

302827

6

UNIVERSIDAD MOTOLINIA, A. C.

2ej'

ESCUELA DE QUIMICA

Con estudios incorporados a la U.N.A.M.



"DISEÑO DE UN RECUBRIMIENTO PARA MICROESFERAS CON CESION  
RETARDADA DEL PRINCIPIO ACTIVO, POR DIFUSION POR  
DIALISIS, EMPLEANDO RESINAS ACRILICAS".

T E S I S

Que para obtener el Título de

" QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO "

p r e s e n t a n

EVODIO GARCIA DIAZ

JOSE HERNANDEZ DE LA TORRE

México, D. F.

TESIS CON  
FALSA FE CRIGEN

1990

210001075



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

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

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

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

## INDICE

Capítulo I. INTRODUCCION	Pag.
1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Hipótesis	1
1.3 Objetivo	2
Capítulo II. INFORMACION GENERAL SOBRE EL TEMA	
2.1 Fármacos con cesión retardada.	3
2.2 Requisitos para fármacos con cesión retardada.	4
2.3 Mecanismos de cesión retardada de fármacos.	6
2.4 Productos de cesión retardada a través de cubiertas que utilizan la difusión.	7
2.5 Difusión por diálisis.	9
2.6 Película recubriente.	11
2.7 Sustancias utilizadas como cubiertas y aditivos.	13
2.7.1 Polímeros para recubrimientos de preparaciones farmacéuticas	15
2.7.2 Polimetacrilatos para uso farmacéutico.	17
2.7.2.1 Copolímeros de ésteres metacrílicos (Eudragit RS).	19

2.7.2.2 Polímeros aniónicos del ácido metacrílico y me- tacrilato de metilo - - (Eudragit S)	21
2.7.3 Solventes.	22
2.7.4 Plastificantes.	23
2.8 Equipo requerido para el proceso de - recubrimiento.	24
2.9 Principios activos.	27

### Capítulo III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Diagrama	30
3.2 Metodología	31
3.2.1 Piloto 1. Microesferas activas de indometacina	32
3.2.2 Piloto 2. Microesferas activas de indometacina	33
3.2.3 Piloto 3. Microesferas activas de clorhidrato de d-norp <u>seu</u> doefedrina	35
3.2.4 Piloto 4. Microesferas activas de clorhidrato de d-norp <u>seu</u> doefedrina	36
3.2.5 Piloto 5. Microesferas activas de clorhidrato de fenprop <u>o</u> rex	39

3.2.6 Piloto 6. Microesferas activas de clorhidrato de fenproporex.	41
3.3. Resultados	43
Capítulo IV. DISCUSION	48
Capítulo V. RESUMEN	52
Capítulo VI. CONCLUSIONES	53
BIBLIOGRAFIA	55
APENDICE	
8.1 Material, reactivos, equipo y materia prima.	60
8.1.1 Material	60
8.1.2 Reactivos	60
8.1.3 Equipo	61
8.1.4 Materia prima	61
8.2 Preparación de reactivos	62
8.3 Metodología	
8.3.1 Procedimiento para fabricación de microesferas neutras	63
8.3.2 Procedimiento para mezclas de activos y excipientes	65

8.3.3 Procedimiento analítico para -  
microesferas con cesión retar-  
dada del principio activo.

## INTRODUCCION

### 1.1 Planteamiento del problema.

Existe un proceso de fabricación de microesferas con cesión retardada por difusión por diálisis del principio activo, - en el que se emplean soluciones de goma laca para darles las características de liberación. Este proceso es conocido y aplicado actualmente, por lo que se le han detectado ciertas desventajas que obligan a una modificación del mismo. Entre las desventajas que presenta se tienen las siguientes:

1. La goma laca por ser un producto natural, posee propiedades inestables.
2. Debido a la anterior, la cantidad de goma laca aplicada lote a lote es variable.
3. La goma laca con el tiempo se polimeriza con lo que la cesión del activo se ve afectada.
4. Por ser un producto de importación, en ocasiones se -- presentan dificultades para su obtención.

### 1.2 Hipótesis.

Para sustituir la goma laca se propone el uso de soluciones de polímeros del ácido metacrílico tanto en el proceso de adhesión del activo, como de la formación de la membrana dializante; además de que también se propone el uso de soluciones de

polivinilpirrolidona como agente adherente. Con la fabricación de la membrana dializante utilizando polimetacrilatos, se obtendrán las siguientes ventajas:

1. Por ser un producto sintético sus propiedades son bien definidas, por lo que es muy estable.
2. El proceso de fabricación se podrá estandarizar lote a lote.
3. Con el empleo de metacrilatos, la liberación del activo no se ve afectada con el tiempo.

### 1.3 Objetivo

Elaborar un proceso de fabricación de microesferas, en las que se diseñará un recubrimiento empleando soluciones de ácido metacrílico, cuya permeabilidad se adapte a las propiedades físicoquímicas del principio activo, logrando con ello que la sustancia activa sea liberada en forma retardada por medio del mecanismo de difusión por diálisis y no por desintegración, y que la cesión del principio activo sea independiente del pH.



## INFORMACION GENERAL SOBRE EL TEMA

### 2.1 Fármacos con cesión retardada.

Los primeros trabajos realizados sobre cesión retardada de fármacos datan de 1938, cuando Israel Lipowski (30), patentó un trabajo acerca de pellets recubiertos para cesión retardada de fármacos, aunque prácticamente fué introducido en los primeros años de la década de los 50's, y desde entonces se han realizado innumerables investigaciones que van desde pellets muy simples de lenta disolución hasta tabletas con liberación controlada del fármaco (17, 21, 27, 29, 36-38). La finalidad de éstos sistemas es la extensión en la duración de los niveles del fármaco en el organismo. Algunas de las ventajas terapéuticas de éstos sistemas de cesión retardada son:

1. Evitar que el paciente efectúe varias tomas del medicamento.
2. Emplear menor cantidad de fármaco.

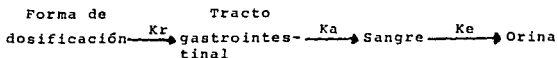
Esto no sugiere que todos los fármacos puedan ser administrados en forma de cesión retardada, porque no siempre es factible o práctico. Existen numerosos nombres asociados con productos de cesión retardada, tales como liberación sostenida, liberación medida, liberación prolongada, etc., por lo cual en el presente trabajo se adoptará el término "cesión retardada" para indicar una liberación prolongada o sostenida del fármaco a partir de la forma de dosificación (2, 3, 8-10, 15, 17, 18, 20, 23-29, 37).

## 2.2 Requisitos para fármacos con cesión retardada.

El diseño de un producto de cesión retardada es difícil de conseguir debido a la relación que hay entre las propiedades físicoquímicas y biológicas del fármaco, el grado de enfermedad del paciente y las limitaciones tecnológicas. Un tipo ideal de producto de cesión retardada, podría ser uno en el que la proporción de fármaco sea liberado de acuerdo a las necesidades del paciente.

Así los factores de variación se pueden incorporar dentro del diseño de cesión del fármaco (29), sin olvidar también la escasa sofisticación tecnológica y las características propias del fármaco que se va a incorporar dentro del diseño. Un producto ideal de cesión retardada es el llamado "páncreas artificial", éste sistema consiste en un electrodo implantable, que monitorea el nivel de glucosa circulante y libera la cantidad de insulina necesaria para el paciente (33).

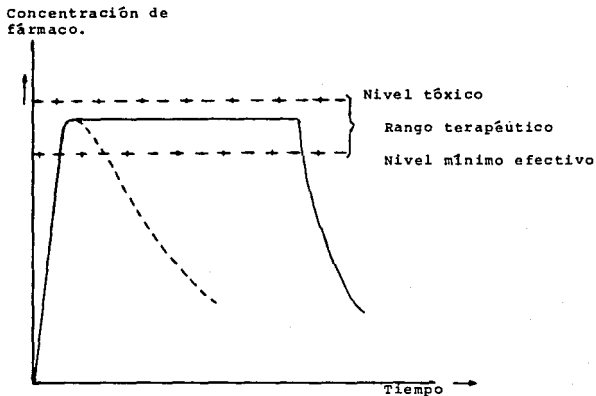
De la misma manera, se puede utilizar un modelo para describir el movimiento del fármaco en el cuerpo, donde se representen las constantes de liberación, absorción y eliminación del fármaco ( $K_r$ ,  $K_a$  y  $K_e$ , respectivamente). El modelo farmacocinético que describe a los fármacos sin cesión retardada, administrados por vía oral, es el siguiente: (10)



Para las formas farmacéuticas con cesión retardada del fármaco,  $K_r$  es mucho más pequeña que  $k_a$ , reduciéndose el modelo a: (10)



Al realizar una comparación gráfica de ambos modelos se pueden observar los niveles ideales de fármaco, con cesión retardada, en tejido como en sangre: (10).



\_\_\_\_\_ : Fármaco con cesión retardada.

----- : Fármaco sin cesión retardada.

### 2.3 Mecanismos de cesión retardada de fármacos.

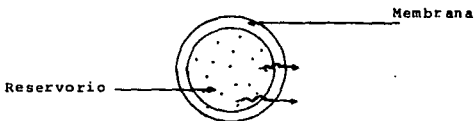
Existen tres mecanismos principales para la cesión retardada de fármacos: difusión, disolución y ósmosis. (17, 20).

#### a). Difusión.

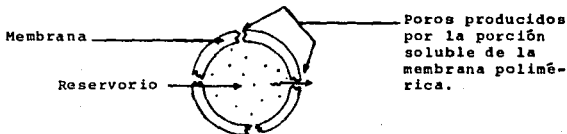
En la difusión el flujo de los fármacos a través de una membrana, se efectúa esencialmente a consecuencia de la diferencia de concentración a un lado y a otro de la membrana.

El control de la cesión del fármaco por difusión a través de los diferentes polímeros, depende de su solubilidad en agua - como se puede apreciar: (11, 12, 17, 20, 27).

Polímero insoluble en agua:



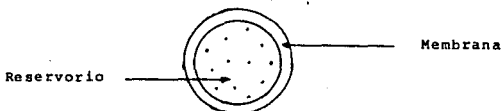
Polímero parcialmente soluble en agua:



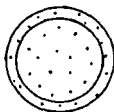
b). Disolución.

En este caso el fármaco puede ser cubierto o embebido en un material polimérico y la proporción de disolución del polímero dictamina la proporción de liberación del fármaco (17, 20). Las formas mas comunes de control de disolución son:

Fármaco cubierto por material polimérico.



Fármaco embebido en el material polimérico.



c). Osmosis.

Es un proceso que se lleva a cabo a través de una membrana semipermeable, que permite la creación de una diferencia de presión osmótica entre el interior y el exterior. La solución del fármaco es impulsada hacia el exterior a través de pequeños orificios de la membrana semipermeable (17, 20).

2.4 Productos de cesión retardada a través de cubiertas que utilizan la difusión.

Algunos de los materiales microencapsulados que liberan el fármaco por vía de los procesos de difusión, son películas --

insolubles que también presentan una barrera rígida que actuará para mantener la difusión del fármaco a partir de el interior - de la forma de dosificación relativamente constante. Una gran parte de la investigación en ésta área se ha hecho con la mecánica de los procesos de cubrimiento, en adición para la investigación sobre el desarrollo de nuevas cubiertas y midiendo la eficiencia de administración de fármacos en ésta forma. Existen sistemas poliméricos que pueden usarse para cubrimiento a presión o con técnicas de suspensión en aire (5, 19, 37, 39, 40). Sin embargo, desde que el cubrimiento a presión y procesos de suspensión en aire, son utilizados en la industria farmacéutica, un cuerpo de investigación ha desarrollado éstas técnicas y ha dominado algunas de las dificultades de manufactura presentadas por éstas técnicas (7, 21, 35, 38). El trabajo original en que se desarrolló la técnica de suspensión en aire ha sido reportado por Wurster (41, 42); este proceso patentado es ahora ampliamente usado en la industria dado que es rápido, y es una vía eficiente para hacer cubiertas uniformes sobre gránulos y núcleos de tabletas. El uso de la técnica para cubrir gránulos de aspirina ha sido desarrollado por Coletta y Rubin (6). Muchos investigadores se han fijado en los materiales poliméricos con vista a desarrollar cubiertas más durables y mejores. El polivinilpirrolidona-acetil monoglicérido (1), copolímeros de ácido estirenomaleico (36), hidroxipropilcelulosa (8, 18) y muchos otros polímeros han sido estudiados por su valor como cubiertas entéricas (13, 22, 32) y para desarrollo de preparaciones de liberación sostenida.

Donbrow y Friedman (8) reportaron la liberación de cafeína y ácido salicílico a partir de películas de etilcelulosa. Bo rodkin y Tucker (4) usaron películas de hidroxipropilcelulosa, - estudiando la liberación de ácido salicílico, pentobarbital y me tapirileno. De la misma manera ha sido descrito un muy buen estudio clínico del "sinusule" en forma de cesión retardada (3), - en éste producto el recubrimiento fué aplicado a los gránulos, - esta cubierta funciona como una membrana de microdiálisis. De - éste modo, uno no necesita preocuparse de la acidez del estómago, los procesos digestivos o los contenidos del intestino. El único requerimiento es el fluido del tracto gastrointestinal; en el fluido, primeramente el agua, pasa a través de la membrana dializante hacia el interior de la esfera y disuelve el gránulo del fármaco, el cual difunde a través de la membrana intacta a una razón proporcional a la permeabilidad de la misma, la movilidad de la molécula del fármaco y la concentración del mismo dentro de la "célula" de microdiálisis (17).

#### 2.5 Difusión por diálisis.

Se define como diálisis, al intercambio de soluto entre - dos soluciones separadas por una membrana semipermeable. Para - que se efectúe la diálisis se requiere de una membrana, llamada - "membrana dializante"; el mecanismo de la diálisis se lleva a ca bo cuando se interpone una membrana semipermeable entre un líqui do con soluto y un líquido sin soluto, y entonces se establece - la condición inicial del proceso de difusión por diálisis. Esta se efectúa por la diferencia en el gradiente de concentración --

entre ambas soluciones, lo que favorece la salida del soluto. - Cuando el líquido originalmente sin soluto llega a tener una concentración igual a la solución con el soluto el proceso de difusión cesa, porque no existe diferencia en el gradiente de concentración entre ambas soluciones; en éste momento se dice que el sistema está en equilibrio. (17).

Al ser ingeridas las microesferas, el primer factor de liberación del fármaco, es la penetración del líquido dentro de -- las mismas para formar una solución saturada del principio activo en el interior de ellas. El principio activo en éstas condiciones empieza a difundirse a su máximo grado, por el mayor gradiente de concentración en el interior de la microesfera con regpecto al gradiente en el exterior de la misma. La difusión se mantiene uniforme y sostenida por todo el tiempo previsto, como consecuencia de que la disolución del principio activo en el interior de la microesfera, está en constante relación con la cantidad de líquido que esta penetrando a su interior. Es decir -- que la cantidad de líquido que entra al interior de la microesfera es en todo tiempo insuficiente para disolver el total del activo contenido, hasta cuando el proceso está por finalizar. Conforme el proceso de liberación continúa, el medicamento aún sin disolver, sirve para reponer la solución saturada inicialmente formada que ha empezado a agotarse, la concentración dentro de -- la microesfera comienza a decaer y el grado de liberación empieza a disminuir. Si la membrana dializante tuviese una permeabilidad constante, la difusión caería a un nivel terapéuticamente insuficiente, aún cuando dentro de la microesfera todavía hubie-



ra hasta un 30-40% de sustancia activa. Para contrarrestar éste problema, el diseño de la membrana dializante deberá estar hecho de manera que embeba agua y se hinche, lo que provocará un aumento calibrado de su permeabilidad que da como consecuencia que -- continúe la difusión del fármaco en cantidades terapéuticas hasta su total liberación (10, 17, 20).

#### 2.6 Película recubriente.

Durante las pasadas dos décadas ha habido una creciente - desinformación del papel que la formulación farmacéutica puede - jugar en la optimización de la eficiencia del medicamento, controlando la velocidad con que es liberado a partir de la forma - de dosificación. En éste respecto la película recubriente provee un sistema más flexible que la cubierta de azúcar, debido a que un amplio rango de materiales cubrientes pueden usarse y pueden producirse películas con propiedades fisicoquímicas bien definidas. Aún más, con la presente tendencia a producir compuestos farmacéuticos con actividad fisiológica progresivamente más potente y compuestos con extrema inestabilidad química, las películas cubrientes ofrecen muchas posibilidades para éste tipo de compuestos (20).

Cuando la inestabilidad es asociada con sensibilidad al - calor y la humedad, es imposible de formular un compuesto con núcleo cubierto de azúcar donde las condiciones de calor y humedad son virtualmente inevitables en el proceso tradicional de recubrimiento. Por otro lado, a partir de una posible degradación -

de éstos fármacos durante la técnica de recubrimiento actual de un núcleo, la humedad residual y la naturaleza porosa-higroscópica de una cubierta de azúcar, podrían causar un decremento en la estabilidad de la sustancia activa, y bajo ciertas condiciones de almacenamiento es menos estable que si fueran formulados como un núcleo cubierto. En adición a éstas consideraciones, el incremento de costo para los consumidores, como consecuencia de incrementos en los costos de trabajo, gastos generales y competencia industrial, lleva hacia una crítica evaluación de las técnicas de procesamiento tradicionales. Por distintas razones, la película recubriente resulta ser un proceso más eficiente que el de la cubierta de azúcar. El tiempo de procesamiento corto es acompañado por reducción en los costos de trabajo y requerimientos de energía. Aunque la película cubierta sólo produce un pequeño incremento en el peso y volumen del producto, los costos de acondicionamiento, almacenamiento y transporte son reducidos. Aunado a éstos y otros factores, las compañías farmacéuticas han concluido que los beneficios de las películas cubrientes son mayores que sus desventajas, tales como el costo relativamente alto de los excipientes y la necesidad de usar solventes orgánicos. Como resultado, las compañías están introduciendo fármacos con la tendencia a usar películas cubrientes poliméricas (17,20).

La selección de un material recubriente a partir de una larga lista de materiales, presenta las siguientes preguntas para ser consideradas en la investigación farmacéutica:

1. ¿Cuáles son los requerimientos específicos del producto por recubrir, tales como estabilidad, características de liberación, condiciones ambientales, etc.?
2. ¿Qué material recubriente podrá satisfacer los objetivos y requerimientos?

El material recubriente elegido, deberá ser capaz de formar una película adhesiva con el producto a recubrir, ser químicamente compatible y no reactivo con dicho producto; además de proveer las propiedades deseadas a la cubierta, tales como: fuerza, flexibilidad, impermeabilidad, propiedades ópticas y estabilidad (17, 20).

Aunque el presente trabajo no se extiende a la descripción de las propiedades físicas y químicas de dichos materiales, estas propiedades deben ser consideradas en la selección del propio material (17, 20).

#### 2.7 Sustancias utilizadas como cubiertas y aditivos.

Para que una sustancia pueda ser utilizada como cubierta y aditivo, es necesario su solubilidad en uno o mas de los solventes disponibles o combinaciones de solventes, por lo cual, este es un factor importante en la determinación de la resina más apropiada. Otros factores incluyen el mantenimiento de la estabilidad del fármaco, produciendo películas relativamente inertes, las cuáles deberán poseer ciertas propiedades mecánicas e impartir cierto valor estético al producto (17). Entre las cuales se tienen las siguientes:

El grupo más grande de resinas farmacéuticamente aceptables son los éteres de celulosa, y la resina más comúnmente usada dentro de este grupo es la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La cuál no únicamente tiene la ventaja de ser soluble en agua y virtualmente en todos los fluidos gastrointestinales sino que -- tiene una adecuada solubilidad en muchos de los solventes orgánicos más populares (incluso en mezcla de solventes) usados en los procesos formadores de película. Otros éteres de celulosa que pueden ser usados como formadores de película, son: (17).

-Hidroxipropilcelulosa (HPC).- Presenta solubilidad similar a la de HPMC, pero produce películas las cuáles son algo más adherentes.

-Metilhidroxiethylcelulosa (MHEC).- Muestra una restringida solubilidad en solventes orgánicos.

-Carboximetilcelulosa sódica (CMC Na).- Su solubilidad se encuentra limitada, principalmente en agua.

-Metilcelulosa (MC).- Posee propiedades similares a las de las HPMC.

-Etilcelulosa (EC).- Prácticamente insoluble en agua, Sin embargo, es soluble en muchos solventes orgánicos y algunas veces es usada junto con otros éteres de celulosa para modificar sus propiedades como resina formadora de películas.

Además de los éteres de la celulosa, existen varios materiales con diferentes estructuras, que gracias a sus propiedades se les usa como formadores de películas. Entre éstos se encuentran los siguientes: (17).

-Polivinilpirrolidona (PVP).- Soluble en un amplio rango de solventes orgánicos, así como en agua. Durante el proceso de pegado o aplicación, las películas son algo más adheribles. El manipuleo puede ser difícil, ya que estas películas son pegajosas.

-Polietilenglicoles.- Poseen una solubilidad limitada en solventes orgánicos, pero fácilmente solubles en agua y fluidos gastrointestinales. Producen películas cerosas las cuáles son higroscópicas y se suavizan a altas temperaturas.

-Polímeros de ácido metacrílico (Eudragit).- Fácilmente solubles en solventes orgánicos. Pueden ser preparados con grupos básicos disponibles, los cuáles confieren una pronunciada solubilidad en jugo gástrico. Esto los hace útiles como formadores de películas específicas.

#### 2.7.1 Polímeros para recubrimiento de preparaciones farmacéuticas.

Hasta aproximadamente 1950, el azúcar era el principal agente cubriente para preparaciones farmacéuticas, y mucho tiempo y esfuerzo fué agotado en el perfeccionamiento y desarrollo de las técnicas de cobertura con azúcar. Aunado a esto la exis-

tencia de la sustancia natural "shellac" (goma laca), representó un papel subordinado en las capas aislantes de cubierta entérica. Un avance decisivo fué hecho con la introducción de derivados se misintéticos de celulosa, tales como la metilcelulosa y el aceta to-ftalato de celulosa y de los totalmente sintéticos ésteres po limetacrílicos (que se hicieron disponibles en 1955) con caracte rísticas específicas de solubilidad adaptables a las condiciones de pH en el tracto digestivo humano. (9, 27)

Subsecuentemente la estabilidad del grupo carboxilo conte nido en los derivados de la celulosa fué mejorado principalmente por variación de la eterificación, y la introducción de ésteres - de celulosa de bajo peso molecular produciéndose con ello un nue vo rango de cubiertas solubles en agua, que fué suplementado pa ra películas cubrientes entéricas y por tipos permeables de peli cula cubriente para preparaciones de tipo "retard". Estos poli- metacrilatos químicamente modificados para uso farmacéutico se - conocen bajo el nombre comercial de "EUDRAGIT" (9, 11, 12, 25, - 28). Algunas de sus propiedades y ventajas se deben a que es un derivado a partir del polimetil-metacrilato<sup>3</sup> (plexiglas). Las -- propiedades sobresalientes del plexiglas son su estructura cris talina asociada con su alta estabilidad mecánica, peso ligero -- (gravedad específica 1.1) y su relativamente buena dureza. Con el paso del tiempo se han dado noticias extraordinarias acerca - de su estabilidad, ya que resiste los efectos del aire, luz y -- agua por periodos largos. Estas propiedades pueden explicarse - por la estructura del esqueleto polimérico, que se caracteriza - por una cadena continua de átomos de carbono que actúan como una

espina dorsal y por grupos laterales metilo, los cuales le confieren rigidez. Son estos grupos metilos los que determinan la dureza de los polimetacrilatos en comparación con los poliácridatos que son muy suaves en consistencia. Los grupos éster carboxílicos integrados dentro de la estructura polimérica son extremadamente resistentes a la hidrólisis (9, 25-28).

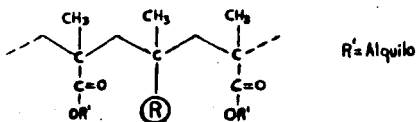
Aún en medio alcalino solamente muy pocos grupos finales expuestos, son sensibles a la saponificación, por lo que el grado de hidrólisis es escasamente medible y la resina acrílica -- puede aún ser usada sin problema (25-28).

#### 2.7.2 Polimetacrilatos para uso farmacéutico.

Los ésteres neutros del ácido polimetacrílico son farmacológicamente inactivos. Su buena tolerancia dérmica y mucosa ha abierto muchas posibilidades para su uso como atomizador y como base de unguento. Los copolimerizados de unión cruzada basados en el ácido metacrílico son usados como cambiadores de iones por adsorción de las sustancias activas para preparaciones con cesión retardada en la forma de tabletas y suspensiones. Los ingredientes farmacéuticos activos pueden ser embebidos en polímeros insolubles en agua como un medio retardante. Probablemente la aplicación más importante de los polimetacrilatos en la industria farmacéutica es como adyuvante especial en formulaciones galénicas; en este sector son usadas principalmente como cubierta en formas de dosificación orales y para regular la liberación del fármaco. (9, 11, 12, 25 - 28).

Las tabletas, grageas, cápsulas, gránulos, pellets, cristales y núcleos son cubiertos para asegurar la estabilidad física y química de los ingredientes activos, pero también para mejorar su tolerancia y su actividad terapéutica. La eficacia de un fármaco depende no sólo de la sustancia activa que contiene, sino también de su manufactura. (25-28)

A continuación se muestra la estructura química general de dos polimetacrilatos. (Eudragit RS 100 y Eudragit S).



Resina acrílica	Radical	Función
-Copolímeros de ésteres metacrílicos. (Eudragit RS 100).	$-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ $\text{Cl}^-$	Permeabilidad independiente del pH.
-Polímeros aniónicos del ácido metacrílico. (Eudragit S).	$-\text{C}-\text{OH}$   O	Ligeramente soluble en pH 7-8. Insoluble en pH 2-6.5.



### 2.7.2.1 Copolímeros de ésteres metacrílicos.

(Eudragit RS).

Eudragit RS es un polimerizado de acrilatos y metacrilatos, con un bajo contenido en grupos de amonio cuaternario. Los grupos amonio se presentan en forma de sal y condicionan la permeabilidad. Forman recubrimientos insolubles en agua, aunque - si permeables. Se utilizan principalmente en la preparación de medicamentos administrados por vía oral con cesión retardada de la sustancia activa, también llamados "depot" o "retard", especial en comprimidos, grageas, pellets y gránulos. (11)

Cuando se utiliza como recubrimiento la laca Eudragit RS, presenta las siguientes propiedades especiales: (11).

-Insoluble en agua y jugos gástricos, aunque es hinchable y permeable; esto significa que las sustancias activas se liberan por difusión.

-La permeabilidad del recubrimiento de Eudragit RS es independiente del pH; esto significa que la cesión de la sustancia activa es totalmente independiente de las variaciones del medio del conducto digestivo de cada individuo.

Propiedades físicas: (11)

-Presentación: Gránulo incoloro, transparente a ligeramente turbio.

-Olor: Débilmente aromático.

-Disolventes: Preferentemente acetona, metanol y cloruro de metileno; así como mezcla de disolventes a partes iguales; acetona/isopropanol, isopropanol/cloruro de metileno.

Solubilidad de Eudragit RS.

Disolvente	Tiempo de disolución (hrs)
Metanol	2
Acetona	0.45
Metilglicol	2
Butilglicol	7
Metiletilacetona	1
Ciclohexanona	1.3
Acetato de etilo	3
Acetato de metilglicol	1
Cloruro de metileno	0.5
Cloroformo	0.5
Tirocloroetileno	1
Tolueno	6
Acetato de butilo	1.3

Nota: 15 g en 100 g de disolvente a 20°C, en agitador vibratorio.

El Eudragit RS es insoluble en éter de petróleo, tetracloruro de carbono, percloroetileno y bencina. El etanol e isopropa

no sólo pueden utilizarse como disolventes mezclados con acetona.

#### 2.7.2.2 Polímeros aniónicos del ácido metacrílico y metacrilato de metilo. (Eudragit S).

El Eudragit S es un polimerizado del ácido metacrílico y metacrilato de metilo. Es insoluble en ácido y agua pura. Se solubiliza en medios que van desde neutro hasta débilmente alcalino, por la formación de sales con los álcalis, dando así lugar a recubrimientos resistentes al jugo gástrico y lentamente solubles en el jugo intestinal. (12)

##### Propiedades de la película:

Las películas de Eudragit S son incoloras, transparentes y por adición de plastificante, menos frágiles. Son insolubles en agua pura, soluciones tampón de un pH inferior a 6.0, así como en jugos gástricos naturales y artificiales. Se disuelven lentamente en la zona entre neutra y débilmente alcalina de los jugos digestivos y en las soluciones tampón de pH mayor de 7.0. (12)

##### Propiedades físicas: (12).

- Presentación: Polvo blanco, muy fino, fluido.
- Olor : Débilmente aromático.
- Disolventes : Soluble en isopropanol, acetona y etanol, así como en mezclas a partes iguales de -- isopropanol/cloruro de metileno y en alcohol/agua 60:40.

## Solubilidad de Eudragit S.

Disolvente	Tiempo de disolución (hrs)
Metanol	0.25
Etanol	0.75
Etanol/Agua	0.75
Isopropanol	0.5
Metilglicol	0.5
Butilglicol	0.25
Acetona	0.25
Acetona/Isopropanol (4:6)	0.25
Metilglicolacetato	0.25

Nota: 15 g en 100 g de disolvente a 20°C, en agitador vibratorio.

El Eudragit S es insoluble en acetato de etilo, acetato de butilo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno, tolueno y bencina.

## 2.7.3 Solventes.

Los solventes utilizados deben de ser seleccionados en forma cuidadosa. Deben de tener la capacidad de disolver filmógeno y plastificante, ser de buena tensión de vapor para poder eliminarse fácilmente por insuflación de aire sin necesidad de temperaturas muy altas. Durante la selección de un solvente en particular o mezcla de solventes, existen varios factores que de

ben considerarse; el primer requisito es formar una solución con el polímero de elección, a este respecto, es algunas veces difícil determinar si se forma una solución verdadera o si hay principalmente dispersiones moleculares. (17)

A continuación se muestra una serie de algunos solventes y mezclas de ellos que comúnmente son usados, aunque no todos -- son necesariamente buenos solventes para todos los polímeros disponibles. (17)

Cloruro de metileno/etanol

Cloruro de metileno/metanol

Cloruro de metileno/isopropanol

Acetona

Cloruro de metileno/acetona/etanol

Etanol/agua

Etano/isopropanol/agua

Isopropanol/acetona

#### 2.7.4 Plastificantes.

Los plastificantes son aquéllos que modifican tanto las propiedades mecánicas de la película filmógeno como su permeabilidad al vapor de agua. Los aditivos con bajo peso molecular -- son los plastificantes más efectivos, siendo afines al polímero. Sin embargo, los plastificantes con elevado peso molecular, son más permanentes cuando son compatibles con el polímero. (17.20)

Un plastificante, no debe reaccionar o ser absorbido por otros aditivos, ni comprometer por interferencia la rigidez del filmógeno o película, pero sí debe darle a ésta, la plasticidad adecuada a los fines de buena resistencia mecánica y térmica. El uso de plastificantes en películas farmacéuticas no es absolutamente indispensable. Existen polímeros disponibles, los cuáles ya poseen propiedades mecánicas aceptables, pero aún así, estos muestran que los plastificantes mejoran las propiedades físicas de la película (17, 20).

Algunos plastificantes solubles en agua, son:

- Propilenglicol
- Glicerina
- Polietilenglicoles

Plastificantes insolubles en agua:

- Monoglicéridos acetilados
- Aceite de castor
- Aceite de ricino
- Dibutilftalato

#### 2.8 Equipo requerido para el proceso de recubrimiento.

El equipo adecuado debe de ser escogido no sólo en base al criterio de poseer una eficacia mecánica, ya que también se debe tomar en cuenta las influencias que pueda tener este sobre el producto durante el proceso. Sometiendo el producto a una tensión física y química durante el proceso formador de la cubierta,

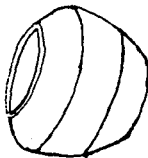
es posible que se inicie una degradación química del compuesto activo, y de otras características del producto. (17, 20)

-Recubrimiento en bombos.

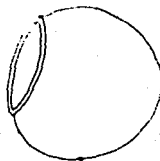
De los diversos equipos necesarios para proceder a la cobertura, el más importante es el bombo. Los más empleados son aquellos con forma de pera, hexagonal y esférica.



Pera

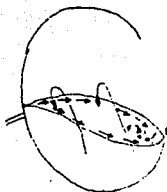


Hexagonal



Esférica

Los bombos son capaces de girar sobre su propio eje, y dentro de ellos se colocan las microesferas a recubrir; al girar, por fuerza centrífuga y por fricción, el lote adopta una posición de talud, y al rodar, las microesferas ascienden en el sentido del giro, hasta cierta altura para luego caer por gravedad, en cascada. Sobre esa masa móvil se vierten las soluciones currientes, se remueve la masa para una distribución uniforme, y luego se produce al secado o evaporación del líquido vehículo, por medios térmicos (inyección de aire caliente). (17, 20)



Movimiento de las microesferas en un bombo de modelo clásico.

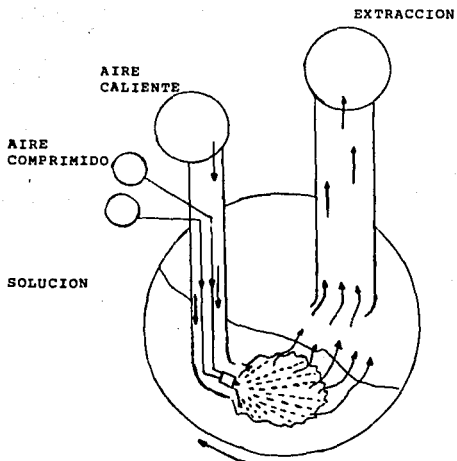
-Recubrimiento con tubos de inmersión.

La eficiencia del secado en un bombo convencional, puede ser mejorada mediante el uso de un tubo inmerso en el lecho de microesferas, por medio del cuál se insufla aire caliente por debajo de la superficie de las microesferas que van cayendo en el bombo; y en la cámara de aire que ahí se forma, se pulveriza con pistola de doble boquilla o en forma manual, la solución recubriente.

La solución recubriente es aplicada sobre la superficie de las microesferas, de manera convencional. De esta forma, la eficiencia del secado es mucho mejor que la que se lleva a cabo en otros bombos con sistemas de secado convencional, y para el secado de soluciones recubrientes dispersas en agua. (17)



Tubo de inmersión



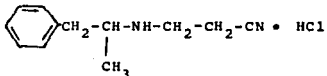
## 2.9 Principios activos.

Clorhidrato de fenproporex.

Nombre químico: Clorhidrato de metil-1-fenil-2-etilaminopropionilo.

Fórmula condensada :  $C_{12}H_{16}N_2 \cdot HCl$

Fórmula estructural:



Propiedades físicas:

Se representa en forma de polvo blanco, con punto de fusión de 142-145°C.

Farmacología:

El clorhidrato de fenproporex es un compuesto químico sintetizado a partir de la feniletilamina, que posee dos acciones fundamentales : anorexígena y lipolítica.

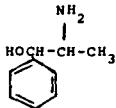
Clorhidrato de d-norpseudoefedrina.

Nombre químico: Treo-2-amino-1-hidroxi-1-fenilpropano.

Treo-1-fenil-1-hidroxi-2-amino propano.

Fórmula condensada:  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$

Fórmula estructural:



Se encuentra en forma natural como D-treo, en las hojas de la planta Catha edulis.

En forma de clorhidrato es soluble en agua; el pH de una solución acuosa es de 5.9 a 6.1.

Se usa como anoréxico.

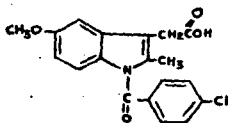
Indometacina.

Nombre químico:

Es el ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-acético.

Fórmula condensada:  $C_{19}H_{16}ClNO_4$

Fórmula estructural:



Peso molecular: 357.81

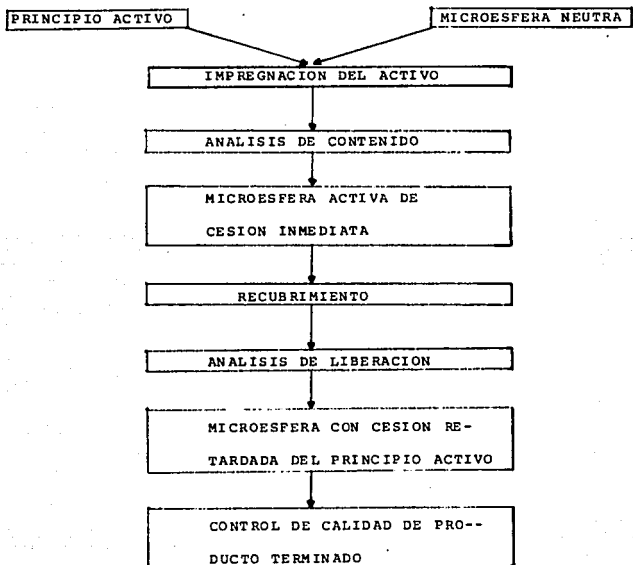
Propiedades físicas y químicas:

Son cristales que exhiben polimorfismo, unas formas funden a 155°C y otras a 162°C. Tiene una absorción máxima en uv (en etanol): a 230; 260 y 319 nm. Tiene un pKa de 4.5.

Es soluble en etanol, éter, acetona y aceite de castor. Es prácticamente insoluble en agua. Es estable en medio neutro o ligeramente ácido, los álcalis fuertes lo descomponen. La indometacina bloquea la biosíntesis de prostaglandinas, su uso farmacológico es como antiinflamatorio, antipirético y analgésico. (14).

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Diagrama.



### 3.2. Metodología.

De cada uno de los principios activos, realizar la cantidad necesaria de lotes piloto, hasta llegar a la formulación adecuada que permita la cesión retardada del fármaco por el mecanismo de difusión por diálisis.

Registrar cada uno de los lotes piloto con un número progresivo y al final de todo el proceso se tendrá un número total de los mismos para los tres principios activos.

La fabricación de lotes piloto implica dos fases: fase I o de impregnación, y fase II o de recubrimiento.

Un método general para la fabricación es:

Fase I: "Impregnación del activo".

A partir de 2000 g de microesfera neutra, y con la técnica de grageado en bombo, impregnar el polvo activo micronizado empleando una solución de adhesión. Efectuando este proceso, pesar la microesfera, calcular el contenido teórico y tomar una muestra para analizar el contenido real en miligramos de fármaco por gramos de microesfera (mg/g).

Condición de operación:

La adición de solución adherente se efectúa en forma manual.

Terminada esta fase, se tiene una microesfera activa de cesión inmediata.

Fase II: "Recubrimiento" (formación de la membrana dializante).

Con la técnica de grageado en bombo, recubrir la microesfera activa de cesión inmediata con soluciones de resinas acrílicas. Al cabo de este proceso, tomar una muestra y analizar tanto el contenido real, como la liberación del fármaco. Repetir esta fase hasta que los análisis de liberación indiquen que existe una cesión retardada del fármaco por el mecanismo de difusión por diálisis.

3.2.1 Piloto 1: "Microesferas Activas de Indometacina".

Fase I: Impregnar 2 500 g de microesfera neutra con 2000 g de polvo activo, empleando como solución adherente Eudragit S al 12.5%. Efectuar éste procedimiento en 21 aplicaciones distribuidas de la siguiente forma:

Aplicación	Sol. adherente (ml)	Polvo activo (g)
1 a 4	50	90
5 a 6	60	90
7 a 15	75	90
16 a 21	100	90

Fase II: Tomar 1000 g de microesfera activa de indometacina y efectuar el recubrimiento con una solución de Eudragit S al 12.5%. Realizar este procedimiento en 35 aplicaciones distribuidas de la siguiente forma:

Aplicación	Sol. recubriente (ml)	Talco (g)
1 a 35	45	15

### 3.2.2 Piloto 2: "Microesferas activas de Indometacina".

Fase I: Impregnar 2500 g de microesfera neutra con 2000 g de polvo activo, usando como solución adherente polivinilpirrolidona (PVP) al 15%. Este procedimiento se efectúa en 29 aplicaciones distribuidas de la siguiente forma:

Aplicación	Sol. adherente (ml)	Polvo activo (g)
1	25	20
2 a 3	30	35
4 a 6	30	50
7 a 9	30	40
10 a 11	40	40
12 a 13	30	25
14	40	25

Aplicación	Sol. adherente (ml)	Polvo activo (g)
15	60	20
16 a 18	75	60
19	105 Eud. S	60
20 a 23	75 Jarabe	100 dext/alm.
24 a 29	75 Jarabe	50 Polvo act.

Observaciones: De los 2000 g de polvo activo por pegar, - únicamente se efectuó la adhesión de 1065 g, ya que la solución - de PVP al 15% resultó ser de difícil manejo debido a su pegajosidad, con la consiguiente aglomeración de las microesferas y su de formación. Durante este proceso utilizar una solución de jarabe - y una mezcla de dextrina-almidón con el objeto de redondear la mi croesfera deforme.

Fase II: Tomar 200 g de microesfera activa de indometaci-- na, a la cual se denomina "piloto 2-A" y efectuar el recubrimien- to aplicando una solución de Eudragit RS al 5%. Este procedimien- to se efectuó en 10 aplicaciones, distribuidas de la siguiente ma- nera:

Aplicación	Sol. recubriente (ml)	Talco (g)
1	50	17
2 a 10	50	15



Fase II: Tomar 2000 g de microesfera activa de indometacina, a la cual se denomina "piloto 2-B" y efectuar el recubrimiento con una solución de Eudragit RS al 5%. Este procedimiento se efectúa en 7 aplicaciones, distribuidas de la siguiente manera:

Aplicación	Sol. recubriente (ml)	Talco (g)
1 a 5	50	15
6 a 7	50	10

### 3.2.3 Piloto 3: "Microesferas activas de clorhidrato de d-norpseudoefedrina"

Fase I: Impregnar 2000g de microesfera neutra con 2499 g de polvo activo, empleando como solución de adhesión Eudragit S al 12.5%. Este procedimiento se efectúa en 23 aplicaciones, distribuidas de la siguiente manera:

Aplicación	Sol. adherente (ml)	Polvo activo (g)
1 a 3	50	100
4 a 6	50	80
7	75	80
8 a 23	75	100

Fase II: Tomar 2000 g de microesfera activa de clorhidrato de d-norpseudoefedrina y efectuar el recubrimiento con una solución de Eudragit S al 12.5%. Este procedimiento se realiza en 52 aplicaciones distribuidas de la siguiente manera:

Aplicación	Sol. recubriente (ml)	Talco (g)
1 a 15	60	20
16 a 30	60	25
31 a 52	70	30

3.2.4 Piloto 4: "Microesferas activas de clorhidrato de d-norpseudoefedrina".

Fase I: A partir de 2500 g de microesfera neutra, impregnar 1500 g de polvo activo, empleando como solución adherente Eudragit S al 12.5%. Este proceso se efectúa en 11 aplicaciones distribuidas de la siguiente manera:

Aplicación	Sol. adherente (ml)	Polvo activo (g)
1 a 2	75	180
3	70	180

Aplicación	Sol. adherente (ml)	Polvo activo (g)
4	60	180
5 a 6	50	180
7	55	180
8	100	---
9	70	100
10	15	30
11	15	---

Fase II: Tomar 2000 g de microesferas activas de clorhidrato de d-norpseudoefedrina y efectuar el recubrimiento con una solución de Eudragit RS al 8%. Este procedimiento se lleva a cabo con 75 aplicaciones distribuidas de la siguiente manera:

Aplicación	Sol. recubriente (ml)	Talco (g)
1 a 2	30	20
3	30	15
4 a 15	30	10
16 a-23	35	10

Nota: En éste momento, someter la microesfera a un análisis de liberación a 1 hr.

24	35	10
25 a 27	40	10
28 a 30	35	20
31 a 36	30	20
37	30	18
38	34	20

Nota: En éste momento, someter la microesfera a un análisis de liberación a 1 hr.

39 a 40	30	20
41 a 46	30	15
47 a 56	30	10

Nota: En éste momento, someter la microesfera a un análisis de liberación a 1 hr.

Aplicación	Sol. recubriente (ml)	Talco (g)
57 a 60	30	20
61 a 64	30	25
65 a 68	30	20
69 a 71	35	20
72	45	20
73	40	20
74	35	20
75	30	10

3.2.5 Piloto 5: "Microesferas activas de clorhidrato de -  
fenproporex".

Fase I: A partir de 2500 g de microesfera neutra, impregnar 360 g de polvo activo, empleando como solución adherente goma laca al 30%. Este proceso se efectúa en 40 aplicaciones, de la siguiente forma:

Aplicación	Sol. adherente (ml)	Polvo activo (g)
1	8	3
2	8	6
3	7	5
4	5	3
5 a 9	7	6
10 a 15	7	12
16	7	3
17	7	9
18 a 24	7	6
25 a 28	7	9
29 a 40	9	9

Fase II: Tomar 965 g de microesfera activa de clorhidrato de fenproporex, y efectuar el recubrimiento con una solución de Eudragit RS al 5%. Este procedimiento se realiza con 95 aplicaciones distribuidas de la siguiente manera:

Aplicación	Sol. recubriente (ml)	Talco (g)
1	9	1.5
2 a 15	19	5
16 a 19	19	6
20	19	12
21 a 24	19	9
25 a 27	19 (mezcla)	-
28 a 33	19 (jarabe)	36
34 a 37	36 (mezcla)	9
38	76 (mezcla)	9
39 a 40	19 (mezcla)	-
41 a 56	30 (mezcla)	-
57	14 (mezcla)	-
58	35	36
59	35	30
60 a 63	35	20
64 a 77	35	10
78 a 94	35	15
95	42	7

Observaciones: El tamaño de la microesfera y la cantidad usada en el desarrollo de este lote piloto, originó que se formaran irregularidades en la misma, al no rodar adecuadamente en el bombo. Esto obligó el uso del jarabe para tratar de redondear la microesfera, lo cual resultó positivo, (el uso del jarabe fué de las aplicaciones 28 a 33). Por otro lado, existió un problema de aglomeración en la microesfera, que se trató de evitar al agregar el talco mezclado con la solución de Eudragit RS; esto se hizo en las aplicaciones 25 a 37 y 34 a 57. Es necesario aclarar que la solución de Eudragit RS al 5% se terminó de aplicar en la número 57, y que a partir de la aplicación 58 y hasta la 95 se adicionó una solución de Eudragit RS al 3%, con lo que se aplicó un total de 1264 ml de solución al 5% y 1338 ml de solución al 3%.

3.2.6 Piloto 6: "Microesferas activas de clorhidrato de fenproporex".

Fase I: A partir de 2000 g de microesfera neutra, impregnar 1050 g de polvo activo, usando como solución adherente Eudragit RS al 3%. Este proceso se efectúa en 38 aplicaciones distribuidas de la siguiente forma:

Aplicación	Sol. adherente (ml)	Polvo activo (g)
1 a 2	23	20
3	35	40
4	35	35

5	40	35
6	35	--
7	35	30
8	40	30
9 a 28	40	35
29	43	35
30 a 31	40	35
32	30	25
33	80	35
34	60	35
35	50	35
36	45	35
37 a 38	40	33

Fase II: Tomar 2000 g de microesfera activa de clorhidrato de fenproporex y efectuar el recubrimiento con una solución de Eudragit RS al 8%. Este proceso se hace en 47 aplicaciones - distribuidas de la siguiente manera:

Aplicación	Sol. recubriente (ml)	Talco (g)
1	40	40
2 a 24	45	40
25	68	60
26	45	40
27	50	40
28 a 30	45	30



31	45	12
32	45	15
33	45	5
34 a 36	45	30
37 a 38	45	40
39 a 40	55	40
41 a 44	45	50
45 a 47	55	30

### 3.3. Resultados.

Se fabricaron un total de seis lotes piloto con los 3--- principios activos.

Se elaboraron dos lotes piloto de microesferas activas de indometacina, aunque para la fase de recubrimiento, el piloto 2 fué dividido en piloto 2-A y piloto 2-B. Los resultados se muestran en forma comparativa en la tabla I. Y los perfiles de liberación en las gráficas I, II y III.

Los resultados de los dos lotes de microesferas activas-- de clorhidrato de norpseudoefedrina, se presentan comparativamente en la tabla II, en la gráfica IV el perfil de liberación para el pilo 3 y en la gráfica V el análisis de liberación a 1 hr. durante el proceso de recubrimiento del piloto 4.

En la tabla III se indican comparativamente los resultados obtenidos de la fabricación de los lotes piloto de microesferas activas de clorhidrato de fenproporex. El análisis de libera

ción a 1 hora del piloto 5, efectuando durante el proceso de recubrimiento se señala en la gráfica VI, y en la gráfica VII el perfil de liberación total. La gráfica VIII representa el perfil de liberación para el piloto 6.

TABLA I

"Microesferas activas de indometacina".

Fase I	Piloto 1	Piloto 2
Aplicaciones	21	29
Solución adherente	1595 ml	730 ml
Polvo activo	1850 g	1065 g
Jarabe	---	750 ml
Mezcla dext./almidón	---	400 g
Peso de la microesfera	4480 g	4900 g
Contenido teórico	357.1 mg/g	173.8 mg/g
Contenido analítico	352.0 mg/g	175.0 mg/g

Fase II	Piloto 1	Piloto 2-A	Piloto 2-B
Aplicaciones	35	10	7
Sol. recubriente	1595 ml	500 ml	357 ml
Talco	525 g	152 g	95 g
Peso de la microesfera	1655 g	2172.7 g	2109.3 g
Contenido teórico	215.8 mg/g	160 mg/g	164.8 mg/g
Contenido analítico	211.1 mg/g	158 mg/g	162.0 mg/g

Perfil de liberación (hr)	Piloto 1 (%)	Piloto 2-A (%)	Piloto 2-B (%)
1	27.1	16.0	25.6
3.5	28.3	33.4	45.2
5	--	--	65.9
7	100	70.6	95.4

Gráfica I.

Perfil de liberación  
Piloto 1: "Microesferas activas de indometacina".

Liberación  
(%)

100

80

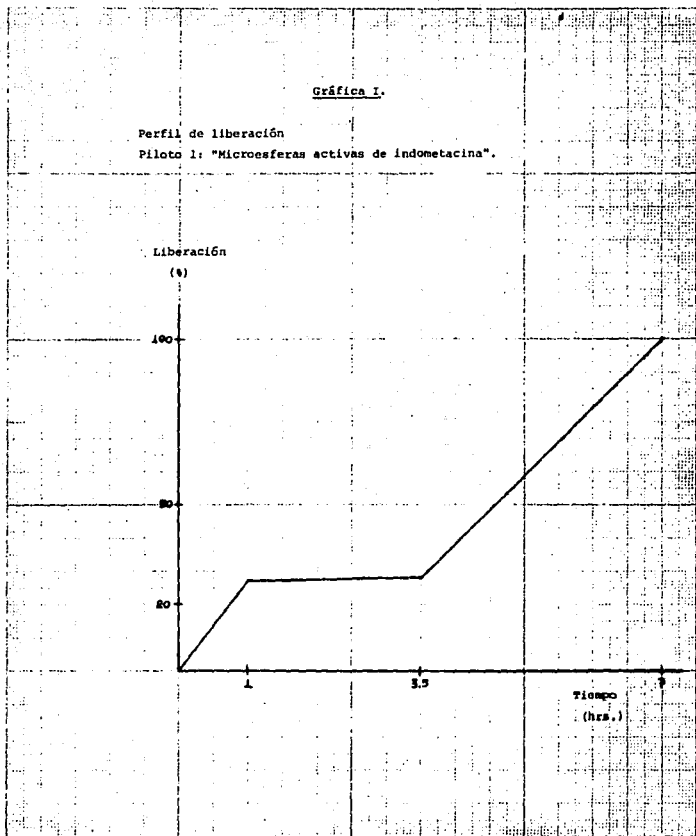
60

1

3.5

7

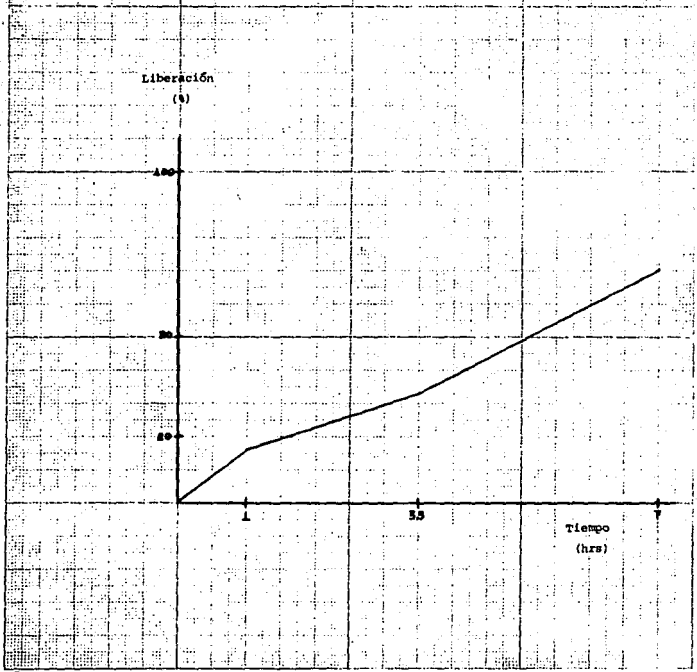
Tiempo  
(hrs.)



Gráfica II.

Perfil de liberación.

Piloto 2-A: "Microesferas activas de indometacina".



Gráfica III.

Perfil de liberación.

Piloto 2-B; "Microesferas activas de indometacina".

Liberación  
(%)

100

80

60

1

35

5

7

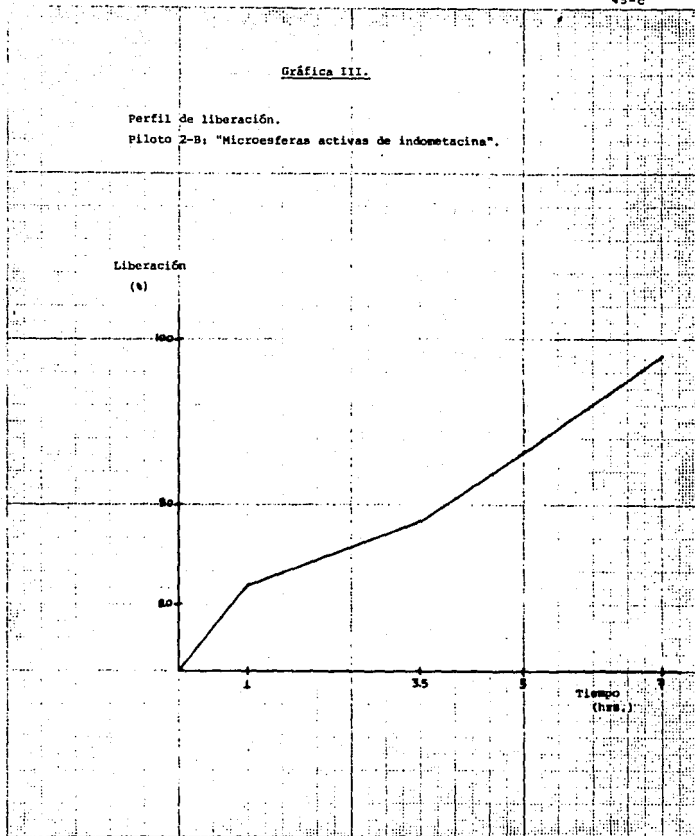
Tiempo  
(hrs.)

TABLA II

"Microesferas activas de clorhidrato de d-norpseudoefedrina".

Fase I	Piloto 3	Piloto 4
Aplicaciones	23	11
Solución adherente	1575 ml	635 ml
Polvo activo	2218 g	1500 g
Peso de la microesfera	4350 g	3970 g
Contenido teórico	381.1 mg/g	250.37 mg/g
Contenido analítico	315.86mg/g	240.2 mg/g

Fase II		
Aplicaciones	52	75
Solución recubriente	3190 ml	2389 ml
Talco	1335 g	1130 g
Peso de la microesfera	3595 g	3210 g
Contenido teórico	218 mg/g	----
Contenido analítico	181.82mg/g	----

Perfil de liberación (hrs)	(%)	(%)
1	54.5	89.1
7	100.0	----

Gráfica IV.

Perfil de liberación.

Piloto B: "Microesferas activas de clorhidrato de d-nor-  
pseudoefedrina".Liberación  
(%)

100

50

0

1

7

Tiempo  
(hrs.)



Gráfica V.

Liberación a una hora.

Análisis efectuado durante el proceso de recubrimiento.  
Piloto 4: "Microesferas activas de clorhidrato de d-nor-  
pseudoefedrina".

Liberación  
(%)

100

50

0.5

Tiempo  
(hrs.)

Aplicación 23

Aplicación 38 a 56

Aplicación 75

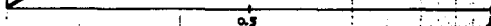


TABLA III

"Microesferas activas de clorhidrato de fenproporex".

Fase I	Piloto 5	Piloto 6
Aplicaciones	40	38
Solución adherente	311 ml	1554 ml
Polvo activo	317 g	1050 g
Peso de la microesfera	965 g	2945 g
Contenido teórico	237.2 mg/g	271.6 mg/g
Contenido analítico	237.2 mg/g	244.4 mg/g

Fase II		
Aplicaciones	95	47
Solución recubriente	2602 ml	2143 ml
Talco	1307 g	1692 g
Peso de la microesfera	1950 g	3765 g
Contenido teórico	117.4 mg/g	144.30 mg/g
Contenido analítico	92.2 mg/g	157.29 mg/g

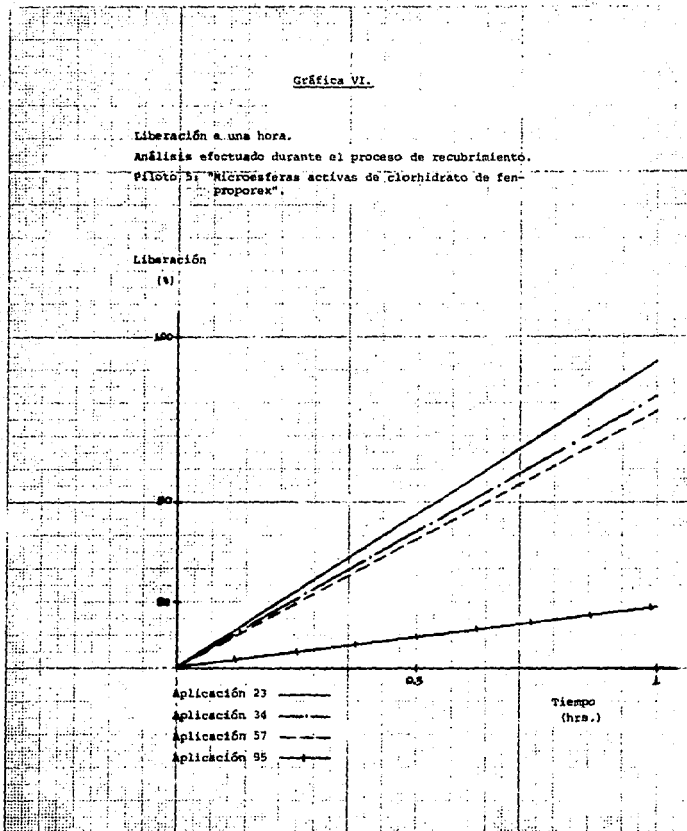
Perfil de liberación (hrs)	(%)	(%)
1	17.4	35.5
2	----	45.5
3.5	56.2	54.4
5	----	62.7
7	75.7	82.8

Gráfica VI.

Liberación a una hora.

Análisis efectuado durante el proceso de recubrimiento.

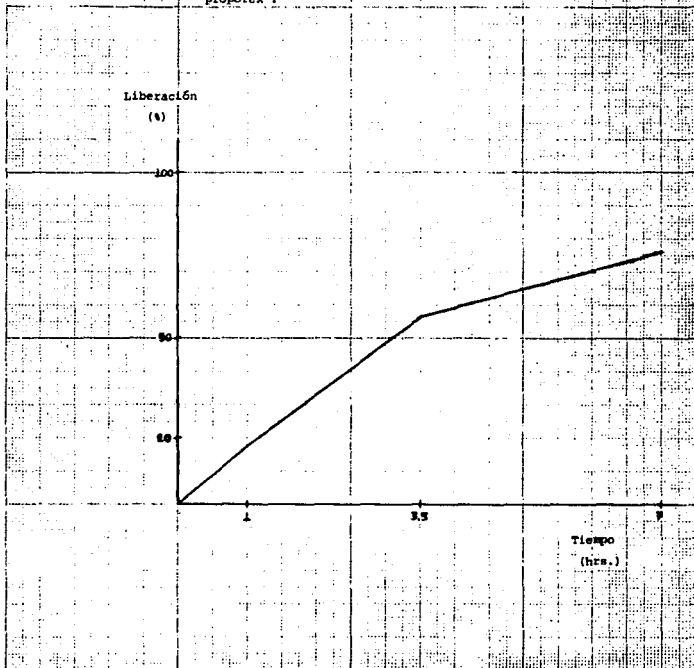
Píldora: "Microesferas activas de Clorhidrato de fenproporex".



Gráfica VII.

Perfil de liberación.

Piloto 5: "Microesferas activas de clorhidrato de fenproporex".



Gráfica VIII.

Perfil de liberación.

Piloto 6: "Microesferas activas de clorhidrato de fenproporex".

Liberación  
(%)

100

70

50

30

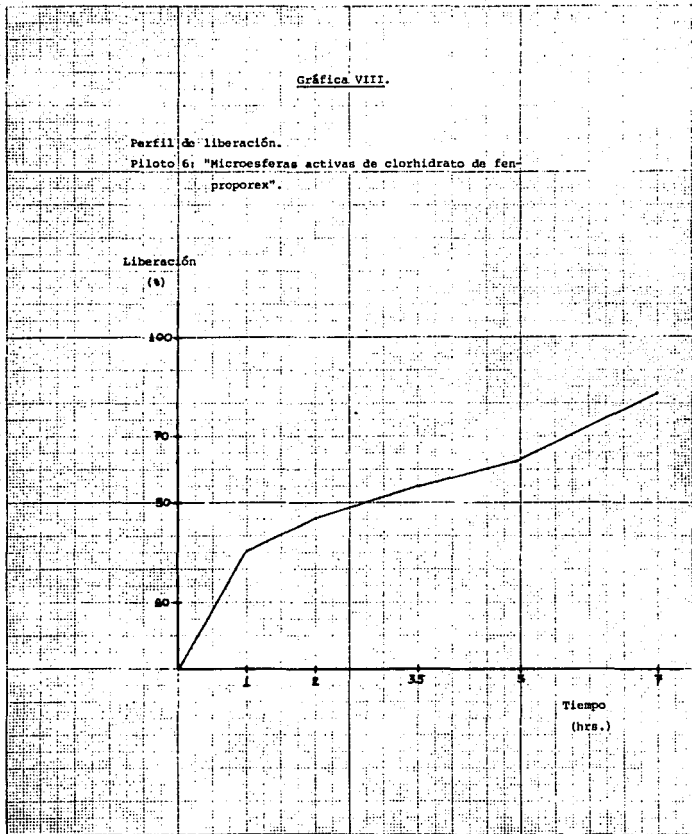
1

2

3.5

5

7

Tiempo  
(hrs.)

## DISCUSION

Microesferas activas de indometacina.

El Eudragit S fué empleado como agente adherente en una solución al 12.5%, y se obtuvieron excelentes resultados, ya que se logró impregnar el total del polvo activo en las microesferas, sin presentar problemas de aglomeración. La membrana dializante también fué formada empleando el Eudragit S, y de acuerdo a los resultados analíticos de liberación, se observa que no existe cesión retardada del activo (tabla I, gráfica I) ya que los porcentajes de liberación a 1 y 3.5 horas son casi los mismos. Esto es debido, a las características del Eudragit S de solubilizarse en un pH alcalino, por lo que el fármaco es liberado en su totalidad antes de la 7a. hora.

De acuerdo a estos resultados, y a las características de solubilidad del activo, se propuso la aplicación de una solución al 15% de polivinilpirrolidona como agente de adhesión, y una solución de Eudragit RS al 5% como agente de recubrimiento.

Usando una solución de polivinilpirrolidona al 15% como agente adherente, se pudo impregnar únicamente el 53.25% del polvo activo total, debido a que la solución resultó de difícil manejo por su pegajosidad, lo que ocasionó una gran aglomeración y deformación de la microesfera. Sin embargo, el contenido de fármaco, por gramo de microesfera fué adecuado, (tabla I), lo que permitió continuar con la siguiente fase. Con una solución de Eudragit RS al 5% como agente de recubrimiento y con los resulta

dos analíticos obtenidos de liberación, se observa que existe una cesión retardada del fármaco (tabla I); sin embargo el perfil de liberación obtenido en el piloto 2-A (gráfica II) indica que la cesión del fármaco es un poco "cerrada". Buscando "abrir" un poco más los porcentajes de liberación, se recubrió el piloto 2-B - empleando menor cantidad de solución recubriente, y los resultados analíticos muestran que se logró ampliar los porcentajes de liberación (gráfica III).

Microesferas activas de clorhidrato de d-norpseudoefedrina.

Empleando una solución de Eudragit S al 12.5% como agente adherente, se logró impregnar el 88.7% del total de polvo activo, y aplicando como agente recubriente también una solución de Eudragit S al 12.5%, se obtuvieron resultados analíticos que mostraron que el 54.5% del activo es liberado a la primera hora, y en la séptima hora la totalidad del fármaco ya ha sido liberado (tabla II, gráfica IV). Sin embargo, la liberación del fármaco por el mecanismo de difusión por diálisis no se llevó a cabo, -- porque la membrana dializante se desintegró y el fármaco se liberó antes de la séptima hora, ya que el Eudragit S se solubiliza en un pH ligeramente alcalino.

Usando nuevamente la solución de Eudragit S al 12.5% como agente adherente, y como agente de recubrimiento, una solución de Eudragit RS al 8%, se decidió fabricar un nuevo lote piloto. En esta ocasión se logró impregnar la totalidad del polvo activo y el recubrimiento se hizo en forma fraccionada, efectuando análisis intermedios durante el proceso, (tabla II, gráfica V). En el

primer análisis (aplicación 23), se comprobó que la microesfera liberaba casi la totalidad del fármaco durante la primera hora, por lo que se continuó con el proceso de recubrimiento. En el segundo análisis (aplicación 38), la liberación del fármaco a una hora es semejante al anterior, por lo que se continuó con el recubrimiento. En el tercer análisis, (aplicación 56), la liberación del fármaco fué casi del 90%, por lo que se propuso finalizar el proceso hasta la aplicación 75, en donde el resultado de liberación a una hora permaneció igual.

Los resultados demostraron que el Eudragit S es un buen agente adherente, pero que no formó una estructura de soporte lo suficientemente fuerte como para retener al fármaco, y esto aunado a sus características de solubilidad, facilitó la expulsión del fármaco.

#### Microesferas activas de clorhidrato de fenproporex.

Primeramente se decidió experimentar con la membrana diazilizante, por lo que se utilizó una solución de goma-laca al 30% como agente adherente. Con esta solución se pudo impregnar el 88% del total de polvo activo. El proceso de recubrimiento se hizo con una solución de Eudragit RS al 5% durante el 60% del proceso, en el restante 40% se aplicó una solución al 3% de Eudragit RS. Los resultados analíticos (tabla III, gráficas VI y VII) muestran que existe una cesión retardada del activo. Se propuso la fabricación de un lote piloto en cuyos procesos de inpregnación y recubrimiento se usaran soluciones de Eudragit RS.



Con la ayuda de una solución de Eudragit RS al 3%, se obtuvieron buenos resultados en el proceso de adhesión, ya que se logró la impregnación del 100% del activo, y para el proceso de recubrimiento una solución de Eudragit RS al 8%. Los resultados analíticos (tabla III, gráfica VIII) indican que existe la ce- si- ón retardada del fármaco.

Con este principio activo se pudo observar que para el -- proceso de recubrimiento la cantidad de Eudragit RS en laca seca fué la misma en los dos lotes piloto fabricados. Por otro lado también se pudo constatar que una solución de Eudragit RS al 3% forma una estructura de soporte adecuada para el clorhidrato de fenproporex.

La evidencia física de la difusión por diálisis en las mi croesferas activas de indometacina y de clorhidrato de fenproporex, fué la recuperación de las microesferas totalmente huecas, -- es decir, sólo la membrana dializante formada por el Eudragit -- RS, después de 7 horas sometidas al proceso de liberación; lo -- cual no se pudo observar con el Eudragit S, cuando se utilizó co mo membrana dializante, ya que se solubiliza antes de 7 horas.

## RESUMEN

En el proceso de fabricación de microesferas activas con cesión retardada del principio activo, se han venido usando soluciones de goma-laca para darle las características de liberación. A este proceso se le han detectado desventajas que obligan a una modificación del mismo. Para sustituir las soluciones de goma-laca se propone el uso de soluciones de polímeros - del ácido metacrílico en las fases de adhesión y recubrimiento. Los principios activos escogidos para este estudio fueron: indometacina, clorhidrato de d-norpseudoefedrina y clorhidrato de fenproporex. Para la fase de adhesión se seleccionaron las siguientes sustancias: Eudragit S, Eudragit RS y PVP. Y para la fase de recubrimiento: Eudragit S y Eudragit RS.

Los resultados obtenidos permitieron sugerir una formulación para la fabricación de microesferas con cesión retardada - por el mecanismo de difusión por diálisis para el clorhidrato de fenproporex y para la indometacina. Para el clorhidrato de d-norpseudoefedrina, la formulación no pudo ser propuesta.

## CONCLUSIONES

El empleo de los metacrilatos como agentes de adhesión y - como formadores de la membrana dializante, permite la fabricación de microesferas con cesión retardada del fármaco por medio del mecanismo de difusión por diálisis. En el presente trabajo se propuso la formulación para la fabricación de microesferas de indometacina y de clorhidrato de fenproporex.

### Indometacina, formulación por dosis:

Componentes	Cantidad (mg)
Microesfera neutra blanca (25-30)	196.707
Indometacina	63.150
Talco	30.738
Cabosil	0.125
Polivinilpirrolidona	7.500
Alcohol etílico	37.500
Eudragit RS (laca seca)	2.620
Alcohol isopropílico	30.052
Acetona	19.976
Dibutilftalato	0.262

### Clorhidrato de fenproporex, formulación por dosis:

Componentes	Cantidad (mg)
Microesfera neutra blanca (25-30)	58.799
Clorhidrato de fenproporex	23.520
Talco	57.760
Eudragit RS (laca seca)	7.417

Isopropanol	74.959
Acetona	50.303
Dibutilftalato	0.631

Para las microesferas de clorhidrato de d-norpseudoefe--  
drina no se pudo proponer una formulación debido a que no se lo-  
gro establecer la cesión retardada. Se sugiere se hagan más --  
pruebas usando una solución de Eudragit RS al 8% para la fase --  
de adhesión, y una solución de Eudragit RS al 12.5% para la fase  
de recubrimiento.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Ahson, S.S., and Blang, S.H., A study of tablet coating --- using polyvinylpyrrolidone and acylated monoglyceride. -- Drug Stand. 26:29 (1958).
2. Asker, A.F., and Becker, C.H., Some spray-dried formula--- tions of sulfaethylthiadiazole for prolonged-release medica-  
tion. J. Pharm. Sci., 55:90 (1966).
3. Bercher, P.R., Bevans, D.W., Gormley, J.D., Hubbord, R.E., - Sullivan, D.D., Stevenson, C.R., Thomas, J.B., Sinusule: -- Timed release therapy in allergic rhinitis, with human in - vivo release rates and clinical statistics. Curr. Ther. Re- search, 9:379 (1967).
4. Borodkin, S. and Tucker., Linear release from laminated hi-- droxipropil cellulose-polyvinyl acetate films. J. Pharm. Sci. 64:1289 (1975).
5. Colbert, J.C., Controlled action drugs forms. Chemical Tech- nology Review. No. 24, Noyes, Data Corpo., Park Ridge, N.J., (1974)
6. Coletta, V., and Rubin, H., Wurster coated aspirin. I: Film coating techniques. J. Pharm. Sci., 53:953 (1964).
7. Cooper, J., and Pasquale, D., The present status of compre-  
ssion coating. Pharm. J., 181:397 (1958).

8. Danbrow, M., and Friedman, M., Timed release from polymeric films containing drugs and kinetics of drugs release. J. Pharm. Sci., 64:76 (1975).
9. Dreher; Film coating on acrylic resins basis dosage forms - with controlled drug release; Pharma Int. 1/2; 1-3; (1975).
10. Eriksen, S., Sustained Action Dosage Forms. THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY, 1st Ed. (L. Lachman, H.A., Lieberman, and J.L. Kaning, eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, (1970).
11. Eudragit; Info RS; Rohm Pharma (Helm de México), (1988).
12. Eudragit; Info S; Rohm Pharma (Helm de México), (1988).
13. Gagnon, L.P., Dekay, H.G., and Lee, C.D., Coating of granules. Drug Stand., 23:47 (1955).
14. Goodman/Gilman. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA; 5a. edición, Ed. Interamericana. México (1980).
15. Grief, M., and Eisen, H., Prolonged action oral medication Am. Prof. Pharmacist, 25:93 (1959).
16. Hanselmann, B., and Voight, R., Wirkungsverlängerung von Arzneiforen. Pharmazie, 26:57 (1971).
17. Hellman, J., FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA, Volumen 6, editorial C.E.C.S.A., México (1981).

18. Higuchi, T., Mechanism of sustained action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. J. Pharm. Sci., 52:1145 (1963).
19. Johnson, J.C., Tablet Manufacture. Chemical Technology Review No. 30, Noyes Data Corp. Park Ridge, N.J., (1974).
20. Lachman, L., Herbert, A.L., Joseph L. Daning, THE THEORY -- AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY, third edition LEA AND-FEBIGER (1986).
21. Lachman, L., Speiser, P.P., and Sylwestrowiz, H.D., Compressed coated tablets. I: Measurement and factors influence core concentration. J. Pharm. Sci., 52:379 (1963).
22. Lappas, L.C., and Mckeehan, W., Polymeric pharmaceutical -- coating materials. II: In vivo evaluation as enteric coating. J. Pharm. Sci., 56:1257 (1967).
23. Lazarus, J., and Cooper, J., Oral prolonged action medications: Their pharmaceutical control and therapeutic aspect J. Pharma.Pharmacol. 11:257 (1959).
24. Lazarus, J., and Cooper, J., Absorption Testing, and clinical Evaluation of oral Prolonged Action Drugs. J. Pharm. Sci., 50:715 (1961).
25. Lehman; Formulation of Controlled Release Tablets with -- Acrylic resins; Acta Pharm. Fenn. 93 (53-61) (1984).

26. Lehman/Bosler/Dreher; Controlled Drug Release from small - - particles Encapsulated with acrylic resins; Monograph Series Symposium "Polymeric Delivery System"; (11-119) (1976).
27. Lehman/Dreher; Permeable Acrylic Resins Coating for the manufacture of depot preparations of drugs; Drugs Made in Germany Vol. XII 59-71; (1969).
28. Lehman/Dreher; Coating of tablets and small particles with - acrylic resins; Acta Pharm. Fenn. 93 (53-61) (1984).
29. Levy, G., Pharmacokinetic aspects of controlled drug delivery systems, in Temporal Aspects of Therapeutics (J. Urquhart and F.E. Yates, eds.), Vol. 2 of Alza Conference Series, Plenum, New York, pp. 181-207, (1973).
30. Lipowsky, I., Australian Patent 109, 438, Filed November 22 (1938).
31. National Formulary XIV.
32. Powell, D.R., and Banker, G.S., Chemical modifications of - polymeric film systems in the solid state I: Anhydride - acid conversion. J. Pharm. Sci., 58:1335 (1969).
33. Soeldner, J.S., Chang, K.W., Aisenberg, S., and Hiebert, J. M., Progress towards an implantable glucose sensor and artificial beta cell in temporal aspects of therapeutics (J. Urquhart and F.E. Yates, eds.), Vol 2 of Alza Conference Series, Plenum, New York, pp. 181-207; (1973).



26. Lehman/Bosler/Dreher; Controlled Drug Release from small - - particles Encapsulated with acrylic resins; Monograph Series Symposium "Polymeric Delivery System"; (11-119) (1976).
27. Lehman/Dreher; Permeable Acrylic Resins Coating for the manufacture of depot preparations of drugs; Drugs Made in Germany Vol. XII 59-71; (1969).
28. Lehman/Dreher; Coating of tablets and small particles with - acrylic resins; Acta Pharm. Fenn. 93 (53-61) (1984).
29. Levy, G., Pharmacokinetic aspects of controlled drug delivery systems, in Temporal Aspects of Therapeutics (J. Urquhart and F.E. Yates, eds.), Vol. 2 of Alza Conference Series, Plenum, New York, pp. 181-207, (1973).
30. Lipowsky, I., Australian Patent 109, 438, Filed November 22 (1938).
31. National Formulary XIV.
32. Powell, D.R., and Banker, G.S., Chemical modifications of polymeric film systems in the solid state I: Anhydride acid conversion. J. Pharm. Sci., 58:1335 (1969).
33. Soeldner, J.S., Chang, K.W., Aisenberg, S., and Hiebert, J. M., Progress towards an implantable glucose sensor and artificial beta cell in temporal aspects of therapeutics (J. Urquhart and F.E. Yates, eds.), Vol 2 of Alza Conference Series, Plenum, New York, pp. 181-207; (1973).

34. Theeuwes, F., Ashida, K., and Higuchi, T., Programmed difu-  
sional release rates from encapsulated cosolvent system -  
J. Pharm. Sci., 65:648 (1976).
35. Tsevdos, T.J., Press-Coated and multilayer tablets. Drug -  
Cos. Ind., 78:38 (1956).
36. Wagner, J.G., Veldkamp, W., and Lang, S. Enteric coating IV:  
In vivo testing of granules and tablets coated with styrene  
maleic acid copolymer, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed, 49: -  
128 (1960).
37. Williams, A., Sustained release pharmaceuticals. Noyes Deve-  
lopment Corp., Park Ridge, N.J., (1960).
38. Windheiser, J., and Cooper, J., The pharmaceuticals of coa-  
ting tablets by compression. J. Am. Pharm. Assoc., Ed., 45:  
542 (1956).
39. Wurster, D.E., U.S. Patent 2,648,609, August 11 (1953).
40. Wurster, D.E., U.S. Patent 2,799,241, July 16, (1957).
41. Wurster, D.E., Air-suspension technique of coating drug par-  
ticles. A preliminary report, J. Am. Pharm. Assoc., Sci.,  
Ed. 48:451 (1959).
42. Wurster, D.E. Preparation of compressed tablet granula-  
tions by the air-suspension technique. II: J. Am. Pharm. -  
Assoc., Sci. Ed. 49:82 (1960).

## APENDICE

### 8.1 Material, reactivos, equipo y materia prima

#### 8.1.1. Material.

- Morteros de mano
- Matraces de bola de 100 y 250 ml.
- Matraces Erlenmeyer de 100 y 250 ml.
- Matraces aforados de 20 y 100 ml.
- Vasos de precipitado de 100, 250 y 1000 ml.
- Probetas graduadas de 20,50,100 y 250 ml.
- Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 ml.
- Pipetas volumétricas de 1 y 2 ml.
- Buretas de 50 ml.
- Embudos de plástico.
- Soporte universal.
- Pinzas para bureta.
- Papel filtro Wathman 40.
- Cofia, cubreboca, guantes y mascarilla con filtro para solventes.
- Mallas número: 16; 18; 20; 25; 30 y 35.

#### 8.1.2. Reactivos.

- Alcohol etílico J.T. Baker.
- Acido acético J.T. Baker.
- Acetato mercúrico J.T. Baker.
- Acido perclórico 0.1 N Sigma.
- Alcohol isopropílico J.T. Baker.
- Acetona J.T. Baker.

-Cristal violeta J.T. Baker

-Agua destilada.

#### 8.1.3. Equipo.

-Difutest.

-Estufa de secado.

-Balanza analítica.

-Espectrofotómetro.

-Campana de extracción.

-Agitadores magnéticos.

-Potenciómetro.

-Bombo tipo "Stokes"; 38 rpm; 45 cm diámetro; 5 baffles.

-Mezclador en "V".

-Molino coloidal.

-Molino micropulverizador "BAUERMEISTER".

-Báscula ER/VA, capacidad de 5000 g.

-Secador automático.

-Extractor de aire.

#### 8.1.4. Materia prima.

-Principios activos:

. Indometacina.

. Clorhidrato de d-norpseudoefedrina.

. Clorhidrato de fenproporex.

- Núcleos de azúcar:

. Microesfera neutra blanca (25-30).

- Excipientes:

. Talco.

- . Cabosil.
- . Almidón.
- . Dextrina.
- . Jarabe de azúcar.
- . Dibutil ftalato.

-Soluciones de impregnación y recubrimiento:

- . Solución de polivinilpirrolidona al 15%.
- . Solución de goma-laca al 30%.
- . Soluciones de Eudragit S.
- . Soluciones de Eudragit RS.

8.2. Preparación de reactivos.

-Solución de Eudragit S al 12.5%	Cantidad (g)
. Eudragit S 100	130
. Alcohol isopropílico	807.5
. Dibutilftalato	12.5
. Agua destilada	50.0
-Solución de Eudragit RS al 3%	Cantidad (g)
. Eudragit RS	38.4
. Alcohol isopropílico	622.4
. Acetona	41.8
-Solución de Eudragit RS al 5%	Cantidad (g)
. Eudragit RS	52
. Alcohol isopropílico	567
. Acetona	381

-Solución de Eudragit RS al 8%	Cantidad (g)
. Eudragit RS	80
. Alcohol isopropílico	550
. Acetona	370
-Solución de PVP al 15%	Cantidad (g).
. Alcohol etílico	850
. Polivinilpirrolidona	150
-Jarabe de azúcar.	

A un volumen de 22 litros de agua, adicionar 50 kg de azúcar. Por cada 18 litros de jarabe preparado, agregar 2 litros - de alcohol etílico.

-Preparación de jugo gástrico artificial.

Disolver 2 g de NaCl y 7 ml de HCl en suficiente agua, llevar a 1000 ml; ésta solución debe tener un pH aproximado de 1.2.

-Preparación de jugo intestinal artificial.

Disolver 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 250 ml de agua, mezclar y agregar 190 ml de NaOH 0.2N y 400 ml de agua, mezclar y ajustar la solución resultante con NaOH 0.2N a un pH - de  $7.5 \pm 0.1$ , posteriormente aforar a 1000 ml.

### 8.3 Metodología.

#### 8.3.1. Procedimiento para fabricación de microesferas neutras.

Materia prima:

Azúcar refinada (No. de malla 40) 90-100 kg

Dextrina	200 kg
Almidón de maíz	400 kg
Jarabe	c.s.p.

**Procedimiento:**

Colocar la azúcar dentro de un bombo con capacidad para 350 kg, rodar durante 3-4 horas; al cabo de este tiempo, agregar jarabe de azúcar y una mezcla de almidón y dextrina, de la siguiente forma:

Aplicación	Jarabe (ml)	Mezcla (g)
1 a 50	2000	1000

El tiempo entre cada aplicación permite el buen secado de la microesfera. Al cabo de éste proceso, los núcleos esféricos inician su formación. Se les da un mayor volumen con las aplicaciones siguientes:

Aplicación	Jarabe (ml)	Mezcla (g)
51 a 80	3000	1500

Al final de este proceso, el tamaño y peso de los núcleos esféricos (aprox. 330 kg), es tal que se deben dividir en 2 partes para ser trabajados en bombos separados.

Nota: A partir de este momento, se pueden separar núcleos esféricos con un tamaño de malla 20-25; 25-30.

## Bombo "A"

Aplicación	Jarabe (ml)	Mezcla (g)
81 a 175	3000	2000

## Bombo "B"

Aplicación	Jarabe (ml)	Mezcla (g)
81 a 175	3000	2000

Si al término de este proceso, visualmente se cree tener ya núcleos esféricos de malla 20-25; 25-30, separar éstos por - un tamizador automático, el que contiene un juego de mallas -- 16-18; 18-20 y 20-25. Identificar y colocar en cuñetes las mi-- croesferas con tamaño de malla 20-25 y 25-30 quedando listas -- para ser sometidas a un análisis de control de calidad. Tamizar manualmente la microesfera 25-30 para separar de ella el polvo, el cual mediante el procedimiento ya descrito se hace crecer. - Repetir el proceso hasta obtener un total de aproximadamente -- 1000 kg de microesferas, preferentemente con tamaño de malla - 20-25.

### 8.3.2 Procedimiento para mezclas de activos y excipientes.

- Polvo activo de clorhidrato de fenproporex.

Colocar en el mezclador en V de 75 kg de capacidad las siguientes materias primas, previamente pasadas por un tamiz

No. 18:



- . Clorhidrato de fenproporex 48 000 g
- . Talco 15 000 g

Mezclar durante 30 minutos.

- Polvo activo de clorhidrato de d-norpseudoefedrina.

Colocar en el mezclador en V de 74 kg de capacidad las siguientes materias primas, previamente pasadas por un tamiz -

No. 18:

- . Clorhidrato de d-norpseudoefedrina 46 424 g
- . Atropina 336 g
- . Talco 23 212 g

Mezclar durante 30 minutos.

- Polvo activo de indometacina.

Colocar en el mezclador en V de 75 kg de capacidad las siguientes materias primas, previamente pasadas por un tamiz No.

18:

- . Indometacina 48 583 g
- . Talco 11 296 g
- . Cabosil 121 g

Mezclar durante 30 minutos.

-Mezcla dextrina-almidón.

Colocar dentro de un mezclador en V las siguientes materias primas:

- . Almidón de maíz 100 kg
- . Dextrina 50 kg
- . Mezclar durante 30 minutos.

- Procedimiento de molienda para las mezclas de polvo activo:

Hacer pasar el polvo activo por el molino micropulverizador Bauermeister

### 8.3.3 Procedimiento analítico para microesferas -- con cesión retardada del principio activo.

Este método se basa en la cuantificación del principio activo retenido o liberado por las microesferas en condiciones artificiales

Mezclar los volúmenes de los jugos indicados a continuación para obtener cada fluido de extracción ajustando apropiadamente su pH con una proximación de  $\pm 0.1$ .

Jugo gástrico artificial (volúmenes)	Jugo intestinal artificial (volúmenes)	pH requerido en cada fluido
100.0	0.0	1.2
46.0	54.0	2.5
39.0	61.0	4.5
17.5	82.5	7.0
0.0	100.0	7.5

Seleccionar cinco muestras del producto con un peso promedio igual o semejante y colocarlos individualmente en cinco frascos del Difutest, agregar a cada uno 60 ml del fluido de extracción de pH 1.2, previamente calentado a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ , tapar cada ---

frasco, asegurarlo con las pinzas y accionar el aparato a  $40 \pm 2$  rpm, verificando antes, que la temperatura en el Difutest este - en  $37^{\circ}\text{C}$ .

Al cabo de una hora, detener el Difutest, remover los --- frascos y decantar por separado el fluido de extracción de cada frasco, pasándolo individualmente a través de una malla de acero inoxidable No. 40, enjuagar las paredes de cada frasco con 5 ml de agua, reteniendo hasta donde sea posible el residuo 4 frascos y conservar en un recipiente adecuado el residuo de uno para el análisis correspondiente a una hora.

Regresar cuantitativamente cada residuo retenido a cada - uno de los cuatro frascos correspondientes, invirtiendo y lavando cada malla sobre el frasco respectivo con 60 ml del fluido de extracción de pH 2.5, previamente calentado a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ ; taparlos cuatro frascos, asegurarlos y accionar el Difutest nuevamente durante una hora, al cabo de la cual, detener el aparato, remover los frascos y decantar en la forma antes descrita, el fluido de extracción de cada frasco, enjuagar las paredes de cada -- uno con 5 ml de agua, conservar el residuo de uno en un recipiente adecuado, para el análisis correspondiente a dos horas.

En la misma forma descrita, regresar 3 de los residuos a sus frascos originales, empleando, 60 ml del fluido de extrac--- ción de pH 4.5, previamente calentado a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ ; taparlos, -- asegurarlos y accionar nuevamente el Difutest durante 1.5 horas, detener, remover y decantar en la forma descrita, el fluido de - extracción de cada frasco, enjuagar las paredes de cada uno con

5 ml de agua y conservar el residuo de sólo uno de los frascos - en un recipiente adecuado, para el análisis correspondiente a -- 3.5 horas.

En la misma forma antes descrita, regresar 2 de los residuos a sus frascos originales, empleando 60 ml del fluido de extracción de pH 7.0 previamente calentado a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ ; taparlos, asegurarlos y accionar nuevamente el Difutest durante 1.5 horas, detener, remover y decantar en la forma descrita el fluido de extracción de cada frasco, enjuagar las paredes de cada uno con 5 ml de agua y conservar el residuo de uno de ellos, en un reci--- piente adecuado para el análisis correspondiente a 5 horas.

En la forma antes descrita, regresar el residuo restante a su frasco original, empleando 60 ml del fluido de extracción - con pH 7.5 previamente calentado a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ ; taparlo, aseguralo y accionar nuevamente el Difutest durante 2 horas; detener, - remover y decantar en la forma descrita, el fluido de extracción, enjuagar las paredes del frasco con 5 ml de agua y conservar el residuo restante en un recipiente adecuado, para el análisis co- rrespondiente a 7 horas.

Determinación del principio activo liberado.

"Para clorhidrato de fenproporex y clorhidrato de d-nor-- pseudofedrina".

1. Lavar la microesfera que fué sometida a liberación, - con tres porciones de 5 ml de agua destilada.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

2. Moler las microesferas en un mortero.
3. Hacer 4 lavados con ácido acético para arrastrar el -- principio activo y pasar a un matraz erlenmeyer y agregar ácido acético hasta un volumen de 75 ml.
4. Agitar durante 15 minutos. (agitador magnético).
5. Agregar 10 ml de acetato mercurico al 6% y agitar por 10 minutos.
6. Titular con ácido perclórico 0.1 N

LIBERACION:

$$100 - \left( \frac{\text{ml problema} - \text{ml blanco}}{\text{ml referenc.} - \text{ml blanco}} \right) \left( \frac{\text{Peso ref.}}{\text{Peso prob.}} \times 100 \right)$$

CONTENIDO:

$$\frac{\text{ml problema} - \text{ml blanco} \times 19.77 \text{ mg/g}}{\text{Peso problema}}$$

"Para indometacina".

1. Lavar la microesfera que fué sometida a liberación, -- con tres porciones de 5 ml de agua destilada.
2. Moler las microesferas, en un mortero y arrastrar el -- principio activo, con alcohol hacia un matraz aforado de 100 ml.
3. Lavar 4 veces el mortero con porciones de 10 ml de alcohol etílico y adicionar al matraz.

4. Agregar al matraz, alcohol etílico hasta un volumen -- aproximado de 75 ml.
5. Agitar durante 20 minutos (agitador magnético).
6. Aforar con alcohol etílico, filtrar. Del filtrado tomar un ml, pasarlo a un matraz aforado de 100 ml y aforar a 100 ml con alcohol etílico.
7. Una vez aforado, tomar 5 ml y colocarlos en un matraz aforado de 25 ml y aforar con alcohol etílico.
8. Leer en el espectrofotómetro a 208 nm, usando como -- blanco alcohol etílico.

Referencia: Colocar 60 mg de indometacina en un ma---  
traz aforado de 100 ml, adicionar aproxima-  
damente 75 ml de alcohol etílico, agi-  
tar durante 20 minutos, aforar y filtrar.  
Del filtrado tomar 1 ml, pasarlo a un ma-  
traz aforado de 100 ml y aforar con alco-  
hol etílico

• LIBERACION:

$$100 - \left( \left( \frac{\text{Absorb. prob.}}{\text{Absorb. ref.}} \right) \left( \frac{\text{Peso ref.}}{\text{peso prob.}} \right) \left( \frac{\text{factor dilu. pb}}{\text{fac. diluc. ref.}} \right) 100 \right)$$