigo,
por ser mis hermanos y todo lo que ello implica,
por todo lo que hemos vivido y compartido,
y por lo que nos falta por vivir y compartir.
LOS QUIERO MUCHO.
Se que hay diferentes caminos para llegar a la felicidad,
y ustedes han formado parte de ellos,
por eso deseo que en un futuro no muy lejano,
el paso de concluir cada una de nuestras metas nos traiga
éxito, paz, armonía, satisfacción y felicidad,
porque todavía nos queda mucho camino por recorrer.

GRACIAS (por darme la oportunidad de trabajar con ustedes).

A la Q.F.B. Patricia Parra Cervantes.

Por contribuir de manera importante en mi formación profesional,
por compartir generosa y desinteresadamente su experiencia,
por su confianza, por su apoyo, por su amistad, por sus consejos,
por su preocupación y cariño.

Al Q.F.B. Ramón Soto Vázquez.

Por este proyecto y la asesoría en su elaboración,
por compartir sus conocimientos, por la confianza brindada,
por su amistad, por sus comentarios y aportaciones,
por sus sugerencias y por facilitarme todo lo que estuvo a su alcance.

AGRADEZCO a mis amigos y compañeros.

Sonia, Miguel, Laura, René, Verónica, Francisco, Ignacio, Juan, Fernando,
J. Carlos SH, Carlos, César, Idalia, Guillermo, Jorge, Angel, Eunice.
Por los bellos recuerdos de los momentos agradables y divertidos,
por su entusiasmo, apoyo, cariño y afecto, por las travesuras,
por su amistad desinteresada, ya que por ser como son,
los tengo presentes. En especial a:

Armando Ramírez M. GRACIAS, por tu entusiasmo,
por tu cariño, preocupación y afecto, por animarme,
por los buenos momentos y por lo que pasamos.

Ma. Guadalupe Zavaleta M. Por su amistad sincera,
por los buenos y malos ratos que pasamos,
por las tristezas y alegrías compartidas,
por verme mejor de lo que soy,
por apoyarme y darme ánimo cuando más lo he necesitado,
por aceptar y respetar mis decisiones y sobre todo
por el gran cariño que me tienes.
No Te Detengas Sigue Adelante.

Antonino Saenz P. Porque aunque tenemos poco tiempo de conocernos,
te estimo y aprecio, por animarme, brindarme confianza y tratar de
ayudarme o apoyarme en momentos difíciles, GRACIAS.

CONTENIDO

Resumen	
1. Introducción	i
2. Fundamentación	
2.1. Características de los hongos microscópicos	1
2.2. Microacarreadores	1
2.3. Microesferas	4
2.4. Recubrimientos	7
2.5. Características generales de las sustancias de recubrimiento utilizadas	14
2.6. Mecanismos de absorción de fármacos en el organismo humano	17
2.7. Disolución	23
2.8. Características de la griseofulvina	26
3. Planteamiento del problema	33
4. Objetivos	36
5. Hipótesis	37
6. Metodología	38
6.1. Recubrimiento de sacarosa con jarabe simple	44
6.2. Prueba de solubilidad para recubrimientos en estudio	45
6.3. Prueba de aspersión para material de recubrimiento sobre sacarosa	45
6.4. Prueba de impregnación	46
6.5. Prueba de adherencia	46

6.6. Reología para griseofulvina y mezclas de griseofulvina-aditivo antadhaciente.....	46
6.7. Comportamiento de griseofulvina y mezclas en el bombo grageador	47
6.8. Prueba de aspersión	48
6.9. Prueba de solubilidad para griseofulvina con recubrimiento.....	48
6.10. Prueba de aspersión de la solución griseofulvina-recubrimiento a microesferas inertes	48
6.11. Microesferas recubiertas con griseofulvina y material de recubrimiento	49
6.12. Implementación de un método analítico para la cuantificación de griseofulvina en las microesferas recubiertas	49
6.13. Método analítico para cuantificación de griseofulvina en microesferas recubiertas	63
6.14. Prueba de disolución para microesferas recubiertas	64
7. Resultados.....	66
8. Análisis de resultados	90
9. Conclusiones	95
10. Sugerencias	96
11. Anexo	97
12. Bibliografía	111



RESUMEN

RESUMEN

En el presente trabajo, se pretendió desarrollar experimentalmente la formulación de un recubrimiento microacarreador para griseofulvina micronizada. Partiendo del intento por recubrir a la griseofulvina con los acarreadores, lo cual no se logra por problemas asociados con ésta, como fueron solubilidad, adherencia al metal, vidrio, una mala reología y la falta de existencia de una cascada de griseofulvina en el bombo, por lo cual se desarrolló experimentalmente el recubrimiento de microesferas inertes con griseofulvina y el material de recubrimiento, siendo este último polietilenglicol, castorwax, colesterol y ácido esteárico, respectivamente, evaluando el efecto concentración-recubrimiento por medio de la prueba de disolución in vitro que se implementó. (La etapa de preformulación se muestra y discute en el Anexo, página 97)

Con las pruebas de solubilidad se encontró que el cloruro de metileno era el disolvente de elección, ya que en él, tanto el material de recubrimiento como la griseofulvina son solubles, lográndose con ello preparar la solución de aspersión para la producción de microesferas recubiertas para cada uno de los recubrimientos, a una concentración del 2 y del 20%.

También se llevó a cabo la implementación del método analítico para la cuantificación de griseofulvina presente en las microesferas recubiertas, siendo confiable y adecuado el método que emplea una solución de laurilsulfato de sodio al 4% y una mezcla de metanol-agua (4:5).

Debido a que los microacarreadores son sistemas que aumentan el acceso del fármaco al sitio de acción incrementando su actividad farmacológica con la consecuente disminución de los efectos adversos, se pretende que con el desarrollo de un recubrimiento microacarreador para griseofulvina mejore su absorción y minimice los efectos adversos.

Al realizar la cuantificación se encontró que los lotes tenían concentraciones de PEG-G (griseofulvina-G) 0.72-1.14 y de 9.72-11.51%, Castorwax-G 0.69-0.76 y 5.61-10.66%, Colesterol-G 0.40-0.50 y 3.89-4.69%, Ac.esteárico-G 0.54-0.66 y 14.57-17.94%. La disolución de las microesferas recubiertas presento en los perfiles de disolución que las microesferas recubiertas con PEG-G, y las recubiertas con Ac. esteárico-G, tenían mayor velocidad de liberación, pero para ningún caso se logro obtener su $K_{d_{50\%}}$ debido a que no se ajustaron a los modelos cinéticos en este trabajo estudiados (Orden cero, primer orden y Higuchi).

Se observó cómo el recubrimiento y la concentración a la que se encuentran, influyen en la velocidad de disolución de las microesferas recubiertas. Con los resultados obtenidos y el desarrollo de cada uno de los objetivos particulares se llegó a cumplir con el objetivo principal que fue desarrollar la formulación de un recubrimiento microacarreador para griseofulvina micronizada, con lo cual obtuvimos un microacarreador que esperamos aumente el acceso del fármaco al sitio de acción, incrementando su actividad farmacologica con la consecuente disminución de los efectos adversos, pero esto último habria que comprobarlo realizando pruebas in vivo, ya que las pruebas in vitro sólo nos dan la noción de que ésto es factible, pero hay que recordar que no es lo mismo un sistema in vitro que in vivo. Asimismo sugerimos escalar, establecer su modelo cinético y probar otros sistemas de recubrimiento.



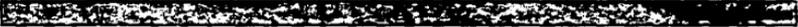
INTRODUCTION

I. INTRODUCCIÓN

La Industria Farmacéutica, ha tenido por política la fabricación de medicamentos de mejor calidad que presenten menos efectos colaterales y una mayor biodisponibilidad a un bajo costo. Y dentro de los esfuerzos que realiza, encontramos el desarrollo de medicamentos de liberación controlada, y más recientemente, el desarrollo de liposomas y acarreadores, que tienen como objetivo el mejoramiento de los diversos sistemas farmacéuticos.

Este trabajo forma parte de un proyecto de investigación que se desarrolla en la Planta Piloto Farmacéutica de la FES Zaragoza (UNAM), titulado "Formulación de tabletas de Griseofulvina en base a microacarreadores".

Por otro lado, en nuestro país, uno de los principales problemas de salud lo constituyen las parasitosis de todo tipo, entre ellas las externas producidas por hongos conocidas como micosis, las cuales presentan características especiales para su tratamiento, debido a la resistencia de estos microorganismos. En su tratamiento se emplean algunos agentes antimicóticos como el miconazol y la griseofulvina, este último es un antibiótico fungicida que se obtiene por vía sintética. En nuestro país, la griseofulvina está indicada en el tratamiento de las tiñas ocasionadas por *Trichophyton rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale*, *T. verrucosum*, *T. megnini*, *T. gallinae*, *T. crateriforme*, *T. sulphureum*, *T. schoenleini*, *Microsporum audouinii*, *M. canis*, *M. gypseum*, *Epidermophyton floccosum*; sin embargo, la griseofulvina es insoluble en agua, por lo que se recomienda su ingestión con comidas abundantes en grasas, con la finalidad de que el principio activo sea englobado con los lípidos. Esta situación provoca que se absorba con una velocidad impredecible, por lo cual es necesario desarrollar formas farmacéuticas que ayuden a resolver este problema.



Por ello se consideró el “desarrollar la formulación de un recubrimiento acarreador para griseofulvina micronizada, que permita a dicho principio activo ser absorbido de manera eficiente y a una velocidad predecible, ya que se espera facilitar el viaje del principio activo por las barreras biológicas, manteniendo su integridad”

Para ello, se realizó una revisión de los aspectos teóricos relacionados con los acarreadores, con las micosis y con la griseofulvina, para posteriormente alcanzar el objetivo, a través de pruebas de solubilidad, aspersión, impregnación, etc. por medio de la metodología de trabajo propuesta.

Se logró establecer una formulación de un recubrimiento acarreador para griseofulvina micronizada, utilizando como material de recubrimiento al polietilenglicol, al castorwax, al colesterol y al ácido esteárico respectivamente. Siendo el polietilenglicol (hidrofílico) y el ácido esteárico (lipofílico) los acarreadores de mejor comportamiento lo cual se puede apreciar por medio de sus perfiles de disolución.

También hay que mencionar que se logró implementar el método de análisis cuantitativo para griseofulvina micronizada presente en las microesferas recubiertas con griseofulvina y cada uno de los recubrimientos ya mencionados anteriormente, en el cual se utiliza una solución de laurilsulfato de sodio al 4% y una mezcla de metanol-agua (4:5) como disolvente.

Los resultados obtenidos permiten proporcionar información sobre los recubrimientos utilizados para la formulación del microacarreador y la implementación del método analítico cuantitativo para griseofulvina micronizada, lo que la convierte en confiable.



FUNDAMENTATION

2. FUNDAMENTACIÓN DEL TEMA

2.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS HONGOS MICROSCÓPICOS.

Las células de los hongos individuales poseen paredes rígidas que rodean el citoplasma. Las paredes celulares están compuestas de quinina y un complejo quinina-celulosa. El protoplasma está incluido en una membrana citoplasmática semipermeable y contiene uno o más núcleos pequeños, además de vacuolas, gránulos y gotitas.

Las células del hongo suelen ser cilíndricas y el tamaño es variable. El diámetro va desde 2 a 5 micras, siendo de 2 a 4 veces más largos que anchos. (1)

Los hongos son eucariotas desprovistos de clorofila. El cuerpo vegetativo de los hongos no presenta ninguna organización en raíces y tallos, carece de elementos conductores, poseen núcleos verdaderos. Los hongos crecen en todos los climas de la Tierra, viven en medios acuáticos o en ambientes húmedos, pero también en ambientes relativamente secos. (2)

2.2. MICROACARREADORES.

Cuando un fármaco se administra al organismo se encuentra con una serie de obstáculos de carácter físico, químico o biológico, mismos que deben de ser librados para lograr el objetivo terapéutico deseado, ya que de lo contrario se producen alteraciones no deseadas en el momento de atravesar alguna barrera, o bien, que sufra difusión de manera que al llegar lo haga en menor concentración que la que se administró inicialmente. (3)



Un microacarreador es un sistema transportador de fármacos, el cual puede ser farmacéutico o biológico, que sin alterar la estructura química de los principios activos, permite incrementar el acceso al sitio de acción, aumentando su actividad con dosis menores y disminuyendo efectos colaterales. (3)

Los requisitos fundamentales para el diseño de un sistema acarreador a nivel farmacológico son: (3)

- Mantenimiento de la actividad biológica del fármaco
- Restricción de la distribución del fármaco al sitio deseado
- Acarreo suficiente del fármaco para obtener efecto terapéutico
- Liberación controlada y predecible
- Impedir efectos inmunogénicos o características no deseadas del fármaco
- Ser biodegradable y no tóxico

Los sistemas acarreadores se clasifican en función de sus características estructurales en:

- Macromoleculares
- Particulados - Biológicos y - Sintéticos (3)

Los parámetros que se consideran para la evaluación de estos sistemas son: (4)

- Selectividad
- Carga
- Inmunología
- Toxicidad
- Alcance de enfermedades
- Viabilidad farmacéutica (4)

Las ventajas que éstos ofrecen a la liberación del fármaco en el sitio específico están divididas en tres categorías: (5)

1. Procesos biológicos
2. Efectos relacionados al fármaco
3. Efectos relacionados al acarreador (5)

La literatura científica describe varios métodos y materiales por los cuales se pueden preparar acarreadores. Los materiales más comúnmente empleados incluyen aquellos que son de recubrimiento: grasas, ésteres grasos o alcoholes, ceras, resinas, gomas, polímeros y plásticos.

El procedimiento general puede ser cualquiera de los siguientes: (6)

1. Recubrimiento del fármaco con sustancias las cuales resisten o son lentamente solubles en fluidos intestinales.
2. Formación de un complejo químico con el fármaco.
3. Unión del principio activo a una resina de intercambio iónico.
4. Introducción del fármaco en una matriz, la cual gradualmente libera los ingredientes activos. (7-16)

Así mismo se han utilizado materiales poliméricos hidrofílicos o hidrofóbicos como acarreadores para liberar fármacos de tamaño pequeño o medio, péptidos u otros productos biológicos. (17)

2.3. MICROESFERAS

La microesferización es un proceso o técnica por la cual se aplican finas cubiertas de manera reproducible a pequeñas partículas de sólidos, gotitas de líquidos o dispersiones para formar microesferas.(18)

Una *microesfera* es aquella partícula que contiene distribuido al principio activo; esto es, la estructura interna es la matriz del principio activo y el excipiente generalmente es polimérico. Las microesferas miden de 0.01 a 100 μ .(18)

Las microesferas tienen muchas características que las diferencian de otros sistemas convencionales, las cuales son(18):

- Proteger materiales reactivos del medio ambiente.
- Manejo seguro de los materiales que son tóxicos y nocivos
- Manejo de sólidos
- Enmascara sabores y olores desagradables
- Preparación de polvos para fluidos
- Modificación de propiedades físicas del fármaco
- Control y mantenimiento de la liberación del fármaco.

La preparación de las partículas de forma irregular a esferoidal puede ser por aspersión, granulación, compactación-molienda, goteo-fusión o extrusión-esferonización.

La técnica de recubrimiento más común, a nivel industrial, es por aspersión en bombo, en discos rotatorios o en equipo de lecho fluido. En menor proporción se emplean técnicas de coacervación, de separación de fases, secado por aspersión o congelación por aspersión (18).

Las microesferas se separan en cuatro categorías en base a sus métodos de preparación que son (19):

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| 1) Coacervación | 2) Polimerización interfacial |
| 3) Métodos electrostáticos | 4) Métodos mecánicos. |

1) COACERVACION. El proceso puede ser simple o complejo, básicamente consiste en tres pasos (19):

- a) Formación de tres fases inmiscibles: líquido manufacturado (fase vehículo), un material nuclear (fase fármaco) y una fase de material de recubrimiento.
- b) Depósito del polímero de recubrimiento líquido por sorción alrededor del material nuclear bajo un mezclado físico controlado de las tres fases.
- c) Rigidización del recubrimiento, usualmente por ligandos o técnicas de desolvatación para formar una microesfera.

COACERVACION SIMPLE

Es un proceso que involucra la adición de una sustancia fuertemente hidrofílica a una solución coloidal. Esta adición produce la formación de dos fases, una rica en gotas coloidales y otra pobre en estas gotas de hidratación. (19)

COACERVACION COMPLEJA

Es un proceso dependiente del pH. Si éste se encuentra debajo de un valor crítico, las microesferas no se formarán. Usualmente este sistema funciona con más de un coloide, ejemplo: goma arábiga y gelatina.

2) POLIMERIZACION INTERFACIAL.

Este método se basa en la formación de un polímero en la interfase, para esto se requiere de dos monómeros, uno va a estar en la fase discontinua, y el segundo en la fase continua.

La reacción de los dos monómeros en la interfase causa polimerización. Un agente externo puede ser adicionado para que actúe como agente ligando, para efectuar la polimerización en la interfase y prevenir alguna fase de migración. (19)

3) MÉTODOS ELECTROSTÁTICOS. Este proceso involucra atomizar juntos el material de la pared (recubrimiento) y el material nuclear. El aerosol producido puede contener cargas opuestas. Tres cámaras son usadas para este proceso, dos para la atomización de la pared y el material nuclear, y la tercera para el mezclado. Los iones de carga opuestos son generados y depositados sobre las gotas del líquido mientras éstos son atomizados. (19)

4) MÉTODOS MECÁNICOS. Los métodos mecánicos son muy variados, entre estos podemos nombrar como los más importantes (19):

a) Secado por atomización. "Spray drying". Es producido por la dispersión del material nuclear en la solución de recubrimiento. Esta dispersión es después atomizada a través de una corriente de aire; el aire es usualmente caliente para remover el solvente del material de recubrimiento.

b) Congelamiento por atomización. "Spray congelating". En este proceso, el núcleo se dispersa en un medio líquido y se somete posteriormente a atomización. Al ser sometido a atomización se produce un enfriamiento que provoca el congelamiento y se solidifica produciéndose de esta manera la microsferonización.

c) Recubrimiento de lecho fluidizado. Se basa en suspender las partículas en el lecho de aire al mismo tiempo que se dispersa sobre ellas, en forma de fina lluvia una solución de material de recubrimiento.

d) Recubrimiento con bombo. El recubrimiento se aplica en solución o con un spray atomizador, con el propósito de dispersarlo en el material nuclear. Usualmente para remover el solvente del recubrimiento se pasa aire caliente. (19)

2.4. RECUBRIMIENTOS

Como recubrimientos se utilizan principalmente capas de azúcar (recubrimiento convencional) y cubiertas de polímeros. Las formas de liberación controlada, emplean polímeros, bombas osmóticas y matrices de liberación. Es conveniente mencionar que éstos últimos sistemas resultan compatibles para utilizarse con acarreadores.

El revestimiento es uno de los procesos farmacéuticos más antiguos que todavía subsiste, éste se reconoce más como un arte que como una ciencia, que en los últimos 20 ó 30 años produjo adelantos importantes en la tecnología de cobertura. En los primeros años de esta transformación surgió una tecnología por completo nueva, la de cobertura por una película, logrando buenos resultados al utilizar sistemas de revestimiento con disolventes orgánicos muy volátiles. (20)

Existen cuatro técnicas principales para aplicar revestimientos a las formas posológicas farmacéuticas sólidas:

- 1) cobertura con azúcar
- 2) cobertura con película
- 3) microencapsulación
- 4) cobertura por compresión

Cobertura con azúcar es el método más antiguo, y consiste en el depósito, a partir de una solución acuosa, de coberturas basadas en su mayor parte en sacarosa como materia prima, el proceso es largo y tedioso.(20)

Cobertura con película consiste en el depósito de resinas como una fina membrana sobre la forma posológica a partir de soluciones que al principio tenían como base un disolvente orgánico pero que cada vez más dependen del agua como disolvente primario.

Formulación

La **microencapsulación** y la **microesferulización** son una forma modificada de cobertura con película que solo difiere de ésta en el tamaño de las partículas (o de las gotitas del líquido) que se han de revestir y en los métodos con los cuales se hace. Se basa en métodos mecánicos con revestimiento en bandeja, técnicas de suspensión neumática, técnicas centrifugas de orificios múltiples y técnicas de secado al rocío modificadas, o bien, en técnicas fisicoquímicas que entrañan separación física de coacervación, en que el material se ha revestido suspendido en una solución del polímero. La separación física se facilita por medio de la adición de un polímero incompatible no disolvente, sales inorgánicas y alterando la temperatura del sistema.(20)

La **cobertura por compresión** incorporada al uso de máquinas tableteadoras modificadas, permite la compactación de una cubierta seca alrededor del centro de la tableta producida en la misma máquina. La ventaja es que elimina el uso de cualquier disolvente, sea acuoso u orgánico.

Cobertura con película de formas posológicas sólidas. La cobertura con película consiste en depositar una membrana fina pero uniforme en la superficie del sustrato. La flexibilidad permite considerar otros sustratos más, los revestimientos se aplican de manera incesante en un lecho móvil de material, por lo general con una técnica de rociado, si bien se han usado procedimientos de aplicación manual. (20)

La cobertura con película fue introducida a comienzos de la década de 1950, el éxito con este método, se debe atribuir a sus grandes ventajas, que comprenden (20):

- 1) Aumento mínimo de peso
 - 2) Reducción de los tiempos de proceso
 - 3) Mayor eficiencia y rendimiento del proceso
 - 4) Mayor flexibilidad en las formulaciones
 - 5) Mayor resistencia al astillado de la cubierta.
-
-

Resumen

Las principales ventajas de este proceso obedecen a la mayor volatilidad del disolvente orgánico. Las desventajas se atribuyen en particular a los disolventes orgánicos empleados en el proceso y comprenden: peligros por inflamabilidad, peligros por toxicidad, preocupaciones por la contaminación ambiental y el costo.(20)

Desde su introducción se ha progresado mucho en la tecnología del proceso, de modo que ya no se da énfasis a la presencia de disolventes orgánicos muy volátiles, porque esto mismo se consigue diseñando equipos con características más eficientes para secar el material y la sustitución o el consiguiente abandono de los problemáticos disolventes orgánicos por los sistemas acuosos. Los componentes principales de toda fórmula de película para cobertura consisten en: polímero, plastificante, colorante y disolvente.(20)

Un requisito primordial es disolverlos en una amplia gama de sistemas disolventes para dar flexibilidad a la formulación. Además, deben producir cubiertas dotadas de propiedades mecánicas satisfactorias.

La mayoría de los polímeros se emplean en soluciones acuosas o en sistemas disolventes de base orgánica. En otro sistema se emplean ciertos polímeros insolubles en agua con metilcelulosa y/o algunos acrílicos como dispersiones acuosas. El peso molecular puede influir mucho sobre diversas propiedades del sistema de revestimiento y sobre su desempeño final, como viscosidad de la solución, fuerza mecánica y flexibilidad de la película resultante.(20)

La incorporación de un plastificante en la fórmula imparte flexibilidad a la película para que soporte mejor los esfuerzos. Debe ser compatible con el polímero y presentar cierta permanencia para que las propiedades de la cubierta se mantengan estables durante el almacenamiento.

Entre los plastificantes típicos figuran la glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, monoglicérido acetilado, ésteres de citrato y ésteres de ftalato.

Para mejorar la presentación del producto y para facilitar su identificación se suelen emplear colorantes, pero en ciertas circunstancias pueden aumentar ciertas propiedades físicas no necesarias de las cubiertas de película aplicadas.

Los colorantes hidrosolubles no se pueden usar en películas a base de disolventes orgánicos porque no se disuelven en el sistema disolvente. El recurso más útil para colorear sistemas revestidos con película son los pigmentos, en particular las lacas de aluminio. (20)

En la cobertura con película acuosa se pueden usar colorantes hidrosolubles, aunque en realidad los pigmentos ofrecen algunas ventajas importantes por las siguientes razones: tendencia de algunos colorantes hidrosolubles a comprometer la biodisponibilidad, los pigmentos sirven de agentes de masa para aumentar el contenido total de sólidos en el sistema de revestimiento y ofrecen la posibilidad de que la permeabilidad de la cubierta a la humedad disminuya.

Una función importante de los sistemas disolventes es asegurar un depósito controlado del polímero en la superficie del sustrato para obtener una película coherente y adherente. (20)

Las formulaciones para cobertura con película dependen de los materiales que se empleen y de sus diversas propiedades, es por ello que, del 5 al 15 % (P/P) de sólidos de cobertura en el vehículo respectivo, el de 60 a 70 % es polímero, el de 6 a 7 % es plastificante y el de 20 a 30% es pigmento.

El concepto de liberación sostenida se desarrolló para eliminar la necesidad de hacer regímenes terapéuticos de dosis múltiples, en particular para los fármacos que requieren niveles sanguíneos bastante constantes por largo tiempo. Se adoptó para los fármacos que deben administrarse en dosis grandes pero cuya liberación demasiado rápida puede acarrear efectos colaterales indeseables.(20) Para lograr obtener la disponibilidad deseada de un fármaco con formas posológicas de acción sostenida en los métodos de formulación se aumenta el tamaño de las partículas de los fármacos, se incluye el fármaco en una matriz, se reviste el fármaco o la forma posológica que lo contiene y se forman complejos del fármaco con materiales como resinas de intercambio iónico, según sea el caso y sus propiedades.

Los materiales que resultan apropiados para producir cubiertas de liberación sostenida comprenden:

1) Mezclas de ceras (cera de abeja, cera carbauba, etc.), con monoestearato de glicerilo, ácido estéarico, y otros. Éstas producen cubiertas que se disuelven o se descomponen con lentitud en el tracto gastrointestinal.(20)

2) Goma laca y ceina, polímeros que permanecen intactos hasta que el pH del contenido gastrointestinal se torna menos ácido.

3) Etilcelulosa que forma una membrana en torno de la partícula y se mantiene intacta en todo el tracto gastrointestinal, pero permite que el agua atraviese la película, disuelva el fármaco y difunda de nuevo hacia el exterior.(20)

4) Resinas acrílicas, que se comportan de manera similar a la etilcelulosa como material de revestimiento para liberación controlada del fármaco mediante difusión.

Pueden surgir dificultades durante o después del proceso de cobertura con película ya que pueden no ser lo suficientemente fuertes o tender a laminarse mientras se aplica la cubierta. (20)

Los problemas típicos relacionados con el proceso que pueden ocurrir durante la cobertura comprenden:

- Picado, consecuencia de un suministro de líquido mayor que la capacidad de secado del proceso.
- Piel de naranja o aspereza que suele deberse al secado prematuro de gotitas atomizadas de solución o puede ser consecuencia de haber rociado con una solución de cobertura demasiado viscosa.
- El moteado o falta de uniformidad de color puede deberse a la distribución dispereja del color en la cubierta.

Los problemas importantes que pueden ocurrir se deben a la tensión que se genera en la película al secarse ésta. El primer problema sucede cuando esta tensión supera la fuerza de la película y hace que se agriete. El segundo se manifiesta como puentado de logotipo y ocurre cuando un componente del esfuerzo interno supera a las fuerzas localizadas de inserción de la película. (20)

Una gran proporción de los productos diseñados para administración oral, se presenta como sistemas multiparticulados recubiertos (microcápsulas). Conforme el producto pasa a través del tracto gastrointestinal, las partículas microencapsuladas se liberan por difusión a través de una membrana o película que forma una barrera a su alrededor. (18)

El fármaco puede encontrarse en un depósito dentro de la microcápsula, en forma de partículas aisladas, de gránulos, o bien en el recubrimiento. En la mayoría de los casos el recubrimiento activo consiste de un polímero insoluble en agua, que actúa como membrana semipermeable por la cual difunde el fármaco, pero en la literatura se reportan estudios con membranas solubles en agua o membranas con solubilidad dependiente del pH. (18)

La absorción de fármacos a partir de microcápsulas de disolución lenta puede describirse por una cinética de primer orden, dependiente del pH, de situaciones físicas o de la combinación de ambas. (18) Se demostró en estudios anteriores que el tamaño de la microcápsula tiene gran influencia en las propiedades de las presentaciones orales, en especial con respecto a el tiempo de vaciado gástrico; por otro lado, tamaños de partículas menores permiten la formulación de presentaciones líquidas para administración oral, e inclusive parenteral.

Ante esto se describen sistemas tales como microgránulos con tamaños alrededor de 0.4-1.5 mm, microcápsulas de 0.5 y 200 micras, microesferas que tienen un tamaño que oscila entre 0.01 y 100 micras, y nanopartículas entre 200 y 500 nanómetros. Estos sistemas son formulados con el objeto de alcanzar el sitio de acción.(18)

Los recubrimientos hidrofóbicos erosionables están hechos a base de ceras, triglicéridos y grasas de alto peso molecular. Los coloides hidrofílicos erosionables están representados por éteres de celulosa, carboxipolimetileno, alcohol polivinílico, copolímeros, vinil-2-pirrolidona, etc. a través de los cuales se difunde el fármaco, mismo que se encuentra en solución por la entrada del agua.

La variedad de polimeros se ha extendido más con la aplicación de hule silicón, polimeros acrílicos y metacrílicos, polietileno, etc. Los cuales son especialmente útiles en fármacos solubles.(18)

2.5. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS SUSTANCIAS DE RECUBRIMIENTO UTILIZADAS.

1. Aceite de castor: Conocido también como castorwax, cenwachs G., cerit SH., opalwax, etc. Su nombre químico es gliceril-tris-12-hidroxistearato. Son laminas de cera blanca o ligeramente amarillas, puede ser también un polvo fino ligeramente amarillo. Extremadamente insoluble en agua, soluble en acetona, tetracloruro de carbono y cloroformo (10%), en la mayoría de los disolventes orgánicos es insoluble a temperatura ordinaria. Su punto de fusión se encuentra entre 85-88°C. Los efectos adversos que puede llegar a causar son: náuseas, vómitos, cólicos, purgación y reacciones dermales. Suele emplearse como laxante, emoliente, lubricante y recubrimiento. $C_{84}O_6H_{110}$, P.M. 939.50 g/mol (21-24)

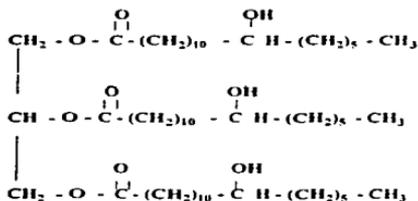


Figura 1. Estructura química del aceite de castor

2. Ácido esteárico: Conocido como estearina, croesterona, provisolwax. Su nombre químico es ácido octadecenoico o ácido esteárico. Es una mezcla de ácido esteárico y ácido palmítico, el contenido de los ácidos es no menor al 40% de cada uno respectivamente, y la suma de ambos es no menor al 90%. suele ser un sólido cristalino duro, blanco o ligeramente amarillo, puede llegar a ser polvo, tiene un sabor y olor ligero.

Casi insoluble en agua, un gramo se disuelve en 21 ml de alcohol, en 5 ml de benceno, en 2 ml de cloroformo, en 6 ml de tetracloruro de carbono y en 3 ml de éter, también es soluble en amilacetato, tolueno. Su punto es de fusión de 51°C. Los efectos adversos que puede producir son irritación y dermatitis. Se usa en bases de ungüentos y cremas, así como lubricante y recubrimiento. $C_{18}H_{36}O_2$, P.M. 284.47 g/mol (21-24)



Figura 2. Estructura química del ácido esteárico

3. Colesterol: Conocido como colesterin. Su nombre químico es colest-5-en-3-ol o colest-5-en-3 β -ol. Es un sólido ligeramente amarillo o aperlado, el cual se acentúa cuando se expone a la luz y al aire, casi inodoro. Prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, soluble en disolventes de grasas, aceites vegetales y soluciones acuosas de ácidos biliares. Su punto de fusión va de 147-150°C. Efectos adversos con los que se le relaciona: arteriosclerosis y cálculos biliares. Se usa como agente emulsificante, y por su actividad emoliente en bases para ungüentos. $C_{27}H_{46}O$, P.M. 386.67 g/mol (21-24)

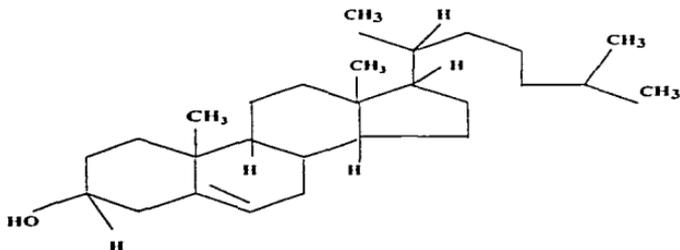


Figura 3. Estructura química del colesterol

4. Polietilenglicol: Conocido también como polioxietileno, poliglicol, macrogol, glicol de poliéter, polioxietilenglicol. Su nombre químico es *α-hidro-ω-hidroxi-poli-(oxi-1,2-etanodil)polietilenglicol*, sus pesos moleculares oscilan entre 190 y 20 000 g/mol. Las propiedades varían con el peso molecular.

Los polietilenglicoles (PEG's) líquidos son aquellos del grado 200 al 600, son claros, viscosos, el olor es (ligero) característico, el sabor es amargo y ligeramente picante, el PEG 600 puede ser sólido a temperatura ambiente.

Los PEG's sólidos van desde grados de 1000 a 2000, son sólidos céreos, son blancos con consistencia entre pastas y láminas de cera, el olor es débil y dulce.

Los grados de 6000 en adelante se encuentran disponibles como polvos libres, floridos y molidos. Son higroscópicos en menor grado, cuando se incrementa el peso molecular. Todos los grados son solubles en agua y miscibles en todas proporciones con otros PEG's.

Las soluciones acuosas de alto peso molecular forman geles. Los PEG's líquidos son solubles en alcoholes, glicoles, acetona, glicerol y benceno.

Los PEG's sólidos son solubles en metanol, etanol, acetona y cloruro de metileno, son ligeramente solubles en éter y en hidrocarburos alifáticos, pero insolubles en parafina líquida, aceites fijos y grasas. Su punto de fusión va de 55-63°C.

Las reacciones adversas que suelen producir son: vómitos, urticaria e irritación anal, esto a dosis mayores al 30%. Se utiliza en bases de ungüentos, como plastificante, recubrimiento, lubricante, solvente y solubilizante. (21-24)



Figura 4. Estructura química de polietilenglicol

Tipos de PEG			
Grado	n	Peso molecular (g/mol)	Viscosidad 21° (mm²/s)
200	3	190-210	39.9
300	5-6	285-315	68.8
400	8-10	380-420	90.0
600	11-13	570-613	131.0
1 000 (puro)	20-24	950-1050	sólido
1 500 (mezcla)	30-36	1400-1600	sólido
1 500 (puro)	30-36	500-600	sólido
1 540	28-36	1300-1600	sólido
2 000	40-50	1800-2200	
3 000	60-75	2700-3300	
4 000	69-84	3000-4800	
6 000	80-150	5400-6600	Sólido
8 000	158-204	7000-9000	
20 000		15000-20000	

Tabla 1. Tipos de polietilenglicol. (21-24)

2.6. MECANISMOS DE ABSORCIÓN DE FÁRMACOS EN EL ORGANISMO HUMANO

La **absorción** de un principio activo consiste en el paso de sus moléculas desde el lugar de administración hasta la circulación sanguínea, a través de una barrera biológica.

La absorción de un principio activo depende de numerosos parámetros entre los que destacan principalmente las propiedades fisicoquímicas de la molécula del fármaco, así como la liberación y disolución. (25)

La absorción medicamentosa es posible a lo largo de todo el aparato digestivo, a condición de que la permanencia del principio activo sea suficiente, excluye al esófago e incluye cavidad bucal, siempre y cuando el contacto sea prolongado, la absorción varía según el nivel del aparato digestivo. (25)

Niveles de absorción.

La absorción puede ser a nivel de la cavidad bucal, del estómago, o del intestino delgado.

A nivel **bucal**: existen condiciones favorables como son: epitelio pluricelular, pH débilmente ácido y una rica vascularización que permiten un paso rápido a través de la mucosa oral hacia el medio sanguíneo.

A nivel del **estómago**: el papel fisiológico del estómago es predominantemente de motor y secretor, pero la absorción medicamentosa, a este nivel, depende del estado de vaciamiento, así como del tamaño de las moléculas, su grado de ionización, liposolubilidad, y pH gástrico. (25)

A nivel del **intestino delgado**: es el lugar más favorable para la absorción de fármacos, debido a sus características anatómicas y fisiológicas, así como condiciones de motilidad y pH. El duodeno, como primer segmento del intestino delgado, tiene un papel importante en la absorción del hierro, calcio, azúcares, aminoácidos, así como intercambios de agua y electrolitos, secreciones biliares y pancreáticas, éstas últimas son verdidas al intestino para solubilizar las grasas y favorecer su absorción. En el intestino se llevan a cabo los mecanismos de absorción (difusión pasiva y transporte activo). (25)

Mecanismos de absorción.

Los mecanismos de absorción son:

Procesos de Absorción Particulares

Los procesos de absorción particulares como la absorción activa, la difusión facilitada o la pinocitosis son utilizados por pocos principios activos: son casos particulares, dependientes de la estructura química del producto. Los azúcares, los aminoácidos, algunas bases púricas o pirimídicas, las vitaminas y numerosos iones son absorbidos, la mayor parte de las veces, mediante una molécula "transportadora" específica. Dicha molécula puede ser engañada por un derivado de estructura parecida a la del principio activo, y es recomendable administrar estos productos fuera de las horas de comida, a fin de no dificultar su absorción por la presencia de un derivado de estructura química próxima, que se encuentre en los alimentos. Los amonios cuaternarios se absorben, después de la formación de pares de iones que difunden pasivamente; las materias grasas, las vitaminas liposolubles y algunas moléculas proteicas pueden ser absorbidas por pinocitosis aunque sólo se trata de casos particulares.(25)

Transporte Pasivo

La mayoría de los principios activos se absorben por difusión pasiva. Dicho mecanismo está regido por la ley de Fick: (25)

$$\text{Velocidad de paso del principio activo a través de la membrana} = \frac{dQ}{dt} = \frac{KD}{e} S(C_1-C_2) \text{ ecuación 1}$$

Donde:

K = Coeficiente de reparto membrana biológica / medio acuoso de disolución

D = Coeficiente de difusión de la molécula del principio activo en la membrana.

S = Superficie de la membrana ofrecida a la disolución.

e = Espesor de la membrana.

C₁-C₂ = Diferencia entre concentraciones a cada lado de la membrana.

El análisis de esta ecuación permite evidenciar los factores que influyen sobre la absorción pasiva de los fármacos.

Así pues, la velocidad de absorción es:

- Inversamente proporcional a "e", espesor de la membrana, factor sobre el que no se puede actuar.
- Proporcional a la superficie de mucosa "S", en contacto con aquella donde se encuentra el principio activo en solución.
- Proporcional a (C1-C2), es decir, a la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana.
- Proporcional a K, coeficiente de reparto de la sustancia entre la membrana biológica y el medio en el que se encuentra disuelta, en contacto con la mucosa absorbente(25).

a) Liposolubilidad del principio activo. La naturaleza lipídica de la membrana implica la necesidad de una marcada liposolubilidad del principio activo; éste es uno de los factores esenciales que permiten la absorción pasiva y generalmente se representa por el coeficiente de reparto: (25)

$$K = \frac{CL}{CE} \quad \text{ecuación 2}$$

Donde:

CL : concentración en la fase lipídica

CE : concentración en la fase acuosa

b) Ionización del principio activo. La necesidad de la existencia de una cierta lipofilia en la molécula implica que la forma ionizada de los fármacos no podrá ser absorbida por difusión pasiva a través de la membrana: la proporción de forma no ionizada absorbible está en función del pH del medio. (25)

La menor acidez existente a nivel del intestino delgado favorece la absorción de bases débiles en vez de la de los ácidos débiles puesto que aquellas se encuentran en su mayor parte en forma no ionizada. De todas maneras, la absorción de ácidos débiles cuyo pKa supera a 3, es todavía bastante rápida a este nivel, debido principalmente a la gran superficie del epitelio de la mucosa intestinal.

Para cuantificar lo dicho hasta el momento recordemos que:

$$\text{Para un ácido débil: } K_a = \frac{[A][H]}{[AH]} = pK_a - \log K_a \quad \text{ecuación 3}$$

$$\text{Para una base débil: } K_b = \frac{[B][OH]}{[BOH]} = pK_b - \log K_b \quad \text{ecuación 4}$$

Actualmente se habla asimismo de pKa para las bases, considerando el pKa del ácido conjugado (teoría de Bronsted) (25):

$$pK_a \text{ de una base} = 14 - pK_b \quad \text{ecuación 5}$$

Las fracciones no ionizadas en función del pH y por tanto absorbibles, vienen dadas por las ecuaciones siguientes:

$$\text{Para un ácido débil: } \frac{1}{1 + 10^{pH - pK_a}} \quad \text{ecuación 6}$$

$$\text{Para una base débil: } \frac{1}{1 + 10^{pK_b - pH}} \quad \text{ecuación 7}$$

La hidrosolubilidad también está en función de la ionización de las sustancias. Un principio activo electrólito débil, es generalmente poco soluble en forma no ionizada y la velocidad de disolución y absorción son dos parámetros que pueden oponerse si la fracción no ionizada es muy poco hidrosoluble. (25)

Este fenómeno repercute in vivo muy especialmente sobre las bases débiles, puesto que su precipitación tiene lugar en el medio intestinal donde se localiza la mejor zona de absorción. Los ácidos débiles, por el contrario, están poco ionizados en las zonas altas del intestino, pues el pH es todavía ácido, así, al encontrarse con una gran superficie de absorción aún pueden ser notablemente absorbidos. Sin embargo, las fracciones no ionizadas de todos los principios activos no son susceptibles de ser absorbidas con la misma velocidad, puesto que depende de la liposolubilidad de la fracción no ionizada. Este es el motivo por el que numerosos barbitúricos, con un pKa parecido, sufren una absorción desigual en función de su liposolubilidad.(25)

c) La velocidad del paso a través de la membrana es proporcional a "D", coeficiente de difusión de la sustancia a través de dicha membrana. La velocidad de paso a través de la membrana depende de la liposolubilidad y del tamaño molecular del fármaco aunque este segundo factor es menos importante.

Transporte por Filtración (o difusión acuosa)

Dejando aparte los mecanismos de absorción especiales y la difusión pasiva a través de la membrana lipídica, algunos principios activos pueden ser absorbidos ocasionalmente a través de los poros de la membrana(25).

a) Tamaño y forma de las moléculas. Los poros, que tienen un diámetro aproximado de 4-10 Å, pueden ser atravesados por cualquier sustancia disuelta cuyo tamaño molecular sea inferior a estas dimensiones.

La forma de la partícula puede intervenir:

- Si tiene una forma esférica, su diámetro debe ser inferior a 10 Å.
- Si tiene una forma alargada, es suficiente que el diámetro de su sección más pequeña sea inferior a 10 Å. En este caso, sin embargo, la molécula tiene menos probabilidades de atravesar la membrana a través de un poro.

b) Carga eléctrica. Existe una diferencia de potencial entre ambos lados de la membrana. Algunas moléculas ionizadas podrán ser repelidas o atraídas, atravesando la membrana a favor de un gradiente eléctrico.(25)

Las moléculas ionizadas se distribuirán entre el exterior y el interior de las células según la ecuación de Nernst:

$$+ \log \frac{C_o}{C_i} = \frac{Z \cdot E}{C_i} \quad \text{ecuación 8}$$

Donde:

C_o = Concentración molar extracelular.

C_i = Concentración molar intracelular.

Z = Número de cargas por molécula.

E = Potencial de la membrana en milivoltios.

$\log \frac{C_o}{C_i}$ es positivo si la molécula está cargada negativamente y negativo si está cargada positivamente.(25)

2.7. DISOLUCIÓN

La disolución es el proceso por el cual una sustancia sólida de relativamente poca solubilidad se disuelve y entra en solución, esto es controlado por la afinidad entre el sólido y el medio. Y no es capaz de predecir la eficacia terapéutica.(20, 26-28)

La disolución de un sólido corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente que lo rodea, el proceso involucra 2 pasos: el 1º la solución del sólido en la interfase y el 2º la difusión hacia el seno del fluido. (28)

La prueba de disolución se define como la medida de la velocidad y el grado de disolución de un fármaco en un sistema de prueba *in vitro*. (27)

Para un fármaco específico la cantidad disuelta es una función de la composición, el volumen, la temperatura y la dinámica del sistema de prueba; del tiempo de muestreo; de las características físicas del fármaco; del diseño de la forma de dosificación y de las interacciones de cada una de las variables con las otras. (27) Basándose en la determinación cuantitativa del principio activo de la forma farmacéutica, que se encuentra en solución después de un determinado tiempo de agitación y en un medio de disolución adecuado. (29)

La prueba de disolución es utilizada como una herramienta de investigación para optimizar nuevas formulaciones, ya sea como una prueba o un procedimiento de control de calidad para monitorear rutinariamente la uniformidad de lote a lote y reproducibilidad del proceso de manufactura de rutina de formas farmacéuticas sólidas sirviendo como medida para comparar la disponibilidad biológica de medicamentos de equivalentes farmacéuticos preparados en diferentes laboratorios. (27-28)

La velocidad de disolución es la velocidad con la cual un soluto cambia de un estado que puede ser cristalino, polvo, a otro estado en forma de dispersión molecular en el solvente. (30-31)

FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Los factores que afectan la velocidad de disolución están clasificados en tres grupos. Los relacionados con las propiedades del soluto, con la forma farmacéutica y con el medio de disolución. (20, 26-28)

*** RELACIONADOS CON LAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DEL SOLUTO**

solubilidad	solvatación
tamaño de partícula	complejación
estado cristalino	estado de hidratación
polimorfismo	densidad
humectabilidad del fármaco	viscosidad
estado amorfo	porosidad
pureza	estado químico (ácido libre, base libre o sal)

*** RELACIONADOS CON LA FORMA FARMACÉUTICA.**

- formulación (cantidad y tipo de excipientes)
- manufactura (método por granulación, compresión, etc., condiciones durante el proceso, tamaño y distribución del gránulo, fuerza y velocidad de compresión)
- acondicionamiento
- almacenamiento (condiciones)

*** RELACIONADOS CON EL MEDIO O FLUIDO DE DISOLUCIÓN (20, 26-28)**

- composición del medio
 - a) degasificación del medio
 - b) fuerza iónica
 - c) volumen del medio
 - d) pH
 - e) viscosidad
 - f) tensión superficial
- temperatura
- velocidad de agitación
- gradiente de concentración (condiciones sink)

2.8. CARACTERÍSTICAS DE LA GRISEOFULVINA.

PROPIEDADES FÍSICAS: La griseofulvina es un polvo blanco o amarillo pálido, inodoro, cristalino (32- 35)

PROPIEDADES QUÍMICAS

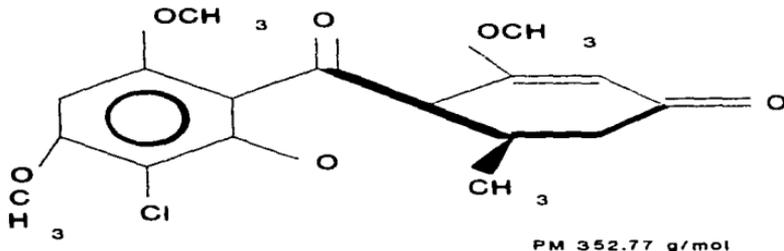


Figura 5. Estructura de la griseofulvina

Nombres químicos: (2S - trans) - 7 - Cloro - 2', 4, 6 - trimetoxi - 6' - metilespiro - [benzofurano - 2 (3H), 1' - (2) ciclohexeno] 3, 4' - diona (35)

7 - cloro - 4, 6 - dimetoxycumaran - 3 - ona - 2 - espiro - 1' - (2' - metoxy - 6' - metilciclohex - 2' - en - 4' - ona).

Nombre genérico: Griseofulvina

Solubilidad: Muy poco soluble en agua, fácilmente soluble en 1,1,2,2-tetracloroetano; soluble en cloroformo, ligeramente soluble en etanol y metanol, poco soluble en acetona, dicloroetano.

El **espectro de ultravioleta** en metanol anhidro para la griseofulvina tiene las siguientes regiones de absorción; máximos a 324, 291 y 235 nm.

La griseofulvina exhibe **fluorescencia y luminiscencia**, con una excitación máxima a 295 nm y una emisión máxima a 420 nm.

Rango de fusión: 218 - 224 °C

Sinónimos: Se le conoce también como Fulcina, Fulvicina, Grisovin o Sporostatina.

Estabilidad: Es estable a condiciones de luz y químicamente a temperatura ambiente (25 °C). Los estudios realizados para éste fin reportan una estabilidad hasta por 12 años a temperatura ambiente sin descomposición. La griseofulvina se convierte en ácido griseofúlvico bajo condiciones ácidas.(35) La griseofulvina se encuentra reconocida por la Farmacopea de los Estados Unidos (The United States Pharmacopeia ed XXI), Farmacopea Británica (The British Pharmacopeia), la Farmacopea Europea (The European Pharmacopeia) y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM, 6a. ed.)

Propiedades Farmacológicas: Está indicada en el tratamiento de *Tinea barbae*, *Tinea capitis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis* y *ornicomycosis* (Tiña de las uñas), producida por *Trichophyton rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale*, *T. verrucosum*, *T. megninii*, *T. gallinae*, *T. crateriforme*, *T. sulphureum*, *T. schoenleinii*, *Microsporum audouinii*, *M. canis*, *M. gypseum* y *Epidermophyton floccosum*.

No todas las cepas son susceptibles a la griseofulvina. Además, la griseofulvina puede no ser eficaz debido a su poca absorción y a concentraciones inadecuadas en los tejidos. (29,36, 37)

La griseofulvina no está indicada en infecciones menores o triviales que respondan a antifúngicos tópicos. Y es ineficaz frente a infecciones bacterianas, Candidiasis, Histoplasmosis, Actinomicosis, Esporomicosis, Estreptomocosis, Blastomicosis, Coccidioidomicosis, Blastomicosis de América del Norte y Criptococosis y Tufa versicolor.

En el hombre, el alivio sintomático de la piel afectada por hongos sensibles se inicia de 48 a 96 hrs. después de iniciado el tratamiento. Se disminuye el eritema y la induración de las lesiones en el curso de varias semanas se observa una involución completa. Es más efectiva en el control de las infecciones localizadas en el cuero cabelludo y en la piel lampiña disminuyendo su eficacia en las infecciones crónicas de la palma de la mano y de la planta del pie. Las infecciones de las uñas requieren de 6 a 9 meses de tratamiento.

Mecanismo de acción. La griseofulvina inhibe la micosis de células fúngicas produciendo la ruptura de la estructura del huso acromático mitótico deteniendo a la metafase de la división celular, se deposita en grados variables en las células precursoras de la queratina en piel, pelo y uñas, proporcionando resistencia ante la infección fúngica. La queratina infectada se reemplaza con tejido sano. (29, 36)

Absorción. La administración oral de griseofulvina produce concentraciones plasmáticas máximas después de unas 4 horas, aproximadamente 1 microgramo por mililitro con una sola dosis de 0.5 g. Estos valores son muy variables, debido a la insolubilidad de la griseofulvina en agua. La absorción puede ser incrementada si se administra junto con una comida grasa. Actualmente se emplean preparados con polvos micronizados y ultramicronizados.

Paracetamol

La absorción de la griseofulvina micronizada es del 25 al 70% después de una dosis oral. La de forma ultramicronizada se absorbe erráticamente hasta en un 80%.(29, 36) Se considera que la absorción de un fármaco poco soluble en agua tiene una velocidad de disolución limitada. La biodisponibilidad in vivo se ve favorecida al aumentar la velocidad de disolución por medio de la reducción del tamaño de partícula de los cristales. Sin embargo, las partículas finas no necesariamente producen la velocidad de disolución y biodisponibilidad esperada debido a su agregación y aglomeración. (38)

Distribución. La griseofulvina se deposita en grados variables en la capa de queratina de la piel, pelo y uñas. Se puede detectar en el estrato córneo de la piel a las pocas horas de su administración. Sólo una pequeña fracción de una dosis oral se distribuye en los líquidos y tejidos corporales (29, 34, 36).

Metabolismo. Es fundamentalmente hepático, su vida media es de 24 horas aproximadamente alcanzando en este tiempo su concentración máxima después de la dosis. Su eliminación es renal, menos del 1 % de una dosis se excreta como fármaco inalterado en orina, la griseofulvina no absorbida e inalterada se excreta en las heces (29, 34, 36).

Efectos secundarios. Confusión, aumento de la sensibilidad a la luz solar, rash cutáneo, urticaria o prurito (hipersensibilidad), inflamación o irritación de la boca o la lengua (afta; crecimiento fúngico excesivo).

Incidencia a dosis elevadas y uso muy frecuente: entumecimiento, hormigueo, dolor o debilidad en manos y pies (neuritis periférica), dolor de garganta y fiebre, los siguientes padecimientos requieren de atención médica: dolor de cabeza, diarrea, mareos, náuseas o vómito, dolor de estómago, problemas para dormir, cansancio no habitual (29, 34, 36).

Uso adecuado de la medicación. Una dosis oral de 250 mg de griseofulvina ultramicronizada produce concentraciones séricas iguales a 500 mg de griseofulvina micronizada.

La griseofulvina se debe administrar con las comidas o después de las mismas (preferiblemente que sean de alto contenido en grasas) para minimizar la posible irritación gastrointestinal y para aumentar la absorción. Consultar al médico si se toma una dieta baja en grasas (29, 32, 36). Para evitar la recaída, el tratamiento se debe continuar hasta que el organismo infectante esté completamente erradicado según se determine por exámenes clínicos o de laboratorio.

Precauciones. (19, 29, 32, 36, 37, 39)

Sensibilidad cruzada y/o problemas asociados.

Como la griseofulvina se deriva de especies *Penicillium*, teóricamente es posible que los pacientes que no toleran las penicilinas o la penicilamina puede que tampoco toleren la griseofulvina. Sin embargo, no se ha probado clínicamente la sensibilidad cruzada entre la griseofulvina y las penicilina o la penicilamina.

Reproducción/Embarazo

La griseofulvina atraviesa la placenta. No se han descrito problemas en humanos. Sin embargo, estudios realizados en ratas han demostrado que la griseofulvina es embriotóxica y teratogénica. (19, 37, 39)

Lactancia

No se han descrito problemas en humanos.

Odontología

La griseofulvina puede producir inflamación o irritación de la boca o de la lengua.

Interacciones con medicamentos y/o problemas asociados Las siguientes interacciones con medicamentos y/o problemas asociados se han seleccionado en función de su posible importancia clínica. Las asociaciones que contengan cualesquiera de los siguientes medicamentos, dependiendo de la cantidad presente, pueden también interactuar con esta medicación.

Alcohol (puede potenciar los efectos cuando se usa simultáneamente con griseofulvina, además, puede dar lugar a taquicardia, diaforesis y sofocación). (19, 37, 39)

Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona (los efectos pueden disminuir cuando éstos se usan simultáneamente con griseofulvina, debido al metabolismo acelerado, secundario a la estimulación de la actividad de enzimas microsomaes hepáticas).

Barbitúricos o primidona (los efectos antifúngicos de la griseofulvina pueden disminuir cuando se usa simultáneamente con primidona o barbitúricos, debido a la alteración de la absorción dando lugar a concentraciones séricas menores; aunque no se ha establecido el efecto de la disminución de las concentraciones séricas).

Anticonceptivos orales que contienen estrógenos (el uso simultáneo a largo plazo con griseofulvina puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, debido posiblemente a la estimulación de la actividad de enzimas microsomaes hepáticas, que da lugar a una disminución de las concentraciones séricas de estrógenos; provocando hemorragia intermenstrual, amenorrea o embarazos no planificados).

Medicamentos fotosensibilizantes (se recomienda tener precaución en el uso simultáneo de estos medicamentos con griseofulvina debido a la presencia de posibles efectos fotosensibilizantes aditivos).

Problemas médicos. La relación riesgo-beneficio debe evaluarse en las siguientes situaciones clínicas:

- Insuficiencia hepatoceular
- Lupus eritematoso
- Porfiria

Debe existir monitorización del paciente (en algunos pacientes dependiendo de su estado, pueden estar justificadas otras pruebas) por ello se sugiere la Determinación de la función hematopoyética, Determinación de la función hepática y Determinación de la función renal (se recomienda realizarlas a intervalos periódicos durante la terapia). (19, 37, 39)



**PLANTEAMIENTO DEL
PROBLEMA**

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para este trabajo se propone utilizar griseofulvina debido a que es el principio activo de elección cuando se requiere tratar sistémicamente enfermedades causadas por dermatófitos, este tipo de enfermedades ocupa el vigésimo lugar de los padecimientos notificados como enfermedades transmisibles (40), requiriendo para ellos tratamientos largos con medicamentos de estrechos márgenes de seguridad o de severas reacciones adversas, como es el caso de la griseofulvina.

La griseofulvina es un antibiótico fungicida que se obtiene por fermentación y es producida en México (GLAXO - WELCOME S.A. de C.V. de México), por diversas cepas de *Penicillium*. Se presenta en forma de polvo que es prácticamente insoluble en agua y termoestable, pues mantiene su estabilidad por 20 meses a 38°C. Tiene efecto fungistático y fungicida, su absorción es lenta, no uniforme y se tiene la máxima concentración a las 24 horas después de la primera dosis. lo que no se absorbe es eliminado en la excreta, su poca absorción se ve mejorada cuando en la dieta se incrementa el consumo de grasa, ocasiona irritación del tracto gastrointestinal, y se acumula en tejido adiposo. (29, 36, 41).

La griseofulvina micronizada a pesar de su eficacia y de ser un antimicótico de amplio espectro, presenta una gran desventaja, su biodisponibilidad, la cual es baja debido a su poca solubilidad en solventes polares, así como por no absorberse en piel.

A pesar de ser un antimicótico antiguo, la griseofulvina se sigue dispensando, sólo que ahora en forma ultra y micronizada. En la literatura se han reportado estudios de que no siempre es bien absorbida, ya que presenta problemas de supersaturación; por lo que utilizando microacarreadores se espera asegurar su absorción y biodisponibilidad.(42)

Se ha observado que el recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas soluciona algunos de los problemas asociados a los principios activos. Por ello es que se pretende obtener la formulación de un recubrimiento microacarreador tipo graso para griseofulvina micronizada, con el fin de aprovechar las ventajas que este tipo de formas farmacéuticas ofrecen cuando se tienen fármacos con problemas de absorción, biodisponibilidad y margen de seguridad limitado, así como proporcionar a la griseofulvina micronizada con una cantidad de grasas controlada al órgano blanco que en este caso es la sangre. (16, 17, 36)

Asimismo, para que un fármaco produzca una respuesta farmacológica específica debe tener acceso a su sitio de acción específico, lo que es logrado con el uso de acarreadores de fármacos. Es importante mencionar que para el inicio de este proyecto se ha seleccionado a la griseofulvina como fármaco a ser dispensado en un sistema acarreador, básicamente por ser insoluble en agua, y presentar una absorción errática debido a que no se absorbe normalmente en el intestino, por lo que se ha administrado micronizada (tamaño de partícula menor a 200 mallas), junto con comidas abundantes en grasas.

Las grasas la engloban y la acarrea hacia el torrente sanguíneo; sin embargo, esto presenta una serie de problemas como lo es: la ineficiente absorción por ser errática e impredecible, concentraciones sanguíneas difíciles de predecir, además se debe considerar que la griseofulvina es un principio activo con efectos colaterales importantes. (43)

Las ventajas de utilizar microacarreadores para la griseofulvina en lugar de usar la forma micro o ultramicronizada son las siguientes:

1. La griseofulvina ultramicronizada se absorbe erráticamente hasta en un 80%, por ello, es posible que con sistemas acarreadores la absorción sea mayor y segura, sin tener que ingerirla junto con alimentos grasos.

2. La biodisponibilidad de la griseofulvina micronizada se ve afectada porque en el transcurso que corre para llegar al sitio blanco se degrada, en cambio el acarreador debe protegerla de sufrir alguna degradación y debe liberarla en el sitio de acción, lo que nos garantiza una mejor biodisponibilidad.

3. El uso de acarreadores nos permite generar un sistema de liberación controlada con lo que se disminuye la dosificación.

Esto es lo que esperamos, si se logra obtener la formulación de un recubrimiento microacarreador para griseofulvina micronizada.



OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

A. GENERAL:

Desarrollar la formulación de un recubrimiento microacarreador para griseofulvina micronizada.

B. PARTICULARES:

- a) Realizar la reología para griseofulvina
- b) Realizar pruebas de solubilidad para los recubrimientos (castorwax, colesterol, ácido estéarico y polietilenglicol 6000) y para griseofulvina
- c) Adaptar la tecnología de recubrimiento de película fina al recubrimiento con material graso e hidrofílico
- d) Fabricar una serie de tres lotes con cada uno de los recubrimientos
- e) Implementar un método de cuantificación para griseofulvina presente en las microsferas recubiertas
- f) Implementar una prueba de disolución in vitro.
- g) Evaluar el efecto concentración-recubrimiento por medio de los perfiles de disolución.



HYPOTHESIS





5 HIPÓTESIS

Debido a que los acarreadores son sistemas que aumentan el acceso del fármaco al sitio de acción incrementando su actividad farmacológica con la consecuente disminución de los efectos adversos, se pretende lograr concluir el desarrollo de la formulación de un recubrimiento graso o hidrofílico en base a microacarreadores de griseofulvina micronizada en forma de microesferas.

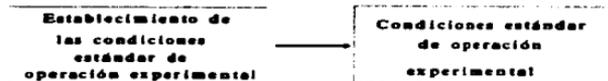


METODOLOGIA

PREFORMULACION



FORMULACION



METODO ANALITICO CUANTITATIVO



DISOLUCION In vitro

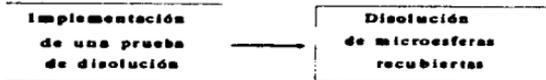
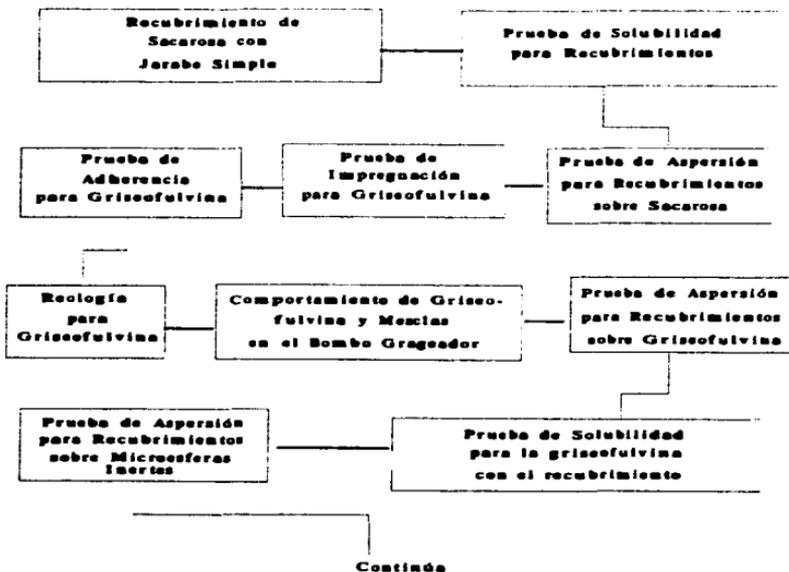


DIAGRAMA DE FLUJO GENERAL PARA LA FORMULACION DE UN RECUBRIMIENTO MICROACARREADOR PARA GRISEOFULVINA MICRONIZADA

**ESTABLECIMIENTO DE LAS CONDICIONES ESTANDAR
DE OPERACION EXPERIMENTAL**



**DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA FORMULACION DE UN RECUBRIMIENTO
MICROACARREADOR PARA GRISEOFULVINA MICRONIZADA**

CONDICIONES ESTANDAR DE OPERACION EXPERIMENTAL

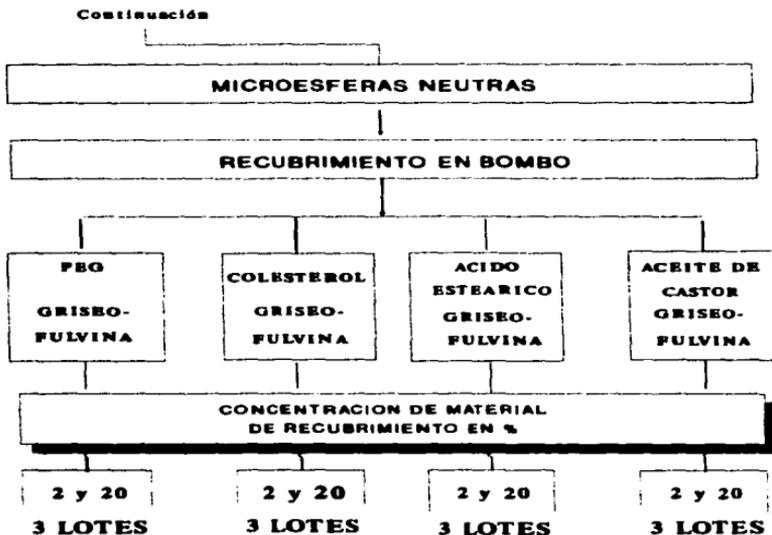


DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA FORMULACION DE UN RECUBRIMIENTO MICROACARREADOR PARA GRISEOFULVINA MICRONIZADA.

6 METODOLOGÍA

Material:

Embudo de acero inoxidable
Soporte universal con anillo de hierro
Balanza granataria OHAUS mod. GT2100
Espátula con mango de madera
Papel milimétrico
Guantes de látex
Cubre bocas
Cofia
Bata
Regla metálica de 30 cm. marca SAGO, S.A.
Cronómetro GLADOX antichocho, MEDIC. Lab.s.
Tubos de ensayo 13x100 PYREX y KIMAX
Gradilla metálica para tubos de ensayo 13x100
Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 ml PYREX y KIMAX
Balanza analítica OHAUS Analytical plus 2220
Baño de agua
Vórtex THERMOLYNE mod. 37600
Bombo grageador ERWEKA AR mod. DK / 3UG
Motor universal ERWEKA AR 400
Secador C. Roquero
Tubo inyector de aire caliente
Tubo extractor de aire
Prisionero
Parrilla de agitación y calentamiento THERMOLYNE tipo UL
Bomba peristáltica COLE PARMER ill. 606-48

Cabezal para bomba peristáltica COLE PARMER ill. 60648
Control de velocidad MASTERFLEX COLE PARMER ill. 60648
Pistola de aspersión con brazo de sostén WALTER
Servicio de aire
Multicontacto
Barras magnéticas de 1 pulgada
Probetas de 500, 250 y 100 ml KIMAX y PYREX
Vasos de precipitados de 100, 250 y 600 ml. PYREX y KIMAX
Nuez para caframo
Vaso de acero inoxidable 1 lt.
Termómetro de -10 a 150 °C TAYLOR
Charola de acero inoxidable con tapa
Máscara para polvos
Bolsas de polietileno
Cucharón de plástico
Microespátula
Goggles
Vasos de precipitados de 25 y 50 ml PYREX Y KIMAX
Matraces volumétricos de 10, 25 y 50 ml PYREX
Pipetas volumétricas de 1 y 5 ml PYREX Y KIMAX
Mortero con pistilo # 102
Celdas para el espectrofotómetro U.V.
Espectrofotómetro U.V.- Visible PERKIN-ELMER Lambda 3A
Baño de ultrasonido c/calentamiento y timer COLE PARMER Mod. 8851
Centrífuga SOLBAT Mod. J-2: 1476
Embudos de talle corto # 6 y 16
Anillos de hierro # 6

Papel filtro WHATMAN # 42
Papel glassin
Pipetas Pasteur y Portaobjetos
Balanza de dos platillos OHAUS mod 1310
Microscopio, stereoscopio AO y transformador AMERICAN OPTICAL
Mod. 365

Principio Activo:

Griseofulvina Micronizada USP

Recubrimientos:

Castorwax	Grado Farmacéutico
Colesterol	Grado Farmacéutico
Ácido Estéarico	Grado Farmacéutico
Polietilenglicol (PEG) 6000	Grado Farmacéutico

Reactivos sólidos:

Microesferas inertes	Grado farmacéutico
Lauril sulfato de sodio (Lss)	Grado reactivo

Reactivos líquidos:

1. Cloruro de metileno	T.J. Baker
2. Metanol	T.J. Baker
3. Propanol	T.J. Baker
4. Isopropanol	T.J. Baker
5. Tetracloruro de carbono	T.J. Baker
6. Cloroformo	T.J. Baker
7. Acetona	T.J. Baker
8. Dicloroetano - 1, 2	T.J. Baker
9. Etanol	T.J. Baker
10. Acetonitrilo	T.J. Baker

MÉTODOS

Método general para la prueba de aspersión

Recubrimiento: Se colocó en el motor ERWEKA AR-400 el bombo grageador, se sujetó con un prisionero, se ajustó el ángulo de inclinación y la velocidad de rotación de acuerdo a cada caso. Se colocó el tubo inyector de aire en el secador, se encendió la extracción de aire, se ajustó a un flujo mínimo y cuando fue necesario se ajustó la temperatura al mínimo. Se montó en el soporte la nuez para caframo junto con la pistola de aspersión sujeta al brazo de sostén con un ángulo de 45°, posteriormente se colocó la manguera de presión de operación y la manguera de presión de aspersión. La pistola al ser colocada presentó una distancia de 15 a 30 cm del orificio del disparo hacia la cascada, se conectó en el control de velocidad masterflex la bomba peristáltica y se montó el cabezal. Se colocó la manguera que tiene el cabezal en la pistola de aspersión y en el vaso que contenía la solución a aspersar. Se ajustó la presión de operación y de aspersión a 4 y 1 bar respectivamente. Finalmente se colocó en el bombo el material a recubrir, se procedió con el encendido del equipo e inicio la aspersión, el proceso se detuvo cada 15 minutos, para dar tiempo al secado, reiniciando después, así hasta el final de la aspersión.

6.1 Recubrimiento de sacarosa con jarabe simple

Jarabe simple 500 ml: Se calentaron 200 ml de agua destilada a 45 °C, se le adicionó lentamente 300 gramos de sacarosa, se dejó enfriar hasta una temperatura de 10°C con agitación frecuente. Se adicionó a la solución de sacarosa colorante rojo # 16 AMYC, disuelto en 20 ml de agua, se homogeneizó, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se completó el volumen a 500 ml con agua destilada, se filtró a gravedad y se guardó en un frasco de vidrio previamente etiquetado.

Recubrimiento: Se siguió el método general para la prueba de aspersión descrito en la página 44 y con las siguientes condiciones: Ángulo de inclinación del bombo: 25 - 30°, velocidad del bombo: 25 r.p.m., y se colocaron 200 g de sacarosa en el bombo, la cual es el material a recubrir.

6.2 Prueba de solubilidad para los recubrimientos en estudio

Procedimiento Se pesaron aproximadamente 100 mg de material de recubrimiento, se colocaron en un tubo de ensayo, se adicionó 0.1 ml de disolvente a temperatura ambiente, se agitó con vórtex por 3 minutos, se repitió el procedimiento hasta que la solubilidad del recubrimiento fue completa y se anotó el volumen utilizado. Se realizó el procedimiento anterior modificando la temperatura del disolvente, en un baño de agua, por 2 o 5 minutos. Ésto para cada disolvente. (ver lista de reactivos líquidos en la página 43)

6.3 Prueba de aspersión para material de recubrimiento sobre sacarosa

Material de recubrimiento Se pesaron aproximadamente 10 g de cada recubrimiento, se disolvieron en 100 ml de disolvente, con agitación constante. Se adicionó lentamente el recubrimiento hasta que éste se disolvió por completo y cuando se requirió de temperatura se calentó la solución a un máximo de 45°C. Este procedimiento se sigue para cada uno de los recubrimientos.

Aspersión. Se siguió el procedimiento general para la prueba de aspersión descrito en la página 44. Con las siguientes condiciones:

Ángulo de inclinación del bombo: 25 - 30°.

Velocidad del bombo: 25 r.p.m.

Material a recubrir: sacarosa aproximadamente 100 g.

6.4 Prueba de impregnación

Se adicionó griseofulvina micronizada a un poco de etanol y se colocó en un portaobjetos para formar una capa homogénea, se dejó secar a temperatura ambiente y posteriormente se dejó caer una gota de cada uno de los recubrimientos en solución en diferente lugar, se observó al microscopio y se realizaron las anotaciones correspondientes.

6.5 Prueba de adherencia

Se colocó en un portaobjetos una pequeña cantidad de griseofulvina micronizada, se invirtió el portaobjetos, se observó y realizaron las anotaciones respectivas. Se realizó lo anterior pero empleando una espátula.

6.6 Reología para griseofulvina y mezclas de griseofulvina-aditivo antiadherente

a) Ángulo de reposo: Se preparó una serie de mezclas de 10 gramos de griseofulvina-aditivos 1:1 y 1:1.5, los aditivos empleados fueron lactosa, avicel pH101, almidón de maíz y cloruro de sodio. Se siguió para cada una de las mezclas el siguiente procedimiento: En un soporte se colocó el embudo sobre el anillo de hierro de tal manera que la punta del embudo quedó a una altura de 5 cm de la base del soporte, se obstruyó la salida del embudo con una espátula, se colocó en él, el polvo (la griseofulvina o alguna de las mezclas), se retiró la espátula y se dejó caer el polvo libremente, se pretendió medir la altura y el diámetro del cono que se formara, así como calcular el ángulo de reposo con la fórmula siguiente:

$$\alpha = \arctan \frac{H}{R} \quad \text{fórmula 1}$$

Donde: α = ángulo de reposo

H = altura del cono

R = radio de la superficie del cono

y dar la interpretación del ángulo de reposo en base a la siguiente tabla 2. (44)

Angulo de reposo (grados)	Flujo
< 25	Excelente
25 - 30	Bueno
31 - 40	Regular
> 40	Pobre

Tabla 2. Interpretación del ángulo de reposo.(44)

b) Velocidad de flujo

Se prepararon las mezclas de la forma descrita en el inciso anterior (a) ángulo de reposo, página 46. El procedimiento fue el descrito en la página 46, sólo que en éste, se tomó el tiempo que tardó en caer el polvo, se anotó y calculó la velocidad de flujo con la siguiente fórmula:

$$VF = \frac{m}{t} \quad \text{fórmula} \quad 2$$

Donde:

- VF = velocidad de flujo
- m = peso del polvo en gramos
- t = el tiempo en segundos

6.7 Comportamiento de griseofulvina y mezclas en el bombo grageador

Se siguió el procedimiento general descrito en la página 44 para la prueba de aspersión. Con las siguientes condiciones: Ángulo de inclinación del bombo 25° - 30°. Velocidad del bombo 10 r.p.m. Material a recubrir 100 g de griseofulvina y cada una de las mezclas descritas en la página 46.

6.8 Prueba de aspersión para material de recubrimiento sobre griseofulvina y mezclas griseofulvina-aditivo antiadherente.

Material de recubrimiento Se vertieron 150 ml de disolvente en un vaso de acero inoxidable, se adicionaron lentamente 10 g de recubrimiento con agitación constante hasta que se disolvió por completo y cuando se requirió de temperatura se calentó la solución hasta 45°C como máximo. **Aspersión:** Se siguió el procedimiento general para la prueba de aspersión descrito en la página 44, con las siguientes condiciones: Ángulo de inclinación del bombo: 25 - 30°. Velocidad del bombo: 25 r.p.m. Material a recubrir 150 g de griseofulvina o las mezclas descritas en la página 46.

6.9 Prueba de solubilidad para la griseofulvina con el material de recubrimiento

Se pesaron aproximadamente 100 mg de griseofulvina y 100 mg de recubrimiento, se mezclaron y vertieron en un tubo de ensaye 13 x100, después se procedió como en la prueba de solubilidad para material de recubrimiento en la página 45.

6.10 Prueba de aspersión de la solución griseofulvina - recubrimiento a microsferas inertes

Material de recubrimiento Disolvente Cloruro de metileno 100 ml.

Se pesaron alrededor de 3 g de recubrimiento y 3 g de griseofulvina. Se vertieron 100 ml del disolvente para cada mezcla de recubrimiento-griseofulvina en un vaso de acero inoxidable, con agitación constante y cuando se requirió de temperatura se calentó la solución de 36 - 42°C. **Aspersión:** Se siguió el procedimiento general para la prueba de aspersión descrito en la página 44, con las siguientes condiciones: Ángulo de inclinación del bombo: 25 - 30°. Velocidad del bombo: 25 r.p.m. Material a recubrir: microsferas neutras 100 g.

6.11 Microesferas recubiertas con griseofulvina y material de recubrimiento

Solución 50%: Castorwax, Colesterol, Ácido esteárico y PEG 6000.

Recubrimiento al 2% Se pesaron 4 gramos de recubrimiento y 4 gramos de griseofulvina los cuales se disolvieron en cloruro de metileno.

Recubrimiento al 20%. Se pesaron 40 gramos de recubrimiento y 40 gramos de griseofulvina, los cuales se disolvieron en cloruro de metileno.

Lo anterior es para cada lote que se produjo.

Recubrimiento: Se siguió el procedimiento general para la prueba de aspersión, descrito en la página 44, con las siguientes condiciones: Ángulo de inclinación del bombo: 25 - 30°. Velocidad del bombo: 25 r.p.m. Material a recubrir: microesferas neutras 200 g.

6.12 Implementación de un método analítico para la cuantificación de griseofulvina en microesferas recubiertas.

6.12.1. Implementación: Método que empleó como disolvente Acetato de etilo-Cloroformo (8.5:1.5) para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Solución de la muestra. Se pesó 1.25 g de microesferas recubiertas con ácido esteárico - griseofulvina, equivalente a 25 mg de griseofulvina. Se trituró hasta polvo fino y se adicionaron 30 ml de una mezcla de acetato de etilo-cloroformo (8.5:1.5) posteriormente se calentó hasta ebullición con agitación constante por 15 minutos. Se filtró a gravedad en caliente, se realizaron dos lavados de 5 ml c/u en caliente con acetato de etilo-cloroformo (8.5:1.5) y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El filtrado se transfirió a un matraz volumétrico de 50 ml, se llevó al aforo con la mezcla de disolventes, se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml y se llevó al aforo con la mezcla de disolventes. El blanco contenía sólo al disolvente empleado.

Solución de referencia. En un vaso de precipitados de 25 ml se colocaron 25 mg de griseofulvina micronizada y se le adicionaron 30 ml de una mezcla de acetato de etilo-cloroformo (8.5:1.5), se calentó hasta ebullición con agitación constante por 15 minutos, se filtró a gravedad en caliente, se realizaron dos lavados de 5 ml c/u en caliente con acetato de etilo-cloroformo (8.5:1.5), se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente el filtrado se pasó a un matraz volumétrico de 50 ml, se llevó al aforo con la mezcla de disolventes, se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml y se llevó al aforo con la mezcla de disolventes. Posteriormente ambas soluciones se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm.

6.12.2. Implementación: Método que empleó como disolvente Cloroformo para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Solución de la muestra. Se pesó una cantidad de microesferas recubiertas con ácido esteárico - griseofulvina, equivalente a 10 mg de griseofulvina, se trituro hasta polvo fino y adicionaron 5 ml de cloroformo. Se calentó hasta ebullición con agitación constante por 1 o 2 minutos, se filtró a gravedad en caliente y se realizaron dos lavados de 1.5 ml c/u. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y el filtrado se pasó a un matraz volumétrico de 10 ml, se llevó al aforo con cloroformo, se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml y se llevó al aforo con cloroformo. El blanco contenía sólo el disolvente empleado.

Solución de referencia. Se pesaron 10 mg de griseofulvina micronizada, se colocaron en un vaso de precipitados de 25 ml se adicionaron 5 ml de cloroformo, se calentó hasta ebullición con agitación constante por 1 o 2 minutos, se filtró a gravedad en caliente y se realizaron dos lavados de 1.5 ml c/u, con cloroformo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se transfirió el filtrado a un matraz volumétrico de 10 ml, se llevó al aforo con cloroformo, se paso una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml y se llevó al aforo con cloroformo. Posteriormente ambas soluciones se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm.

6.12.3. Implementación: Método que empleó como disolvente Cloroformo para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Solución de la muestra. Se pesó una cantidad de microesferas recubiertas con ácido esteárico - griseofulvina, equivalente a 25 mg de griseofulvina, se trituro hasta polvo fino, se adicionaron 5 ml de cloroformo, se sonificó por 5 minutos, se centrifugó a 3000 r.p.m. por 5 minutos y se decantó el sobrenadante. Posteriormente el sobrenadante se transfirió a un matraz volumétrico de 25 ml, se llevó al aforo con cloroformo, se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, se llevó al aforo con cloroformo, se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml y se llevó al aforo con cloroformo. El blanco contenía sólo el disolvente empleado.

Solución de referencia. A un matraz volumétrico de 25 ml se transfirieron 25 mg de griseofulvina micronizada y se le adicionaron 5 ml de cloroformo, se sonificó por 5 minutos, se llevó al aforo con cloroformo, se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, se llevó al aforo con cloroformo, se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml y se llevó al aforo con cloroformo. Posteriormente ambas soluciones se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm.

6.12.4. Implementación: Método que empleó como disolvente Etanol para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Solución de la muestra y la solución de referencia se realizaron como en el inciso 6.12.3, descrito en la página 51, sólo que para este caso se empleó como disolvente etanol en vez de cloroformo. El blanco contenía sólo al disolvente empleado.

6.12.5. Implementación: Método que empleó como disolvente Cloruro de metileno para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Solución de la muestra y la solución de referencia se realizaron como en el inciso 6.12.3. descrito en la página 51. sólo que para este caso se empleó como disolvente cloruro de metileno en vez de cloroformo. El blanco contenía sólo al disolvente empleado.

6.12.6. Implementación: Método que empleó como disolvente Metanol - Agua (4:5) para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Solución de la muestra y la solución de referencia se realizaron como en el inciso 6.12.3. descrito en la página 51. sólo que para este caso se empleó como disolvente una mezcla de metanol-agua a una proporción de 4:5 en vez de cloroformo. El blanco contenía sólo al disolvente empleado.

6.12.7. Implementación: Método que empleó como disolvente Cloroformo-Acetato de etilo (1:1) para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Solución de la muestra y la solución de referencia se realizaron como en el inciso 6.12.3. descrito en la página 51. sólo que para este caso se empleó como disolvente una mezcla de cloroformo-acetato de etilo (1:1) en vez de cloroformo. El blanco contenía sólo al disolvente empleado.

6.12.8. Implementación: Método que empleó como disolvente Acetonitrilo-Agua (1:1) para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Solución de la muestra y la solución de referencia se realizaron como en el inciso 6.12.3. descrito en la página 51. sólo que para este caso se empleó como disolvente una mezcla de acetonitrilo-agua (1:1) en vez de cloroformo. El blanco contenía sólo el disolvente empleado.

Implementación: Método que emplea placebos para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Procedimiento general para cada una de las muestras: **Paso 1:** Se adicionaron 5 ml del disolvente, se sonificó por 5 minutos, se centrifugó a 3000 r.p.m. durante 5 minutos y se decantó el sobrenadante a un matraz volumétrico de 25 ml. **paso 2:** Se sonificó por 5 minutos, se llevó al aforo con el disolvente, se pasó una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 10 ml, se llevó al aforo con el disolvente, de esta última solución se pasó una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 10 ml y se llevó al aforo con el disolvente empleado.

Solución de referencia A un matraz volumétrico de 25 ml se transfirieron 25 mg de griseofulvina micronizada y se le adicionaron 5 ml de disolvente. se sonificó por 5 minutos, se llevó al aforo con el disolvente, se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, se llevó al aforo con el disolvente, se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml y se llevó al aforo con el disolvente.

El blanco se realizó con el o los disolventes empleados. Posteriormente las soluciones se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm.

6.12.9. Implementación: Método que empleó Placebos y como disolvente Acetonitrilo-Agua (1:1) para cuantificar griseofulvina micronizada en microesferas recubiertas.

La preparación de las muestras se realizó como se indica a continuación:

- a) Se pesó 1.25 g de microesferas inertes, 25 mg de griseofulvina y 25 mg de castorwax. Las microesferas se trituraron hasta polvo fino.
- b) Se pesó 25 mg de griseofulvina, 25 mg de castorwax y 1.25 g de microesferas inertes las cuales se trituraron hasta polvo fino, se adicionaron de 4 - 5 ml de cloruro de metileno, se homogeneizó y se evaporó el disolvente hasta sequedad.

c) Se pesó 25 mg de griseofulvina y 25 mg de castorwax, se adicionaron de 4 a 5 ml de cloruro de metileno, se homogeneizó y evaporó el disolvente hasta sequedad, adicionando después 1.25 g de microesferas inertes trituradas hasta polvo fino.

d) Se pesó una cantidad de microesferas recubiertas con griseofulvina - castorwax equivalente a 25 mg de griseofulvina y se trituraron.

Para cada una de las preparaciones se continuó con el procedimiento general de muestras, paso 1 y 2, en el método que emplea placebos para cuantificar griseofulvina en microesferas recubiertas, descrito en la página 53.

Solución de referencia Se realizó como viene descrito en el procedimiento general de la página 53 y el disolvente empleado fue acetronitrilo-agua (1:1).

6.12.10. Implementación: Método que empleó Placebos y como disolvente Cloroformo para cuantificar griseofulvina micronizada en microesferas recubiertas.

La preparación de las muestras se realizó como se indica a continuación:

a) Se pesó 1.25g de microesferas inertes y 25 mg de ácido esteárico. Se trituraron las microesferas hasta polvo fino.

b) Se pesó 1.25 g de microesferas inertes, 25 mg de griseofulvina y 25 mg de ácido esteárico. Se trituraron las microesferas hasta polvo fino.

c) Se pesó una cantidad de microesferas recubiertas con griseofulvina - ácido esteárico equivalente a 25 mg de griseofulvina y se trituraron.

d) Se pesó la cantidad de microesferas recubiertas con griseofulvina - ácido esteárico equivalente a 25 mg de griseofulvina, las cuales se trituraron y se adicionaron 25 mg de griseofulvina.

e) Se pesó 25 mg de ácido esteárico, 25 mg de griseofulvina y la cantidad de microesferas recubiertas con griseofulvina - ácido esteárico equivalente a 25 mg de griseofulvina.

Para cada uno de los incisos anteriores se continuó con el método general paso 1 y 2.

f) Se pesó la cantidad de microesferas recubiertas con griseofulvina - ácido esteárico equivalente a 25 mg de griseofulvina, 1.25 g de microesferas inertes y 25 mg de ácido esteárico. Se continuó con el método general paso 1, página 50. Posteriormente se adicionaron 25 mg de griseofulvina y se continuó con el paso 2 del método general, página 53.

g) Se pesó 1.25 g de microesferas inertes y 25 mg de ácido esteárico. Se adicionaron 5 ml de cloroformo y sonificaron por 5 minutos. Posteriormente se adicionaron 25 mg de griseofulvina y la cantidad de microesferas recubiertas con ácido esteárico - griseofulvina equivalente a 25 mg de griseofulvina y se continuó como en el procedimiento general paso 1 y 2.

Solución de referencia. Se procedió como se indica en la página 53, solución de referencia y se utilizó como disolvente cloroformo.

6.12.11. Implementación: Método que empleó Placebos y como disolvente Cloroformo para cuantificar griseofulvina micronizada en microesferas recubiertas.

La preparación de las muestras se realizó como se indica a continuación:

a) Se pesó 1.25 g de microesferas inertes y 25 mg de ácido esteárico, se trituraron las microesferas hasta polvo fino, se adicionaron 4 ml de cloruro de metileno, se homogeneizó y se dejó evaporar el disolvente hasta sequedad.

b) Se pesó 1.25 g de microesferas inertes, 25 mg de griseofulvina y 25 mg de ácido esteárico. Se trituraron las microesferas hasta polvo fino, se adicionaron 4 ml de cloruro de metileno, se homogeneizó y se dejó evaporar el disolvente hasta sequedad.

c) Se pesó una cantidad de microesferas recubiertas con griseofulvina - ácido esteárico equivalente a 25 mg de griseofulvina y se trituraron.

d) Se pesó 25 mg de griseofulvina y la cantidad de microesferas recubiertas con griseofulvina - ácido esteárico equivalente a 25 mg de griseofulvina las cuales se trituraron.

e) Se pesó 1.25 g de microesferas inertes, 25 mg de ácido esteárico, y 25 mg de griseofulvina.

Se adicionaron 4 ml de cloruro de metileno, se homogeneizó y se dejó evaporar el disolvente hasta sequedad y se adicionó la cantidad de microesferas recubiertas con griseofulvina-ácido esteárico equivalente a 25 mg de griseofulvina.

Para cada uno de los incisos anteriores se continuó con el método general paso 1 y paso 2.

f) Se pesó 1.25 g de microesferas inertes, 25 mg de ácido esteárico. Se adicionaron 4 ml de cloruro de metileno, se homogeneizó y se dejó evaporar el disolvente hasta sequedad, posteriormente se adicionó la cantidad de microesferas recubiertas con griseofulvina - ácido esteárico equivalente a 25 mg de griseofulvina, se continuó con el paso 1 del método general, descrito en la página 53. Después se adicionaron 25 mg de griseofulvina y se continuó con el paso 2 del método de la página 53.

g) Se pesó 1.25 g de microesferas inertes y 25 mg de ácido esteárico. Se adicionaron 4 ml de cloruro de metileno, se homogeneizó y se dejó evaporar el disolvente hasta sequedad. Posteriormente se continuó con el paso 1 del método de la página 53, para después adicionar 25 mg de griseofulvina y la cantidad de microesferas recubiertas con ácido esteárico - griseofulvina equivalente a 25 mg de griseofulvina. Se continuó con el paso 2 del método general de la página 53.

Solución de referencia. Se procedió como se indica en la página 53, solución de referencia y se utilizó como disolvente cloroformo.

6.12.12. Implementación: Método que empleó Placebos y como disolvente Lauril sulfato de sodio(Las) al 4% y Metanol-Agua (4:5) para cuantificar griseofulvina micronizada en microesferas recubiertas.

La preparación de las muestras se realizó como se indica a continuación:

a) Se pesó 25 mg de griseofulvina y la cantidad de microesferas recubiertas con ácido esteárico - griseofulvina equivalente a 25 mg de griseofulvina. Se trituraron las microesferas hasta polvo fino.

b) Se pesó 25 mg de griseofulvina y la cantidad de microesferas recubiertas con PEG 6000 - griseofulvina equivalente a 25 mg de griseofulvina. Se trituraron las microesferas hasta polvo fino.

c) Se pesó 1.25 g de microesferas inertes, 25 mg de griseofulvina y 25 mg de ácido esteárico, se adicionaron 4 ml de cloruro de metileno, se homogeneizó y se dejó evaporar el disolvente hasta sequedad.

d) Se pesó 1.25 g de microesferas inertes, 25 mg de griseofulvina y 25 mg de PEG 6000, se adicionaron 4 ml de cloruro de metileno, se homogeneizó y se dejó evaporar el disolvente hasta sequedad. Se continuó con el procedimiento general de la página 53. Para el paso 1 el disolvente que se empleó fue metanol y para el paso 2 el aforo de 25 ml fue con Lss al 4% y los otros dos aforos de 10 ml se realizaron con metanol-agua (4:5).

Solución de referencia. Se realizó como está descrito en la página 53, solución de referencia, empleando para los 5 ml del disolvente metanol, para el aforo de 25 ml Lss al 4% y para los otros dos aforos de 10 ml cada uno, la mezcla de metanol-agua (4:5).

PRUEBA CUALITATIVA PARA GRISEOFULVINA (reacción colorida)

Para esta prueba se colocó papel filtró Whatman # 42 en el tubo de extracción, y al finalizar el proceso de producción el bombo se limpió con papel filtró, éste se hizo trocitos y se colocó en un tubo de ensayo, al cual se le adicionó 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y 5 mg de dicromato de potasio y se observó. La prueba era considerada como positiva si había la aparición de un color rojo- vino. Se realizó un blanco con papel filtró, 1 ml de ácido sulfúrico y 5 mg de dicromato de potasio y un blanco positivo con griseofulvina, 1 ml de ácido sulfúrico y 5 mg de dicromato de potasio.

6.12.13a. Implementación: Método que empleó Placebos y como disolvente Lauril sulfato de sodio (Lss) al 4% y Metanol-Agua (4:5) para cuantificar griseofulvina micronizada en microesferas recubiertas.

Se pesó 25 mg de griseofulvina, 1.25 g de microesferas inertes y 25 mg de PEG 6000. se trituraron las microesferas hasta polvo fino, se adicionaron 4 ml de cloruro de metileno. se homogeneizó y se dejó evaporar el disolvente hasta sequedad. Se prosiguió con el paso 1 del método general de la página 53, con la siguiente modificación: después de adicionarle los 5 ml de Lss 4%, se calentó de 10 a 20 min. y se prosiguió con el resto del procedimiento para este paso y para el paso 2, el aforo de 25 ml fue con Lss al 4% y los otros dos aforos de 10 ml se realizaron con metanol-agua (4:5).

Blanco 1: Lss al 4% y metanol-agua (4:5) en una proporción de (1:10)

Blanco 2: Metanol-agua (4:5)

Solución de referencia. Se realizó como está descrito en la página 53. solución de referencia. empleando para los 5 ml del disolvente metanol, para el aforo de 25 ml Lss al 4% y para los otros dos aforos de 10 ml cada uno, la mezcla de metanol-agua (4:5).

6.12.13b. Implementación: Método que empleó Placebos y como disolvente Cloroformo para cuantificar griseofulvina micronizada en microesferas recubiertas.

Se realizó de forma similar al inciso 6.12.13a descrito en la página 58 pero con los siguientes cambios: el calentamiento sólo fue de 2 a 5 min y tanto el paso 1 como el paso 2 sólo requirieron como disolvente al cloroformo.

Blanco: cloroformo.

Solución de referencia. Se realizó como viene descrito en la página 53.

6.12.14. Implementación: Método que empleó Placebos y como disolvente Etanol para cuantificar griseofulvina micronizada en microesferas recubiertas.

La realización de las muestras fue como se indica a continuación:

- a) Se pesó 1.25g de microesferas inertes, 25 mg de griseofulvina y 25 mg de PEG 6000. Se trituraron las microesferas hasta polvo fino. Se adicionaron 4 ml de cloruro de metileno, se homogeneizó y se dejó evaporar el disolvente hasta sequedad.
- b) Se pesó 1.25g de microesferas inertes, 25 mg de griseofulvina y 25 mg de PEG 6000. Se trituraron las microesferas hasta polvo fino.

A cada una de las preparaciones se le adicionaron 15 ml de etanol. Se sonificó por 7 minutos, se filtró a través de una membrana millipore tipo G.V. tamaño de poro 0.22 μ M y el filtrado se transfirió a un matraz volumétrico de 25 ml, se llevó al aforo con etanol, se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, se llevó al aforo con etanol, se pasó de esta última solución una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 10 ml y se llevó al aforo con etanol.

Blanco: etanol.

Solución de referencia. Se pesaron 25 mg de griseofulvina y se vertieron en un matraz volumétrico de 25 ml, se adicionaron 15 ml de etanol, se sonificó por 5 min. se llevó al aforo con etanol. Se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, se llevó al aforo con etanol. Se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml y se llevó al aforo con etanol. Posteriormente las soluciones se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm.

6.12.15. Implementación: Método que empleó como disolvente Etanol para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Se pesó una cantidad de microesferas recubiertas con griseofulvina - PEG 6000 equivalente a 31 mg de griseofulvina. Se trituran las microesferas hasta polvo fino. Se adicionaron 15 ml de etanol. Se sonicaron por 15 minutos. Se filtraron a través de una membrana millipore tipo G.V. de tamaño de poro de 0.22 μ M y jeringa con portamembrana y aguja de acero inoxidable. El filtrado se transfirió a un matraz volumétrico de 50 ml, se llevó al aforo con etanol, pasando una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml, se llevó al aforo con etanol, se pasó una alícuota de 2 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml y se llevó al aforo con etanol. Blanco: Etanol.

Solución de referencia. Se pesaron 31 mg de griseofulvina y depositaron en un matraz volumétrico de 50 ml, se adicionaron 15 ml de etanol, se sonicaron por 5 min. Se pasó a un matraz volumétrico de 25 ml, se llevó al aforo con etanol, se pasó una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml, se llevó al aforo con etanol. Se pasó una alícuota de 2 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml y se llevó al aforo con etanol. Posteriormente las soluciones se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm.

6.12.16. Implementación: Método que empleó como disolvente Etanol - Las 4% para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Se realizó como el método 6.12.15. descrito en la página 60. Con las siguientes modificaciones: después de adicionar los 15 ml de etanol se adicionó 1 ml de Lss al 4% y se continuó con el resto del procedimiento. Blanco: etanol - Lss 4% (1:20) Blanco 2: etanol. *Solución de referencia.* Es similar al descrito en la página 60, pero con el siguiente cambio: después de adicionar los 15 ml de etanol se adicionó 1 ml de Lss al 4% y continuó con el resto del procedimiento para la solución de referencia.

6.12.17. Implementación: Método que empleó como disolvente Etanol y Reflujo para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Se pesaron 31 mg de griseofulvina y una cantidad de microesferas recubiertas con griseofulvina - PEG 6000 equivalente a 31 mg de griseofulvina. Se trituraron las microesferas hasta polvo fino, se depositaron en matraces redondos de 250 ml, se adicionaron 60 ml de etanol, se colocó el refrigerante y se dejó a reflujo por 30 minutos.

Posteriormente se dejó enfriar, y la solución se transfirió un matraz volumétrico de 100 ml, se llevó al aforo con etanol, se tomó una porción y se filtró. Del filtrado se pasó una alícuota de 2 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml y se llevó al aforo con etanol.

Blanco: etanol.

Solución de referencia. Se pesaron 10 mg de griseofulvina y depositaron en un matraz volumétrico de 100 ml, se adicionaron 15 ml de etanol, se sonificó por 5 min, posteriormente se llevó al aforo con etanol. Se pasó una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml y se llevó al aforo con etanol. Las soluciones se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm.

6.12.18. Implementación: Método que empleó como disolvente Cloroformo y Reflujo para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Se procedió como en el método descrito en el inciso 6.12.17 de la página 61, sólo que en vez de emplear etanol se utilizó cloroformo como disolvente. **Blanco:** cloroformo.

Solución de referencia. Se realizó como en la página 61, pero con cloroformo en vez de etanol.

6.12.19. Implementación: Método que empleó como disolvente Lss al 4% y Metanol-Agua (4:5) y Reflujo para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Se realizó como en el procedimiento 6.12.17 descrito en la página 61, pero con los siguientes cambios: después de triturar y pesar, se adicionaron 5 ml de metanol y se sonificaron por 5 minutos prosiguiendo después con el reflujo y el método mencionado.

Blanco: metanol - agua (4:5) y Lss al 4% a una proporción de (10:1).

Solución de referencia. Se realizó pesando 10 mg de griseofulvina y depositándolos en un matraz volumétrico de 100 ml, se adicionaron 5 ml de metanol, se sonificó por 5 minutos y se llevó al aforo con Lss al 4%. Se pasó una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 50 ml y se llevó al aforo con metanol - agua (4:5). Las soluciones se leyeron en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm.

6.12.20. Implementación: Método que empleó como disolvente Tween 26 al 10% y Metanol-Agua (4:5) y Reflujo para cuantificar a la griseofulvina en microesferas recubiertas.

Se realizó como el método 6.12.19 de la página 62, con el siguiente cambio, en vez de laurilsulfato de sodio al 4% se empleó una solución de tween 26 al 10%.

Blanco: metanol - agua (4:5) y Tween 26 al 10% a una proporción de (10:1).

Solución de referencia. Se realizó como se describe en la página 62, método 6.12.19, sólo que en vez de realizar el primer aforo con Lss al 4%, este se realizó con Tween 26 al 10% y el resto del procedimiento se siguió tal cual.

6.12.21. Método implementado para la cuantificación de griseofulvina micronizada en microesferas recubiertas.

Solución de la muestra. Se pesaron 1.25 g de microesferas recubiertas equivalente a 25 mg de griseofulvina. Se trituraron las microesferas hasta polvo fino y se vertió en un vaso de precipitados de 25 ml. Se adicionaron 5 ml de metanol y se sonificó por 5 min. Se transfirió la solución a un matraz volumétrico de 50 ml, se adicionaron 20 ml de Lss al 4%, se sonificó por 5 min y se llevó al aforo con Lss al 4%. Se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, se llevó al aforo con metanol - agua (4:5). Se pasó una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml, se llevó al aforo con metanol - agua (4:5). Se filtró a gravedad. La solución se leyó en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm. *Blanco.* metanol - agua (4:5) y Lss al 4% a una proporción de (10:1).

Solución de referencia. Se pesaron 25 mg de griseofulvina. Se pasaron a un matraz volumétrico de 50 ml. Se adicionaron 5 ml de metanol. Se sonificó por 15 minutos, se llevó al aforo con Lss al 4%. Se filtró a gravedad. Del filtrado se pasó una alícuota de 1 ml a un matraz volumétrico de 50 ml, se llevó al aforo con metanol - agua (4:5). Se leyó en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm.

6.13 Método analítico para la cuantificación de griseofulvina en microesferas recubiertas

Microesferas recubiertas al 2%. Se pesó 1.25 g de microesferas recubiertas equivalente a 25 mg de griseofulvina. Se trituraron las microesferas hasta polvo fino. Se adicionaron 20 ml de Lss al 4%. Se sonificó por 15 minutos. Se transfirió la solución a un matraz volumétrico de 50 ml, se llevó al aforo con Lss al 4%. Se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, se llevó al aforo con metanol - agua (4:5). Se filtró a gravedad y se pasó una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml, llevándola al aforo con metanol - agua (4:5). Se leyó en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm. Cada muestra se trabajó por duplicado.

Microesferas recubiertas al 20% Se pesó 0.0125 g de microesferas recubiertas equivalente a 25 mg de griseofulvina. Se trituraron las microesferas hasta polvo fino. Se adicionaron 20 ml de Lss al 4%. Se sonicaron por 15 minutos. Se transfirió la solución a un matraz volumétrico de 50 ml, se llevó al aforo con Lss al 4%. Se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, se llevó al aforo con metanol - agua (4:5). Se filtró la solución a gravedad y del filtrado se pasó una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml y se llevó al aforo con metanol - agua (4:5). Se leyó en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm. Cada muestra se trabajó por duplicado. **Blanco** Preparar en una proporción de 10:1 utilizando una mezcla de metanol-agua (4:5) y una solución de Lss al 4%.

Solución de referencia Se pesaron 25 mg de griseofulvina, y depositaron en un matraz volumétrico de 50 ml. Se adicionaron 5 ml de metanol. Se sonicó por 15 minutos. Se llevó al aforo con Lss al 4%. Se pasó una alícuota de 1 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, se llevó al aforo con metanol - agua (4:5). Se pasó una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 25 ml y se llevó al aforo con metanol-agua (4:5) Se leyó en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm.

6.14 Prueba de disolución para microesferas recubiertas

Microesferas recubiertas al 2% y 20 % Se pesaron cantidades de microesferas recubiertas equivalentes a 24 mg de griseofulvina. Las cantidades de microesferas se colocaron en cada una de las canastillas (dos vasos del disolutor contenían las canastillas que a su vez contenían las microesferas recubiertas del primer lote, otros dos vasos las del segundo lote y los últimos dos vasos las del tercer lote, pertenecientes al mismo recubrimiento). Se colocaron los 6 vasos del disolutor con sus respectivas canastillas ya identificadas. Se adicionaron a cada vaso 900 ml de medio de disolución (Lss al 4%). Se ajustó la temperatura de $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, así como la velocidad de las canastillas a 100 r.p.m. Se tomaron alícuotas de 5 ml cada seis minutos, con jeringas previamente identificadas, reconstituyendo el medio. Se vertieron las alícuotas en tubos de ensaye previamente etiquetados.

Se transfirieron las alícuotas a matraces volumétricos de 25 ml. se llevaron al aforo con metanol-agua (4:5). Se filtraron a gravedad y el filtrado recolectado se leyó en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 290 nm

El por ciento disuelto de griseofulvina, se calculó por medio de la fórmula:

$$[(Fd)(Cs)(Ap/As)(100)]/M \quad \text{fórmula 3}$$

Donde:

Fd = Factor de dilución de la muestra

Cs = Concentración del estándar

Ap = Absorbancia del problema

As = Absorbancia del estándar

M = Cantidad de griseofulvina indicada para las microesferas

Blanco. Se preparó en una proporción 10:1, utilizando una mezcla de metanol-agua (4:5) y una solución de Lss al 4 %

Medio de disolución (Lss al 4%). En un vaso de acero inoxidable de 8 litros se vertieron 6600 ml de agua destilada, la cual se calentó hasta ebullición, posteriormente se dejó descender la temperatura aproximadamente hasta 40 °C, en ella se fueron adicionando 264 gramos de Lss, los cuales se disolvieron y transvasaron a un recipiente de plástico ya etiquetado para su almacenamiento y se dejó que terminara de enfriar a temperatura ambiente.

Solución de referencia. En un matraz volumétrico de 100 ml se depositaron 13 mg de griseofulvina micronizada. Se adicionaron 5 ml de metanol, se sonificó por 15 minutos, se llevó al aforo con una solución de Lss al 4%. Se pasó una alícuota de 2 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y se llevó al aforo con una mezcla metanol-agua (4:5). La solución se leyó a 290 nm en el espectrofotómetro.



RESULTADOS

7. RESULTADOS

7.1. Resultados de Solubilidad.

Temperatura 23-25°C	POLIETILEN- GLÍCOL (PEG)	CASTORWAX	COLESTEROL	AC. ESTÉARICO	GRISEOFULVINA
Cloruro de metileno	S	S	S	S	S
Etanol	S	Ps	Ps	Ps	Ls
Metanol	S	Ps	Ps	Ps	Ls
Propanol	Ps	Ps	Ps	S	Ls
Isopropanol	Ps	Ps	S	Ps	Ls
Tetracloruro de carbono	Ps	S	Ps	Fs	I
Cloroformo	S	Fs	Fs	Fs	Fs
Acetona	S	S	Ps	Ps	Ps
1,2-dicloroetano	Ps	Ps	Ps	Ps	S
Agua	S	I	I	I	I
Etanol-Cloruro de metileno(1:1)	S	Ps	Ps	Ps	Ps
(1 : 2)	S	Ps	Ps	Ps	Ps
(2 : 1)	S	Ps	Ps	Ps	Ps
(1 : 3)	S	Ps	Ps	Ps	S
(3 : 1)	S	Ps	Ps	Ps	Ps
(4 : 1)	S	Ps	Ps	Ps	Ps
(1 : 4)	S	Ps	Ps	Ps	S
(3,2 : 0,8)	S	I	I	I	Ps
(3,4 : 0,6)	S	I	I	I	Ps
(3,6 : 0,4)	S	I	I	I	Ps
(3,8 : 0,2)	S	I	I	I	Ps
(2,2 : 1,8)	S	I	I	I	Ps
(2,4 : 1,6)	S	I	I	I	Ps
(2,6 : 1,4)	S	I	I	I	Ps
(2,8 : 1,2)	S	I	I	I	Ps

Tabla 3. Prueba de Solubilidad para cada uno de los recubrimientos en estudio (23 - 25°C).

Simbología para la tabla 3

Ms = Muy soluble = < 1 ml por parte(masa) Fs = Fácilmente soluble = 1-10 ml

S = Soluble = 10-30 ml

Ps = Poco soluble = 30-100 ml

Ls = Ligeramente soluble = 100-1000 ml

I = Insoluble = 1000-a más de 10 000 partes



Temperatura de 40°C	POLIETILEN-GLICOL (PEG)	CANTORWAX	COLESTEROL	AC. ESTEÁRICO	GRISEOFULVINA
Cloruro de metileno	S	S	S	S	S
Etanol	S	S	S	S	Ls
Metanol	S	Ps	Ps	Ps	Ls
Propanol	Ps	Ps	Ps	S	Ls
Isopropanol	Ps	Ps	S	Ps	Ls
Tetracloruro de carbono	Ps	S	Ps	Fs	I
Cloroformo	S	Fs	Fs	Fs	Fs
Acetona	S	S	Ps	Ps	Ps
1,2-Dicloroetano	Ps	Ps	Ps	Ps	S
Agua	S	I	I	I	I
Etanol-Cloruro de metileno (1:1)	S	I	Ps	Ps	Ps
(1:2)	S	I	Ps	Ps	Ps
(2:1)	S	I	Ps	Ps	Ps
(1:3)	S	Ps	Ps	Ps	S
(3:1)	S	Ps	I	Ps	Ps
(4:1)	S	I	Ps	Ps	Ps
(1:4)	S	I	Ps	Ps	S
(3:2:0.8)	S	S	I	I	Ps
(3.4:0.6)	S	S	I	I	Ps
(3.6:0.4)	S	S	I	I	Ps
(3.8:0.2)	S	S	I	I	Ps
(2.2:1.8)	S	I	I	I	Ps
(2.4:1.6)	S	I	I	I	Ps
(2.6:1.4)	S	I	I	I	Ps
(2.8:1.2)	S	I	I	I	Ps

Tabla 4. Prueba de Solubilidad para cada uno de los recubrimientos en estudio (40°C).

Simbología para la tabla 4

- Ms = Muy soluble = < 1 ml por parte (masa)
- Fs = Fácilmente soluble = 1-10 ml
- S = Soluble = 10-30 ml
- Ps = Poco soluble = 30-100 ml
- Ls = Ligeramente soluble = 100-1000 ml
- I = Insoluble = 1000-a más de 10 000 partes

Muestra / Recubrimiento	Volumen Agua (ml)	Tiempo (min.)
<i>Sacarosa</i> /recubrimiento	0.80	10.00
<i>Sacarosa</i> recubierta con PEG	0.90	10.30
<i>Sacarosa</i> recubierta con castorwax	1.00	10.40
<i>Sacarosa</i> recubierta con colesterol	1.00	10.40
<i>Sacarosa</i> recubierta con <i>ác. esteárico</i>	0.90	10.35

Observaciones:

Se observo en el microscopio *sacarosa* recubierta y sin recubrir, para establecer una comparación visual, en ella se aprecia a la *sacarosa* recubierta opaca, sin brillo y como con filamentos, mientras que la *sacarosa* sin recubrir se observa brillante solamente. No se observa diferencia de un recubrimiento a otro.

Tabla 5. Solubilidad para *sacarosa* recubierta obtenida de la prueba de aspersión para material de recubrimiento sobre *sacarosa* a temperatura ambiente.

Temperatura ambiente	Propanol	Isopropanol	Acetona	Cloruro de metileno	1,2-dicloroetano	Tetracloruro de carbono	Cloroformo
<i>Ac. esteárico</i>	1 X	1 X	1 X	1 X	1 X	1 X	Ls ±
<i>Colesterol</i>	1 X	1 X	1 X	S *	1 X	1 X	Ls ±
<i>Castorwax</i>	1 X	1 X	1 X	1 X	1 X	1 X	1 X
<i>PEG</i>	1 X	1 X	1 X	S *	---	---	---
Temperatura 40°C	Propanol	Isopropanol	Acetona	Cloruro de metileno	1,2-dicloroetano	Tetracloruro de carbono	Cloroformo
<i>Ac. esteárico</i>	1 X	1 X	Mls *	S *	Ls *	1 X	±
<i>Colesterol</i>	1 X	1 X	Mls *	S *	Ls *	1 X	±
<i>Castorwax</i>	1 X	1 X	1 X	Ls *	Ls ±	1 X	±
<i>PEG</i>	1 X	1 X	1 X	---	---	---	---

Tabla 6. Solubilidad a temperatura ambiente y a 40°C para *griseofulvina* con material de recubrimiento.

Simbología para la tabla 6

S = Soluble: 1-15
 Ps = Poco soluble: 10-30
 Ls = Ligeramente soluble: 30-50
 Mls = Muy ligeramente soluble: 50-70
 I = Insoluble

* Solubiliza completamente
 ± Solubiliza con dificultad
 x No solubiliza

<i>Griseofulvina-Recubrimiento / Cloruro de metileno</i>	<i>Temperatura Ambiente</i>	<i>40-45°C</i>
<i>Griseofulvina-PEG 6000 / Cloruro de metileno</i>	1 : 09	---
<i>Griseofulvina-Castorwax / Cloruro de metileno</i>	1 : 20	1 : 16
<i>Griseofulvina-Colesterol / Cloruro de metileno</i>	1 : 15	1 : 08
<i>Griseofulvina-Ac. esteárico / Cloruro de metileno</i>	1 : 10	1 : 08

Tabla 7. Relación de griseofulvina con material de recubrimiento y disolvente

7.2. Resultados de Adherencia, Impregnación, Reología y Comportamiento en el Bombo Grazeador.

Observaciones:

La griseofulvina se mezcló con un poco de etanol, y se colocó en el portaobjetos para formar una capa homogénea, se dejó secar a temperatura ambiente, posteriormente al dejar caer la gota de cada uno de los recubrimientos, se dejó secar para observar que éstos, quedaban adheridos a la griseofulvina, observándose como una especie de filamentos en el lugar de la gota, no se aprecia alguna diferencia de un recubrimiento a otro.

Cuadro 1. Prueba de impregnación.

Observaciones:

Al invertir el portaobjetos la griseofulvina se encontraba adherida a éste y si se agitaba o golpeaba ésta no se desprendió. En la espátula ocurrió lo mismo.

Cuadro 2. Prueba de adherencia.

Proporción (1:1)	Griseofulvina	Griseofulvina + Cloruro de sodio	Griseofulvina+ Avicel pH101	Griseofulvina + Almidón de maíz	Griseofulvina + Lactosa
<i>Velocidad de flujo</i>	Muy malo	Muy malo	Malo	Muy malo	Malo
<i>Angulo de reposo</i>	Muy malo	Muy malo	Malo	Muy malo	Malo
Proporción (1:1.5)	Griseofulvina	Griseofulvina + Cloruro de sodio	Griseofulvina+ Avicel pH101	Griseofulvina+ Almidón de maíz	Griseofulvina+ Lactosa
<i>Velocidad de flujo</i>	Muy malo	Muy malo	Malo	Muy malo	Malo
<i>Angulo de reposo</i>	Muy malo	Muy malo	Malo	Muy malo	Malo

Tabla 8. Reología para griseofulvina y mezclas de griseofulvina-aditivo antiadherente (1:1 y 1:1.5).

Proporción (1:1)	Griseofulvina	Griseofulvina + Cloruro de sodio	Griseofulvina + Avicel pH101	Griseofulvina+ Almidón de maíz	Griseofulvina+ Lactosa
<i>r.p.m.</i>					
40	+++	+++	+++	+++	+++
30	+++	+++	++	+++	+++
20	+++	+++	++	+++	+++
10	+++	+++	++	+++	+++
5	+++	+++	++	+++	+++
Proporción (1:1.5)	Griseofulvina	Griseofulvina + Cloruro de sodio	Griseofulvina + Avicel pH101	Griseofulvina+ Almidón de maíz	Griseofulvina+ Lactosa
<i>r.p.m.</i>					
40		++	++	+++	+++
30		+++	+	+++	+++
20		+++	+	+++	+++
10		+++	+	+++	+++
5		+++	+	+++	+++

Tabla 9. Comportamiento de la griseofulvina y mezclas (1:1 y 1:1.5) en el bombo gragador.

Simbología para la tabla 9

- +++ = Adherencia total (bombo, baffles, sin o rodamiento de griseofulvina)
- ++ = Adherencia parcial (bombo, baffles, con ligera caída de griseofulvina)
- ++ = Adherencia (bombo, baffles, caída)
- = No adherencia (formación de una cascada de griseofulvina)

7.3. Resultados de las Pruebas de Aspersión.

Condiciones/Prueba	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Velocidad de rotación del bombo (r.p.m.)	40	32	32	32	40	40
Temperatura interior del bombo (°c)	22-23	22-23	23-40	26	28	28-30
Temperatura de la solución (°c)	40-45	23-40	40-45	40-45	39-42	42-45
Solución a aspersar	Jarabe simple	PUG 6000	Colesterol	Ácido esteárico	Colesterol	Castorwax
Disolvente	Agua	Agua	Cloruro de metileno	Propanol	Isopropanol	Etanol-cloruro de metileno (3:1)
Volumen (ml)	500	100	150	150	300	300
Aditivo	---	---	Talco 5.16 g (total)	---	---	---
Material a recubrir	Sacarosa	Sacarosa	Sacarosa	Sacarosa	Sacarosa	Sacarosa
Cantidad de material a recubrir (g)	200	100	100	100	100	100

Cuadro 3a. Condiciones de trabajo para cada prueba de aspersión realizada.

Condiciones/Prueba	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Velocidad de rotación del bombo (r.p.m.)	10	10	25	24	24	24
Temperatura interior del bombo (°C)	40-45	40-45	38-42	23-34	43	45
Temperatura de la solución (°C)	40-45	40-45	22-23	40	40	40
Solución a espesar	PEG 6000	Acido esteárico	PEG 6000-Griseofulvina	Ac. esteárico-Griseofulvina	Colesterol-Griseofulvina	Castorwax-Griseofulvina
Disolvente	Agua	Propanol	Cloruro de metileno	Cloruro de metileno	Cloruro de metileno	Cloruro de metileno
Volumen (ml)	150	125				
Material a recubrir	Griseofulvina, avicel y talco	Griseofulvina, avicel y talco	Microesferas neutras	Microesferas neutras	Microesferas neutras	Microesferas neutras
Cantidad de material a recubrir (g)	50, 100 y 7.5 respectivamente	50, 100 y 7.5 respectivamente	100	100	100	100

Cuadro 3b. Condiciones de trabajo para cada prueba de aspersión realizada.

Método	Observaciones:
Condiciones de trabajo constantes para cada prueba	Para cada una de las pruebas el ángulo de inclinación fue de 30°, el ángulo para la pistola de aspersión de 45°, la velocidad de aspersión de 3 ml/min, la presión de operación de 4 bar, la presión de aspersión de 1 bar, el flujo de aire fue el mínimo, la distancia de la pistola a la cascada del material a recubrir de 15 cm y la detención del equipo cada 15 minutos para dar tiempo al secado, por 5 minutos.
1. y 2.	Humedad en el material a recubrir y adherencia del material a recubrir en el bombo
3.	Difícil solubilidad y obstrucción en la manguera que conduce la solución a aspersar, así como reblandecimiento de la misma, existe pérdida de disolvente por ser volátil.
4.	Ninguna.
5.	Problemas con la solubilidad y obstrucción en la manguera que conduce la solución a aspersar, provocando que se saliera ésta y fallas en el disparo
6.	Problemas con la solubilidad y obstrucción en la manguera que conduce la solución a aspersar, provocando que se saliera ésta y reblandecimiento de la misma. Interrupción en el disparo.
7. 8.	La griseofulvina se adhiere a las paredes del bombo y cuando se aspersa la solución de PEG la adherencia es mayor, por lo que la cascada es casi nula a pesar de que se utilizó temperatura, presentaba apariencia húmeda. Se probó otro cabezal para la bomba peristáltica, se cambió la manguera por una adecuada para la aspersión de soluciones con disolventes orgánicos volátiles.
9. 10. 11. 12.	Existe pérdida del disolvente orgánico por ser volátil, por lo que las soluciones a aspersar se concentran. Se adicionaron 100 ml de disolvente en total durante el proceso, para evitar dicha concentración y los problemas observados en las pruebas anteriores. Las microsferas recubiertas y las neutras se observaron al microscopio, y la diferencia que presentan fueron la presencia de abultamientos, cristales en forma de filamentos o agujas adheridos. No se aprecia diferencia de un recubrimiento a otro.

Cuadro 4 Observaciones para las pruebas de aspersión realizadas.

Se produjeron tres lotes de microesferas recubiertas con PEG 6000, Castorwax, Colesterol y Ac. esteárico cercanas al 2% y al 20% en relación a la cama de microesferas neutras.

Cuadro 5. Microesferas recubiertas con griseofulvina y material de recubrimiento

7.4. Resultados de la Implementación del Método Analítico para la Cuantificación de Griseofulvina en Microesferas Recubiertas.

Método	Disolvente (s)	mg de griseofulvina extraída	% de griseofulvina extraída
6.12.1	<i>Acetato de etilo-Cloroformo (8.5:1.5)</i>	9.5201	37.92
6.12.2	<i>Cloroformo (filtración)</i>	2.1704 2.4603	21.70 24.60
6.12.3	<i>Cloroformo (Centrifugación)</i>	1.9727	7.52
6.12.4	<i>Etanol</i>	6.7725	25.98
6.12.5	<i>Cloruro de metileno</i>	9.9105	37.49
6.12.6	<i>Metanol-Agua (4:5)</i>	5.2205	20.71
6.12.7	<i>Cloroformo-Acetato de etilo (1:1)</i>	10.1900 10.8717	40.72 41.23
6.12.8	<i>Acetonitrilo-Agua (1:1)</i>	10.8635	43.29

Tabla 10. Implementación de un método analítico para la cuantificación de griseofulvina en microesferas recubiertas.

<i>Placebos</i>	<i>mg de griseofulvina extraída</i>	<i>% de griseofulvina extraída</i>
MN+R+F	20.4937	81.97
MN+(R+F)+CM	17.1020	64.29
MR	18.3872	36.77

Tabla 11. Porcentaje de recobro en placebos con o sin simulación del procedimiento de producción. MN microesferas neutras, R recubrimiento, F griseofulvina y CM cloruro de metileno.

<i>Método</i>	<i>Disolvente</i>	<i>% griseofulvina extraída en placebos</i>	<i>% griseofulvina extraída en microesferas recubiertas</i>
6.12.9	acetónitrilo-agua (1:1)	64.29	36.77
		41.70	36.77
		67.20	28.80
6.12.10	cloroformo	77.20	30.56
6.12.11	cloroformo	87.20	35.32
6.12.12	Lss y metanol-agua (4:5)	85.96	64.46
6.12.13a	Lss y metanol-agua (4:5)	59.98	42.71
6.12.13b	cloroformo	44.51	33.08
6.12.14	etanol	82.08	52.64

Tabla 12. Porcentaje de recobro de griseofulvina en placebos y en microesferas recubiertas.

Método 6.12.15	mg de griseofulvina extraída	% de griseofulvina extraída
<i>Lote 1</i>	8.9178	28.74
<i>Lote 2</i>	10.8765	35.09
<i>Lote 3</i>	15.5313 17.1543	55.33

Tabla 13. Implementación de un método analítico para la cuantificación de griseofulvina en microsferas recubiertas, empleado como disolvente etanol.

Método	Disolvente 6.12.13a 6.12.16	% de griseofulvina extraída 6.12.13a	% de griseofulvina extraída 6.12.16
<i>(10:1)</i> <i>Blanco 1</i> <i>(20:1)</i>	Metanol-Agua (4:5) y Lax 4%	59.98	
<i>Blanco 2</i>	Etanol-Lax Metanol-Agua (4:5)	58.42	41.75
	Etanol		44.49

Tabla 14. Implementación de un método analítico para la cuantificación de griseofulvina en microsferas recubiertas.

Método <i>Reflujo</i>	Disolvente	mg de griseofulvina extraída	% de griseofulvina extraída
6.12.17	Etanol	8.9124	28.50
6.12.18	Cloroformo	26.8188	37.21
6.12.19	Metanol-Agua(4:5), LSS (4%)	29.8250	49.51
6.12.20	Metanol-Agua(4:5), Tween 26 (10%)	25.5363	35.39

Tabla 15. Implementación de un método analítico para la cuantificación de griseofulvina en microsferas recubiertas, por medio de reflujo.

Condiciones de trabajo	Resultado
<i>Griseofulvina Control</i>	Rojo oscuro color intenso
<i>Muestra del tubo de extracción</i>	Rojo café color claro tenue
<i>Muestra del bombo</i>	Rojo café color claro tenue
<i>Blanco Papel filtro</i>	Amarillo y el borde del papel negro o café oscuro

Tabla 16. Prueba cualitativa para griseofulvina micronizada.

7. 5. Resultados de la Cuantificación de Griseofulvina en Microesferas Recubiertas.

Concentración 2 % griseofulvina	PEG 6000	Castorwax	Coolesterol	Ac. esteárico
<i>Lote 1</i>	9.0956	8.7060	5.0480	8.0532
<i>Lote 2</i>	10.9148	8.8307	5.2360	6.7859
<i>Lote 3</i>	14.3691	9.5579	6.3373	8.2372
Concentración 20 % griseofulvina	PEG 6000	Castorwax	Coolesterol	Ac. esteárico
<i>Lote 1</i>	17.7040	13.6010	5.5839	12.1811
<i>Lote 2</i>	22.7492	9.2675	7.1763	14.3351
<i>Lote 3</i>	22.2998	7.0522	4.8807	14.4593

Tabla 17. mg de griseofulvina extraída para los lotes al 2% y al 20%

Concentración al 2%	PEG 6000	Castorwax	Colesterol	Ac. esteárico
Lote 1	36.36	34.68	20.13	32.12
Lote 2	43.62	35.28	20.92	27.10
Lote 3	57.39	38.13	25.35	32.93
al 20 %	PEG 6000	Castorwax	Colesterol	Ac. esteárico
Lote 1	48.62	53.32	22.19	72.85
Lote 2	57.05	36.89	28.48	89.73
Lote 3	57.55	28.09	19.44	89.02

Tabla 18. % de griseofulvina extraída para los lotes al 2% y al 20%.

Lote Concentración teórica 2%	Ac. esteárico Concentración Obtenida	Castorwax Concentración Obtenida	Colesterol Concentración Obtenida	PEG 6000 Concentración Obtenida
1	0.64	0.69	0.40	0.72
2	0.54	0.70	0.41	0.87
3	0.66	0.76	0.50	1.14
Lote Concentración teórica 20%	Ac. esteárico Concentración Obtenida	Castorwax Concentración Obtenida	Colesterol Concentración Obtenida	PEG 6000 Concentración Obtenida
1	14.571	10.665	4.435	9.725
2	17.945	7.380	5.695	11.405
3	17.805	5.615	3.890	11.510

Tabla 19. Concentración de los lotes producidos

7.6. Resultados de la Prueba de Disolución de Microesferas Recubiertas.

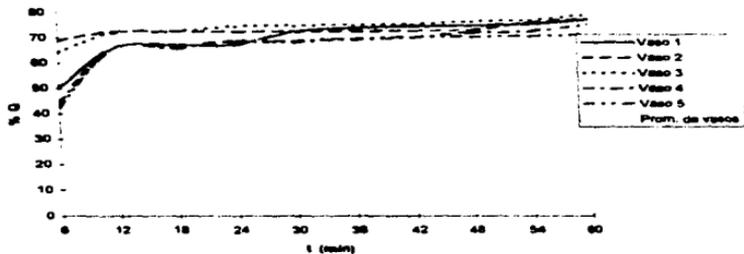
RECUBRIMIENTO AL 2 %	Lote	Orden cero	Primer orden	Higuchi
<i>PEG 6000 - griseofulvina</i>	1	0.723927	0.791537	0.811960
	2	0.731531	0.758295	0.765690
	3	0.526217	0.611242	0.637930
<i>Castorwax - griseofulvina</i>	1	0.951589	0.969999	0.980040
	2	0.938747	0.965410	0.973120
	3	0.935373	0.935353	0.957460
<i>Colesterol - griseofulvina</i>	1	0.884719	0.932222	0.942125
	2	0.935798	0.968810	0.969682
	3	0.945566	0.962363	0.964150
<i>Ac. esteárico - griseofulvina</i>	1	0.488413	0.518763	0.611735
	2	0.705988	0.770378	0.826740
	3	0.588584	0.647397	0.715875
AL 20 %	Lote	Orden cero	Primer orden	Higuchi
<i>PEG 6000 - griseofulvina</i>	1	0.572240	0.608379	0.691105
	2	0.747764	0.754748	0.782845
	3	0.514887	0.536733	0.627270
<i>Castorwax - griseofulvina</i>	1	0.807327	0.838730	0.902095
	2	0.775396	0.823303	0.880765
	3	0.931544	0.977158	0.978610
<i>Colesterol - griseofulvina</i>	1	0.984306	0.975855	0.937785
	2	0.971680	0.967719	0.935130
	3	0.847515	0.848389	0.881950
<i>Ac. esteárico - griseofulvina</i>	1	0.484370	0.543540	0.613175
	2	0.578214	0.649032	0.707065
	3	0.592641	0.655009	0.723830

Tabla 20. Coeficientes de determinación encontrados para los modelos cinéticos: Orden cero, Primer orden y Higuchi.

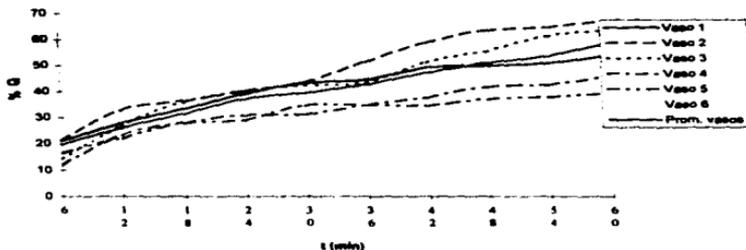
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

RECUBRIMIENTO AL 2 %	Lote	Tiempo de muestreo (min.)	ABC	D o Q (%)
<i>PEG 6000 - griseofulvina</i>	1	6	3628.34670	76.44890
	2	6	4171.06845	78.07365
	3	6	3781.82415	73.04505
<i>Castorwax - griseofulvina</i>	1	6	2496.56295	60.40155
	2	6	2121.13353	54.49840
	3	6	1981.41210	50.90320
<i>Colesterol - griseofulvina</i>	1	6	2760.64815	67.83715
	2	6	2456.15070	61.86640
	3	6	2333.14470	57.41860
<i>Ac. estearico - griseofulvina</i>	1	6	3128.33910	58.64340
	2	6	3546.85965	71.60265
	3	6	3829.8992	66.39790
RECUBRIMIENTO AL 20 %	Lote	Tiempo de muestreo (min.)	ABC	D o Q (%)
<i>PEG 6000 - griseofulvina</i>	1	6	2335.51350	45.5468
	2	6	2250.47385	40.19540
	3	6	2008.88400	41.10625
<i>Castorwax - griseofulvina</i>	1	6	1737.68235	38.19155
	2	6	2026.22970	44.90650
	3	6	2774.13135	71.19415
<i>Colesterol - griseofulvina</i>	1	6	701.91735	24.99515
	2	6	364.36860	13.04670
	3	6	261.11985	6.68325
<i>Ac. estearico - griseofulvina</i>	1	6	3062.38095	59.87325
	2	6	2927.11470	60.96130
	3	6	2678.27715	55.44165

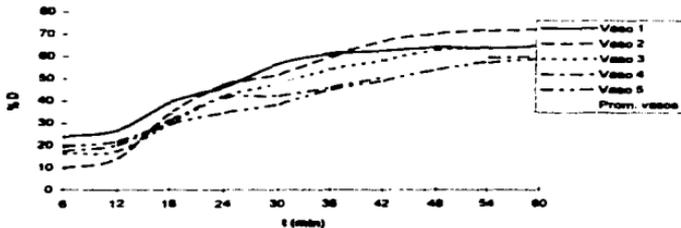
Tabla 21. Areas bajo la curva y porcentaje disuelto de griseofulvina en los lotes de microsferas recubiertas al 2 y al 20%.



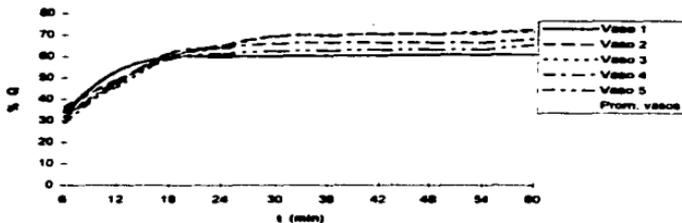
Gráfica 1. Perfil de disolución para microesferas recubiertas con PEG 6000 - Griseofulvina al 2%.



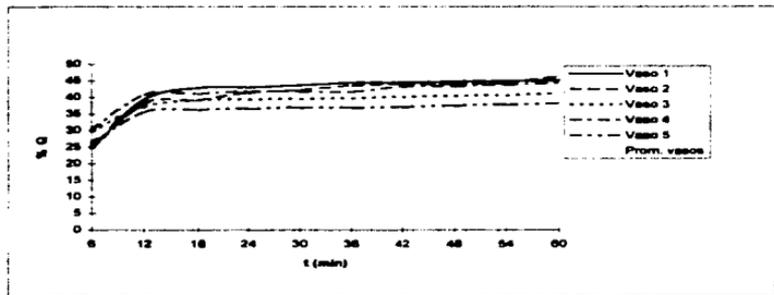
Gráfica 2. Perfil de disolución para microesferas recubiertas con Castorwax - Griseofulvina al 2%.



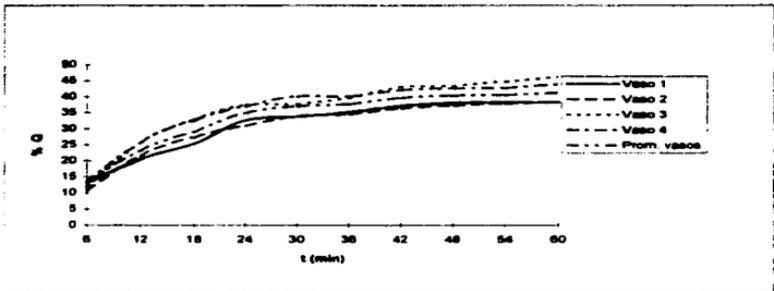
Gráfica 3. Perfiles de disolución para microesferas recubiertas con Colesterol - Griseofulvina al 2%



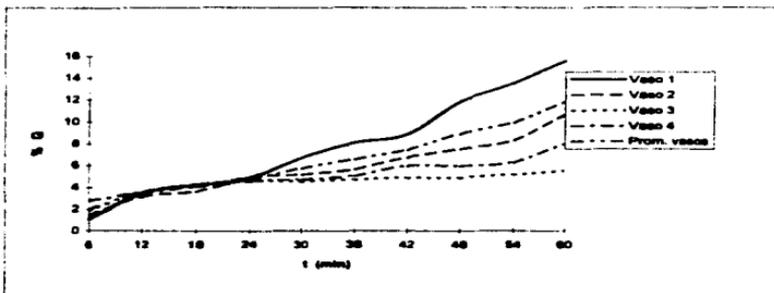
Gráfica 4. Perfiles de disolución para microesferas recubiertas con Ácido esteárico - Griseofulvina al 2%



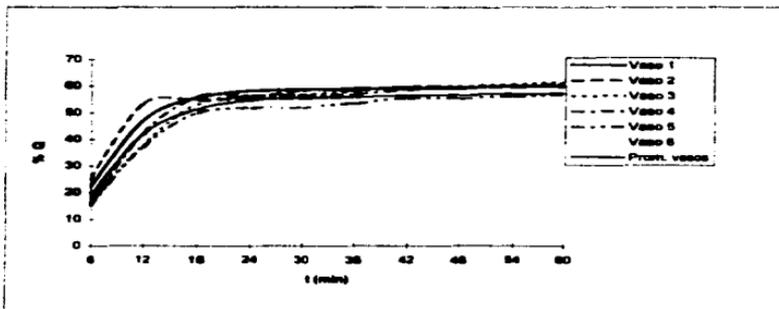
Gráfica 5. Perfiles de disolución para microesferas recubiertas con PEG 6000 - Griseofulvina al 20%



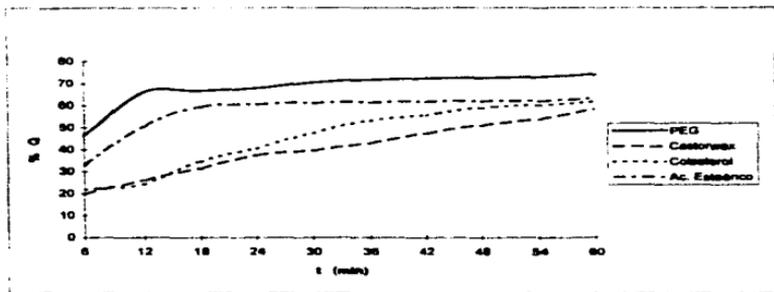
Gráfica 6. Perfiles de disolución para microesferas recubiertas con Castorwax - Griseofulvina al 20%



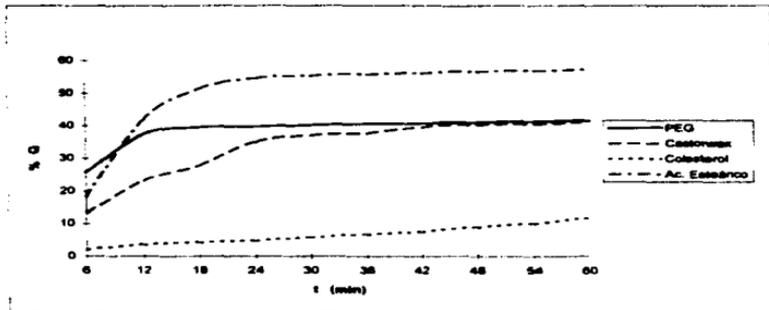
Gráfica 7. Perfil de disolución para microesferas recubiertas con Colesterol - Griseofulvina al 20%.



Gráfica 8. Perfil de disolución para microesferas recubiertas con Ácido esteárico - Griseofulvina al 20%.



Gráfica 9. Perfil promedio de disolución de microesferas recubiertas al 2% con diferentes recubrimientos.



Gráfica 10. Perfil promedio de disolución de microesferas recubiertas al 20% con diferentes recubrimientos.

7.7. Diseño Experimental para la Disolución de Microesferas Recubiertas.

El modelo del diseño experimental es:

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + \epsilon_{ijk}$$

$i = 1, 2, 3$ y 4 recubrimientos. $j = 1$ y 2 concentraciones.

Donde:

Y_{ijk} = k ésima observación del porciento disuelto al tiempo de 36 minutos efectuada en el i ésimo recubrimiento, a la j ésima concentración.

μ = media general.

α_i = es el efecto del recubrimiento al nivel i ésimo.

β_j = es el efecto de la concentración al nivel j ésimo.

$\alpha\beta$ = es la interacción recubrimiento - concentración.

ϵ_{ijk} = es el error producido por las particularidades de la j ésima concentración en las microesferas recubiertas producidas con el i ésimo recubrimiento, que se genera por factores no considerados.

FACTOR A	FACTOR B				Σ $X_{1..}$
	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	
a_1	X_{111}	X_{121}	...	X_{1j1}	
	X_{112}	X_{122}	...	X_{1j2}	
	X_{113}	X_{123}	...	X_{1j3}	
$\Sigma_{i=1}^4$	$\Sigma_{i=1}^4 X_{i1.}$	$\Sigma_{i=1}^4 X_{i2.}$...	$\Sigma_{i=1}^4 X_{ij.}$	$\Sigma_{i=1}^4 X_{i..}$
a_2	X_{211}	X_{221}	...	X_{2j1}	
	X_{212}	X_{222}	...	X_{2j2}	
	X_{213}	X_{223}	...	X_{2j3}	
$\Sigma_{i=1}^4$	$\Sigma_{i=1}^4 X_{i1.}$	$\Sigma_{i=1}^4 X_{i2.}$...	$\Sigma_{i=1}^4 X_{ij.}$	$\Sigma_{i=1}^4 X_{i..}$
$\Sigma_{i=1}^4 \Sigma_{j=1}^2$					N
$\Sigma_{i=1}^4 \Sigma_{j=1}^2 X_{ij.}$					$\Sigma_{i=1}^4 X_{i..}$

Tabla 22. Representa el acomodo de los datos para el diseño experimental

Donde:

- $n_{i.}$ = Número de observaciones por fila
- $n_{.j}$ = Número de observaciones por columna
- N = Número total de observaciones
- n_{ij} = Número de observaciones por casilla
- $X_{...}$ = Suma de todas las observaciones
- $\sum X_{.j.}$ = Suma de las observaciones de la columna j
- $\sum X_{i.}$ = Suma de las observaciones de la fila i
- $\sum X_{ij}$ = Suma de las observaciones de la casilla ij
- $\sum \sum X_{ij}$ = Suma de la suma de las observaciones de la casilla ij
- i = Índice de fila
- j = Índice de columna
- k = Índice de la observación individual de una casilla
- I = Número de filas
- J = Número de columnas

Para realizar el análisis estadístico se emplearon los siguientes resultados:

RECUBRIMIENTOS				
CONCENTRACIÓN	PEG	Castorwax	Coolesterol	Ac. Estéarico
	72.7740	47.9468	60.3252	57.7235
2%	73.7711	39.0810	49.7545	69.6093
	69.3780	37.7282	45.9960	64.3278
CONCENTRACIÓN				
	43.8840	34.8637	13.3327	58.6321
20%	41.5025	39.7566	6.8839	57.2876
	36.6470	56.6216	4.8183	52.9853

Tabla 23. Porcentaje de disolución al tiempo de 36 minutos para las microesferas recubiertas con cada uno de los recubrimientos y gránulos. *in vitro*.

- H₁** Ho = No existe diferencia entre las medias de los distintos recubrimientos y la sustancia de liberación.
Ha = Existe diferencia entre las medias de los recubrimientos y la sustancia de liberación o al menos una es diferente.
- H₂** Ho = No existe diferencia entre las medias de las distintas concentraciones.
Ha = Existe diferencia en al menos una de las medias de las concentraciones.
- H₃** Ho = No hay efecto de interacción, es decir, las medias de las interacciones recubrimiento-sustancia de liberación son diferentes.
Ha = Al menos una interacción es diferente.

RECURRIMIENTOS

Concentración	PEG	Castorwax	Coolesterol	Ac. Estéarico	$\sum X_{ij}$	$\sum n_{ij}$
	72.7740	47.9468	60.3252	57.7235		
2%	73.7711	39.0810	49.7545	69.6093		
	69.3780	37.7282	45.9960	64.3278		
$\sum X_{ij}$	215.9231	124.7560	156.0757	191.6606	688.4154	
$\sum n_{ij}$	3	3	3	3	12	
Concentración	PEG	Castorwax	Coolesterol	Ac. Estéarico		
	43.8840	34.8637	13.3327	58.6321		
20%	41.5025	39.7566	6.8839	57.2876		
	36.6470	56.6216	4.8183	52.9853		
$\sum X_{ij}$	122.0335	131.2419	24.9849	168.9050	447.1653	
$\sum n_{ij}$	3	3	3	3	12	
					$\sum X_{.j}$	1135.5807
					$\sum n_{.j}$	24

Tabla 24. Resultados obtenidos con el porcentaje disuelto de las microsferas recubiertas para el diseño experimental.

Fuente	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F calc.	F tablas $\alpha = 0.05$	F tablas $\alpha = 0.01$	C. de Aceptación
Filas (A)	I-1	SC _A	S ² _A	F _A	F _{1-α} · F _A · F _E	F _{1-α} · F _A · F _E	F _{calc} ≤ F _{tablas}
Columnas (B)	J-1	SC _B	S ² _B	F _B	F _{1-α} · F _B · F _E	F _{1-α} · F _B · F _E	
Interacción (AB)	(I-1)(J-1)	SC _{AB}	S ² _{AB}	F _{AB}	F _{1-α} · F _{AB} · F _E	F _{1-α} · F _{AB} · F _E	
Subtotal	IJ-1	SC _C	*****				
Error	N-IJ	SC _E	S ² _E				
Total	N-1	SC _T	*****				

Tabla 25. Tabla de ANDEVA, del diseño experimental.

Fórmulas para la tabla 25:

$$SC_A = [\sum X_{i..}^2 / n_{i.}] - [X_{...}^2 / N]$$

$$SC_{AB} = [SC_A - SC_A - SC_B]$$

$$SC_E = [SC_T - SC_A]$$

$$SC_B = [\sum X_{.j}^2 / n_{.j}] - [X_{...}^2 / N]$$

$$SC_C = [\sum \sum X_{ij.}^2 / n_{ij.}] - [X_{...}^2 / N]$$

$$SC_T = [\sum \sum \sum X_{ijk}^2] - [X_{...}^2 / N]$$

$$S^2_A = [SC_A / (I-1)]$$

$$S^2_{AB} = [SC_A / ((I-1)(J-1))]$$

$$S^2_B = [SC_B / (J-1)]$$

$$S^2_E = [SC_E / (N-IJ)]$$

$$F_A = [S^2_A / S^2_E]$$

$$F_B = [S^2_B / S^2_E]$$

$$F_{AB} = [S^2_{AB} / S^2_E]$$

Fuente	g.l.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F calc.	F tablas $\alpha = 0.05$	F tablas $\alpha = 0.01$	C. de Aceptación
<i>Concentración</i>	1	2425.0623	2425.0623	64.0038	$F_{0.05,1,16} = 4.49$	$F_{0.01,1,16} = 8.53$	$F_{cal} \leq F_{tablas}$
<i>Recubrimiento-griseofulvina</i>	3	3359.0285	1119.6761	29.5512	$F_{0.05,3,16} = 3.24$	$F_{0.01,3,16} = 5.29$	
<i>Interacción</i>	3	1993.7194	664.5731	17.5398	$F_{0.05,3,16} = 3.24$	$F_{0.01,3,16} = 5.29$	
<i>Subtotal</i>	7	7777.8103	*****				
<i>Error</i>	16	606.2289	37.8893				
<i>Total</i>	23	8384.0392	*****				

Tabla 26. Tabla de ANADEV A para el porcentaje de disolución al tiempo 36 minutos para microesferas recubiertas.

1. No se acepta H_1 nula, por lo tanto hay diferencia significativa entre las concentraciones.
2. No se acepta H_2 nula, lo cual indica que hay diferencia significativa entre los distintos tipos de material de recubrimiento-griseofulvina.
3. No se acepta H_3 nula, por lo que hay diferencia significativa entre las medias de interacción material de recubrimiento-griseofulvina y las concentraciones.



**ANALISIS DE
RESULTADOS**

8 ANÁLISIS DE RESULTADOS

Al realizar las pruebas de solubilidad, encontramos que el disolvente adecuado para la preparación de la solución de recubrimiento, era el cloruro de metileno. Ésto es debido a que la griseofulvina y los recubrimientos a utilizar, son solubles en él, sabemos que el cloruro de metileno es un disolvente no polar, y que la griseofulvina, el castorwax, el colesterol y el ácido esteárico, por ser recubrimientos grasos y por las propiedades que presentan, no son solubles en agua debido a la polaridad de ésta, por lo que requieren de disolventes no polares o de baja polaridad para solubilizarlos. (Tabla 3-6)

La prueba de impregnación (Cuadro 1) mostró que los recubrimientos se adherirían a la griseofulvina adecuadamente, por lo que se podrían obtener microesferas de griseofulvina micronizada, pero la prueba de adherencia (Cuadro 2), así como la prueba de reología para griseofulvina (Tabla 8) y el comportamiento de la griseofulvina en el bombo grageador (Tabla 9), nos llevaron a la conclusión de que ésto no era posible, debido a que la griseofulvina se adhiere al vidrio y al metal, lo cual no permitió el rodamiento de las partículas de griseofulvina, y a su vez no produciría la formación de una cascada. Ésto debido al tamaño de partícula de la griseofulvina, ya que es micronizada, lo cual incrementa los efectos de adherencia y las fuerzas de atracción entre las partículas, generando a su vez cargas electrostáticas.

Lo anterior se puede corroborar si se observan los resultados para reología y para el comportamiento de griseofulvina en el bombo, por ello, se decidió, que la solución de recubrimiento llevara a la griseofulvina y al material de recubrimiento, el cual podía ser polietilenglicol 6000 (PEG), castorwax (CW), colesterol (COL), y ácido esteárico (AE) e irían en una proporción 1:1, la cual permitiría conseguir el efecto acarreador.



Al realizar la prueba de recubrimiento de sacarosa se encontraron las condiciones de trabajo adecuadas, la familiarización, la facilidad y la habilidad para el manejo del equipo para recubrir. (Cuadro 3 y 4)

De las pruebas de aspersión para el material de recubrimiento sobre sacarosa, griseofulvina y sobre microesferas inertes, obtuvimos las condiciones de trabajo adecuadas para la producción de microesferas recubiertas al 2 y al 20 %, detectando y observando los problemas que se nos presentaron y presentarían durante el proceso de fabricación, lo cual nos permitió sino eliminarlos si minimizarlos.(Cuadro 4)

Se produjeron los 3 lotes de microesferas recubiertas para cada uno de los recubrimientos al 2 y al 20 por ciento. (Cuadro 5) y tomaron muestras de las microesferas recubiertas producidas para continuar con la implementación del método analítico que permitiría la cuantificación de la griseofulvina en las microesferas recubiertas. Para ello se partió de un método ya establecido e implementado (45 - 47). Encontrándose que este no era adecuado para la cuantificación de griseofulvina en microesferas recubiertas, ya que el porcentaje de recobro era de 7 a 45%, éste no mejoro aún realizándole modificaciones en cuanto a proporciones de disolvente, tiempo de sonicación, cambio de disolvente, etc. (Tabla 10- 15).

Por lo observado en los resultados, se utilizaron placebos con la finalidad de determinar si existía alguna posible interferencia de los recubrimientos, ya fuera desde un enmascaramiento o simplemente una concentración menor en las microesferas recubiertas.



Los placebos se realizaron simulando las condiciones de trabajo en el proceso de producción, encontrándose con ello un porcentaje de recobro menor que los que se realizaban sin simular el proceso, pero no tan bajo como el que se obtenía de las microesferas recubiertas.

Por lo antes mencionado, se realizó una prueba cualitativa para determinar la posible pérdida de griseofulvina-recubrimiento en el proceso de producción, observándose que no existía un color igual al del blanco positivo, pero la presencia de un color rojo-café tenue, nos indicaba que tampoco podríamos descartar dicha posibilidad. (Tabla 11 y 16)

Continuando con placebos y la modificación del método en cuanto a disolventes, proporciones, condiciones de trabajo, etc., encontramos que con cloroformo obtenemos un porcentaje de recobro en placebos del 87.20%, con laurilsulfato de sodio (Lss) al 4% y metanol-agua (4:5), del 85.96 y con etanol del 82.08%. (Tabla 12)

Por lo anteriormente mencionado, diríamos que el método que emplea cloroformo como disolvente, por presentar un porcentaje de recobro mayor en los placebos sería el de elección pero no fue así, ya que como es muy volátil es más difícil su manejo, existe mas gasto de disolvente, es más costoso, una posible concentración de la cantidad de griseofulvina, etc, por ello se optó por el método que requiere de Lss y metanol-agua, por ser el segundo más alto en porcentaje de recobro, además de que al llevar a cabo el método con las microesferas recubiertas obtenemos un mejor resultado en porcentaje de recobro, siendo este del 64.46%, mientras que para el cloroformo y etanol es del 35.52% y 52.64% respectivamente. (Tabla 12)



Por medio de la implementación del método de cuantificación para griseofulvina micronizada en microsferas recubiertas, logramos obtener la concentración a la cual se encontraba cada uno de los lotes producidos con cada uno de los recubrimientos, siendo ésta menor al 2 y al 20 %. lo cual se puede observar en los resultados. (Tabla 17 -19)

Con los resultados de la prueba de disolución se trató de encontrar la cinética de liberación y el orden de reacción, lo cual no fue posible, debido a que no se ajustó a ninguno de los modelos en estudio (Higuchi, Orden cero y Primer orden). (Tabla 20 y 21)

Al observar los perfiles de disolución in vitro, de cada uno de los recubrimientos en estudio a dos diferentes concentraciones, encontramos que la griseofulvina se libera a una velocidad mayor en las microsferas recubiertas a una concentración del 2% con PEG 6000>Ácido esteárico>Colesterol>Castorwax, mientras que para la concentración del 20% fue Ac. esteárico>PEG 6000>Castorwax >Colesterol. (Gráfica 1- 10)

Esto se debe a que los recubrimientos utilizados en el estudio presentan estructuras químicas diferentes, propiedades de solubilidad distintas, por lo que esto es un factor que modifica de manera significativa la liberación de la griseofulvina con los mismos, así como por la afinidad que presentan ante el medio de disolución, esto en cuanto a su composición, temperatura y concentración.

Lo anteriormente queda corroborado al observar los valores de la F calculada en la tabla 26 de ANADEV A para la variable de recubrimiento, concentración e interacciones recubrimiento-concentración, donde muestran un valor más alto que el encontrado para la F de tablas au 95% y 99% de confianza. Lo anterior indica que la diferencia del recubrimiento-griseofulvina está expresada en función del tiempo, lo cual corresponde con la ley de Fick.



Podemos observar también, tanto por la F calculada como por los perfiles de disolución que la diferencia entre los distintos tipos de material de recubrimiento se deben a las propiedades de éstos, tales como diferencias estructurales, solubilidades, grupos funcionales, etc. Además de que uno de los factores que influyen en el perfil de disolución de una sustancia dosificada en microesferas recubiertas es la concentración a la cual se encuentra el material de recubrimiento, quedando ésto demostrado por el rechazo de nuestras hipótesis nulas del análisis de varianza y corroborado por los perfiles de disolución encontrados.

Ya que se esperaría que los recubrimientos retardarán la liberación de la griseofulvina y al encontrarse en mayor concentración esta quedará atrapada por lo que su liberación se esperaría fuera nula.

En este estudio la concentración del material de recubrimiento se fijó en 2 y 20%, ésto debido a que una baja concentración de material de recubrimiento no tendría efecto prácticamente en la liberación de la sustancia y asimismo una alta concentración podría producir la nulidad en la liberación.

Las interacciones serían la modificación de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia de liberación, debidas a un tipo específico de material de recubrimiento, otra sería la de la sustancia de liberación-concentración del material de recubrimiento, ya que la liberación del fármaco se ve afectada por la combinación de la concentración y el recubrimiento.

Cabe señalar que manejamos a las microesferas recubiertas producidas como si se encontraran en concentraciones del 2 y del 20% por comodidad, no sin antes aclarar que anteriormente ya se había mencionado que éstas se encuentran a concentraciones más bajas.



CONCLUSIONES

9 CONCLUSIONES

- Se llevaron a cabo las pruebas de solubilidad.
 - Se realizaron las pruebas de aspersión, de adhesión e impregnación
 - Se realizó la prueba de reología para griseofulvina micronizada.
 - Se adaptó la tecnología de recubrimiento de película fina al recubrimiento de material graso e hidrofílico.
 - Se fabricaron los tres lotes para cada uno de los recubrimientos en estudio.
 - Se implementó un método de cuantificación para griseofulvina micronizada presente en microesferas recubiertas.
 - Se realizó la prueba de disolución in vitro y evaluó el efecto concentración recubrimiento por medio de los perfiles de disolución.
 - Se logró desarrollar la formulación de un recubrimiento microacarrador para griseofulvina micronizada.
1. Los objetivos particulares se cumplieron por lo que el objetivo general que se planteó en este trabajo se logró.
 2. Los resultados de la disolución indican por medio de los perfiles de disolución y el análisis de varianza que la concentración y el tipo de recubrimiento juegan un papel importante en el desarrollo de la formulación de un microacarrador para griseofulvina micronizada.

Esto se debe a que con ello se pretende que dicho principio activo sea absorbido eficientemente a una velocidad predecible, así como aumentar el acceso del fármaco al sitio de acción para mejorar su absorción e incrementar su actividad farmacológica con la consecuente disminución de los efectos adversos, por medio del acarrador.



SUGERENCIAS



10 SUGERENCIAS

- **Fabricar lotes de microesferas recubiertas con ácido esteárico y polietilenglicol 6000 para evaluar mejor el efecto de concentración-recubrimiento en los perfiles de disolución.**
- **Realizar el escalamiento de las formulaciones.**
- **Realizar pruebas de disolución in vivo.**
- **Realizar o establecer el modelo cinético para dichos recubrimientos.**
- **Probar otros sistemas de recubrimiento en especial por lecho fluido.**

ANEXO

II ANEXO

PREFORMULACIÓN

Preformulación: Es la etapa del desarrollo en la cual se caracterizan las propiedades físicas y químicas del principio activo sólo y cuando está combinado con excipientes, ya que su principal objetivo es generar información útil para que el farmacéutico desarrolle una forma farmacéutica estable y biodisponible.

Formulación: Es el proceso por el cual el farmacéutico asegura que la cantidad correcta del principio activo en la forma farmacéutica adecuada se libera en el tiempo y a la velocidad necesarios en el lugar deseado.

Para este caso la información más importante del estudio de preformulación son los datos obtenidos de la caracterización del principio activo, la compatibilidad fármaco-excipiente y reología de la griseofulvina. (18, 20, 75-77)

Puesto que ya existían antecedentes del principio activo por pertenecer a un proyecto general, la formulación de un recubrimiento microcarreador para griseofulvina micronizada se basó en el estudio de preformulación para griseofulvina realizado anteriormente.(77) Por lo que sólo se realizó experimentalmente la caracterización de la griseofulvina, el ángulo de reposo y la velocidad de flujo, así como la descripción, solubilidad y punto de fusión de los materiales de recubrimiento.

Recordando que los excipientes que forman parte de una forma farmacéutica deben ser inertes, se realizó el estudio de compatibilidad fármaco-excipiente por medio de un barrido por calorimetría diferencial, obteniéndose así los termogramas para el principio activo, materiales de recubrimiento, microesferas neutras y mezclas fármaco-excipientes 1:1.

Características obtenidas de los recubrimientos en estudio.

Acetato de zinc

Descripción: Polvo fino ligeramente amarillo.

Solubilidad: Insoluble en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos a temperatura ordinaria. Soluble en acetona, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno.

Punto de fusión: 74.07 °C - 82.25 °C.

Colantona

Descripción: Cristales de color blanco ligeramente amarillo, casi inodoro.

Solubilidad: Insoluble en agua. Ligeramente soluble en alcohol. Soluble en cloroformo y cloruro de metileno.

Punto de fusión: 147.41 °C

Polivinilpirrolidona

Descripción: Sólido en láminas ceraso blanco, de olor débil.

Solubilidad: Soluble en agua, acetona y cloruro de metileno.

Punto de fusión: 60.73 °C.

Ácido esteárico

Descripción: Sólido cristalino, ligeramente amarillo, con olor ligero.

Solubilidad: Casi insoluble en agua. Soluble en alcohol. Fácilmente soluble en cloroformo, tetracloruro de carbono y cloruro de metileno.

Punto de fusión: 54.16 °C.

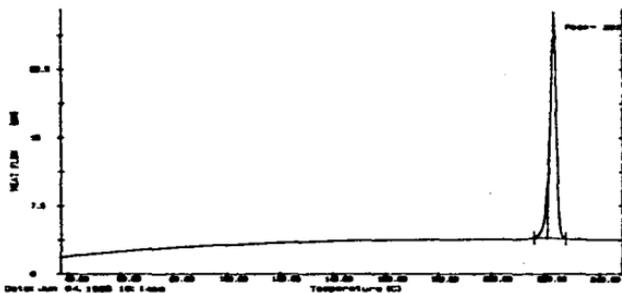
Caracterización del principio activo.

El estudio de caracterización se realizó en base a lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

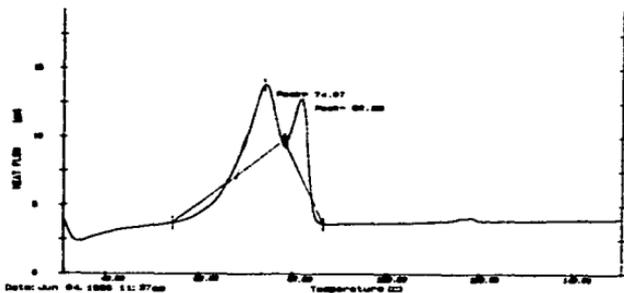
ANÁLISIS	LÍMITES	RESULTADOS
Descripción	Polvo blanco o amarillo pálido	Pasa la prueba
Solubilidad	Soluble 1, 1, 2, 2 - tetracloroetano, cloroformo, ligeramente soluble en alcohol y metanol, muy ligeramente soluble en agua	Pasa la prueba
Ensayo de identidad	5 mg de griseofulvina en 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y 5 mg de dicromato de potasio, produce un color rojo vino	Pasa la prueba
Temperatura de fusión	217 °C - 224 °C	222 °C
Rotación óptica	-340 y 364° en dimetilformamida conteniendo 10 mg por ml	No se realizó
Acidez	250 mg de la muestra en 20 ml alcohol, titular con NaOH 0.02M, SI Fenolftaleína No mas de 1 ml de solución de NaOH para el cambio de color	0.7 ml de NaOH al 0.02 M
Claridad y color de la solución	Solución 7.5% n/v de la muestra en dimetilformamida, es clara	No se realizó
Residuo de ignición	No mas de 0.2%	0.17%
Tamaño de partícula	No mas de 30 cristales en 10 campos mayores de 5 µm	Pasa la prueba
Cristalinidad	Deben presentar birrefringencia	Pasa la prueba
Pérdida por secado	En un frasco provisto con tapon con un capilar secar 100 mg de la muestra al vacío a presión que no exceda en 5 ml de mercurio a 60 °C por 3 horas. No más de 1%	No se realizó
Materia soluble en éter de petróleo	Extraer 1 g de la muestra con éter de petróleo (rango de ebullición de 40°C a 60°C) filtrar y evaporar a sequedad, secar el residuo a peso constante a 105°C. No más de 0.2%	No se realizó
Valoración	(100mg/200ml)(2ml/100ml) disolvente etanol No mas del 95% y no más del 105%	98.3%
Seguridad	Suspender una cantidad de la muestra en solución 1 a 10 de acacia hasta obtener una suspensión que contenga 200 mg por ml, administrar 0.5 ml por vía oral (ratones)	No se realizó

Tabla 27. Análisis de materia prima griseofulvina.

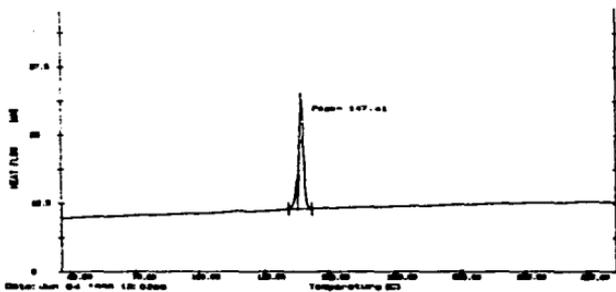
Compatibilidad fármaco-excipientes Termogramas.



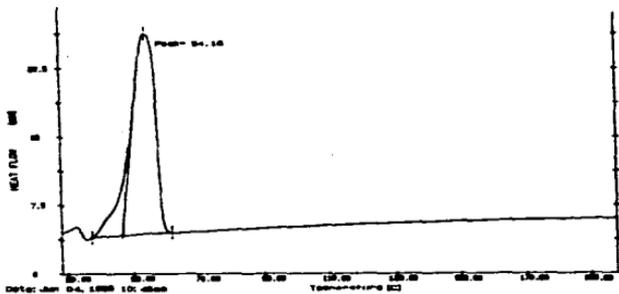
Termograma 1. Muestra de griseofulvina.



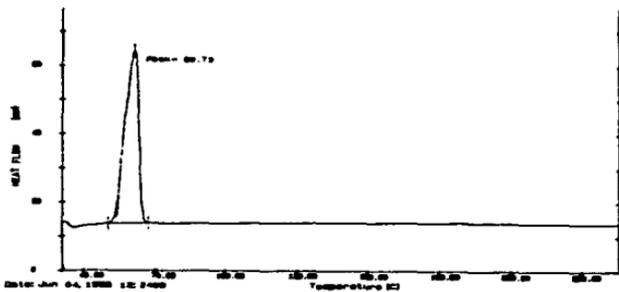
Termograma 2. Muestra de castorwax.



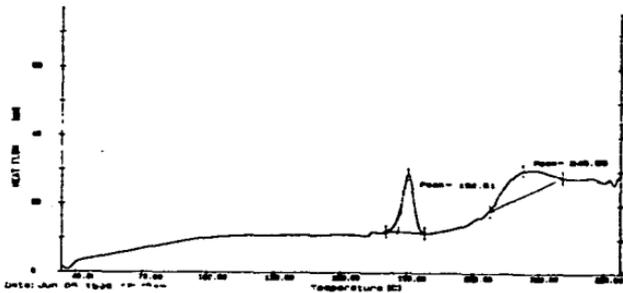
Termograma 3. Muestra de colesterol.



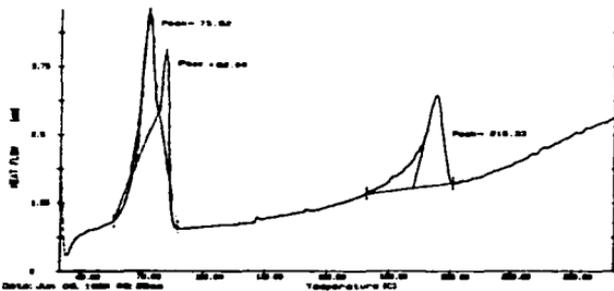
Termograma 4. Muestra de Ac. esteárico.



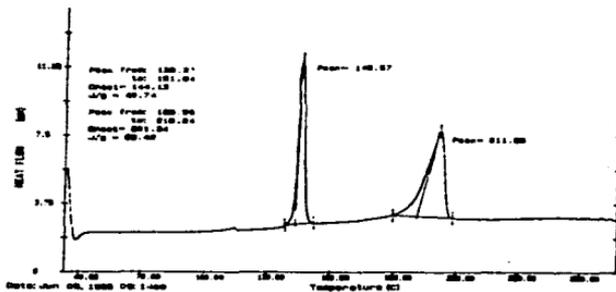
Termograma 5. Muestra de polietilenglicol (PEG) 6000.



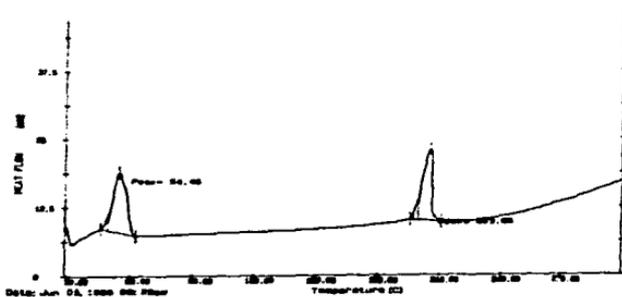
Termograma 6. Muestra de microesferas neutras.



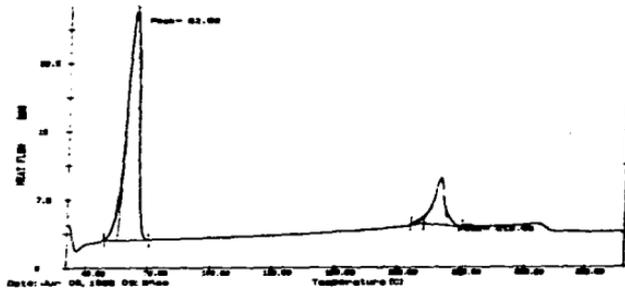
Termograma 7. Muestra de griseofulvina con castorwax.



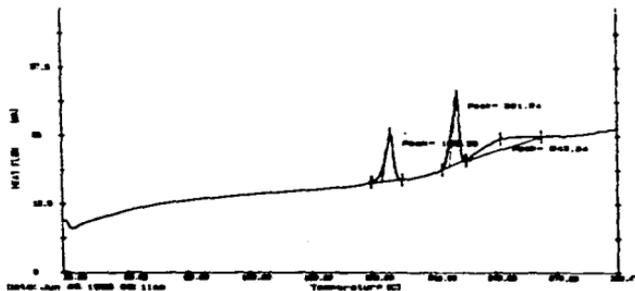
Termograma 8. Muestra de griseofulvina con colesterol.



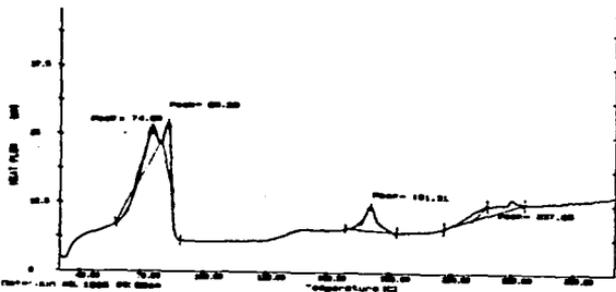
Termograma 9. Muestra de griseofulvina con Ac. esteárico.



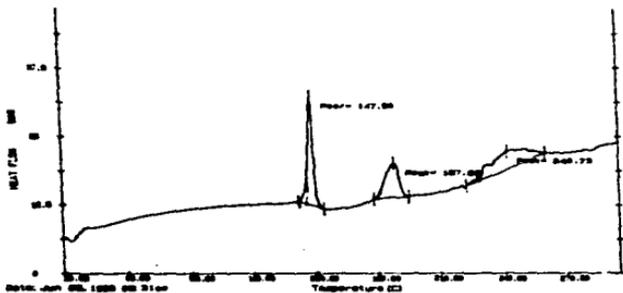
Termograma 10. Muestra de griseofulvina con PEG 6000.



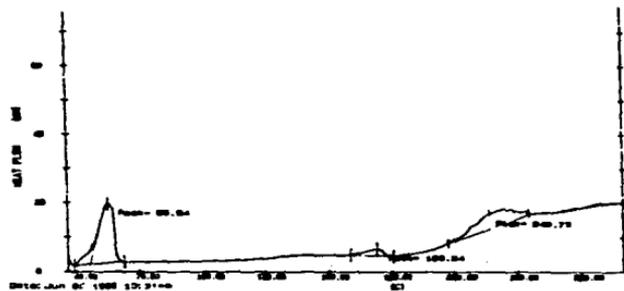
Termograma 11. Muestra de griseofulvina con microesferas neutras.



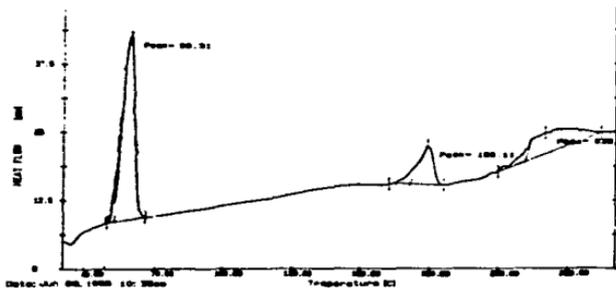
Termograma 12. Muestra de microesferas neutras con castorwax.



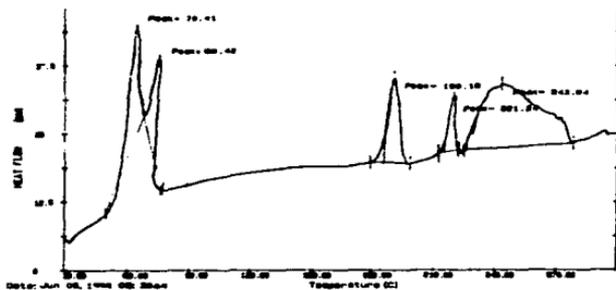
Termograma 13. Muestra de microesferas neutras con colesterol.



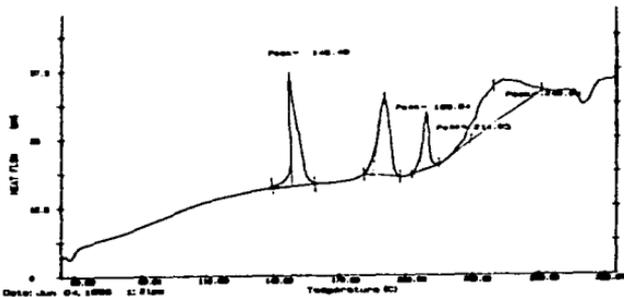
Termograma 14. Muestra de microesferas neutras con ác. esteárico.



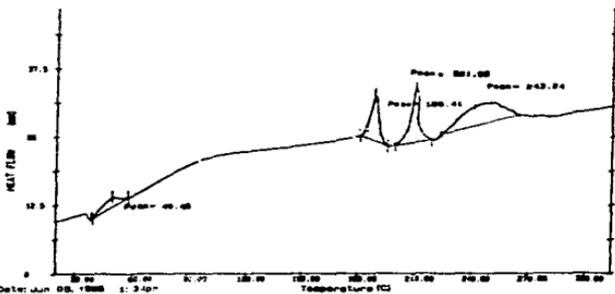
Termograma 15. Muestra de microesferas neutras con PEG 6000.



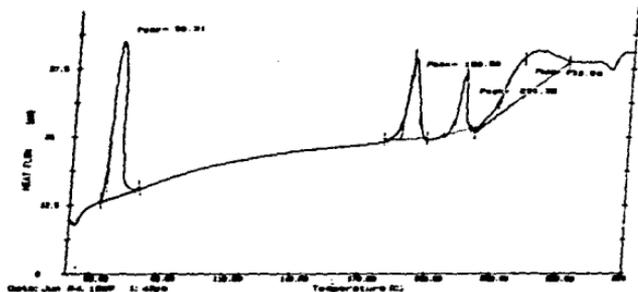
Termograma 16. Muestra de microesferas recubiertas con castorwax y griseofulvina.



Termograma 17. Muestra de microesferas recubiertas con colesterol y griseofulvina.



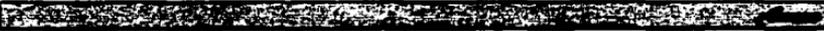
Termograma 18. Muestra de microesferas recubiertas con á.c. esteárico y griseofulvina.



Termograma 19. Muestra de microesferas recubiertas con griseofulvina y polietilenglicol 6000.

De los resultados obtenidos en el estudio previo de preformulación y estabilidad podemos decir que las características reológicas nos muestran que el principio activo presenta problemas de flujo, ya que el tamaño de las partículas disminuyen las propiedades de flujo del fármaco, siendo éste estable químicamente.(42, 77)

De acuerdo con los termogramas, los materiales de recubrimiento (castorwax, colesterol, ácido esteárico y polietilenglicol 6000) y las microesferas neutras son compatibles con la griseofulvina, ya que no presentaron interferencias o reacciones de degradación.



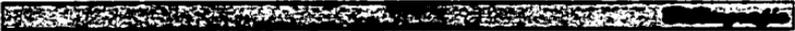
Las muestras para el estudio de compatibilidad se manejaron a una proporción 1:1 de principio activo-excipientes, esto con la finalidad de identificar que aún a bajas proporciones no se presentarían interacciones y de alguna manera proporcionar seguridad a la formulación propuesta.

Significando esto, que la formulación propuesta podría contener cualquiera de los excipientes probados.

- El estudio permitió establecer la estabilidad química y física de las mezclas.
- El tamaño de partícula de la griseofulvina le confiere propiedades de fluidez no idóneas.
- El fármaco fue compatible con los excipientes, por lo que pueden ser utilizados sin problema para la formulación.



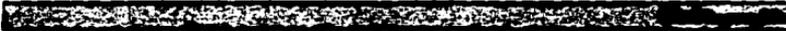
BIBLIOGRAFA



12 BIBLIOGRAFIA

- 1. Carpenter PL. Microbiología. 4a. ed. México: Interamericana, 1987.**
- 2. Muller E. Micología. España: Omega, 1976: 1-16.**
- 3. Nacuchio C, Gatto B, D'Aquino M. Actualización en sistemas transportadores de fármacos. Bol. Soc. Quím. Perú. 1985; 51 (1): 19-31.**
- 4. Groves J.M, Olson PW. Sterile Pharmaceutical Manufacturing Applications for the 1990's . USA: Anisfeld, 1991: Vol. 2: 1-3.**
- 5. Poznansky JM, Juliano LR. Biological Approaches to the Controlled Delivery of Drugs: A critical Review. Pharm. Reviews. 1984; 36 (4): 277-375.**
- 6. Fragoso, M., Estudio Preliminar de Factibilidad Tecnológica para utilizar Microcarreadores en Formas Farmacéuticas. Servicio Social, ENEP-Zaragoza., 1991.**
- 7. Abu-Isa I. Interpenetrating polymer network of poly(vinyl chloride and polymethacrylates. J. Appl. Pol. Sci. 1991; 43 (6): 1135-1145.**
- 8. Bodmeier R, Paeratakul O. Drug release from laminated polymeric films prepared from aqueous latexes. J. Pharm Sci. 1990; 79 (1): 32-36.**

- 
- 9.** Chafi N, Monthead J, Vergnaud J. Dosage form with salicylic acid attached to polyanhydride polymer dispersed in a Eudragit matrix. *Int. J. Pharm.* 1989; 52: 203-211.
- 10.** Chemical Abstracts, 110: 96578h (1989)
- 11.** Chemical Abstracts, 112: 56846d (1990)
- 12.** Chemical Abstracts, 112: 24518z (1990)
- 13.** Chemical Abstracts, 112: 425990 (1990)
- 14.** Chemical Abstracts, 112: 204892t (1990)
- 15.** Chemical Abstracts, 112: 840020 (1990)
- 16.** Uko-Nne D, Méndez W, Jambherkar S. Dried Molasses as a direct compression matrix for oral controlled release drug delivery I: Matrix development and drug release. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 1989; 15 (5): 705-718.
- 17.** Harland S R, Peppas A N. Accessibility factors for diffusion controlled drug delivery systems. *J. Pharm. Sci.* 1989; 78 (2): 146-148.
- 18.** Román F. Innovación y desarrollo farmacéutico. México:Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990: 113- 137.



19. Li S P. Recent Advances in Microencapsulation Technology and Equipment. Drug. Dev. Ind. Pharm. 1988; 14 (2-3): 353-376.

20. Gennaro A. Remington, Farmacia. 17a. ed. Argentina: Panamericana, 1987: 2223-2239.

21. Hawley GG. Diccionario de química y de productos químicos. España: Omega. 1975: 180, 232. 690-691.

22. The Merck Index. 11th. USA: Merck & Co. Inc. New Jearsey, 1989: 290, 341-342, 1386.

23. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 10th. USA: Published by American Pharmaceutical Association, 1986: 49-50, 76-77, 209-213, 298-300.

24. Reynolds JEF. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 30th. London: The Pharmaceutical Press, 1993: 1108, 1350, 1384-1385, 1416.

25. Afache JM. Biofarmacia. 2a. ed. México: El Manual Moderno, 1983: 6, 11, 31-33, 150-157.

26. Abdou H M. Disolution, bioavailability and bioequivalence. Easton Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1989.

-
- 27.** Hanson W A. Handbook of dissolution testing. 2nd. Eugene Oregon: Revised Astes Publishing Corporation, 1991;; 1-23.
- 28.** Banakar V. Pharmaceutical of dissolution testing. USA: Marcel Dekker Inc, 1992 133-189.
- 29.** Soberón A G. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5a. ed. México Secretaria de Salud, 1988: 703-704, 1246-1247.
- 30.** Román F, Garzón A. Disolución (Rev. bibliográfica) 1ª parte. Rev. Soc. Quím. Mex. 1981; 25 (3): 447-452.
- 31.** Román F, Garzón A. Disolución (Rev. bibliográfica) 2ª parte. Rev. Soc. Quím. Mex. 1982; 26 (2): 73-78
- 32.** Chemical Abstracts, 112; 204692t (1990)
- 33.** CIPAM. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica. 2a. ed. México. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura, 1986.
- 34.** Huglin M, Radwan M. Unperturbed dimensions of a zwitterionic polymethacrylate. Polymer. Int. 1991; 26 (2): 98-104 .
- 35.** Florey K. Analytical Profiles of Drug Substances. vol. 8-9. USA: Academic Press. 1979;; 219-249. 583-600.

36. Forni F, et. al. Distribution of Drugs in Polymers Loaded by Swelling. J. Pharm. Sci. 1989; 78 (1): 25-27.

37. Litter M. Farmacología Experimental y Clínica. 7ª ed. Argentina.El Ateneo, 1986: 1635- 1636.

38. Aoyagi N, et. al. Bioavailability of Griseofulvin from Tablets in Humans and the Correlation with its Dissolution Rate. J. Pharm. Sci. 1982; 71 (10): 1165-1172.

39 Información de Medicamentos. Madrid, España: Ministerio de Sanidad y Consumo de España en conjunto con la O.P.S, 1989.

40. Physicochemical Aspects of Drug Release IX Investigation of Factors that Impartir Dissolution of drugs from Solid Particulate dispersion Systems. Int. J. Pharmctcs. 1989; 14:161-170.

41. Dahl T, et. al. Effects of vaious granulating systems on the bioavailability of naproxen sodium from polymery matrix tablets. J. Pharm. Sci. 1990; 79 (5): 389-392.

42. Rosales C J A. Implementación y validación de un método analítico para cuantificar griseofulvina en suspensión y microsferas recubiertas por espectrofotometría ultravioleta. Tesis, FES-Zaragoza., México,D.F. 1996.

- 43.** Wojcik A, Lobarzewski J, Blaszczyńska T. Immobilization of enzymes to porous-bead and silica gels activated by graft polymerization of 2,3-epoxypropyl methacrylate. *J. of Chem. Tech. and Biotech.* 1990; 48 (3): 287-301.
- 44.** Lachman L. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3th. USA: Lea & Febiger Philadelphia, 1986: Cap. 4-11.
- 45.** Juárez L C. Implementación y validación de un método analítico por CLAR para cuantificar griseofulvina como materia prima. Tesis, FES-Zaragoza, México, D.F. 1995.
- 46.** Reyes T C. Desarrollo y validación de un método analítico para griseofulvina en control de calidad y en sangre. Tesis, FES-Zaragoza, México, D.F. 1996.
- 47.** Garduño PMI. Implementación y validación de un método analítico para determinación de griseofulvina en sangre por HPLC. Tesis, FES-Zaragoza, México, D.F. 1996.
- 48.** Jawetz E. *Microbiología Médica*. 13a. ed. México: El Manual Moderno, 1990: 47-51.
- 49.** USP XXIII / NF18. USA: United State Pharmacopeial Convention Inc, 1994: 1791-1796.
- 50.** Goldstein A, Aronow L, Kalman SM. *Farmacología*. México: Limusa, 1979.
- 51.** Jeannin C, Mangeot A, Verain A. *Ingeniería Farmacéutica*. México: El Manual Moderno, 1982.

52. Polishchuk A, et. al. Diffusion activation laws for drug release from polymer matrices. *Polymer Degradation and Stability.* 1991; 31 (2): 247-254.

53. Rappon M, Chuenarm A, et. al. Photo-induced reaction of dye in polymer media. I. Unannealed polymer matrices. *Polymer. J.* 1991; 27(4-5), 365-370.

54. Robinson R, Lee L. *Controlled Drug Delivery Fundamentals and Applications.* 2a. de. USA: Marcel, 1987: 152-193.

55. Rodríguez C. *Vademecum Académico de Medicamentos.* México: UNAM, 1984.

56. Siegel A, Kost S, Langer R. Mechanist studies of Macromolecular Drug Release From Macroporus Polymer I Experiment and Preliminary Theory Concerning Complereces of Drug Release. *J. Cont. Rel.* 1989; 8: 223-236.

57. Sjökvist E, Nyström C, Alden M. *Physicochemical Aspects of Drug Release XII.* The Effect of Sodium Dodecyl Sulfate on the Structure and Dissolution of Drugs from Solid Particulate Dispersion Systems. *Int. J. Pharmct.* 1991; 69:53-62.

58. Sushama R. Efervescent Solid Dispersions of Prednisone, Griseofulvin and Primidone. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 1989; 15 (5): 671-689.

59. USP. *DI. Información sobre Medicamentos.* USA: USP Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989.

- 60.** Yoshida R, Sakai K, Okano T, New model for zero-order drug release. I. hydrophobic drug release from hydrophilic polymeric matrices. *Polymer. J.* 1991; 25 (9): 1111-1121.
- 61.** Gander B. Effects of the method of drug incorporation and size of the monolith on drug release from cross linked polymers. *Int. J. Pharm.*, 1990; 58: 63-71.
- 62.** Goldberg AH, Gibald M. Increasing Dissolution and Gastrointestinal Absorption of Drugs Via Solid Solutions and Eutectic Mixtures III. *J. Pharm. Sci.* 1966; 55 (5): 487-492.
- 63.** Hans H. *Formas Farmacéuticas y su Aplicación.* Ciba-Geigy, Suiza, 1984.
- 64.** Lee S, Low M, Goh S. Miscibility of poly(n-vinyl-2-pyrrolidone) with (methyl methacrylate)/(2-hidroxyethyl methacrylate) and (n-butyl methacrylate)/(2-hidroxyethyl methacrylate) copolymers. *Polymer. J.* 1991; 27(12): 1379-1381.
- 65.** Zou D, et. al. Model filled polymers V synthesis of crosslinked monodisperse polymethacrylate beads. *J. Pol.Sci, part A Polymer Chemistry.* 1992; 30 (1):137-144.
- 66.** Suzanne L. *Manual de Farmacología.* México: LIMUSA, 1990: 126-127.
- 67.** Johnson. *Manual de Terapéutica Farmacológica.* 6° ed. México: Interamericana, 1987: 129, 486.
- 68.** Plan de Estudios de la Carrera de Químico Farmacéutico Biólogo. ENEP-Zaragoza, UNAM. 1976.

69. Requisitos Mínimos para Estabilidad de Medicamentos. Rev. Mex. de Ciencias Farm. 1988; 18 (3): 17-20.

70. Sekiguchi K, Obi N. Chem. Pharm. Bull. 1961; 9: 86-90.

71. Vyavahare N, et. al. Zero order release from glassy hydrogels. II. Matrix effects. J. of Membrane Science. 1990; 54 (1-2): 205-220.

72. Román F, Garzón A. Disolución (Rev. bibliográfica) 3ª parte. Rev. Soc. Quim. Mex. 1982; 26 (5): 223-235

73. Marqués de Cantú MJ. Probabilidad y Estadística para ciencias químico-biológicas. México: UNAM-ENEP Zaragoza, 1988.

74. Reynoso AC, Rojas VG. Formulación de liposomas utilizando como núcleo griseofulvina. Tesis. FES-Zaragoza, México, D.F. 1997.

75. Lieberman H, Lachman L. Pharmaceutical dosage forms: Tabletas. 2a ed. USA: Marcel Dekker. 1990:Vol.1:1-15, 47-56.

76. Lieberman H, Lachman L. Pharmaceutical dosage forms: Tabletas. 2a ed. USA: Marcel Dekker. 1990:Vol.2: 298-302.

77. Reyes AG. Estudio de preformulación para griseofulvina. Tesis. FES-Zaragoza, México, D.F. 1994.